

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7148518号

(P7148518)

(45)発行日 令和4年10月5日(2022.10.5)

(24)登録日 令和4年9月27日(2022.9.27)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 513/04 (2006.01)

C 0 7 D 513/04 3 7 5

A 6 1 K 31/542 (2006.01)

C 0 7 D 513/04 C S P

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/542

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/28

請求項の数 43 (全145頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-531734(P2019-531734)

(86)(22)出願日 平成29年12月13日(2017.12.13)

(65)公表番号 特表2020-503294(P2020-503294
A)

(43)公表日 令和2年1月30日(2020.1.30)

(86)国際出願番号 PCT/US2017/066180

(87)国際公開番号 WO2018/112084

(87)国際公開日 平成30年6月21日(2018.6.21)

審査請求日 令和2年12月10日(2020.12.10)

(31)優先権主張番号 62/434,719

(32)優先日 平成28年12月15日(2016.12.15)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/570,429

(32)優先日 平成29年10月10日(2017.10.10)

最終頁に続く

(73)特許権者 500049716

アムジェン・インコーポレーテッド

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 1

3 2 0, サウザンド オークス, ワン ア

ムジェン センター ドライブ

(74)代理人 110001173弁理士法人川口国際特許事
務所

(72)発明者 アレン, ジェニファー・アール

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1

3 2 0、ニューベリー・パーク、ピア・

ワニータ・4 4 0 4

(72)発明者 ブルボー, マシュー・ピー

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1

3 6 7、ウッドランド・ヒルズ、エトナ

・ストリート・2 3 5 1 0

最終頁に続く

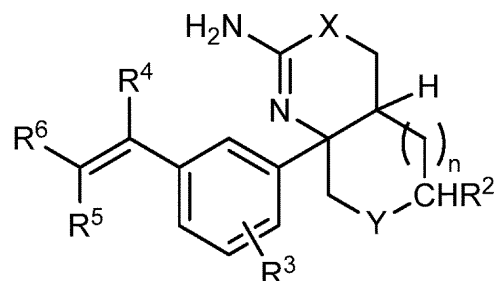
(54)【発明の名称】 β-セクレターゼ阻害剤としての二環式チアジンおよびオキサジン誘導体ならびに使用方
法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I

【化1】



I

(式中、

X は、S または O であり；

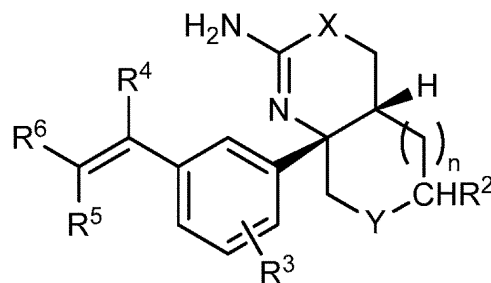
Y は、O または N R¹ であり；R¹ は、-C(O)C_{1~6}アルキル、-C(O)OC_{1~6}アルキルまたは6員窒素含有
ヘテロアリールであり、-C(O)C_{1~6}アルキルおよび-C(O)OC_{1~6}アルキルのC_{1~6}アルキルは、

1～3個のフルオロ置換基で任意選択的に置換され、
 前記ヘテロアリールは、ハロゲン、C₁～6アルキルまたはC₁～6アルコキシから独立に
 選択される1～3個の置換基で任意選択的に置換され；
 R²は、HまたはC₁～6アルキルであり、前記C₁～6アルキルは、1～3個のフルオロ
 置換基で任意選択的に置換され；
 R³は、ハロゲンであり；
 R⁴は、HまたはFであり；
 R⁵およびR⁶の1つは、FまたはHであり、かつR⁵およびR⁶の他方は、6員窒素含有
 ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは、ハロゲン、-CN、C₁～6アルキル、C
 1～6アルコキシ、2-プロピニルオキシ、2-ブチニルオキシ、3-ブチン-2-イルオ
 キシまたは（3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル）メトキシから独立
 に選択される1～3個の置換基で任意選択的に置換され、
 前記C₁～6アルキルまたはC₁～6アルコキシは、Fまたはメトキシから独立に選択され
 る1～4個の置換基で任意選択的に置換され；および
 nは、0または1である）
 の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容さ
 れる塩。

【請求項2】

式Iの前記化合物は、式II

【化2】



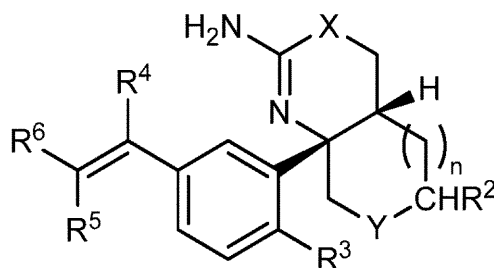
II

の化合物である、請求項1に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もし
 くは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項3】

式Iの前記化合物は、式III

【化3】



III

の化合物である、請求項1に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もし
 くは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項4】

式Iの前記化合物は、式III'

10

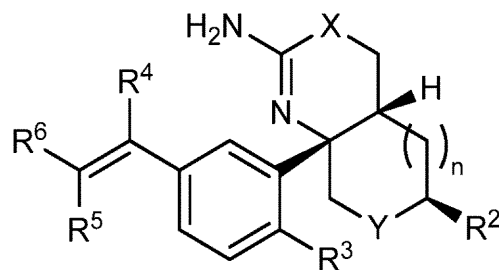
20

30

40

50

【化 4】



III'

10

の化合物である、請求項 1 に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

n は、0 である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

n は、1 である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

X は、O である、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

20

【請求項 8】

X は、S である、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

Y は、O である、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

Y は、NR¹ である、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

30

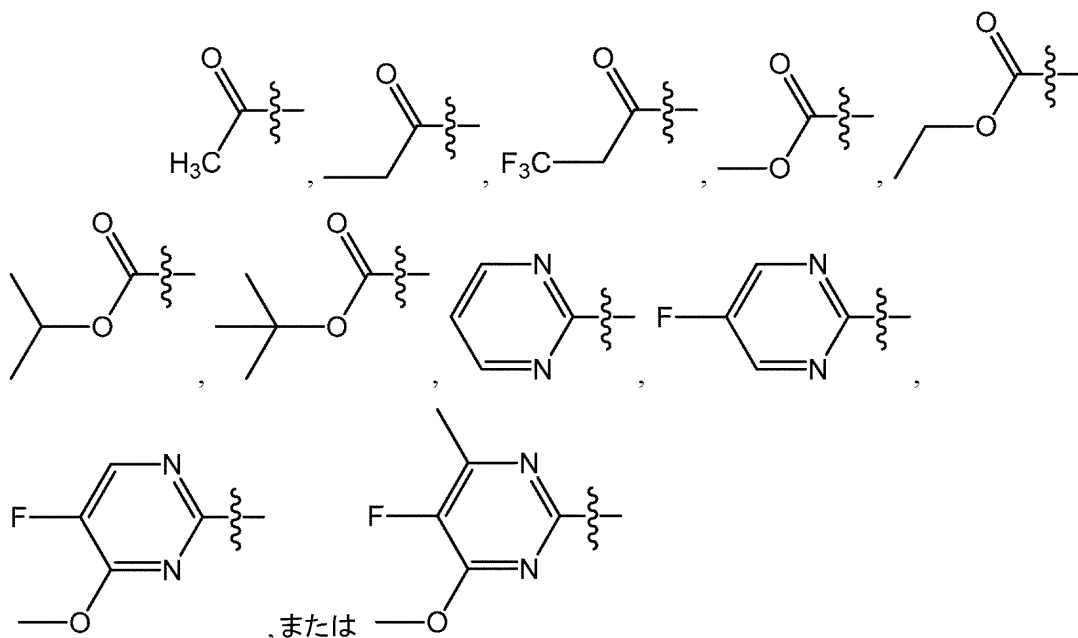
【請求項 11】

R¹ は、

40

50

【化 5】



10

である、請求項 1～8 または 10 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

20

【請求項 1 2】

R^1 は、6 員窒素含有ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_1 \sim 6$ アルコキシから独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択的に置換される、請求項 1～8 または 10 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 1 3】

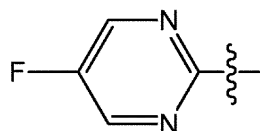
R^1 は、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_1 \sim 6$ アルコキシから独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択的に置換されたピリジニルである、請求項 1～8、10 または 12 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

30

【請求項 1 4】

R^1 は、

【化 6】



40

である、請求項 1～8 または 10～13 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 1 5】

R^2 は、H、メチル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチルまたはトリフルオロメチルである、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 1 6】

R^2 は、トリフルオロメチルである、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 1 7】

50

R³は、Fである、請求項1～16のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項18】

R⁵およびR⁶は、FまたはHであり、かつR⁵およびR⁶の他方は、ピリジルまたはピラジニルであり、前記ピリジルまたはピラジニルは、ハロゲン、-CN、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、2-プロピニルオキシ、2-ブチニルオキシ、3-ブチン-2-イルオキシまたは(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メトキシから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択的に置換され、

前記C₁～6アルキルまたはC₁～6アルコキシは、Fまたはメトキシから独立に選択される1～4個の置換基で任意選択的に置換される、請求項1～17のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

10

【請求項19】

R⁵およびR⁶は、FまたはHであり、かつR⁵およびR⁶の他方は、ピリジルまたはピラジニルであり、前記ピリジルまたはピラジニルは、-CN、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、2-プロピニルオキシ、2-ブチニルオキシ、3-ブチン-2-イルオキシまたは(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メトキシから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択的に置換され、

前記C₁～6アルキルまたはC₁～6アルコキシは、Fまたはメトキシから独立に選択される1～4個の置換基で任意選択的に置換される、請求項1～17のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

20

【請求項20】

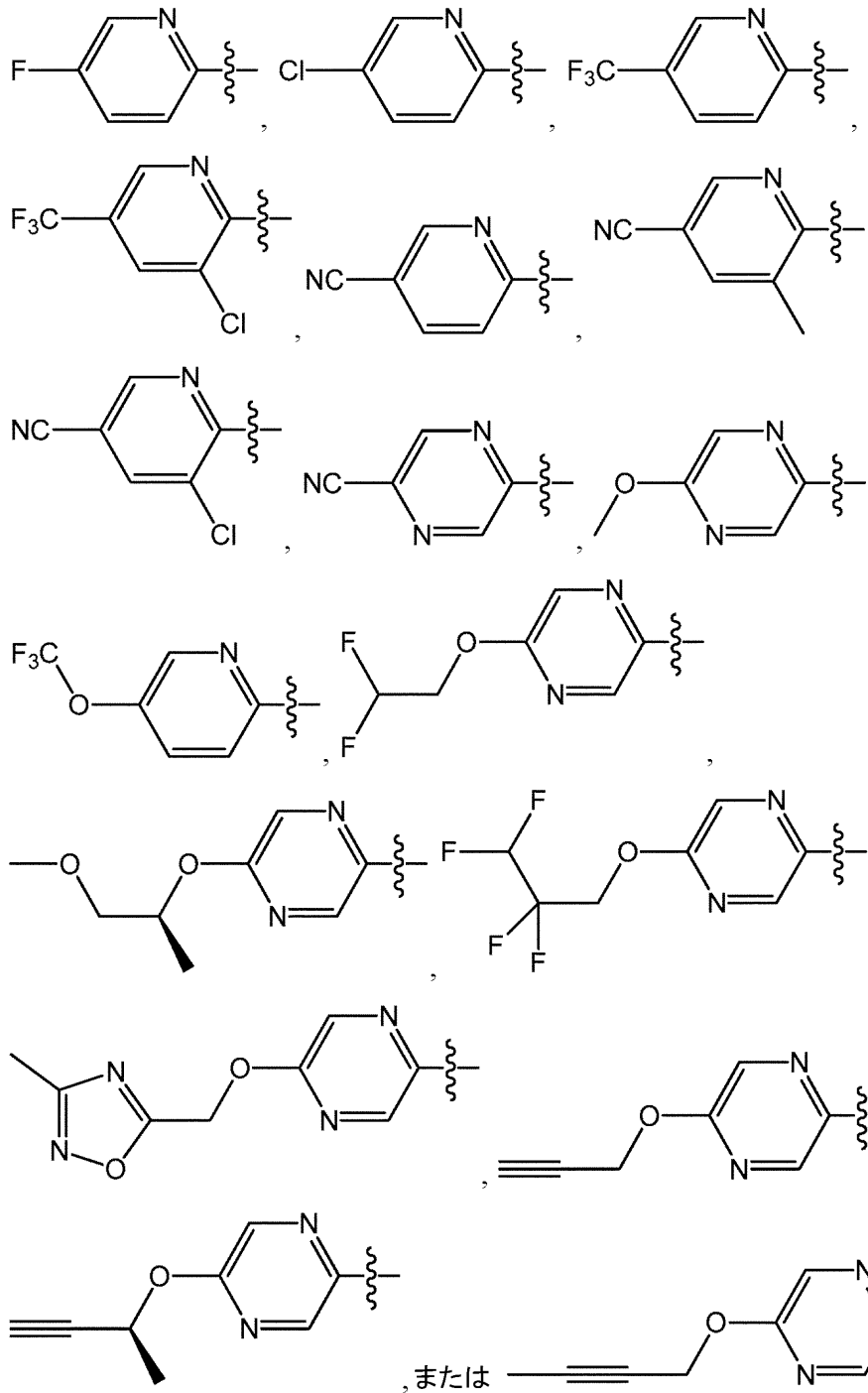
R⁶およびR⁵の1つは、

30

40

50

【化 7】



である、請求項 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 21】

R⁶ および R⁵ の 1 つは、

10

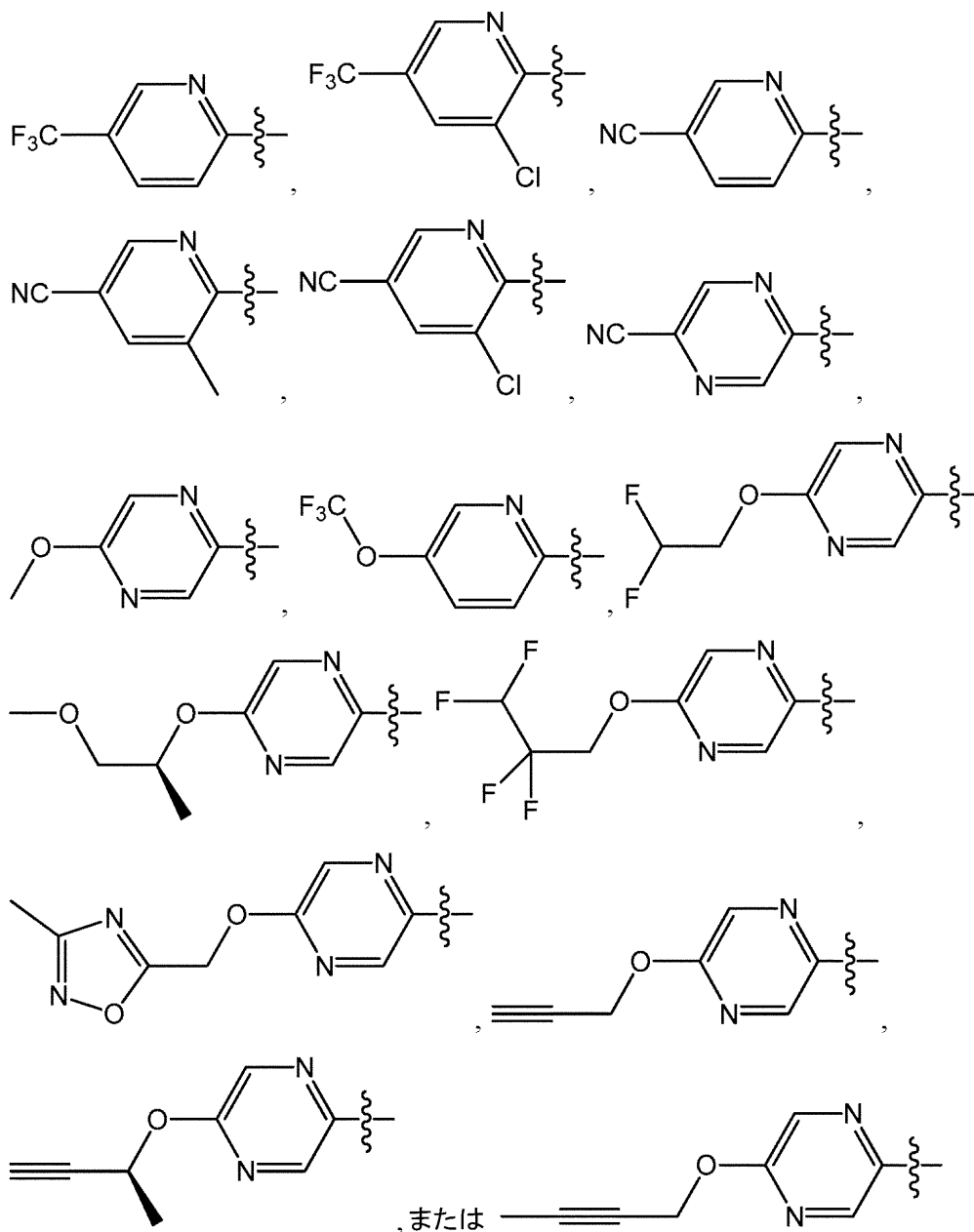
20

30

40

50

【化 8】



である、請求項 1 ～ 19 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 22】

R⁴ は、H であり；および

R⁵ は、H である、請求項 1 ～ 21 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 23】

R⁴ は、H であり；および

R⁶ は、H である、請求項 1 ～ 21 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 24】

R⁴ は、F であり；および

R⁵ は、H である、請求項 1 ～ 21 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 25】

R⁴は、Fであり；および

R⁶は、Hである、請求項 1～21 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 26】

R⁴は、Hであり；および

R⁵は、Fである、請求項 1～21 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 27】

R⁴は、Hであり；および

R⁶は、Fである、請求項 1～21 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 28】

(4 a S, 7 a R) - 7 a - (5 - ((Z) - 2 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 4, 4 a, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 2 - アミン；

(4 a R, 7 a S) - 7 a - (5 - ((Z) - 2 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 4, 4 a, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 2 - アミン；

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 a R, 7 a S) - 2 - アミノ - 6 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 4, 4 a, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 7 a - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル；

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 a S, 7 a R) - 2 - アミノ - 6 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 4, 4 a, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 7 a - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル；

(4 a R, 7 a R) - 7 a - (5 - ((Z) - 2 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 2 - アミン；

(4 a S, 7 a S) - 7 a - (5 - ((Z) - 2 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 2 - アミン；

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 a R, 7 a R) - 2 - アミノ - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 7 a - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル；

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 a S, 7 a S) - 2 - アミノ - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 7 a - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル；

(4 a R, 7 a S) - 7 a - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - メトキシピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 6 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 4, 4 a, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 2 - アミン；

(4 a R, 7 a S) - 7 a - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (プロパー - 2 - イン - 1 - イルオキシ) ピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 6 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 4, 4 a, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 2 - アミン；

(4 a R, 7 a S) - 7 a - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 -

10

20

30

40

50

((3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) メトキシ) ピラジン-2-イル) ビニル) フェニル) -6- (5-フルオロピリミジン-2-イル) -4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-2-アミン; 5- ((Z) -2- (3- ((4aR, 7aS) -2-アミノ-6- (5-フルオロピリミジン-2-イル) -4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-7a-イル) -4-フルオロフェニル) -1-フルオロビニル) ピラジン-2-カルボニトリル;

(4aR, 7aS) -7a- (2-フルオロ-5- ((Z) -2-フルオロ-2- (5- (2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ) ピラジン-2-イル) ビニル) フェニル) -6- (5-フルオロピリミジン-2-イル) -4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-2-アミン;

10

(4aR, 7aS) -7a- (5- ((Z) -2- (5- (2, 2-ジフルオロエトキシ) ピラジン-2-イル) -2-フルオロビニル) -2-フルオロフェニル) -6- (5-フルオロピリミジン-2-イル) -4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-2-アミン;

(4aR, 7aS) -7a- (2-フルオロ-5- ((Z) -2-フルオロ-2- (5- ((S) -1-メトキシプロパン-2-イル) オキシ) ピラジン-2-イル) ビニル) フェニル) -6- (5-フルオロピリミジン-2-イル) -4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-2-アミン;

20

(4aR, 7aS) -7a- (5- ((Z) -2- (5- ((S) -ブター-3-イン-2-イルオキシ) ピラジン-2-イル) -2-フルオロビニル) -2-フルオロフェニル) -6- (5-フルオロピリミジン-2-イル) -4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-2-アミン;

2-アミノ-7a- (2-フルオロ-5- ((Z) -2-フルオロ-2- (5- (プロパー-2-イン-1-イルオキシ) ピラジン-2-イル) ビニル) フェニル) -4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-6 (4H) -カルボン酸 (4aR, 7aS) -tert-ブチル;

(4aR, 7aS) -7a- (5- ((Z) -2- (5- (ブター-2-イン-1-イルオキシ) ピラジン-2-イル) -2-フルオロビニル) -2-フルオロフェニル) -6- (5-フルオロピリミジン-2-イル) -4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-2-アミン;

30

1- ((4aR, 7aS) -2-アミノ-7a- (2-フルオロ-5- ((Z) -2-フルオロ-2- (5- (プロパー-2-イン-1-イルオキシ) ピラジン-2-イル) ビニル) フェニル) -4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-6 (4H) -イル) エタノン;

1- ((4aR, 7aS) -2-アミノ-7a- (2-フルオロ-5- ((Z) -2-フルオロ-2- (5- (プロパー-2-イン-1-イルオキシ) ピラジン-2-イル) ビニル) フェニル) -4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-6 (4H) -イル) -3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-オン;

40

(4aR, 7aS) -7a- (2-フルオロ-5- ((Z) -2-フルオロ-2- (5- (プロパー-2-イン-1-イルオキシ) ピラジン-2-イル) ビニル) フェニル) -6- (ピリミジン-2-イル) -4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-2-アミン;

2-アミノ-7a- (2-フルオロ-5- ((Z) -2-フルオロ-2- (5- (プロパー-2-イン-1-イルオキシ) ピラジン-2-イル) ビニル) フェニル) -4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-6 (4H) -カルボン酸 (4aR, 7aS) -メチル;

1- ((4aR, 7aS) -2-アミノ-7a- (2-フルオロ-5- ((Z) -2-フルオロ-2- (5- (プロパー-2-イン-1-イルオキシ) ピラジン-2-イル) ビニル) フェニル) -4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チア

50

ジン-6 (4H)-イル)-プロパン-1-オン;

2-アミノ-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)ピラジン-2-イル)ビニル)フェニル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-6(4H)-カルボン酸(4aR, 7aS)-エチル;

2-アミノ-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)ピラジン-2-イル)ビニル)フェニル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-6(4H)-カルボン酸(4aR, 7aS)-イソプロピル;

6-((Z)-2-(3-((4aR, 5R, 7aR)-2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-7a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ニコチノニトリル;

6-((Z)-2-(3-((4aS, 5S, 7aS)-2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-7a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ニコチノニトリル;

(4aS, 5S, 7aS)-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)ピラジン-2-イル)ビニル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-アミン;

5-((Z)-2-(3-((4aS, 5S, 7aS)-2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-7a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ピラジン-2-カルボニトリル;

(4aS, 5S, 7aS)-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)ビニル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-アミン;

6-((Z)-2-(3-((4aR, 7aS)-2-アミノ-6-(5-フルオロ-4-メトキシ-6-メチルピリミジン-2-イル)-4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-7a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ニコチノニトリル;

6-((Z)-2-(3-((4aS, 5S, 7aS)-2-アミノ-5-(フルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-7a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ニコチノニトリル;

(4aS, 5S, 7aS)-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-フルオロピリジン-2-イル)ビニル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-アミン;

6-((Z)-2-(3-((4aR, 5R, 7aR)-2-アミノ-5-(フルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-7a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ニコチノニトリル;

6-((Z)-2-(3-((4aR, 7aS)-2-アミノ-6-(5-フルオロ-4-メトキシピリミジン-2-イル)-4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-7a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ニコチノニトリル;

6-((Z)-2-(3-((4aR, 7aS)-2-アミノ-6-(ピリミジン-2-イル)-4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-7a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ニコチノニトリル

10

20

30

40

50

ル；

(4 a S, 5 S, 7 a S) - 7 a - (2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-メトキシピラジン-2-イル)ビニル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4 a, 5, 7, 7 a-テトラヒドロ-4 H-フロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-2-アミン；

(4 a S, 5 S, 7 a S) - 7 a - (5-((Z)-2-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロビニル)-2-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4 a, 5, 7, 7 a-テトラヒドロ-4 H-フロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-2-アミン；

6-((Z)-2-(3-((4 a S, 5 S, 7 a S)-2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-4 a, 5, 7, 7 a-テトラヒドロ-4 H-フロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-7 a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)-5-メチルニコチノニトリル；

10

(4 a S, 5 S, 7 a S) - 7 a - (2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ビニル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4 a, 5, 7, 7 a-テトラヒドロ-4 H-フロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-2-アミン；

6-((Z)-2-(3-((4 a S, 5 S, 7 a S)-2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-4 a, 5, 7, 7 a-テトラヒドロ-4 H-フロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-7 a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)-5-クロロニコチノニトリル；

20

6-((Z)-2-(3-((4 a R, 5 S, 7 a S)-2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-4 a, 5, 7, 7 a-テトラヒドロ-4 H-フロ [3, 4-d] [1, 3] オキサジン-7 a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ニコチノニトリル；

6-((Z)-2-(3-((4 a S, 5 R, 7 a R)-2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-4 a, 5, 7, 7 a-テトラヒドロ-4 H-フロ [3, 4-d] [1, 3] オキサジン-7 a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ニコチノニトリル；

6-((Z)-2-(3-((4 a S, 5 S, 7 a S)-2-アミノ-5-(ジフルオロメチル)-4 a, 5, 7, 7 a-テトラヒドロ-4 H-フロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-7 a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ニコチノニトリル；

30

6-((Z)-2-(3-((4 a R, 5 R, 7 a R)-2-アミノ-5-(ジフルオロメチル)-4 a, 5-ジヒドロ-4 H-フロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-7 a (7 H)-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ニコチノニトリル；または

(4 a S, 5 S, 7 a S) - 5-(ジフルオロメチル)-7 a - (2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ビニル)フェニル)-4 a, 5, 7, 7 a-テトラヒドロ-4 H-フロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-2-アミン

40

から選択される、請求項 1 に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 29】

6-((Z)-2-(3-((4 a R, 7 a S)-2-アミノ-6-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4, 4 a, 5, 6, 7, 7 a-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-7 a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ニコチノニトリル；

6-((Z)-2-(3-((4 a S, 7 a R)-2-アミノ-6-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4, 4 a, 5, 6, 7, 7 a-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d]

50

[1, 3] チアジン-7a-イル) - 4-フルオロフェニル) - 1-フルオロビニル) ニコチノニトリル;

6-((Z)-2-(3-((4aR, 7aR)-2-アミノ-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3] チアジン-7a-イル) - 4-フルオロフェニル) - 1-フルオロビニル) ニコチノニトリル;

6-((Z)-2-(3-((4aS, 7aS)-2-アミノ-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3] チアジン-7a-イル) - 4-フルオロフェニル) - 1-フルオロビニル) ニコチノニトリル;

(4aR, 7aS)-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-メトキシピラジン-2-イル) ビニル) フェニル) - 6-(5-フルオロピリミジン-2-イル) - 4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3] チアジン-2-アミン;

10

(4aR, 7aS)-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-(プロパー-2-イン-1-イルオキシ) ピラジン-2-イル) ビニル) フェニル) - 6-(5-フルオロピリミジン-2-イル) - 4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3] チアジン-2-アミン;

(4aR, 7aS)-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-((3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) メトキシ) ピラジン-2-イル) ビニル) フェニル) - 6-(5-フルオロピリミジン-2-イル) - 4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3] チアジン-2-アミン;

20

5-((Z)-2-(3-((4aR, 7aS)-2-アミノ-6-(5-フルオロピリミジン-2-イル) - 4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3] チアジン-7a-イル) - 4-フルオロフェニル) - 1-フルオロビニル) ピラジン-2-カルボニトリル;

(4aR, 7aS)-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロボキシ) ピラジン-2-イル) ビニル) フェニル) - 6-(5-フルオロピリミジン-2-イル) - 4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3] チアジン-2-アミン;

(4aR, 7aS)-7a-(5-((Z)-2-(5-(2, 2-ジフルオロエトキシ) ピラジン-2-イル) - 2-フルオロビニル) - 2-フルオロフェニル) - 6-(5-フルオロピリミジン-2-イル) - 4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3] チアジン-2-アミン;

30

(4aR, 7aS)-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル) オキシ) ピラジン-2-イル) ビニル) フェニル) - 6-(5-フルオロピリミジン-2-イル) - 4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3] チアジン-2-アミン;

(4aR, 7aS)-7a-(5-((Z)-2-(5-((S)-ブター-3-イン-2-イルオキシ) ピラジン-2-イル) - 2-フルオロビニル) - 2-フルオロフェニル) - 6-(5-フルオロピリミジン-2-イル) - 4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3] チアジン-2-アミン;

40

2-アミノ-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-(プロパー-2-イン-1-イルオキシ) ピラジン-2-イル) ビニル) フェニル) - 4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3] チアジン-6(4H)-カルボン酸(4aR, 7aS)-tert-ブチル;

(4aR, 7aS)-7a-(5-((Z)-2-(5-(ブター-2-イン-1-イルオキシ) ピラジン-2-イル) - 2-フルオロビニル) - 2-フルオロフェニル) - 6-(5-フルオロピリミジン-2-イル) - 4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3] チアジン-2-アミン;

1-((4aR, 7aS)-2-アミノ-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-(プロパー-2-イン-1-イルオキシ) ピラジン-2-イル) ビニル

50

) フェニル) - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロピロロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 6 (4 H) - イル) エタノン;

1 - ((4 a R, 7 a S) - 2 - アミノ - 7 a - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) ピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロピロロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 6 (4 H) - イル) - 3, 3, 3 - トリフルオロプロパン - 1 - オン;

(4 a R, 7 a S) - 7 a - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) ピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 6 - (ピリミジン - 2 - イル) - 4, 4 a, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 2 - アミン;

2 - アミノ - 7 a - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) ピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロピロロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 6 (4 H) - カルボン酸 (4 a R, 7 a S) - メチル;

1 - ((4 a R, 7 a S) - 2 - アミノ - 7 a - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) ピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロピロロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 6 (4 H) - イル) - プロパン - 1 - オン;

2 - アミノ - 7 a - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) ピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロピロロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 6 (4 H) - カルボン酸 (4 a R, 7 a S) - エチル;

2 - アミノ - 7 a - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) ピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロピロロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 6 (4 H) - カルボン酸 (4 a R, 7 a S) - イソプロピル;

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 a R, 5 R, 7 a R) - 2 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 7 a - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル;

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 a S, 5 S, 7 a S) - 2 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 7 a - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル;

(4 a S, 5 S, 7 a S) - 7 a - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) ピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 2 - アミン;

5 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 a S, 5 S, 7 a S) - 2 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 7 a - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ピラジン - 2 - カルボニトリル;

(4 a S, 5 S, 7 a S) - 7 a - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (トリフルオロメトキシ) ピリジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 2 - アミン;

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 a R, 7 a S) - 2 - アミノ - 6 - (5 - フルオロ - 4 - メトキシ - 6 - メチルピリミジン - 2 - イル) - 4, 4 a, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 7 a - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル;

10

20

30

40

50

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 a S, 5 S, 7 a S) - 2 - アミノ - 5 - (フルオロメチル) - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 7 a - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル ;
 (4 a S, 5 S, 7 a S) - 7 a - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 2 - アミン ;

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 a R, 5 R, 7 a R) - 2 - アミノ - 5 - (フルオロメチル) - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 7 a - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル ;

10

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 a R, 7 a S) - 2 - アミノ - 6 - (5 - フルオロ - 4 - メトキシピリミジン - 2 - イル) - 4, 4 a, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 7 a - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル ;

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 a R, 7 a S) - 2 - アミノ - 6 - (ピリミジン - 2 - イル) - 4, 4 a, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 7 a - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル ;

(4 a S, 5 S, 7 a S) - 7 a - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - メトキシピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 2 - アミン ;

20

(4 a S, 5 S, 7 a S) - 7 a - (5 - ((Z) - 2 - (3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 2 - アミン ;

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 a S, 5 S, 7 a S) - 2 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 7 a - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) - 5 - メチル ニコチノニトリル ;

30

(4 a S, 5 S, 7 a S) - 7 a - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 2 - アミン ;

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 a S, 5 S, 7 a S) - 2 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 7 a - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) - 5 - クロロ ニコチノニトリル ;

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 a R, 5 S, 7 a S) - 2 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3, 4 - d] [1, 3] オキサジン - 7 a - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル ;

40

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 a S, 5 R, 7 a R) - 2 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3, 4 - d] [1, 3] オキサジン - 7 a - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル ;

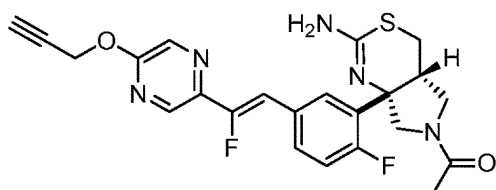
6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 a S, 5 S, 7 a S) - 2 - アミノ - 5 - (ジフルオロメチル) - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 7 a - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル ; または

50

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 a R , 5 R , 7 a R) - 2 - アミノ - 5 - (ジフルオロメチル) - 4 a , 5 - ジヒドロ - 4 H - フロ [3 , 4 - d] [1 , 3] チアジン - 7 a (7 H) - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリルから選択される、請求項 1 に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 3 0】

【化 9】

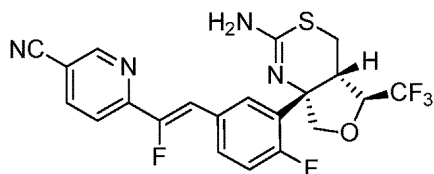


10

である、請求項 1 に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 3 1】

【化 1 0】

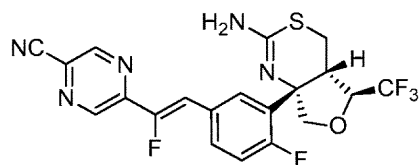


20

である、請求項 1 に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 3 2】

【化 1 1】

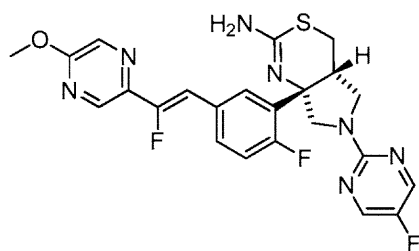


30

である、請求項 1 に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 3 3】

【化 1 2】



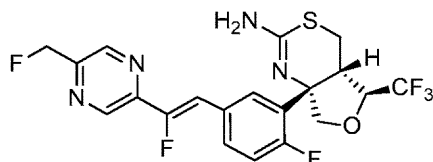
40

である、請求項 1 に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 3 4】

50

【化 13】



である、請求項 1 に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 35】

請求項 1 ～ 34 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 36】

対象の脳脊髄液における β アミロイドペプチドのレベルを低減するための、請求項 35 に記載の医薬組成物。

【請求項 37】

対象におけるアルツハイマー病、認知機能障害またはこれらの組み合わせを治療するための、請求項 35 に記載の医薬組成物。

【請求項 38】

対象における軽度の認知機能障害、ダウン症候群、オランダ型のアミロイド症を伴う遺伝性脳出血、脳アミロイド血管症、変性性認知症、パーキンソン病に関連する認知症、核上性麻痺に関連する認知症、大脳皮質基底核変性症に関連する認知症、びまん性レビー小体型アルツハイマー病またはこれらの組み合わせから選択される神経障害を治療するための、請求項 35 に記載の医薬組成物。

【請求項 39】

対象の脳におけるプラークの形成を低減するための、請求項 35 に記載の医薬組成物。

【請求項 40】

対象の脳脊髄液における β アミロイドペプチドのレベルを低減するための薬剤の調製における、請求項 1 ～ 34 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 41】

対象におけるアルツハイマー病、認知機能障害またはこれらの組み合わせを治療するための薬剤の調製における、請求項 1 ～ 34 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 42】

対象における軽度の認知機能障害、ダウン症候群、オランダ型のアミロイド症を伴う遺伝性脳出血、脳アミロイド血管症、変性性認知症、パーキンソン病に関連する認知症、核上性麻痺に関連する認知症、大脳皮質基底核変性症に関連する認知症、びまん性レビー小体型アルツハイマー病またはこれらの組み合わせから選択される神経障害の治療のための薬剤の調製における、請求項 1 ～ 34 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 43】

対象の脳におけるプラークの形成の低減のための薬剤の調製における、請求項 1 ～ 34 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2016年12月15日に出願された米国仮特許出願第62/434,719号明細書および2017年10月10日に出願された米国仮特許出願第62/570,429号明細書の利益を主張しており、これらの各々は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本開示は、概して、アミロイド前駆体タンパク質βサイト切断酵素（BACE）活性の調節のための薬学的に活性な化合物およびその医薬組成物に関する。本明細書では、BACEの生物活性に起因するβ-アミロイドプラークの形成および沈着に関連する障害および／または病態の治療のためのこれらの化合物およびその医薬組成物の使用が提供される。このようなBACE介在性の障害は、例えば、アルツハイマー病、認知障害、認知機能障害および他の中枢神経系病態を含む。

10

【背景技術】

【0003】

アルツハイマー病（AD）は、世界中で1200万人を超える高齢者が患っており、重要なことに罹患者数が増え続けている。ADは、60歳を過ぎて臨床的に診断された認知症の大部分を占める。ADは、一般に、記憶力、論理的思考、判断力および見当識の進行性低下によって特徴付けられる。この疾患が進行するにつれて、複数の認知機能に広範な障害が生じるまで運動能力、感覚能力および発声能力に支障をきたす。認知機能の喪失は、徐々に生じる。重度の認知機能障害を有する患者および／または末期のADと診断された患者は、一般に、寝たきりであり、失禁があり、療護に依存している。AD患者は、最初の診断後、平均して約9～10年で最終的に死亡する。身体機能を奪い、概して屈辱的であり、最終的に致死的なADの作用のために、診断され次第ADを効果的に治療する必要がある。

20

【0004】

ADは、脳における2つの主要な生理学的変化によって特徴付けられる。第1の変化であるβアミロイドプラークの形成は、ADが脳および脳血管（βアミロイド血管症）における特徴的なβアミロイド（Aβ）ペプチド沈着物（通常、Aβ「プラーク」または「プラーク沈着物」と称される）の形成によって引き起こされるという考えを表す「アミロイドカスケード仮説」を裏付ける。Aβおよび付随するアミロイドプラークの形成がADの病態生理学の中心となり、この難治性神経変性障害の初期に関与する可能性があることを豊富な証拠が示唆している。Yan et al., *Lancet Neurol.* 13 (3): 319-329 (2014)。ADにおける第2の変化は、微小管結合タンパク質タウの凝集形態からなる神経細胞内神経原線維変化の形成である。AD患者で見出される以外に、神経細胞内神経原線維変化は、他の認知症誘発性障害においても見出される。Joachim et al., *Alzheimer. Dis. Assoc. Disord.* 6 (1): 7-34 (1992)。

30

【0005】

Aβペプチドの進行性脳沈着がADの病理発生で有力な役割を果たし、認知症状に数年またはさらには数十年先行する場合があることをいくつかの証拠が示している。Selkoe, *Neuron* 6 (4): 487-498 (1991)。培養物中で増殖させた神経細胞からのAβペプチドの放出ならびに健常者およびAD患者の両方の脳脊髄液（CSF）におけるAβペプチドの存在が実証されている。Seubert et al., *Nature* 359: 325-327 (1992)。AD患者の剖検により、記憶および認知に重要であると考えられるヒト脳の領域中にAβおよびタウペプチドを含む多数の病変が明らかになった。

40

【0006】

さらに限定された解剖学的分布でのより少数のこれらの病変は、臨床的ADを有しないほとんどの高齢者の脳で見出される。アミロイドを含有するプラークおよび血管性アミロイド血管症は、ダウン症候群、オランダ型のアミロイド症を伴う遺伝性脳出血（HCHWA-D）および他の神経変性障害を有する個体の脳でも見出された。

50

【0007】

A β ペプチドの形成は、AD発症の原因となる前兆または要因であると推定されている。より詳細には、認知に關与する脳の領域でのA β ペプチドの沈着は、AD発症の主要因と考えられる。A β プラークは、主としてA β ペプチドで構成される。A β ペプチドは、大きい膜貫通アミロイド前駆体タンパク質（APP）のタンパク質切断から誘導され、約39～42のアミノ酸残基で構成されるペプチドである。A β 1-42（42アミノ酸長）は、AD患者の脳におけるこれらのプラーク沈着の主成分であると考えられている。Citron, Trends Pharmacol. Sci. 25（2）：92-97（2004）。

【0008】

同様のプラークは、レビー小体型認知症のいくつかのバリエーションおよび筋肉疾患である封入体筋炎に現れる。A β ペプチドは、脳アミロイド血管症において脳血管を覆う凝集体も形成する。これらのプラークは、タンパク質のミスフォールディングによる疾患と関連するプリオンなどの他のペプチドによって共有されるタンパク質フォールドである、特徴的な β シート構造を示す原繊維A β 凝集体で構成される。実験用ラットの研究は、ペプチドの二量体可溶性形態がAD発症における原因物質であり、可溶性アミロイド β オリゴマーの最小のシナプス毒性種であることを示唆する。Shankar et al., Nat. Med. 14（8）：837-842（2008）。

【0009】

β -セクレターゼおよび γ -セクレターゼを含むいくつかのアスパルチルプロテアーゼがAPPのプロセッシングまたは切断に關与し、その結果、A β ペプチドが形成される。 β -セクレターゼ（BACE、通常、メマプシンとも呼ばれる）は、まずAPPを切断して2つのフラグメント：（1）第1のN末端フラグメント（sAPP β ）および（2）第2のC-99フラグメントを生成し、その後、 γ -セクレターゼによって切断されてA β ペプチドを生じる。APPは、 α -セクレターゼによって切断されて、A β プラーク形成をもたらさないAPPの分泌形態であるsAPP α を生成することも判明している。この代替的な経路は、A β ペプチドの形成を妨げる。APPのタンパク質分解プロセッシングフラグメントについての説明は、例えば、米国特許第5,441,870号明細書、同第5,712,130号明細書および同第5,942,400号明細書に見出される。

【0010】

BACEは、501のアミノ酸を含むアスパルチルプロテアーゼ酵素であり、 β -セクレターゼ特異的切断部位でのAPPのプロセッシングに關与する。BACEは、BACE1およびBACE2の2つの形態で存在し、APPの特異的切断部位に応じてそのように称される。 β セクレターゼは、Sinha et al., Nature 402：537-540（1999）および国際特許出願国際公開第2000/017369号パンフレットに記載されている。A β ペプチドは、BACEによって開始されるAPPプロセッシングの結果として蓄積することが提唱されている。さらに、 β -セクレターゼ切断部位でのAPPのインビボプロセッシングは、A β ペプチド生成の速度を制限するステップであると考えられる。Sabbagh et al., Alzheimer's Disease Review 3：1-19（1997）。したがって、BACE酵素活性の阻害は、ADの治療に望ましい。

【0011】

研究は、BACEの阻害がADの治療と関連し得ることを示している。BACE酵素は、A β ペプチドの生成に必須である。BACEノックアウトマウスは、A β ペプチドを生成せず、神経細胞脱落およびある種の記憶欠損を含むAD関連病理を有しない。Cole et al., Molecular Neurodegeneration 2：22, pages 1-25（2007）。APPを過剰発現するトランスジェニックマウスと交配させると、BACE欠損マウスの後代は、対照動物と比較して脳抽出物中のA β ペプチド量の減少を示す。Luo et al., Nat. Neurosci. 4（3）：231-232（2001）。BACEがA β ペプチドの形成を開始するという事実およびBA

10

20

30

40

50

C Eレベルがこの疾患において上昇するという観察結果は、B A C E阻害、したがってA β ペプチドおよびその関連する毒性の低減を目的とする治療法の開発のための直接的かつ有力な理由を提供する。この目的のために、 β -セクレターゼ活性の阻害および対応する脳内A β ペプチドの減少は、ADおよび他のA β ペプチドまたはプラーク関連障害を治療するための治療方法を提供するはずである。

【0012】

したがって、ADに対する可能性のある治療としてA β ペプチド形成および沈着を制御または低減するアプローチは、研究者および投資家の両方から同様に非常に大きい注目、支持および協力を得ている。小分子 γ -セクレターゼ阻害剤であるLY450139（「セマガセスタット」）というA β ペプチド低下剤は、ADの治療のための第III相臨床試験に進んだ。血漿におけるセマガセスタットの薬物動態ならびにセマガセスタット投与に対する薬力学的反応としての血漿および脳脊髄液（CSF）のA β ペプチドレベルが単回および複数回用量で健常ヒト対象において評価され、また薬物動態および薬力学的変化も軽度～中等度のAD患者において2回の臨床試験で評価された（Henley et al., Expert Opin. Pharmacother. 10（10）：1657-1664（2009）；Siemers et al., Clin. Neuropharmacol. 30（6）：317-325（2007）；およびSiemers et al., Neurology 66（4）：602-604（2006））。ADおよびプラーク関連障害を治療するための試みにおいて、さらなるアプローチがとられている。例えば、Yan et al., Lancet Neurology 13（3）：319-329（2014）を参照されたい。

【0013】

さらに、以下の例示的な特許出願公報の各々は、ADおよび他の β -セクレターゼ介在性障害を治療するのに有用なB A C Eの阻害剤を記載している：国際公開第2014/098831号パンフレット、国際公開第2014/099794号パンフレット、国際公開第2014/099788号パンフレット、国際公開第2014/097038号パンフレット、国際公開第2014/093190号パンフレット、国際公開第2014/066132号パンフレット、国際公開第2014/065434号パンフレット、国際公開第2014/062553号パンフレット、国際公開第2014/062549号パンフレット、国際公開第2014/045162号パンフレット、国際公開第2014/013076号パンフレット、国際公開第2013/182638号パンフレット、国際公開第2013/164730号パンフレット、国際公開第2013/030713号パンフレット、国際公開第2013/028670号パンフレット、国際公開第2013/004676号パンフレット、国際公開第2012/162334号パンフレット、国際公開第2012/162330号パンフレット、国際公開第2012/147762号パンフレット、国際公開第2012/139425号パンフレット、国際公開第2012/138734号パンフレット、米国特許出願公開第2012/0245157号明細書、米国特許出願公開第2012/0245154号明細書、米国特許出願公開第2012/0238557号明細書、国際公開第2011/029803号パンフレット、国際公開第2011/005738号パンフレット、米国特許出願公開第2011/0152253号明細書、国際公開第2010/013794号パンフレット、国際公開第2010/013302号パンフレット、米国特許出願公開第2010/0160290号明細書、米国特許出願公開第2010/0075957号明細書、国際公開第2009/151098号パンフレット、国際公開第2009/134617号パンフレット、米国特許出願公開第2009/0209755号明細書、米国特許出願公開第2009/0082560号明細書、欧州特許第2703401号明細書（国際公開第2012/146762号パンフレットの均等物）および欧州特許第1942105号明細書。

【0014】

リソソームアスパラギン酸プロテアーゼであるカテプシンD（CatD）は、真核生物で遍在的に発現される。CatD活性は、飲食作用、貪食作用または自己貪食作用により

送達されたその中のエンドソーム区画内およびリソソーム区画内におけるタンパク質基質の酸依存的な広範囲のタンパク質分解または部分的なタンパク質分解の達成に必須である。Cat Dは、細胞質ゾルおよび細胞外環境において生理的pHで小さいサイズの基質に作用する場合もある。マウスおよびショウジョウバエのCat Dノックアウトモデルにより、組織の恒常性維持および器官発生におけるCat Dの多重の病態生理学的役割が目立ってきている。

【0015】

タンパク質Cat Dの阻害は、望ましくない副作用において関連付けられている。例えば、Cat Dの阻害は、有害な網膜発生および網膜萎縮症に関連すると考えられている。特に、マウスでは、Cat Dは、網膜光受容細胞の代謝維持に必須であり、その不足によりその細胞のアポトーシスが誘導される一方、内顆粒層（INL）神経細胞の脱落は、ミクログリア細胞からの一酸化窒素放出により媒介されることが判明した。しかしながら、そのまさに同じマウスにおいて、カテプシンBまたはLを欠損するマウスの網膜に萎縮性的変化が検出されなかったことも判明した。Koike et al., Mol. Cell Neurosci. 22 (2) : 146-161 (2003)。さらに、Cat D欠損の動物モデルは、バッテン病として一括して知られる小児神経変性疾患の群である神経セロイドリポフスチン症（NCL）において観察される表現型に類似した進行性で過酷な神経変性表現型により特徴付けられる。アポトーシス促進性分子であるBaxの標的欠失によってアポトーシスマーカーが妨げられるが、Cat D欠損により誘導される神経細胞死および神経変性は、妨げられないことが示され、これは、マクロオートファジー・リソソーム性分解経路の変化が、アポトーシスが存在しないなかでNCL／バッテン病における神経細胞死を媒介し得ることを示唆する。Shacka et al., Autophagy 3 (5) : 474-476 (2007)。最後に、Cat Dの阻害の有害作用は、Folio et al., PLoS One 6 (7) : e21908 (2011)に提示されているデータから明らかである。そのPLoS One論文の著者らは、Cat Dのノックダウンがゼブラフィッシュにおいて網膜色素上皮に影響を与え、浮袋の個体発生を障害し、かつ早期死亡を引き起こすことを見出した。ゼブラフィッシュにおけるCat Dノックダウンにより生じた主な表現型の変化は、1. 眼および網膜色素上皮の異常発生；2. 浮袋の欠如；3. 皮膚色素沈着過剰；4. 成長の低下および早期死亡であった。レスキュー実験により、これらの表現型の変化に至る発生過程におけるCat Dの関与が確認された。

【0016】

さらにこの文献を考慮すると、このような毒性所見がヒトBACE介在性AD臨床試験の終了に影響を及ぼした可能性がある。Ellililyは、ラット毒性試験において、より高用量の化合物を3ヶ月投与するとラットの眼の色素上皮を損傷することを示した後、LY2811376の第I相臨床試験を終了した。網膜層は、封入体および広範囲の損傷を有した。第I相投薬試験を終了し、眼の診断のために招かれた人々は、異常を示さなかった。(Alzheimer's Research Forum News, 3-31-2011 reporting on Martin Citron's presentation at the AD/PD Conference 3-2011 in Barcelona, Spain)。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0017】

【文献】米国特許第5,441,870号明細書

米国特許第5,712,130号明細書

米国特許第5,942,400号明細書

国際公開第2000/017369号

国際公開第2014/098831号

国際公開第2014/099794号

10

20

30

40

50

国際公開第2014/099788号	
国際公開第2014/097038号	
国際公開第2014/093190号	
国際公開第2014/066132号	
国際公開第2014/065434号	
国際公開第2014/062553号	
国際公開第2014/062549号	
国際公開第2014/045162号	
国際公開第2014/013076号	
国際公開第2013/182638号	10
国際公開第2013/164730号	
国際公開第2013/030713号	
国際公開第2013/028670号	
国際公開第2013/004676号	
国際公開第2012/162334号	
国際公開第2012/162330号	
国際公開第2012/147762号	
国際公開第2012/139425号	
国際公開第2012/138734号	
米国特許出願公開第2012/0245157号明細書	20
米国特許出願公開第2012/0245154号明細書	
米国特許出願公開第2012/0238557号明細書	
国際公開第2011/029803号	
国際公開第2011/005738号	
米国特許出願公開第2011/0152253号明細書	
国際公開第2010/013794号	
国際公開第2010/013302号	
米国特許出願公開第2010/0160290号明細書	
米国特許出願公開第2010/0075957号明細書	
国際公開第2009/151098号	30
国際公開第2009/134617号	
米国特許出願公開第2009/0209755号明細書	
米国特許出願公開第2009/0082560号明細書	
欧州特許第2703401号明細書（国際公開第2012/146762号の均等物）	
欧州特許第1942105号明細書	
【非特許文献】	
【0018】	
【文献】Yan et al., Lancet Neurol. 13 (3) : 319-329 (2014)	
Joachim et al., Alzheimer. Dis. Assoc. Disord. 6 (1) : 7-34 (1992)	40
Selkoe, Neuron 6 (4) : 487-498 (1991)	
Seubert et al., Nature 359 : 325-327 (1992)	
Citron, Trends Pharmacol. Sci. 25 (2) : 92-97 (2004)	
Shankar et al., Nat. Med. 14 (8) : 837-842 (2008)	
Sinha et al., Nature 402 : 537-540 (1999)	
Sabbagh et al., Alzheimer's Disease Review 3 : 1-19 (1997)	
Cole et al., Molecular Neurodegeneration 2	50

: 22, pages 1-25 (2007)

Luo et al., Nat. Neurosci. 4 (3): 231-232 (2001)

Henley et al., Expert Opin. Pharmacother. 10 (10): 1657-1664 (2009)

Siemers et al., Clin. Neuropharmacol. 30 (6): 317-325 (2007)

Siemers et al., Neurology 66 (4): 602-604 (2006)

Yan et al., Lancet Neurology 13 (3): 319-329 (2014)

Koike et al., Mol. Cell Neurosci. 22 (2): 146-161 (2003)

Shacka et al., Autophagy 3 (5): 474-476 (2007)

Folio et al., PLoS One 6 (7): e21908 (2011)

Alzheimer's Research Forum News, 3-31-2011 reporting on Martin Citron's presentation at the AD/PD Conference 3-2011 in Barcelona, Spain

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0019】

したがって、他のタンパク質または生物学的経路の発現および／または機能による介入あるいはその低減および／または直接的もしくは間接的阻害に場合により起因する望ましくない副作用の問題がなく、BACEの活性を調節し、かつBACEに対して選択的な化合物を提供することが望ましい。

【課題を解決するための手段】

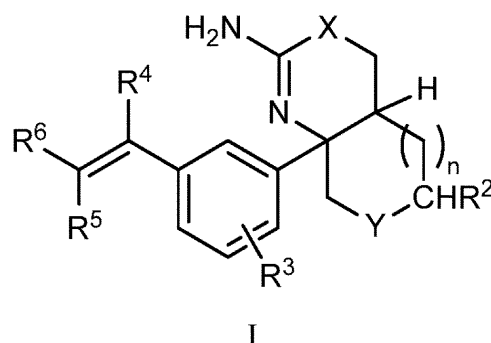
【0020】

本明細書で開示される化合物は、 β -セクレターゼ活性の調節に有用であり、かつADの治療法として有用である。特に、本明細書で提供される化合物は、 $A\beta$ ペプチドの形成の制御または低減に有用であり、結果として脳およびCNSの両方における $A\beta$ プラークの形成の制御および／または低減に有用である。この目的のために、本化合物は、ADならびに他の β -セクレターゼおよび／またはプラーク関連および／または介在性障害の治療に有用である。例えば、本化合物は、ADならびに脳における $A\beta$ ペプチドの沈着または蓄積およびプラーク形成を伴う他の疾患または病態の急性および／または慢性的予防および／または治療に有用である。

【0021】

第1に、本明細書では、式I

【化1】



(式中、

Xは、SまたはOであり；

Yは、OまたはNR¹であり；

R¹は、-C(O)C_{1~6}アルキル、-C(O)OC_{1~6}アルキルまたは6員窒素含有ヘテロアリールであり、

-C(O)C_{1~6}アルキルおよび-C(O)OC_{1~6}アルキルのC_{1~6}アルキルは、1~3個のフルオロ置換基で任意選択的に置換され、および

ヘテロアリールは、ハロゲン、C_{1~6}アルキルまたはC_{1~6}アルコキシから独立に選択される1~3個の置換基で任意選択的に置換され；

R²は、HまたはC_{1~6}アルキルであり、C_{1~6}アルキルは、1~3個のフルオロ置換基で任意選択的に置換され；

R³は、ハロゲンであり；

R⁴は、HまたはFであり；

R⁵およびR⁶の1つは、FまたはHであり、かつR⁵およびR⁶の他方は、6員窒素含有ヘテロアリールであり、ヘテロアリールは、ハロゲン、-CN、C_{1~6}アルキル、C_{1~6}アルコキシ、2-プロピニルオキシ、2-ブチニルオキシ、3-ブチン-2-イルオキシまたは(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メトキシから独立に選択される1~3個の置換基で任意選択的に置換され、

C_{1~6}アルキルまたはC_{1~6}アルコキシは、Fまたはメトキシから独立に選択される1~4個の置換基で任意選択的に置換され；および

nは、0または1である)

の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供される。

【0022】

第2に、本明細書では、式Iの化合物と薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物が提供される。

【0023】

第3に、本明細書では、薬剤として使用するための式Iの化合物またはその医薬組成物が提供される。

【0024】

第4に、本明細書では、対象の脳脊髄液におけるβアミロイドペプチドのレベルの低減に使用するための式Iの化合物またはその医薬組成物が提供される。

【0025】

第5に、本明細書では、対象におけるアルツハイマー病、認知機能障害またはこれらの組み合わせの治療に使用するための式Iの化合物またはその医薬組成物が提供される。加えて、本明細書では、対象における軽度の認知機能障害、ダウン症候群、オランダ型のアミロイド症を伴う遺伝性脳出血、脳アミロイド血管症、変性性認知症、パーキンソン病に関連する認知症、核上性麻痺に関連する認知症、大脳皮質基底核変性症に関連する認知症、びまん性レビー小体型アルツハイマー病またはこれらの組み合わせから選択される神経障害の治療に使用するための式Iの化合物またはその医薬組成物が提供される。

【0026】

第6に、本明細書では、対象の脳におけるプラークの形成の低減に使用するための式Iの化合物またはその医薬組成物が提供される。

【0027】

ここで、本開示の実施形態に詳細に言及する。本開示のある種の実施形態が記載されることになるが、本開示の実施形態をそれらの記載された実施形態に限定することが意図されないことが理解されるであろう。反対に、本開示の実施形態に対する言及は、添付の特許請求の範囲によって定義されたとおりの本開示の実施形態の趣旨および範囲内に包含され得るような代替形態、修正形態および均等物を包含するように意図される。

【発明を実施するための形態】

【0028】

10

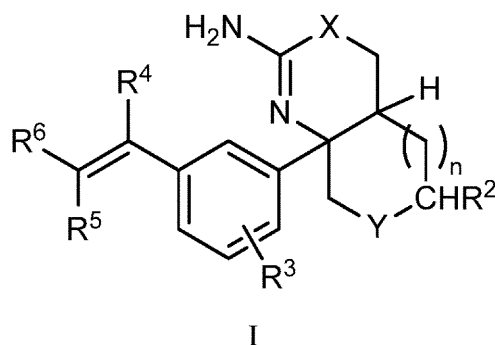
20

30

40

50

実施形態 1 として、本明細書では、式 I
【化 2】



10

(式中、

X は、S または O であり；

Y は、O または NR^1 であり；

R^1 は、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1\sim 6}$ アルキルまたは 6 員窒素含有ヘテロアリールであり、

$-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルおよび $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1\sim 6}$ アルキルの $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルは、1～3 個のフルオロ置換基で任意選択的に置換され、および

ヘテロアリールは、ハロゲン、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルまたは $\text{C}_{1\sim 6}$ アルコキシから独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択的に置換され；

20

R^2 は、H または $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルであり、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルは、1～3 個のフルオロ置換基で任意選択的に置換され；

R^3 は、ハロゲンであり；

R^4 は、H または F であり；

R^5 および R^6 の 1 つは、F または H であり、かつ R^5 および R^6 の他方は、6 員窒素含有ヘテロアリールであり、ヘテロアリールは、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルコキシ、2-プロピニルオキシ、2-ブチニルオキシ、3-ブチン-2-イルオキシまたは (3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) メトキシから独立に選択される 1～3 個の置換基で任意選択的に置換され、

30

$\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルまたは $\text{C}_{1\sim 6}$ アルコキシは、F または メトキシから独立に選択される 1～4 個の置換基で任意選択的に置換され；および

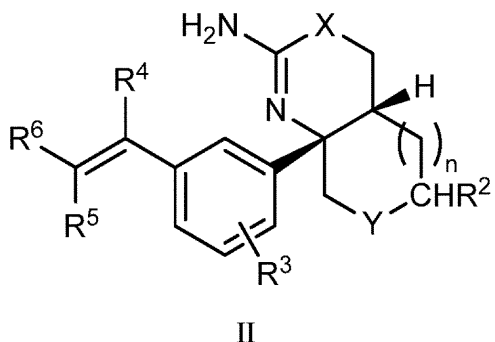
n は、0 または 1 である)

の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供される。

【0029】

実施形態 2 として、本明細書では、実施形態 1 による化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、式 I の化合物は、式 II の化合物である。

【化 3】



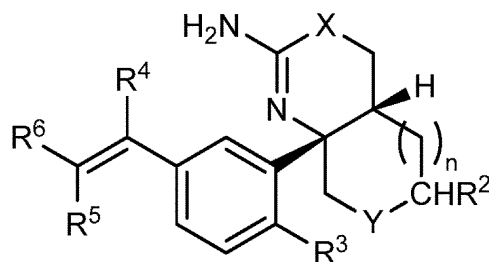
40

50

【0030】

実施形態3として、本明細書では、実施形態1による化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、式Iの化合物は、式IIIの化合物である。

【化4】

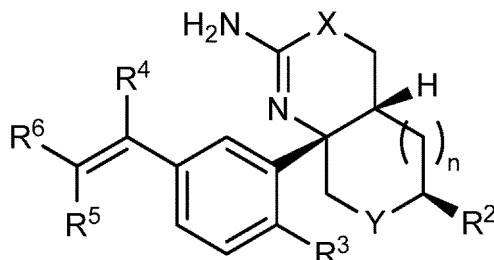


III

【0031】

実施形態4として、本明細書では、実施形態1による化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、式Iの化合物は、式III'の化合物である。

【化5】



III'

【0032】

実施形態5として、本明細書では、実施形態1～4のいずれか1つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、nは、0である。

【0033】

実施形態6として、本明細書では、実施形態1～4のいずれか1つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、nは、1である。

【0034】

実施形態7として、本明細書では、実施形態1～6のいずれか1つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、XはOである。

【0035】

実施形態8として、本明細書では、実施形態1～6のいずれか1つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、Xは、Sである。

【0036】

実施形態9として、本明細書では、実施形態1～8のいずれか1つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、Yは、Oである。

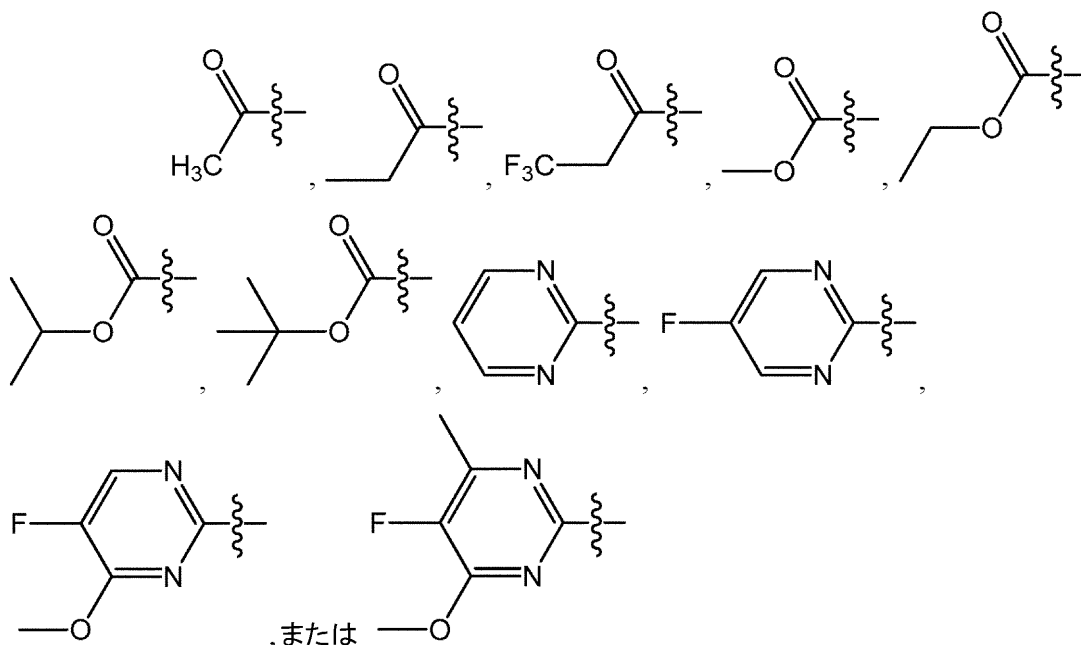
【0037】

実施形態10として、本明細書では、実施形態1～8のいずれか1つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、Yは、 NR^1 である。

【0038】

実施形態11として、本明細書では、実施形態1～8および10のいずれか1つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、 R^1 は、

【化6】



である。

【0039】

実施形態12として、本明細書では、実施形態1～8および10のいずれか1つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、 R^1 は、6員窒素含有ヘテロアリールであり、ヘテロアリールは、ハロゲン、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキルまたは $\text{C}_1\sim 6$ アルコキシから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択的に置換される。

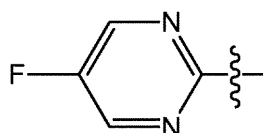
【0040】

実施形態13として、本明細書では、実施形態1～8、10および12のいずれか1つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、 R^1 は、ハロゲン、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキルまたは $\text{C}_1\sim 6$ アルコキシから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択的に置換されたピリミジニルである。

【0041】

実施形態14として、本明細書では、実施形態1～8および10～13のいずれか1つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、 R^1 は、

【化7】



10

20

30

40

50

である。

【0042】

実施形態15として、本明細書では、実施形態1～9のいずれか1つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、 R^2 は、H、メチル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチルまたはトリフルオロメチルである。

【0043】

実施形態16として、本明細書では、実施形態1～9のいずれか1つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、 R^2 は、トリフルオロメチルである。

10

【0044】

実施形態17として、本明細書では、実施形態1～17のいずれか1つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、 R^3 は、Fである。

【0045】

実施形態18として、本明細書では、実施形態1～17のいずれか1つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、 R^5 および R^6 は、FまたはHであり、かつ R^5 および R^6 の他方は、ピリジルまたはピラジニルであり、ピリジルまたはピラジニルは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、2-プロピニルオキシ、2-ブチニルオキシ、3-ブチン-2-イルオキシまたは(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メトキシから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択的に置換され、 $C_1\sim 6$ アルキルまたは $C_1\sim 6$ アルコキシは、Fまたはメトキシから独立に選択される1～4個の置換基で任意選択的に置換される。

20

【0046】

実施形態19として、本明細書では、実施形態1～17のいずれか1つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、 R^5 および R^6 は、FまたはHであり、かつ R^5 および R^6 の他方は、ピリジルまたはピラジニルであり、ピリジルまたはピラジニルは、 $-CN$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、2-プロピニルオキシ、2-ブチニルオキシ、3-ブチン-2-イルオキシまたは(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メトキシから独立に選択される1～3個の置換基で任意選択的に置換され、 $C_1\sim 6$ アルキルまたは $C_1\sim 6$ アルコキシは、Fまたはメトキシから独立に選択される1～4個の置換基で任意選択的に置換される。

30

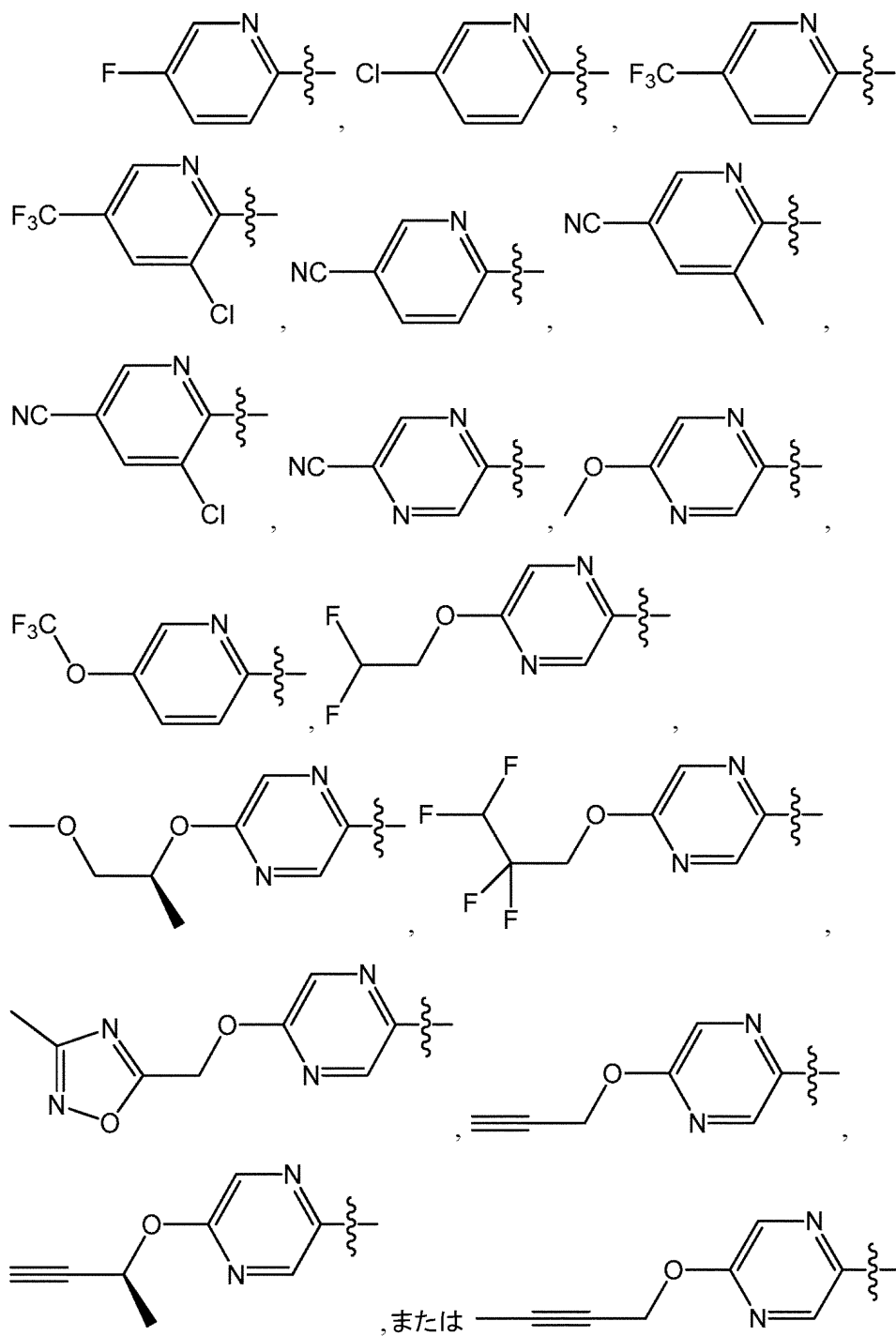
【0047】

実施形態20として、本明細書では、実施形態1～18のいずれか1つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、 R^6 および R^7 の1つは、

40

50

【化 8】



10

20

30

である。

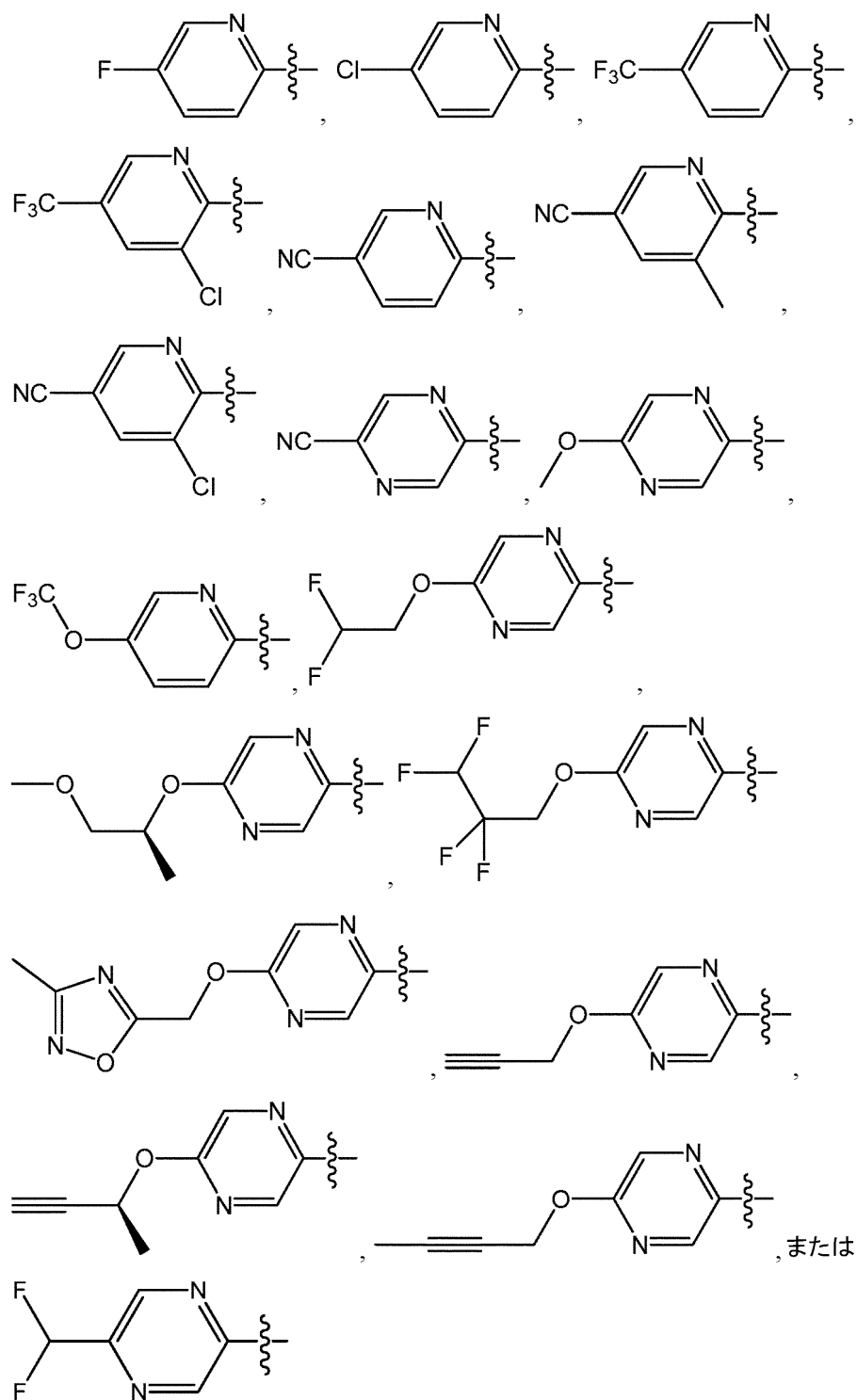
40

【 0 0 4 8 】

代替的な実施形態 20 として、本明細書では、実施形態 1 ~ 18 のいずれか 1 つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、 R^6 および R^7 の 1 つは、

50

【化 9】



である。

【0049】

実施形態 21 として、本明細書では、実施形態 1～19 のいずれか 1 つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、R⁶ および R⁷ の 1 つは、

10

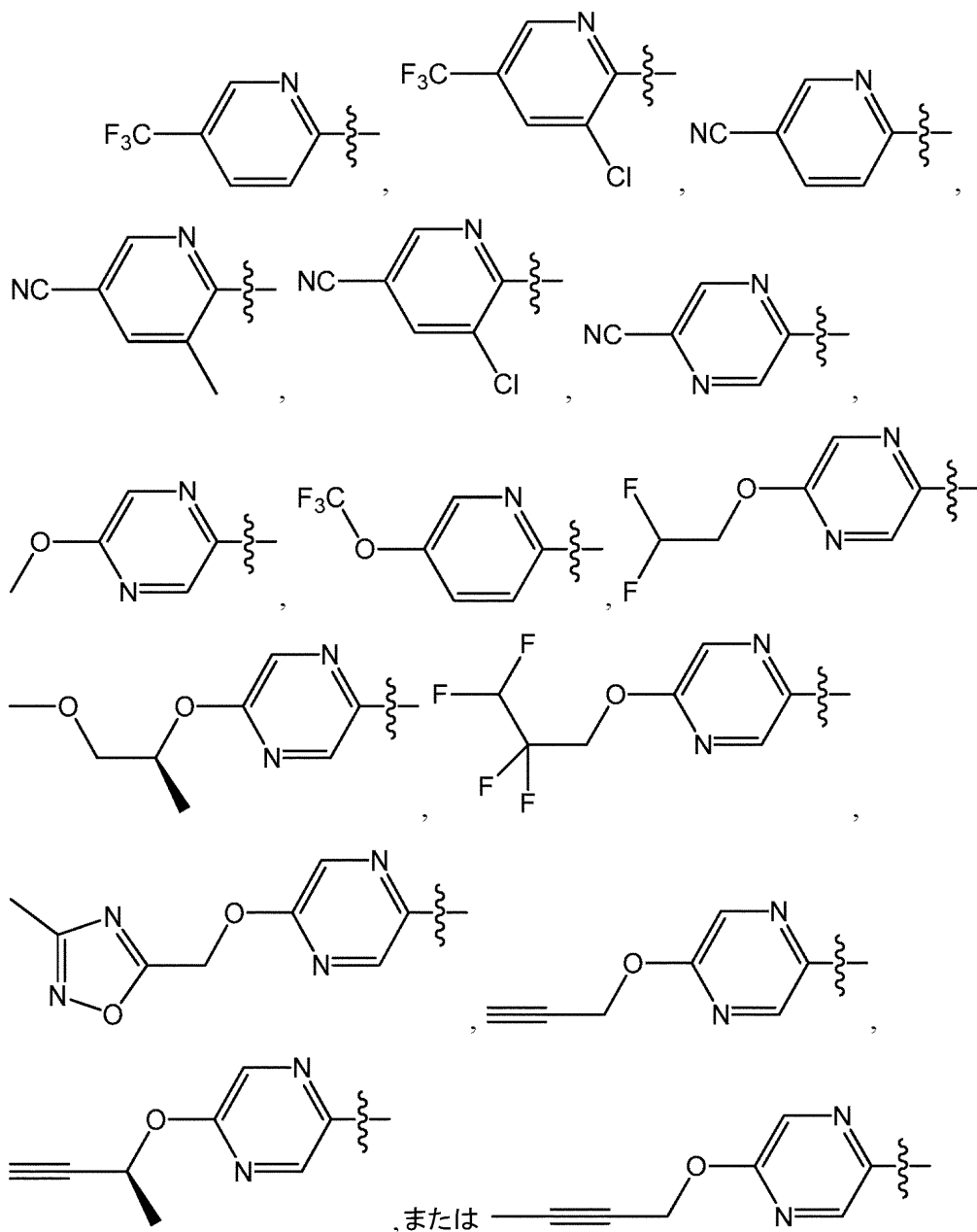
20

30

40

50

【化 10】



10

20

30

である。

【0050】

実施形態22として、本明細書では、実施形態1～21のいずれか1つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、

R⁴は、Hであり；および

R⁵は、Hである。

【0051】

実施形態23として、本明細書では、実施形態1～21のいずれか1つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、

R⁴は、Hであり；および

R⁶は、Hである。

【0052】

40

50

実施形態 24 として、本明細書では、実施形態 1～21 のいずれか 1 つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、

R⁴ は、F であり；および

R⁵ は、H である。

【0053】

実施形態 25 として、本明細書では、実施形態 1～21 のいずれか 1 つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、

R⁴ は、F であり；および

R⁶ は、H である。

【0054】

実施形態 26 として、本明細書では、実施形態 1～21 のいずれか 1 つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、

R⁴ は、H であり；および

R⁵ は、F である。

【0055】

実施形態 27 として、本明細書では、実施形態 1～21 のいずれか 1 つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、

R⁴ は、H であり；および

R⁶ は、F である。

【0056】

実施形態 28 として、本明細書では、

(4a S, 7a R) - 7a - (5 - ((Z) - 2 - (5-クロロピリジン-2-イル) - 2-フルオロビニル) - 2-フルオロフェニル) - 6 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) - 4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-2-アミン；

(4a R, 7a S) - 7a - (5 - ((Z) - 2 - (5-クロロピリジン-2-イル) - 2-フルオロビニル) - 2-フルオロフェニル) - 6 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) - 4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-2-アミン；

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4a R, 7a S) - 2-アミノ-6 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) - 4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-7a-イル) - 4-フルオロフェニル) - 1-フルオロビニル) ニコチノニトリル；

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4a S, 7a R) - 2-アミノ-6 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) - 4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-7a-イル) - 4-フルオロフェニル) - 1-フルオロビニル) ニコチノニトリル；

(4a R, 7a R) - 7a - (5 - ((Z) - 2 - (5-クロロピリジン-2-イル) - 2-フルオロビニル) - 2-フルオロフェニル) - 4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-2-アミン；

(4a S, 7a S) - 7a - (5 - ((Z) - 2 - (5-クロロピリジン-2-イル) - 2-フルオロビニル) - 2-フルオロフェニル) - 4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-2-アミン；

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4a R, 7a R) - 2-アミノ-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-7a-イル) - 4-フルオロフェニル) - 1-フルオロビニル) ニコチノニトリル；

10

20

30

40

50

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 a S, 7 a S) - 2 - アミノ - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 7 a - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル;

(4 a R, 7 a S) - 7 a - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - メトキシピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 6 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 4, 4 a, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 2 - アミン;

(4 a R, 7 a S) - 7 a - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) ピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 6 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 4, 4 a, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 2 - アミン;

(4 a R, 7 a S) - 7 a - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - ((3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) メトキシ) ピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 6 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 4, 4 a, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 2 - アミン;

5 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 a R, 7 a S) - 2 - アミノ - 6 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 4, 4 a, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 7 a - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ピラジン - 2 - カルボニトリル;

(4 a R, 7 a S) - 7 a - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (2, 2, 3, 3 - テトラフルオロプロボキシ) ピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 6 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 4, 4 a, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 2 - アミン;

(4 a R, 7 a S) - 7 a - (5 - ((Z) - 2 - (5 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) ピラジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 4, 4 a, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 2 - アミン;

(4 a R, 7 a S) - 7 a - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (((S) - 1 - メトキシプロパン - 2 - イル) オキシ) ピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 6 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 4, 4 a, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 2 - アミン;

(4 a R, 7 a S) - 7 a - (5 - ((Z) - 2 - (5 - ((S) - ブター - 3 - イン - 2 - イルオキシ) ピラジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 4, 4 a, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 2 - アミン;

2 - アミノ - 7 a - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) ピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロピロロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 6 (4 H) - カルボン酸 (4 a R, 7 a S) - tert - ブチル;

(4 a R, 7 a S) - 7 a - (5 - ((Z) - 2 - (5 - (ブター - 2 - イン - 1 - イルオキシ) ピラジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 4, 4 a, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 2 - アミン;

1 - ((4 a R, 7 a S) - 2 - アミノ - 7 a - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) ピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロピロロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 6 (4 H) - イル) エタノン;

1 - ((4 a R, 7 a S) - 2 - アミノ - 7 a - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) ピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロピロロ [3, 4 - d] [1, 3] チア

10

20

30

40

50

ジン-6 (4H) -イル) -3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-オン;
 (4aR, 7aS) -7a- (2-フルオロ-5- ((Z)-2-フルオロ-2- (5-
 (プロパ-2-イン-1-イルオキシ) ピラジン-2-イル) ビニル) フェニル) -6-
 (ピリミジン-2-イル) -4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-
 d] [1, 3] チアジン-2-アミン;
 2-アミノ-7a- (2-フルオロ-5- ((Z)-2-フルオロ-2- (5- (プロパ-
 2-イン-1-イルオキシ) ピラジン-2-イル) ビニル) フェニル) -4a, 5, 7,
 7a-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-6 (4H) -カルボン
 酸 (4aR, 7aS) -メチル;
 1- ((4aR, 7aS) -2-アミノ-7a- (2-フルオロ-5- ((Z)-2-フル
 オロ-2- (5- (プロパ-2-イン-1-イルオキシ) ピラジン-2-イル) ビニル
) フェニル) -4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チア
 ジン-6 (4H) -イル) -プロパン-1-オン;
 2-アミノ-7a- (2-フルオロ-5- ((Z)-2-フルオロ-2- (5- (プロパ-
 2-イン-1-イルオキシ) ピラジン-2-イル) ビニル) フェニル) -4a, 5, 7,
 7a-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-6 (4H) -カルボン
 酸 (4aR, 7aS) -エチル;
 2-アミノ-7a- (2-フルオロ-5- ((Z)-2-フルオロ-2- (5- (プロパ-
 2-イン-1-イルオキシ) ピラジン-2-イル) ビニル) フェニル) -4a, 5, 7,
 7a-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-6 (4H) -カルボン
 酸 (4aR, 7aS) -イソプロピル;
 6- ((Z)-2- (3- ((4aR, 5R, 7aR) -2-アミノ-5- (トリフルオ
 ロメチル) -4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ [3, 4-d] [1, 3]
 チアジン-7a-イル) -4-フルオロフェニル) -1-フルオロビニル) ニコチノニト
 リル;
 6- ((Z)-2- (3- ((4aS, 5S, 7aS) -2-アミノ-5- (トリフルオ
 ロメチル) -4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ [3, 4-d] [1, 3]
 チアジン-7a-イル) -4-フルオロフェニル) -1-フルオロビニル) ニコチノニト
 リル;
 (4aS, 5S, 7aS) -7a- (2-フルオロ-5- ((Z)-2-フルオロ-2- (5- (5-
 (プロパ-2-イン-1-イルオキシ) ピラジン-2-イル) ビニル) フェニル) -5-
 (トリフルオロメチル) -4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ [3, 4-d
] [1, 3] チアジン-2-アミン;
 5- ((Z)-2- (3- ((4aS, 5S, 7aS) -2-アミノ-5- (トリフルオ
 ロメチル) -4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ [3, 4-d] [1, 3]
 チアジン-7a-イル) -4-フルオロフェニル) -1-フルオロビニル) ピラジン-2-
 カルボニトリル;
 (4aS, 5S, 7aS) -7a- (2-フルオロ-5- ((Z)-2-フルオロ-2- (5- (トリ
 フルオロメチル) -4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ [3, 4-d] [1
 , 3] チアジン-2-アミン;
 6- ((Z)-2- (3- ((4aR, 7aS) -2-アミノ-6- (5-フルオロ-4-
 -メトキシ-6-メチルピリミジン-2-イル) -4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサ
 ヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-7a-イル) -4-フルオロフェニル
) -1-フルオロビニル) ニコチノニトリル;
 6- ((Z)-2- (3- ((4aS, 5S, 7aS) -2-アミノ-5- (フルオロメ
 チル) -4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ [3, 4-d] [1, 3] チア
 ジン-7a-イル) -4-フルオロフェニル) -1-フルオロビニル) ニコチノニトリル;
 (4aS, 5S, 7aS) -7a- (2-フルオロ-5- ((Z)-2-フルオロ-2- (5-フル
 オロピリジン-2-イル) ビニル) フェニル) -5- (トリフルオロメチル)

10

20

30

40

50

－4 a, 5, 7, 7 a－テトラヒドロ－4 H－フロ [3, 4－d] [1, 3] チアジン－2－アミン；

6－((Z)－2－(3－((4 a R, 5 R, 7 a R)－2－アミノ－5－(フルオロメチル)－4 a, 5, 7, 7 a－テトラヒドロ－4 H－フロ [3, 4－d] [1, 3] チアジン－7 a－イル)－4－フルオロフェニル)－1－フルオロビニル)ニコチノニトリル；
6－((Z)－2－(3－((4 a R, 7 a S)－2－アミノ－6－(5－フルオロ－4－メトキシピリミジン－2－イル)－4, 4 a, 5, 6, 7, 7 a－ヘキサヒドロピロロ [3, 4－d] [1, 3] チアジン－7 a－イル)－4－フルオロフェニル)－1－フルオロビニル)ニコチノニトリル；

6－((Z)－2－(3－((4 a R, 7 a S)－2－アミノ－6－(ピリミジン－2－イル)－4, 4 a, 5, 6, 7, 7 a－ヘキサヒドロピロロ [3, 4－d] [1, 3] チアジン－7 a－イル)－4－フルオロフェニル)－1－フルオロビニル)ニコチノニトリル；

10

(4 a S, 5 S, 7 a S)－7 a－(2－フルオロ－5－((Z)－2－フルオロ－2－(5－メトキシピラジン－2－イル)ビニル)フェニル)－5－(トリフルオロメチル)－4 a, 5, 7, 7 a－テトラヒドロ－4 H－フロ [3, 4－d] [1, 3] チアジン－2－アミン；

(4 a S, 5 S, 7 a S)－7 a－(5－((Z)－2－(3－クロロ－5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル)－2－フルオロビニル)－2－フルオロフェニル)－5－(トリフルオロメチル)－4 a, 5, 7, 7 a－テトラヒドロ－4 H－フロ [3, 4－d] [1, 3] チアジン－2－アミン；

20

6－((Z)－2－(3－((4 a S, 5 S, 7 a S)－2－アミノ－5－(トリフルオロメチル)－4 a, 5, 7, 7 a－テトラヒドロ－4 H－フロ [3, 4－d] [1, 3] チアジン－7 a－イル)－4－フルオロフェニル)－1－フルオロビニル)－5－メチルニコチノニトリル；

(4 a S, 5 S, 7 a S)－7 a－(2－フルオロ－5－((Z)－2－フルオロ－2－(5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル)ビニル)フェニル)－5－(トリフルオロメチル)－4 a, 5, 7, 7 a－テトラヒドロ－4 H－フロ [3, 4－d] [1, 3] チアジン－2－アミン；

6－((Z)－2－(3－((4 a S, 5 S, 7 a S)－2－アミノ－5－(トリフルオロメチル)－4 a, 5, 7, 7 a－テトラヒドロ－4 H－フロ [3, 4－d] [1, 3] チアジン－7 a－イル)－4－フルオロフェニル)－1－フルオロビニル)－5－クロロニコチノニトリル；

30

6－((Z)－2－(3－((4 a R, 5 S, 7 a S)－2－アミノ－5－(トリフルオロメチル)－4 a, 5, 7, 7 a－テトラヒドロ－4 H－フロ [3, 4－d] [1, 3] オキサジン－7 a－イル)－4－フルオロフェニル)－1－フルオロビニル)ニコチノニトリル；または

6－((Z)－2－(3－((4 a S, 5 R, 7 a R)－2－アミノ－5－(トリフルオロメチル)－4 a, 5, 7, 7 a－テトラヒドロ－4 H－フロ [3, 4－d] [1, 3] オキサジン－7 a－イル)－4－フルオロフェニル)－1－フルオロビニル)ニコチノニトリル

40

から選択される、実施形態 1 の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供される。

【0057】

代替的な実施形態 28 として、本明細書では、

(4 a S, 7 a R)－7 a－(5－((Z)－2－(5－クロロピリジン－2－イル)－2－フルオロビニル)－2－フルオロフェニル)－6－(5－フルオロピリミジン－2－イル)－4, 4 a, 5, 6, 7, 7 a－ヘキサヒドロピロロ [3, 4－d] [1, 3] チアジン－2－アミン；

(4 a R, 7 a S)－7 a－(5－((Z)－2－(5－クロロピリジン－2－イル)－

50

2-フルオロビニル) - 2-フルオロフェニル) - 6 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) - 4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-2-アミン;

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4aR, 7aS) - 2-アミノ-6 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) - 4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-7a-イル) - 4-フルオロフェニル) - 1-フルオロビニル) ニコチノニトリル;

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4aS, 7aR) - 2-アミノ-6 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) - 4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-7a-イル) - 4-フルオロフェニル) - 1-フルオロビニル) ニコチノニトリル;

10

(4aR, 7aR) - 7a - (5 - ((Z) - 2 - (5-クロロピリジン-2-イル) - 2-フルオロビニル) - 2-フルオロフェニル) - 4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-2-アミン;

(4aS, 7aS) - 7a - (5 - ((Z) - 2 - (5-クロロピリジン-2-イル) - 2-フルオロビニル) - 2-フルオロフェニル) - 4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-2-アミン;

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4aR, 7aR) - 2-アミノ-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-7a-イル) - 4-フルオロフェニル) - 1-フルオロビニル) ニコチノニトリル;

20

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4aS, 7aS) - 2-アミノ-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-7a-イル) - 4-フルオロフェニル) - 1-フルオロビニル) ニコチノニトリル;

(4aR, 7aS) - 7a - (2-フルオロ-5 - ((Z) - 2-フルオロ-2 - (5-メトキシピラジン-2-イル) ビニル) フェニル) - 6 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) - 4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-2-アミン;

(4aR, 7aS) - 7a - (2-フルオロ-5 - ((Z) - 2-フルオロ-2 - (5-(プロパー-2-イン-1-イルオキシ)ピラジン-2-イル) ビニル) フェニル) - 6 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) - 4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-2-アミン;

30

(4aR, 7aS) - 7a - (2-フルオロ-5 - ((Z) - 2-フルオロ-2 - (5-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メトキシ)ピラジン-2-イル) ビニル) フェニル) - 6 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) - 4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-2-アミン;

5 - ((Z) - 2 - (3 - ((4aR, 7aS) - 2-アミノ-6 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) - 4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-7a-イル) - 4-フルオロフェニル) - 1-フルオロビニル) ピラジン-2-カルボニトリル;

(4aR, 7aS) - 7a - (2-フルオロ-5 - ((Z) - 2-フルオロ-2 - (5-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)ピラジン-2-イル) ビニル) フェニル) - 6 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) - 4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-2-アミン;

40

(4aR, 7aS) - 7a - (5 - ((Z) - 2 - (5-(2, 2-ジフルオロエトキシ)ピラジン-2-イル) - 2-フルオロビニル) - 2-フルオロフェニル) - 6 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) - 4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-2-アミン;

(4aR, 7aS) - 7a - (2-フルオロ-5 - ((Z) - 2-フルオロ-2 - (5-((S) - 1-メトキシプロパン-2-イル) オキシ)ピラジン-2-イル) ビニル) フェニル) - 6 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) - 4, 4a, 5, 6, 7, 7a

50

-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-2-アミン;
 (4aR, 7aS) -7a- (5- ((Z)-2- (5- ((S)-ブター-3-イン-2-
 -イルオキシ) ピラジン-2-イル) -2-フルオロビニル) -2-フルオロフェニル)
 -6- (5-フルオロピリミジン-2-イル) -4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒ
 ドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-2-アミン;
 2-アミノ-7a- (2-フルオロ-5- ((Z)-2-フルオロ-2- (5- (プロパ
 -2-イン-1-イルオキシ) ピラジン-2-イル) ビニル) フェニル) -4a, 5, 7
 , 7a-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-6 (4H) -カルボン
 酸 (4aR, 7aS) -tert-ブチル;
 (4aR, 7aS) -7a- (5- ((Z)-2- (5- (ブター-2-イン-1-イルオ
 キシ) ピラジン-2-イル) -2-フルオロビニル) -2-フルオロフェニル) -6- (5-
 フルオロピリミジン-2-イル) -4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロ
 ロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-2-アミン;
 1- ((4aR, 7aS) -2-アミノ-7a- (2-フルオロ-5- ((Z)-2-フル
 オロ-2- (5- (プロパ-2-イン-1-イルオキシ) ピラジン-2-イル) ビニル)
) フェニル) -4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チア
 ジン-6 (4H) -イル) エタノン;
 1- ((4aR, 7aS) -2-アミノ-7a- (2-フルオロ-5- ((Z)-2-フル
 オロ-2- (5- (プロパ-2-イン-1-イルオキシ) ピラジン-2-イル) ビニル)
) フェニル) -4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チア
 ジン-6 (4H) -イル) -3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-オン;
 (4aR, 7aS) -7a- (2-フルオロ-5- ((Z)-2-フルオロ-2- (5- (プロパ
 -2-イン-1-イルオキシ) ピラジン-2-イル) ビニル) フェニル) -6- (ピ
 リミジン-2-イル) -4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-
 -d] [1, 3] チアジン-2-アミン;
 2-アミノ-7a- (2-フルオロ-5- ((Z)-2-フルオロ-2- (5- (プロパ
 -2-イン-1-イルオキシ) ピラジン-2-イル) ビニル) フェニル) -4a, 5, 7
 , 7a-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-6 (4H) -カルボン
 酸 (4aR, 7aS) -メチル;
 1- ((4aR, 7aS) -2-アミノ-7a- (2-フルオロ-5- ((Z)-2-フル
 オロ-2- (5- (プロパ-2-イン-1-イルオキシ) ピラジン-2-イル) ビニル)
) フェニル) -4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チア
 ジン-6 (4H) -イル) -プロパン-1-オン;
 2-アミノ-7a- (2-フルオロ-5- ((Z)-2-フルオロ-2- (5- (プロパ
 -2-イン-1-イルオキシ) ピラジン-2-イル) ビニル) フェニル) -4a, 5, 7
 , 7a-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-6 (4H) -カルボン
 酸 (4aR, 7aS) -エチル;
 2-アミノ-7a- (2-フルオロ-5- ((Z)-2-フルオロ-2- (5- (プロパ
 -2-イン-1-イルオキシ) ピラジン-2-イル) ビニル) フェニル) -4a, 5, 7
 , 7a-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-6 (4H) -カルボン
 酸 (4aR, 7aS) -イソプロピル;
 6- ((Z)-2- (3- ((4aR, 5R, 7aR) -2-アミノ-5- (トリフルオ
 ロメチル) -4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ [3, 4-d] [1, 3]
 チアジン-7a-イル) -4-フルオロフェニル) -1-フルオロビニル) ニコチノニ
 トリル;
 6- ((Z)-2- (3- ((4aS, 5S, 7aS) -2-アミノ-5- (トリフルオ
 ロメチル) -4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ [3, 4-d] [1, 3]
 チアジン-7a-イル) -4-フルオロフェニル) -1-フルオロビニル) ニコチノニ
 トリル;
 (4aS, 5S, 7aS) -7a- (2-フルオロ-5- ((Z)-2-フルオロ-2-

10

20

30

40

50

(5-(プロパー-2-インイルオキシ)ピラジン-2-イル)ビニル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-アミン;

5-((Z)-2-(3-((4aS, 5S, 7aS)-2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-7a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ピラジン-2-カルボニトリル;

(4aS, 5S, 7aS)-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ビニル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-アミン;

10

6-((Z)-2-(3-((4aR, 7aS)-2-アミノ-6-(5-フルオロ-4-メトキシ-6-メチルピリミジン-2-イル)-4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-7a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ニコチノニトリル;

6-((Z)-2-(3-((4aS, 5S, 7aS)-2-アミノ-5-(フルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-7a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ニコチノニトリル;

(4aS, 5S, 7aS)-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-フルオロピリジン-2-イル)ビニル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-アミン;

20

6-((Z)-2-(3-((4aR, 5R, 7aR)-2-アミノ-5-(フルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-7a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ニコチノニトリル;

6-((Z)-2-(3-((4aR, 7aS)-2-アミノ-6-(5-フルオロ-4-メトキシピリミジン-2-イル)-4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-7a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ニコチノニトリル;

6-((Z)-2-(3-((4aR, 7aS)-2-アミノ-6-(ピリミジン-2-イル)-4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-7a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ニコチノニトリル;

30

(4aS, 5S, 7aS)-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-メトキシピラジン-2-イル)ビニル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-アミン;

(4aS, 5S, 7aS)-7a-(5-((Z)-2-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロビニル)-2-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-アミン;

40

6-((Z)-2-(3-((4aS, 5S, 7aS)-2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-7a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)-5-メチルニコチノニトリル;

(4aS, 5S, 7aS)-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ビニル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-アミン;

6-((Z)-2-(3-((4aS, 5S, 7aS)-2-アミノ-5-(トリフルオ

50

ロメチル) - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 7 a - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) - 5 - クロロニコチノニトリル;

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 a R, 5 S, 7 a S) - 2 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3, 4 - d] [1, 3] オキサジン - 7 a - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル;

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 a S, 5 R, 7 a R) - 2 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3, 4 - d] [1, 3] オキサジン - 7 a - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル;

10

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 a S, 5 S, 7 a S) - 2 - アミノ - 5 - (ジフルオロメチル) - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 7 a - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル;

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 a R, 5 R, 7 a R) - 2 - アミノ - 5 - (ジフルオロメチル) - 4 a, 5 - ジヒドロ - 4 H - フロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 7 a (7 H) - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル; または

((4 a S, 5 S, 7 a S) - 5 - (ジフルオロメチル) - 7 a - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 2 - アミン

20

から選択される、実施形態 1 の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供される。

【0058】

さらに別の代替的な実施形態 28 として、本明細書では、

((4 a S, 5 R, 7 a S) - 7 a - (5 - ((Z) - 2 - (5 - (ジフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 2 - アミン; または

30

((4 a R, 5 S, 7 a R) - 7 a - (5 - ((Z) - 2 - (5 - (ジフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 2 - アミン

から選択される、実施形態 1 の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供される。

【0059】

実施形態 29 として、本明細書では、

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 a R, 7 a S) - 2 - アミノ - 6 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 4, 4 a, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 7 a - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル;

40

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 a S, 7 a R) - 2 - アミノ - 6 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 4, 4 a, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 7 a - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル;

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 a R, 7 a R) - 2 - アミノ - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 7 a - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル;

50

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 a S, 7 a S) - 2 - アミノ - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 7 a - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル;

(4 a R, 7 a S) - 7 a - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - メトキシピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 6 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 4, 4 a, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 2 - アミン;

(4 a R, 7 a S) - 7 a - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) ピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 6 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 4, 4 a, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 2 - アミン;

(4 a R, 7 a S) - 7 a - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - ((3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) メトキシ) ピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 6 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 4, 4 a, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 2 - アミン;

5 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 a R, 7 a S) - 2 - アミノ - 6 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 4, 4 a, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 7 a - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ピラジン - 2 - カルボニトリル;

(4 a R, 7 a S) - 7 a - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (2, 2, 3, 3 - テトラフルオロプロボキシ) ピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 6 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 4, 4 a, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 2 - アミン;

(4 a R, 7 a S) - 7 a - (5 - ((Z) - 2 - (5 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) ピラジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 4, 4 a, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 2 - アミン;

(4 a R, 7 a S) - 7 a - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (((S) - 1 - メトキシプロパン - 2 - イル) オキシ) ピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 6 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 4, 4 a, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 2 - アミン;

(4 a R, 7 a S) - 7 a - (5 - ((Z) - 2 - (5 - ((S) - ブター - 3 - イン - 2 - イルオキシ) ピラジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 4, 4 a, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 2 - アミン;

2 - アミノ - 7 a - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) ピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロピロロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 6 (4 H) - カルボン酸 (4 a R, 7 a S) - tert - ブチル;

(4 a R, 7 a S) - 7 a - (5 - ((Z) - 2 - (5 - (ブター - 2 - イン - 1 - イルオキシ) ピラジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 4, 4 a, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 2 - アミン;

1 - ((4 a R, 7 a S) - 2 - アミノ - 7 a - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) ピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロピロロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 6 (4 H) - イル) エタノン;

1 - ((4 a R, 7 a S) - 2 - アミノ - 7 a - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) ピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロピロロ [3, 4 - d] [1, 3] チア

10

20

30

40

50

ジン-6 (4H) -イル) -3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-オン;
 (4aR, 7aS) -7a - (2-フルオロ-5 - ((Z) -2-フルオロ-2 - (5 -
 (プロパ-2-イン-1-イルオキシ) ピラジン-2-イル) ビニル) フェニル) -6 -
 (ピリミジン-2-イル) -4, 4a, 5, 6, 7, 7a -ヘキサヒドロピロロ [3, 4-
 d] [1, 3] チアジン-2-アミン;
 2-アミノ-7a - (2-フルオロ-5 - ((Z) -2-フルオロ-2 - (5 - (プロパ-
 2-イン-1-イルオキシ) ピラジン-2-イル) ビニル) フェニル) -4a, 5, 7,
 7a -テトラヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-6 (4H) -カルボン
 酸 (4aR, 7aS) -メチル;
 1 - ((4aR, 7aS) -2-アミノ-7a - (2-フルオロ-5 - ((Z) -2-フル
 オロ-2 - (5 - (プロパ-2-イン-1-イルオキシ) ピラジン-2-イル) ビニル
) フェニル) -4a, 5, 7, 7a -テトラヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チア
 ジン-6 (4H) -イル) -プロパン-1-オン;
 2-アミノ-7a - (2-フルオロ-5 - ((Z) -2-フルオロ-2 - (5 - (プロパ-
 2-イン-1-イルオキシ) ピラジン-2-イル) ビニル) フェニル) -4a, 5, 7,
 7a -テトラヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-6 (4H) -カルボン
 酸 (4aR, 7aS) -エチル;
 2-アミノ-7a - (2-フルオロ-5 - ((Z) -2-フルオロ-2 - (5 - (プロパ-
 2-イン-1-イルオキシ) ピラジン-2-イル) ビニル) フェニル) -4a, 5, 7,
 7a -テトラヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-6 (4H) -カルボン
 酸 (4aR, 7aS) -イソプロピル;
 6 - ((Z) -2 - (3 - ((4aR, 5R, 7aR) -2-アミノ-5 - (トリフルオ
 ロメチル) -4a, 5, 7, 7a -テトラヒドロ-4H-フロ [3, 4-d] [1, 3] チア
 ジン-7a-イル) -4-フルオロフェニル) -1-フルオロビニル) ニコチノニト
 リル;
 6 - ((Z) -2 - (3 - ((4aS, 5S, 7aS) -2-アミノ-5 - (トリフルオ
 ロメチル) -4a, 5, 7, 7a -テトラヒドロ-4H-フロ [3, 4-d] [1, 3] チア
 ジン-7a-イル) -4-フルオロフェニル) -1-フルオロビニル) ニコチノニト
 リル;
 (4aS, 5S, 7aS) -7a - (2-フルオロ-5 - ((Z) -2-フルオロ-2 -
 (5 - (プロパ-2-イン-1-イルオキシ) ピラジン-2-イル) ビニル) フェニル) -5 -
 (トリフルオロメチル) -4a, 5, 7, 7a -テトラヒドロ-4H-フロ [3, 4-d
] [1, 3] チアジン-2-アミン;
 5 - ((Z) -2 - (3 - ((4aS, 5S, 7aS) -2-アミノ-5 - (トリフルオ
 ロメチル) -4a, 5, 7, 7a -テトラヒドロ-4H-フロ [3, 4-d] [1, 3] チア
 ジン-7a-イル) -4-フルオロフェニル) -1-フルオロビニル) ピラジン-2-
 カルボニトリル;
 (4aS, 5S, 7aS) -7a - (2-フルオロ-5 - ((Z) -2-フルオロ-2 -
 (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) ビニル) フェニル) -5 - (トリ
 フルオロメチル) -4a, 5, 7, 7a -テトラヒドロ-4H-フロ [3, 4-d] [1
 , 3] チアジン-2-アミン;
 6 - ((Z) -2 - (3 - ((4aR, 7aS) -2-アミノ-6 - (5-フルオロ-4-
 -メトキシ-6-メチルピリミジン-2-イル) -4, 4a, 5, 6, 7, 7a -ヘキサ
 ヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-7a-イル) -4-フルオロフェニル
) -1-フルオロビニル) ニコチノニトリル;
 6 - ((Z) -2 - (3 - ((4aS, 5S, 7aS) -2-アミノ-5 - (フルオロメ
 チル) -4a, 5, 7, 7a -テトラヒドロ-4H-フロ [3, 4-d] [1, 3] チア
 ジン-7a-イル) -4-フルオロフェニル) -1-フルオロビニル) ニコチノニトリル;
 (4aS, 5S, 7aS) -7a - (2-フルオロ-5 - ((Z) -2-フルオロ-2 -
 (5-フルオロピリジン-2-イル) ビニル) フェニル) -5 - (トリフルオロメチル)

10

20

30

40

50

－4a, 5, 7, 7a－テトラヒドロ－4H－フロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン－2－アミン；

6－((Z)－2－(3－((4aR, 5R, 7aR)－2－アミノ－5－(フルオロメチル)－4a, 5, 7, 7a－テトラヒドロ－4H－フロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン－7a－イル)－4－フルオロフェニル)－1－フルオロビニル)ニコチノニトリル；

6－((Z)－2－(3－((4aR, 7aS)－2－アミノ－6－(5－フルオロ－4－メトキシピリミジン－2－イル)－4, 4a, 5, 6, 7, 7a－ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン－7a－イル)－4－フルオロフェニル)－1－フルオロビニル)ニコチノニトリル；

6－((Z)－2－(3－((4aR, 7aS)－2－アミノ－6－(ピリミジン－2－イル)－4, 4a, 5, 6, 7, 7a－ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン－7a－イル)－4－フルオロフェニル)－1－フルオロビニル)ニコチノニトリル；

10

(4aS, 5S, 7aS)－7a－(2－フルオロ－5－((Z)－2－フルオロ－2－(5－メトキシピラジン－2－イル)ビニル)フェニル)－5－(トリフルオロメチル)－4a, 5, 7, 7a－テトラヒドロ－4H－フロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン－2－アミン；

(4aS, 5S, 7aS)－7a－(5－((Z)－2－(3－クロロ－5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル)－2－フルオロビニル)－2－フルオロフェニル)－5－(トリフルオロメチル)－4a, 5, 7, 7a－テトラヒドロ－4H－フロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン－2－アミン；

20

6－((Z)－2－(3－((4aS, 5S, 7aS)－2－アミノ－5－(トリフルオロメチル)－4a, 5, 7, 7a－テトラヒドロ－4H－フロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン－7a－イル)－4－フルオロフェニル)－1－フルオロビニル)－5－メチルニコチノニトリル；

(4aS, 5S, 7aS)－7a－(2－フルオロ－5－((Z)－2－フルオロ－2－(5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル)ビニル)フェニル)－5－(トリフルオロメチル)－4a, 5, 7, 7a－テトラヒドロ－4H－フロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン－2－アミン；

6－((Z)－2－(3－((4aS, 5S, 7aS)－2－アミノ－5－(トリフルオロメチル)－4a, 5, 7, 7a－テトラヒドロ－4H－フロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン－7a－イル)－4－フルオロフェニル)－1－フルオロビニル)－5－クロロニコチノニトリル；

30

6－((Z)－2－(3－((4aR, 5S, 7aS)－2－アミノ－5－(トリフルオロメチル)－4a, 5, 7, 7a－テトラヒドロ－4H－フロ [3, 4-d] [1, 3] オキサジン－7a－イル)－4－フルオロフェニル)－1－フルオロビニル)ニコチノニトリル；または

6－((Z)－2－(3－((4aS, 5R, 7aR)－2－アミノ－5－(トリフルオロメチル)－4a, 5, 7, 7a－テトラヒドロ－4H－フロ [3, 4-d] [1, 3] オキサジン－7a－イル)－4－フルオロフェニル)－1－フルオロビニル)ニコチノニトリル

40

から選択される、実施形態1の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供される。

【0060】

代替的な実施形態29として、本明細書では、

6－((Z)－2－(3－((4aR, 7aS)－2－アミノ－6－(5－フルオロピリミジン－2－イル)－4, 4a, 5, 6, 7, 7a－ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン－7a－イル)－4－フルオロフェニル)－1－フルオロビニル)ニコチノニトリル；

6－((Z)－2－(3－((4aS, 7aR)－2－アミノ－6－(5－フルオロピリ

50

ミジン-2-イル)-4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-7a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル) ニコチノニトリル;

6-((Z)-2-(3-((4aR, 7aR)-2-アミノ-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-7a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル) ニコチノニトリル;

6-((Z)-2-(3-((4aS, 7aS)-2-アミノ-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-7a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル) ニコチノニトリル;

(4aR, 7aS)-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-メトキシピラジン-2-イル) ビニル) フェニル)-6-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-2-アミン;

(4aR, 7aS)-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ) ピラジン-2-イル) ビニル) フェニル)-6-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-2-アミン;

(4aR, 7aS)-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) メトキシ) ピラジン-2-イル) ビニル) フェニル)-6-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-2-アミン;

5-((Z)-2-(3-((4aR, 7aS)-2-アミノ-6-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-7a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル) ピラジン-2-カルボニトリル;

(4aR, 7aS)-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロボキシ) ピラジン-2-イル) ビニル) フェニル)-6-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-2-アミン;

(4aR, 7aS)-7a-(5-((Z)-2-(5-(2, 2-ジフルオロエトキシ) ピラジン-2-イル)-2-フルオロビニル)-2-フルオロフェニル)-6-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-2-アミン;

(4aR, 7aS)-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル) オキシ) ピラジン-2-イル) ビニル) フェニル)-6-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-2-アミン;

(4aR, 7aS)-7a-(5-((Z)-2-(5-((S)-ブタ-3-イン-2-イルオキシ) ピラジン-2-イル)-2-フルオロビニル)-2-フルオロフェニル)-6-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-2-アミン;

2-アミノ-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ) ピラジン-2-イル) ビニル) フェニル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-6(4H)-カルボン酸 (4aR, 7aS)-tert-ブチル;

(4aR, 7aS)-7a-(5-((Z)-2-(5-(ブタ-2-イン-1-イルオキシ) ピラジン-2-イル)-2-フルオロビニル)-2-フルオロフェニル)-6-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-2-アミン;

1-((4aR, 7aS)-2-アミノ-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フ

10

20

30

40

50

ルオロ-2-(5-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)ピラジン-2-イル)ビニル)
フェニル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3]チア
ジン-6(4H)-イル)エタノン;

1-((4aR, 7aS)-2-アミノ-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フル
オロ-2-(5-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)ピラジン-2-イル)ビニル)
フェニル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3]チア
ジン-6(4H)-イル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-オン;

(4aR, 7aS)-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-
(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)ピラジン-2-イル)ビニル)フェニル)-6-
(ピリミジン-2-イル)-4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ[3, 4
-d][1, 3]チアジン-2-アミン;

10

2-アミノ-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-(プロパ
-2-イン-1-イルオキシ)ピラジン-2-イル)ビニル)フェニル)-4a, 5, 7
, 7a-テトラヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-6(4H)-カルボン
酸(4aR, 7aS)-メチル;

1-((4aR, 7aS)-2-アミノ-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フル
オロ-2-(5-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)ピラジン-2-イル)ビニル)
フェニル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3]チア
ジン-6(4H)-イル)-プロパン-1-オン;

20

2-アミノ-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-(プロパ
-2-イン-1-イルオキシ)ピラジン-2-イル)ビニル)フェニル)-4a, 5, 7
, 7a-テトラヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-6(4H)-カルボン
酸(4aR, 7aS)-エチル;

2-アミノ-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-(プロパ
-2-イン-1-イルオキシ)ピラジン-2-イル)ビニル)フェニル)-4a, 5, 7
, 7a-テトラヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-6(4H)-カルボン
酸(4aR, 7aS)-イソプロピル;

6-((Z)-2-(3-((4aR, 5R, 7aR)-2-アミノ-5-(トリフルオ
ロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]
チアジン-7a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ニコチノニト
リル;

30

6-((Z)-2-(3-((4aS, 5S, 7aS)-2-アミノ-5-(トリフルオ
ロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]
チアジン-7a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ニコチノニト
リル;

(4aS, 5S, 7aS)-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-
(5-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)ピラジン-2-イル)フェニル)-5-
(トリフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d
][1, 3]チアジン-2-アミン;

5-((Z)-2-(3-((4aS, 5S, 7aS)-2-アミノ-5-(トリフルオ
ロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]
チアジン-7a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ピラジン-2
-カルボニトリル;

40

(4aS, 5S, 7aS)-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-
(5-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)フェニル)-5-(トリ
フルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1
, 3]チアジン-2-アミン;

6-((Z)-2-(3-((4aR, 7aS)-2-アミノ-6-(5-フルオロ-4
-メトキシ-6-メチルピリミジン-2-イル)-4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサ
ヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-7a-イル)-4-フルオロフェニル

50

) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル ;

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 a S , 5 S , 7 a S) - 2 - アミノ - 5 - (フルオロメチル) - 4 a , 5 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3 , 4 - d] [1 , 3] チアジン - 7 a - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル ;
(4 a S , 5 S , 7 a S) - 7 a - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 4 a , 5 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3 , 4 - d] [1 , 3] チアジン - 2 - アミン ;

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 a R , 5 R , 7 a R) - 2 - アミノ - 5 - (フルオロメチル) - 4 a , 5 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3 , 4 - d] [1 , 3] チアジン - 7 a - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル ;

10

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 a R , 7 a S) - 2 - アミノ - 6 - (5 - フルオロ - 4 - メトキシピリミジン - 2 - イル) - 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - d] [1 , 3] チアジン - 7 a - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル ;

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 a R , 7 a S) - 2 - アミノ - 6 - (ピリミジン - 2 - イル) - 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - d] [1 , 3] チアジン - 7 a - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル ;

(4 a S , 5 S , 7 a S) - 7 a - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - メトキシピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 4 a , 5 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3 , 4 - d] [1 , 3] チアジン - 2 - アミン ;

20

(4 a S , 5 S , 7 a S) - 7 a - (5 - ((Z) - 2 - (3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 4 a , 5 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3 , 4 - d] [1 , 3] チアジン - 2 - アミン ;

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 a S , 5 S , 7 a S) - 2 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) - 4 a , 5 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3 , 4 - d] [1 , 3] チアジン - 7 a - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) - 5 - メチル ニコチノニトリル ;

30

(4 a S , 5 S , 7 a S) - 7 a - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 4 a , 5 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3 , 4 - d] [1 , 3] チアジン - 2 - アミン ;

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 a S , 5 S , 7 a S) - 2 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) - 4 a , 5 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3 , 4 - d] [1 , 3] チアジン - 7 a - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) - 5 - クロロ ニコチノニトリル ;

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 a R , 5 S , 7 a S) - 2 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) - 4 a , 5 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3 , 4 - d] [1 , 3] オキサジン - 7 a - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル ;

40

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 a S , 5 R , 7 a R) - 2 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) - 4 a , 5 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3 , 4 - d] [1 , 3] オキサジン - 7 a - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル ;

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 a S , 5 S , 7 a S) - 2 - アミノ - 5 - (ジフルオロメチル) - 4 a , 5 , 7 , 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3 , 4 - d] [1 , 3] チアジン - 7 a - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル ;

50

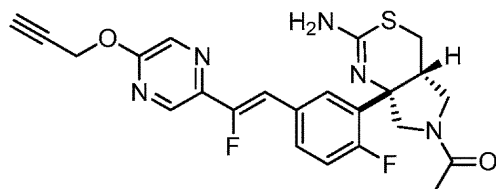
ル；または

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 a R , 5 R , 7 a R) - 2 - アミノ - 5 - (ジフルオロメチル) - 4 a , 5 - ジヒドロ - 4 H - フロ [3 , 4 - d] [1 , 3] チアジン - 7 a (7 H) - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリルから選択される、実施形態 1 の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供される。

【 0 0 6 1 】

実施形態 3 0 として、本明細書では、実施形態 1 の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、その化合物は、

【 化 1 1 】

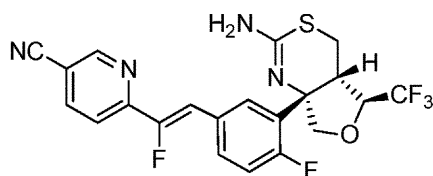


である。

【 0 0 6 2 】

実施形態 3 1 として、本明細書では、実施形態 1 の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、その化合物は、

【 化 1 2 】

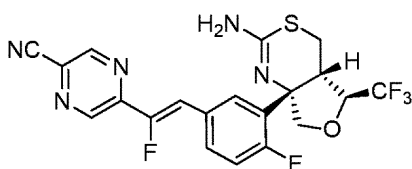


である。

【 0 0 6 3 】

実施形態 3 2 として、本明細書では、実施形態 1 の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、その化合物は、

【 化 1 3 】



である。

【 0 0 6 4 】

実施形態 3 3 として、本明細書では、実施形態 1 の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、その化合物は、

10

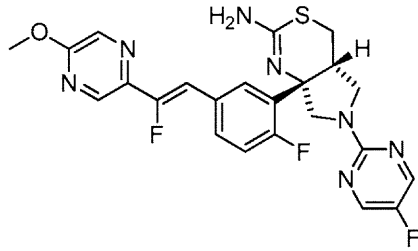
20

30

40

50

【化 1 4】



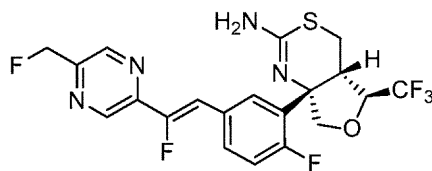
である。

10

【0065】

実施形態34として、本明細書では、実施形態1の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、その化合物は、

【化 1 5】



20

である。

【0066】

実施形態35として、本明細書では、実施形態1～34のいずれか1つによる化合物と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物が提供される。

【0067】

実施形態36として、本明細書では、薬剤として使用するための、実施形態1～34のいずれか1つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩あるいは実施形態35による医薬組成物が提供される。

【0068】

実施形態37として、本明細書では、対象の脳脊髄液におけるβアミロイドペプチドのレベルの低減に使用するための、実施形態1～34のいずれか1つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩あるいは実施形態35による医薬組成物が提供される。

30

【0069】

実施形態38として、本明細書では、対象におけるアルツハイマー病、認知機能障害またはこれらの組み合わせの治療に使用するための、実施形態1～34のいずれか1つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩あるいは実施形態35による医薬組成物が提供される。

【0070】

実施形態39として、本明細書では、対象における軽度の認知機能障害、ダウン症候群、オランダ型のアミロイド症を伴う遺伝性脳出血、脳アミロイド血管症、変性性認知症、パーキンソン病に関連する認知症、核上性麻痺に関連する認知症、大脳皮質基底核変性症に関連する認知症、びまん性レビー小体型アルツハイマー病またはこれらの組み合わせから選択される神経障害の治療に使用するための、実施形態1～34のいずれか1つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩あるいは実施形態35による医薬組成物が提供される。

40

【0071】

実施形態40として、本明細書では、対象の脳におけるプラークの形成の低減に使用するための、実施形態1～34のいずれか1つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩あるいは実施形態35による医薬

50

組成物が提供される。

【0072】

実施形態41として、本明細書では、対象の脳脊髄液における β アミロイドペプチドのレベルを低減するための薬剤の調製における、実施形態1～34のいずれか1つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩あるいは実施形態35による医薬組成物の使用が提供される。

【0073】

実施形態42として、本明細書では、対象におけるアルツハイマー病、認知機能障害またはこれらの組み合わせを治療するための薬剤の調製における、実施形態1～34のいずれか1つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩あるいは実施形態35による医薬組成物の使用が提供される。

10

【0074】

実施形態43として、本明細書では、対象における軽度の認知機能障害、ダウン症候群、オランダ型のアミロイド症を伴う遺伝性脳出血、脳アミロイド血管症、変性性認知症、パーキンソン病に関連する認知症、核上性麻痺に関連する認知症、大脳皮質基底核変性症に関連する認知症、びまん性レビー小体型アルツハイマー病またはこれらの組み合わせから選択される神経障害の治療のための薬剤の調製における、実施形態1～34のいずれか1つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩あるいは実施形態35による医薬組成物の使用が提供される。

【0075】

20

実施形態44として、本明細書では、対象の脳におけるプラークの形成の低減のための薬剤の調製における、実施形態1～34のいずれか1つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩あるいは実施形態35による医薬組成物の使用が提供される。

【0076】

実施形態45として、本明細書では、 β アミロイドペプチドのレベルの低減を、それを必要とする対象の脳脊髄液において行う方法であって、治療有効量の実施形態1～34のいずれか1つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩を対象に投与する工程を含む方法が提供される。

【0077】

30

実施形態46として、本明細書では、アルツハイマー病、認知機能障害またはこれらの組み合わせの治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の実施形態1～34のいずれか1つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩を対象に投与する工程を含む方法が提供される。

【0078】

実施形態47として、本明細書では、軽度の認知機能障害、ダウン症候群、オランダ型のアミロイド症を伴う遺伝性脳出血、脳アミロイド血管症、変性性認知症、パーキンソン病に関連する認知症、核上性麻痺に関連する認知症、大脳皮質基底核変性症に関連する認知症、びまん性レビー小体型アルツハイマー病またはこれらの組み合わせから選択される神経障害の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の実施形態1～34のいずれか1つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩を対象に投与する工程を含む方法が提供される。

40

【0079】

実施形態48として、本明細書では、プラークの形成の低減を、それを必要とする対象の脳において行う方法であって、治療有効量の実施形態1～34のいずれか1つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩を対象に投与する工程を含む方法が提供される。

【0080】

ある種の実施形態に対して1つ以上の代替的な実施形態が提供される場合、ある種の実施形態に対する参照は、提供される任意の代替的な実施形態に対する参照でもあるとみな

50

される。例えば、実施形態 35 におけるとりわけ実施形態 29 に対する参照は、上記に提供される代替的な実施形態 29 に対する参照も含むものとする。

【0081】

前述の記載は、単に本開示の特定の態様をまとめたものであり、決して本開示を限定することを意図するものではなく、またそのように解釈されるべきではない。

【0082】

定義

以下の定義は、本開示の範囲の理解を促進するために提供される。

【0083】

別段の指示がない限り、本明細書および特許請求の範囲で使用される成分量、反応条件などを表す全ての数字は、全ての場合において「約」という表現によって修飾されるものとして理解されるべきである。したがって、特に記載のない限り、本明細書および添付の特許請求の範囲に記載される数値パラメータは、それらの各試験測定値において判明する標準偏差に応じて変動し得る近似値である。

【0084】

本明細書で使用される場合、任意の可変要素が化学式に 2 つ以上存在する場合、各存在におけるその定義は、他の存在毎におけるその定義と無関係である。化学構造および化学名が不一致である場合、化学構造により化合物の同一性を決定する。

【0085】

立体異性体

本開示の化合物は、例えば、二重結合、1 つ以上の不斉炭素原子および回転障害を有する結合を含有する場合があります。したがって二重結合異性体（すなわち幾何異性体（E/Z））、エナンチオマー、ジアステレオマーまたはアトロプ異性体などの立体異性体として存在し得る。したがって、本開示の範囲は、立体異性体的に純粋な形態（例えば、幾何的に純粋な、鏡像異性的に純粋な、ジアステレオ異性的に純粋な、かつアトロプ異性的に純粋な）および本明細書で開示される任意の化学構造（全てまたは一部）の立体異性体の混合物（例えば、幾何異性体、エナンチオマー、ジアステレオマーおよびアトロプ異性体の混合物）を含む、例示される化合物の可能な全ての立体異性体を包含することを理解すべきである。本開示は、立体異性体的に純粋な形態を含む医薬組成物および本明細書で開示される任意の化合物の立体異性体的に純粋な形態の使用も包含する。さらに、本開示は、本明細書で開示される任意の化合物の立体異性体の混合物を含む医薬組成物および前記医薬組成物または立体異性体の混合物の使用も包含する。これらの立体異性体またはその混合物は、当技術分野でよく知られる方法および本明細書で開示される方法に従って合成され得る。立体異性体の混合物は、キラルカラムまたはキラル分割剤などの標準的な手法を用いて分割され得る。例えば、Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen et al., Tetrahedron 33:2725; Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); および Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions, page 268 (Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972) を参照されたい。

【0086】

本明細書で使用される場合、用語「立体異性体」または「立体異性体的に純粋な」化合物は、化合物の他の立体異性体を実質的に含まない、化合物の 1 種の立体異性体（例えば、幾何異性体、エナンチオマー、ジアステレオマーおよびアトロプ異性体）を指す。例えば、1 つのキラル中心を有する立体異性体的に純粋な化合物は、その化合物の鏡像エナンチオマーを実質的に含まないことになり、かつ 2 つのキラル中心を有する立体異性体的に純粋な化合物は、その化合物の他のエナンチオマーまたはジアステレオマーを実質的に含まないことになる。典型的な立体異性体的に純粋な化合物は、約 80 重量%を超えるその

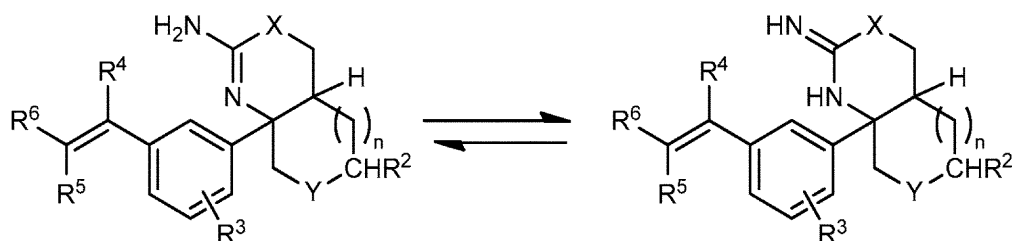
化合物の1種の立体異性体および約20重量%未満のその化合物の他の立体異性体、約90重量%を超えるその化合物の1種の立体異性体および約10重量%未満のその化合物の他の立体異性体、約95重量%を超えるその化合物の1種の立体異性体および約5重量%未満のその化合物の他の立体異性体、または約97重量%を超えるその化合物の1種の立体異性体および約3重量%未満のその化合物の他の立体異性体を含む。構造の立体化学または構造の一部が例えば太字または破線で示されない場合、構造または構造の一部は、その全ての立体異性体を包含するものとして解釈されるべきである。波線で描かれる結合は、両方の立体異性体が包含されることを示す。これは、分子の残部への基の結合点を示す、結合に垂直に描かれる波線と混同されるべきではない。

【0087】

互変異性体

当業者に知られるとおり、本明細書で開示されるある種の化合物は、1種以上の互変異性形態で存在し得る。1つの化学構造は、1つの互変異性形態を表すためにのみ使用され得るため、便宜上、所与の構造式の化合物に対する参照は、前記構造式の他の互変異性体を含むと理解されるはずである。例えば、以下は、式Iの化合物の互変異性体を示す。

【化16】



【0088】

したがって、本開示の範囲は、本明細書で開示される化合物の全ての互変異性形態を包含するものと理解されるべきである。

【0089】

同位体標識化合物

さらに、本開示の範囲は、式Iの化合物などの本明細書で開示される化合物の全ての薬学的に許容される同位体標識化合物を含み、ここで、1つ以上の原子は、同じ原子番号を有するが自然界で通常見出される原子質量または質量数と異なる原子質量または質量数を有する原子によって置換される。本明細書で開示される化合物への含有に好適な同位体の例としては、 ^2H および ^3H などの水素、 ^{11}C 、 ^{13}C および ^{14}C などの炭素、 ^{36}Cl などの塩素、 ^{18}F などのフッ素、 ^{123}I および ^{125}I などのヨウ素、 ^{13}N および ^{15}N などの窒素、 ^{15}O 、 ^{17}O および ^{18}O などの酸素、 ^{32}P などのリンならびに ^{35}S などの硫黄の同位体が挙げられる。式Iのある種の同位体標識化合物、例えば放射性同位体を組み込んだものは、薬物および／または基質の組織分布の研究に有用である。放射性同位体のトリチウム(^3H)および炭素-14(^{14}C)は、組み込みが簡単であり、容易な検出手段であることを考慮すると、この目的のために特に有用である。重水素(^2H)などの同位体による置換は、より大きい代謝安定性の結果としてもたらされる特定の治療上の利点、例えばインビボ半減期の増大または投薬必要量の減少をもたらし得、したがって好ましい場合があり得る。 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O および ^{13}N などのポジトロン放出同位体による置換は、例えば、標的占有率を調べるためのポジトロン放出断層撮影(PET)試験において有用であり得る。本明細書で開示される化合物の同位体標識化合物は、通常、当業者に知られる従来の手法により、または従来用いられる非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を用いる添付の一般的合成スキームおよび実施例において記載されるものと類似のプロセスにより調製することができる。

【0090】

溶媒和物

上述のとおり、本明細書で開示される化合物ならびにその立体異性体、互変異性体および同位体標識形態または前述のもののいずれかの薬学的に許容される塩は、溶媒和形態または非溶媒和形態で存在し得る。

【0091】

本明細書で使用する場合、用語「溶媒和物」は、本明細書で記載される化合物またはその薬学的に許容される塩および化学量論的または非化学量論的な量の1つ以上の薬学的に許容される溶媒分子を含む分子複合体を指す。溶媒が水である場合、溶媒和物は、「水和物」と呼ばれる。

【0092】

したがって、本開示の範囲は、本明細書で開示される化合物ならびにその立体異性体、互変異性体および同位体標識形態または前述のもののいずれかの薬学的に許容される塩の全ての溶媒和物を包含するものと理解されるべきである。

【0093】

非結晶および結晶形態

ある種の実施形態では、本明細書で記載される化合物およびその立体異性体、互変異性体、同位体標識形態、または前述のもののいずれかの薬学的に許容される塩、または前述のもののいずれかの溶媒和物は、非結晶形態および結晶形態（多形）などの様々な形態で存在し得る。したがって、本開示の範囲は、全てのこのような形態を包含するものと理解されるべきである。

【0094】

種々の定義

本節では、本明細書で開示される化合物、組成物および使用の範囲を説明するために使用される追加の用語を定義することになる。

【0095】

本明細書で使用する場合、用語「C₁~6アルキル」は、1~6個の炭素原子を含有する直鎖または分岐鎖の炭化水素を意味する。C₁~6アルキルの代表的な例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルおよびn-ヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0096】

本明細書で使用する場合、用語「C₁~6アルコキシ」は、Rが本明細書で定義されるとおりのC₁~6アルキル基を表す-O-R基を指す。C₁~6アルコキシの代表的な例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシおよびブトキシが挙げられるが、これらに限定されない。

【0097】

本明細書で使用する場合、用語「ハロゲン」は、-F、-Cl、-Brまたは-Iを意味する。

【0098】

本明細書で使用する場合、用語「6員窒素含有ヘテロアリアル」は、環原子の少なくとも1つが窒素であり、残りの環原子が炭素および窒素からなる群から独立に選択される6個の環原子を有するヘテロアリアル環を指す。6員窒素含有ヘテロアリアル環の例としては、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニルおよびピリダジニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0099】

本明細書で使用する場合、用語「薬学的に許容される」は、通常、対象、特にヒトにおける使用について認識されているものを指す。

【0100】

本明細書で使用する場合、用語「薬学的に許容される塩」は、薬学的に許容され、かつ親化合物の所望の薬理活性を有する化合物の塩を指す。このような塩としては、(1) 塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸と形成される酸付加塩；もしくは酢酸

10

20

30

40

50

、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸などの有機酸と形成される酸付加塩；または(2)親化合物に存在する酸性プロトンが金属イオン、例えばアルカリ金属イオン、アルカリ土類イオンもしくはアルミニウムイオンにより置き換えられる場合；またはエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、N-メチルグルカミン、ジシクロヘキシルアミンなどの有機塩基と配位させる場合に形成される塩が挙げられる。このような塩のさらなる例は、Berge et al., J. Pharm. Sci. 66 (1): 1-19 (1977) において見出すことができる。また、Stahl et al., Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, 2nd Revised Edition (2011) も参照されたい。

10

【0101】

本明細書で使用する場合、用語「薬学的に許容される賦形剤」は、医薬組成物または製剤を調製するために本明細書で開示される化合物または塩と組み合わせられ得る広範囲の成分を指す。典型的に、賦形剤としては、希釈剤、着色剤、ビヒクル、抗粘着剤、流動促進剤、崩壊剤、香味剤、コーティング剤、結合剤、甘味料、潤滑剤、吸着剤、保存剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0102】

本明細書で使用する場合、用語「対象」は、ヒトおよび動物を指し、これには、霊長動物、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラットおよびマウスが含まれるが、これらに限定されない。一実施形態において、対象は、ヒトである。

20

【0103】

本明細書で使用する場合、用語「治療」は、対象を治療して、対象の疾患もしくは病態の1つ以上の徴候および症状を緩和するか、または1つ以上のこのような徴候および症状を除去するだけでなく、無症候性対象を予防的に治療して疾患もしくは病態の発症を予防するか、または疾患もしくは病態の進行を予防するか、遅らせるか、もしくは逆転させることも指す。

【0104】

本明細書で使用する場合、用語「治療有効量」は、研究者、獣医、医学博士または他の臨床医によって求められる、組織、系または対象の生物学的または医学的応答を誘発することになる、本明細書で開示される化合物の量を指す。本用語は、研究者、獣医、医学博士または他の臨床医により、組織、系または対象において予防することが求められる生物学的または医学的事象の発生のリスクを予防または低減することになる、本明細書で開示される化合物の量を包含する。

30

【0105】

一般的合成手順

本明細書で提供される化合物は、本節および以下の節において記載される手順に従って合成することができる。本明細書で記載される合成方法は、単に例示的なものであり、本明細書で開示される化合物は、当業者によって理解されたとおりの代替の合成戦略を使用する代替経路によっても合成され得る。一般的合成手順および本明細書で提供される具体例は、例示に過ぎず、決して本開示の範囲を限定するものとして解釈されるべきではないことが理解されるはずである。

40

【0106】

一般に、式Iの化合物を以下のスキームに従って合成することができる。以下のスキームで使用される任意の可変要素は、別途注記のない限り、式Iについて定義されたとおりの可変要素である。全ての出発材料は、例えば、Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc., St. Louis, MO, USAから市販されているか、または当技術分野で知られており、かつ通例の技術を用いる既知の手順を使用することによって合成され得る。出発材料は、本明細書で開示される手順を介しても合成さ

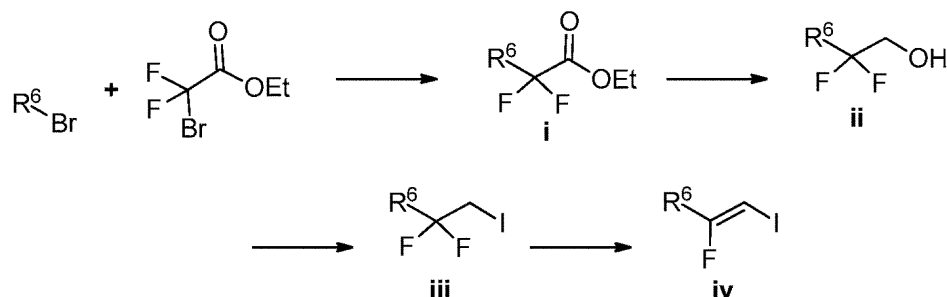
50

れ得る。

【0107】

【化17】

スキーム1



10

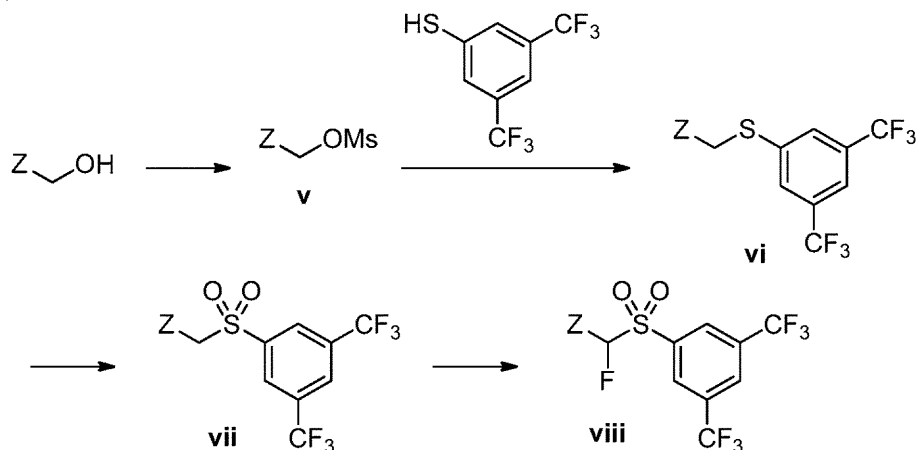
アルケン **iv** は、スキーム1に示されるとおりに合成され得る。出発材料 R^7-Br を2-ブromo-2,2-ジフルオロ酢酸エチルと反応させてエステル **i** を得る。次に、エステル **i** を例えば水素化ホウ素ナトリウムで還元してアルコール **ii** を得る。次に、アルコール **ii** のOH基を、脱離基中のOH基の変換後、例えばアルコール **ii** をピリジンなどの塩基の存在下でトリフルオロメタンスルホン酸無水物と反応させた後、例えばヨウ化ナトリウムから供給される I^- と反応させることによる求核置換により、ヨード基に変換して化合物 **iii** を得る。次に、化合物 **iii** をカリウム *tert*-ブトキシドなどの塩基と反応させることによってアルケン **iv** を得る。

20

【0108】

【化18】

スキーム2



30

Z が R^5 または R^6 であるスルホン **viii** は、スキーム2に示されるとおりに合成され得る。まず、 $Z-CH_2OH$ のOH基を、例えばトリメチルアミンなどの塩基の存在下で $Z-CH_2OH$ を塩化メタンスルホンと反応させることによって脱離基に変換して、化合物 **v** を得る。次に、化合物 **v** を水酸化ナトリウムなどの塩基の存在下で3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゼンチオールと反応させて、化合物 **vi** を得る。あるいは、 X が Cl 、 Br または I である $Z-CH_2X$ を炭酸カリウムなどの塩基の存在下で3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゼンチオールと直接反応させて、化合物 **vi** を得ることができる。スルホン **vii** は、例えば、過酸化水素を用いる酸化条件下で化合物 **vi** を反応させることによって得られる。スルホン **viii** は、リチウムジイソプロピルアミドなどの塩基の存在下でスルホン **vii** を *N*-フルオロジベンゼンスルホンイミドなどの求電子性フッ素化剤と反応させて得られた。

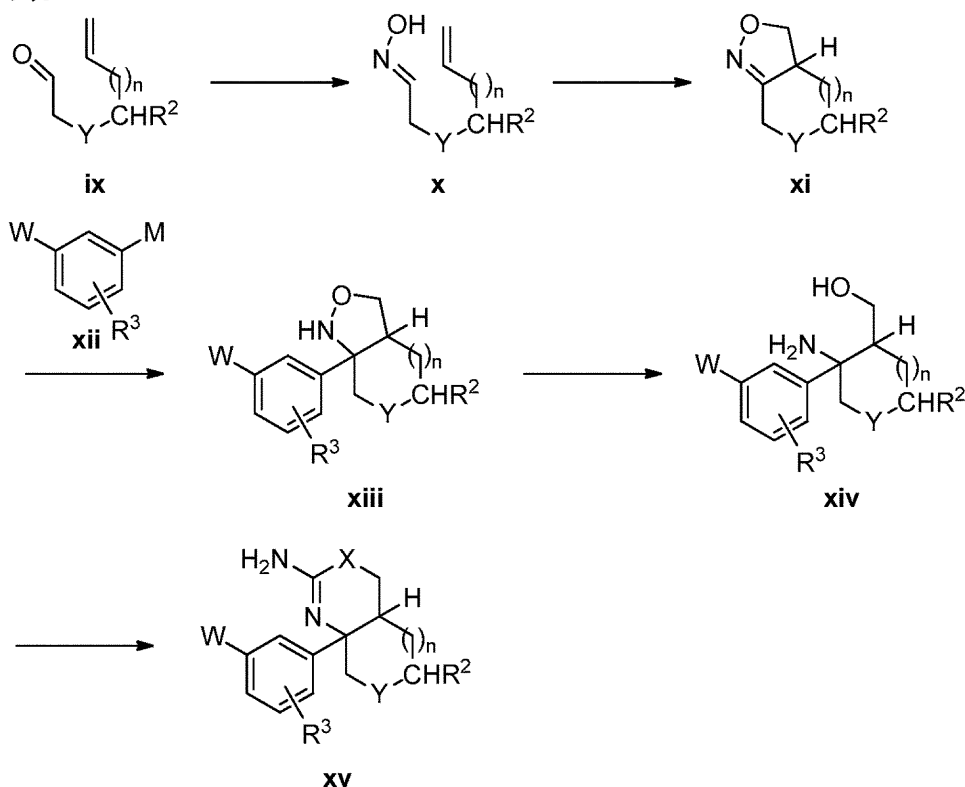
40

【0109】

50

【化 19】

スキーム3



WがCl、BrまたはIである化合物xvは、スキーム3に示されるとおりに合成され得る。アルデヒドixを酢酸ナトリウム三水和物などの塩基の存在下で例えばヒドロキシルアミン塩酸塩の形態のヒドロキシルアミンと反応させてアルドキシムxを得る。二環式化合物xiを、アルドキシムxと例えば次亜塩素酸ナトリウムの水溶液とを反応させることによって形成する。次に、化合物xiiiを、この二環式化合物xiと、Mが例えばLiまたはMgClである有機金属試薬xiiとを反応させることによって得る。次に、化合物xiiiを例えば酢酸中の粉末亜鉛と反応させて、ヒドロキシル化合物xivを得る。次に、ヒドロキシル化合物xivを、例えばBzNCSと反応させた後、例えばピリジンなどの塩基の存在下においてTf₂Oで処理して、XがSである化合物xvを得て、その後、例えばN，N'-カルボニルジイミダゾールに続いて酢酸およびトリフルオロ酢酸で処理して、XがOである化合物xvを得る。

【0110】

10

20

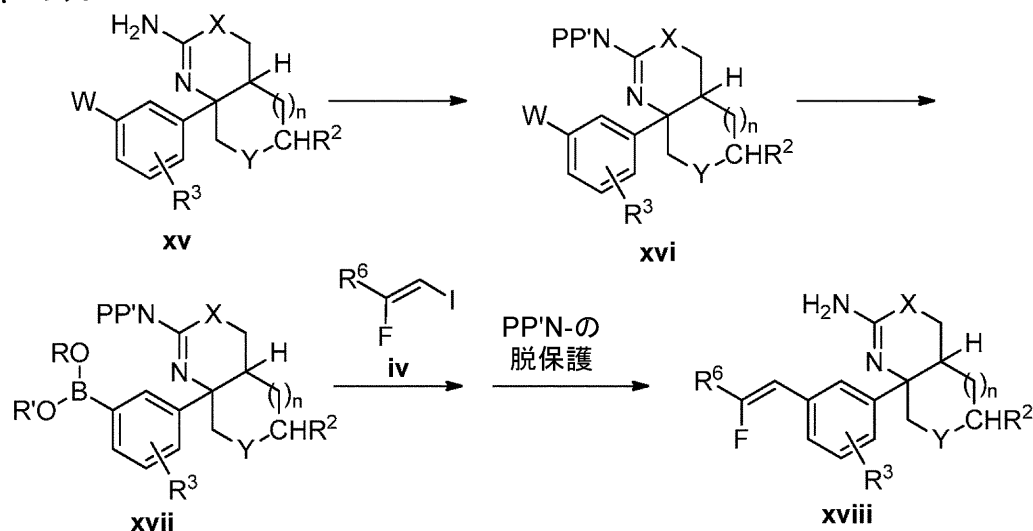
30

40

50

【化 20】

スキーム 4

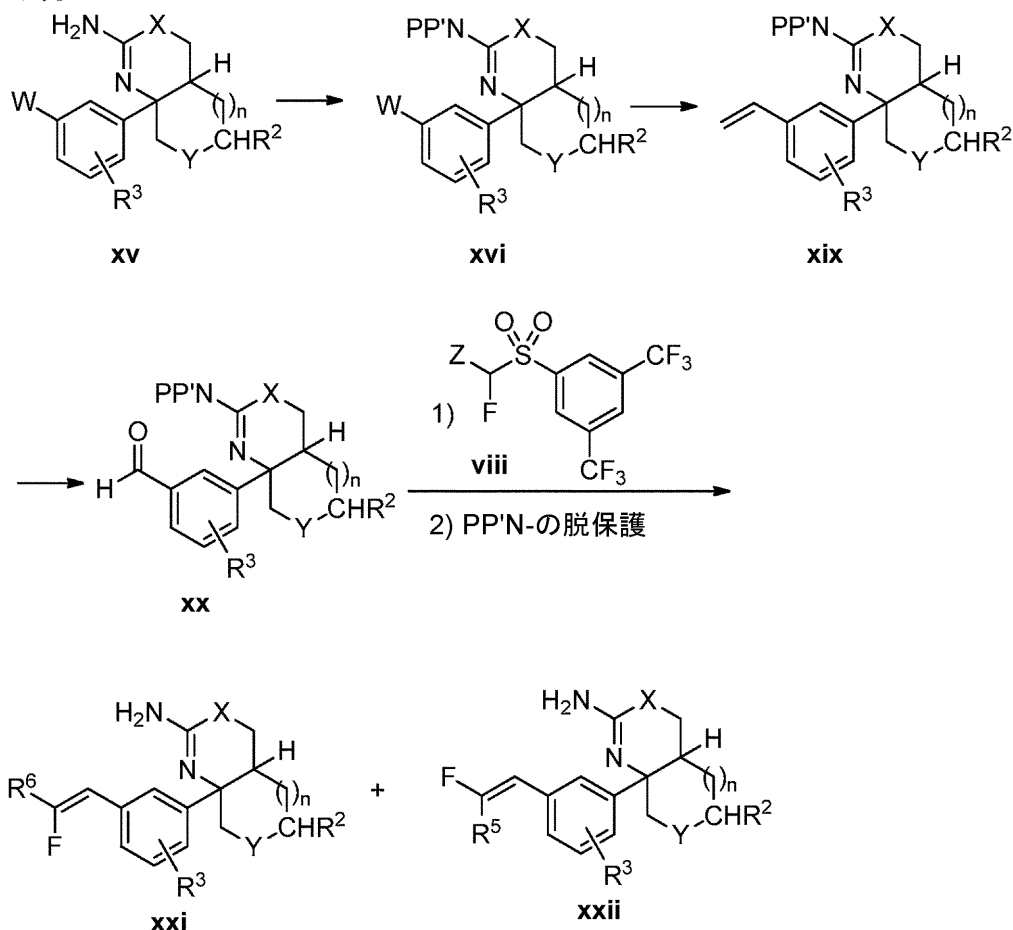


最終化合物 **xviii** は、スキーム 4 に示されるとおりに合成され得る。まず、W が C l、B r または I である化合物 **xv** の遊離アミノ基を、例えば N, N-ジイソプロピルエチルアミン（ヒューニッヒ塩基）などの塩基の存在下での二炭酸ジ-*tert*-ブチルとの反応により適切に保護する。次に、適切に保護された化合物 **xvi** を、例えば酢酸カリウムなどの塩基および [1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン] -ジクロロパラジウム（II）などの好適なパラジウム触媒の存在下でビス（ピナコラト）ジボロンを反応させることによってボロン酸 **xvii** に変換する。最終化合物 **xviii** は、ジ-BOC 保護戦略が採用された場合、ボロン酸 **xvii** を、鈴木条件下、例えばビス（ジ-*tert*-ブチル（4-ジメチルアミノフェニル）ホスフィン） -ジクロロパラジウム（II）およびリン酸カリウムなどの塩基の存在下で化合物 **iv** と反応させた後、鈴木生成物を例えばトリフルオロ酢酸と反応させることによりアミノ基を脱保護することによって得られる。

【0111】

【化 2 1】

スキーム 5



最終化合物 **xxi** および **xxii** は、スキーム 5 に示されるとおりに合成され得る。まず、化合物 **xv** の遊離アミノ基を、例えばトリメチルアミンなどの塩基の存在下での安息香酸無水物との反応により適切に保護する。次に、適切に保護された化合物 **xvi** を、酢酸カリウムなどの塩基およびビス（ジ-tert-ブチル（4-ジメチルアミノフェニル）ホスフィン）-ジクロロパラジウム（II）などの好適なパラジウム触媒の存在下で化合物 **xvi** と例えばカリウムビニルトリフルオロボラートとを反応させることによってアルケン **xix** に変換する。アルデヒド **xx** は、アルケン **xix** を、例えば四酸化オスミウム、4-メチルモルホリン-N-オキシドおよび過ヨウ素酸カリウムを用いる酸化条件に置くことによって得られる。次に、アルデヒド **xx** をリチウムビス（トリメチルシリル）アミドなどの塩基の存在下において、 Z が R^5 または R^6 である化合物 **viii** と反応させ、続いてベンゾイル保護戦略が採用される場合、例えば 1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ-7-エン（DBU）を使用するアミノ基から保護基を除去する条件にして最終化合物 **xxi** および／または **xxii** が得られる。

【0112】

10

20

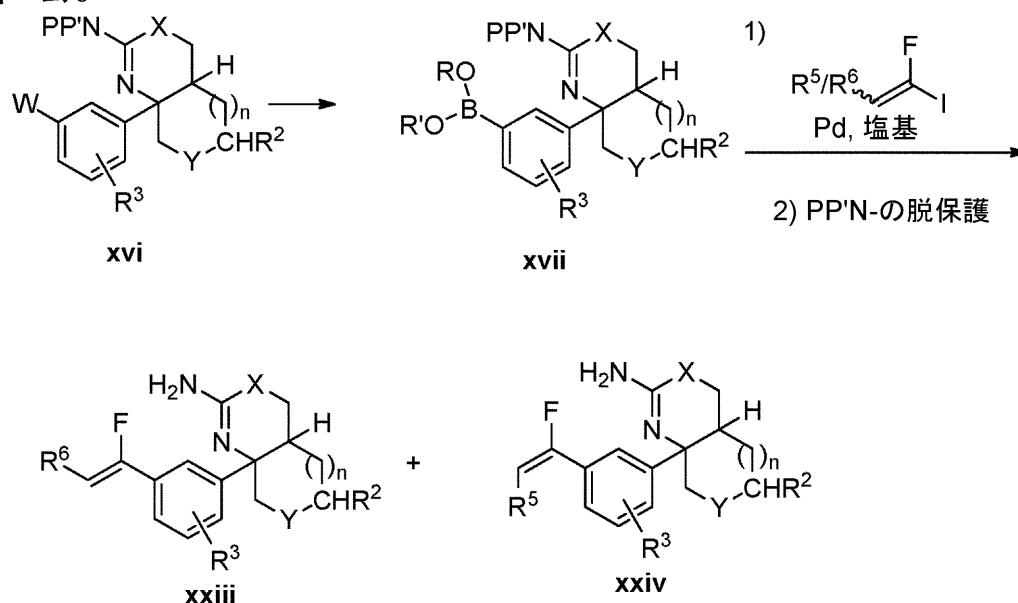
30

40

50

【化 2 2】

スキーム 6



最終化合物 x x i i i および x x i v は、スキーム 6 に示されるとおりに合成され得る。適切に保護された化合物 x v i を、酢酸カリウムなどの塩基およびビス（ジ-tert-ブチル（4-ジメチルアミノフェニル）ホスフィン）-ジクロロパラジウム（II）などの好適なパラジウム触媒の存在下で化合物 x v i と例えばビスピナコラトジボロンとを反応させることによってボロン酸エステル x v i i に変換する。次に、ボロン酸エステル x v i i を例えば酢酸カリウムなどの塩基およびビス（ジ-tert-ブチル（4-ジメチルアミノフェニル）ホスフィン）-ジクロロパラジウム（II）などの好適なパラジウム触媒の存在下で好適なヨウ化ビニルとカップリングする。ヨウ化ビニルは、当技術分野で知られる方法によって合成され得る。ベンゾイル保護戦略が採用される場合、例えば 1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ-7-エン（DBU）を使用するアミノ基から保護基を除去する条件を適用して最終化合物 x x i i i および／または x x i v を得る。

【0113】

当業者によって理解されるように、上述の合成スキームおよび代表的な例は、本出願において記載および特許請求される化合物を合成し得るあらゆる手段の包括的な一覧を含むことを意図するものではない。さらなる方法が当業者に明らかであろう。加えて、上述の様々な合成工程を代替の順番または順序で実施して所望の化合物を得ることができる。

【0114】

例えば、これらの手順において、工程は、必要に応じて追加の保護／脱保護工程が先行する場合も追従する場合もある。特に、1つ以上の官能基、例えばカルボキシ、ヒドロキシ、アミノまたはメルカプト基は、それらが特定の反応または化学変換に関与することが意図されないため、本明細書で開示される化合物を調製する際に保護されるかまたは保護される必要が有る場合、様々な既知の従来的な保護基が使用され得る。例えば、ペプチド、核酸、それらの誘導体および糖類を含み、複数の反応中心、キラル中心ならびに場合により反応試薬および／または反応条件の影響を受けやすい他の部位を有する、天然および合成化合物の合成に通常利用される保護基が使用され得る。

【0115】

本明細書に記載される化合物の合成に有用な合成化学変換および保護基の手法（保護および脱保護）は、当技術分野で知られており、例えば R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Prot

ective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); A. Katritzky and A. Pozharski, Handbook of Heterocyclic Chemistry, 2nd edition (2001); M. Bodanszky, A. Bodanszky, The Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg (1984); J. Seyden-Penne, Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis, 2nd edition, Wiley-VCH, (1997); および L. Paquette, editor, Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995) において記載されるものを含む。

【0116】

本明細書に記載される全ての合成手順は、既知の反応条件下、有利には本明細書に記載される条件下で溶媒の非存在下または存在下（通常）のいずれかにおいて実施することができる。当業者に理解されるように、溶媒は、出発材料および使用される他の試薬に関して不活性であるべきであり、それらを溶解することが可能であるべきである。溶媒は、触媒、縮合剤または中和剤、例えばイオン交換体、典型的には例えばH⁺形態のカチオン交換体の非存在下または存在下で反応物質を部分的または完全に可溶化させることが可能であるべきである。溶媒が反応の進行または速度を許容し、かつ／またはそれらに影響を及ぼす能力は、一般に、溶媒の種類および特性、温度、圧力、アルゴンまたは窒素下の不活性雰囲気などの雰囲気条件、ならびに濃度を含む反応条件、ならびに反応物質自体に依存する。

【0117】

本明細書で提供される化合物を合成するための反応の実施に好適な溶媒としては、水；低級アルキル-低級アルカノアート、例えばEtOAcを含むエステル；脂肪族エーテル、例えばEt₂Oおよびエチレングリコールジメチルエーテルまたは環状エーテル、例えばTHFを含むエーテル；液体芳香族炭化水素、例えばベンゼン、トルエンおよびキシレン；アルコール、例えばMeOH、EtOH、1-プロパノール、iPrOH、n-ブタノールおよびt-ブタノール；ニトリル、例えばCH₃CN；ハロゲン化炭化水素、例えばCH₂Cl₂、CHCl₃およびCCl₄；酸アミド、例えばDMF；スルホキシド、例えばDMSO；複素環窒素塩基、例えばピリジンを含む塩基；カルボン酸、例えば低級アルカンカルボン酸、例えばAcOH；無機酸、例えばHCl、HBr、HFおよびH₂SO₄；カルボン酸無水物、例えば低級アルカン酸無水物、例えば無水酢酸；環状、直鎖状または分岐状炭化水素、例えばシクロヘキサン、ヘキサン、ペンタンおよびイソペンタン；ならびにこれらの溶媒の混合物、例えば純粋に有機溶媒の混合液または水含有溶媒の混合液、例えば水溶液が挙げられるが、これらに限定されない。これらの溶媒および溶媒混合物は、反応「後処理」ならびに反応物の処理および／または反応生成物の単離、例えばクロマトグラフィーにおいても使用され得る。

【0118】

精製方法は、当技術分野において知られており、例えば結晶化、クロマトグラフィー（例えば、液相および気相）、抽出、蒸留、トリチュレーション、ならびに逆相HPLCを含む。温度、実施時間、圧力および雰囲気（不活性ガス、環境）などの反応条件は、当技術分野において知られており、反応に適切であるように調整され得る。

【0119】

本開示は、単離され、その場で生成され、かつ単離されないにしても、最終的な所望の化合物を得る前に記載される合成手順により生成される構造を含む「中間体」化合物をさらに包含する。一過性の出発材料からの工程の実施により生じる構造、任意の段階で記載

10

20

30

40

50

の方法から逸脱した結果生じる構造および反応条件下で出発材料を形成する構造は、全て本開示の範囲に含まれる「中間体」である。

【0120】

さらに、これらの中間体を作製し、かつさらに反応させるためのプロセスも本開示の範囲に包含されるものと理解される。

【0121】

本明細書では、新規の出発材料および／または中間体ならびにそれらの調製のためのプロセスも提供される。選択された実施形態において、そのような出発材料が使用され、かつ所望の化合物を得るように反応条件が選択される。出発材料は、既知であるか、市販のものであるか、または当技術分野において知られる方法に従うか、もしくは類似する方法において合成され得る。多くの出発材料を既知のプロセスに従って調製し得、また特に実施例に記載されるプロセスを用いて調製し得る。出発材料の合成において、必要に応じて官能基を好適な保護基で保護し得る。保護基、それらの導入および除去は、上に記載されている。

10

【実施例】

【0122】

本節では、式Iの化合物およびその作製方法の具体例を提供する。

【0123】

略称の一覧表

【0124】

20

30

40

50

【表 1】

表 1

ACN	アセトニトリル
Ac ₂ O	無水酢酸
Boc	tert-ブチルカルボキシ
Boc ₂ O	二炭酸ジ-tert-ブチル
(BPin) ₂	ビス(ピナコラト)ジボロン
Bz	フェニルカルボニル
CDI	カルボニルジイミダゾール
DBU	1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン
DCM	ジクロロメタン
DIPEA	ジイソプロピルエチルアミン
DMA	ジメチルアセトアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
MsCl	塩化メタンスルホニル
MTBE	メチル tert-ブチルエーテル
NMP	N-メチルピロリジノン
Pd(Amphos)Cl ₂	ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)
Pd ₂ (ddba) ₃	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)
PdCl ₂ (dtbpf)	1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセンパラジウム
Pyr	ピリジン
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー
s-Phos	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル
TFA	トリフルオロ酢酸
TFAA	トリフルオロ酢酸無水物
THF	テトラヒドロフラン
Tf ₂ O	トリフルオロメタンスルホン酸無水物
T3P	1-プロパンホスホン酸無水物

【0125】

一般的な分析方法および精製方法

本節では、本明細書で提供される特定の化合物を調製するために使用される一般的な分析方法および精製方法の説明が提供される。

【0126】

クロマトグラフィー：

別段の指示がない限り、粗生成物含有残渣を粗製材料または濃縮物を *Biotage* または *Isco* ブランドのいずれかのシリカゲルカラム（充填済みまたは SiO_2 を用いて個別に充填）に通過させ、かつ指定されたとおりの溶媒勾配を用いてそのカラムから生成

物を溶出することによって精製した。例えば、(330 gのSiO₂、0~40% EtOAc／ヘキサン)という説明は、生成物が、ヘキサン中の0%~40%のEtOAcの溶媒勾配を用いる、330グラムのシリカで充填されたカラムからの溶出によって得られたことを意味する。

【0127】

分取HPLC法：

そのように指定される場合、本明細書で記載される化合物を、以下の2つのHPLCカラム：(a) Phenomenex Lunaまたは(b) Geminiカラム(5ミクロンまたは10ミクロン、C18、150×50mm)の1つを利用する以下の機器：Shimadzu、Varian、Gilsonの1つを使用する逆相HPLCによって精製した。

10

【0128】

その機器による典型的な実施には、水(0.1% TFA)中の10%(v/v)~100%のMeCN(0.1% v/v TFA)の直線勾配による10分にわたる45 mL／分での溶出が含まれ、条件を変えて最適な分離を達成することができる。

【0129】

プロトンNMRスペクトル：

別段の指示がない限り、全ての¹H NMRスペクトルをBruker NMR機器上において300 MHzまたは400 MHzで収集した。そのように特徴付けられる場合、全ての観察されたプロトンは、指定される適切な溶媒中のテトラメチルシラン(TMS)または他の内部標準からの百万分率(ppm)での低磁場シフトとして報告される。

20

【0130】

¹⁹F NMRスペクトル

別段の指示がない限り、全ての¹⁹F NMRスペクトルをBruker NMR機器上において376 MHzで測定した。全ての観察されたプロトンは、百万分率(ppm)での低磁場シフトとして報告される。

【0131】

質量スペクトル(MS)

別段の指示がない限り、出発材料、中間体および／または例示化合物についての全ての質量スペクトルデータは、(M+H⁺)分子イオンを有する質量／電荷(m/z)として報告される。報告された分子イオンを、PE SCIEX API 150 EX MS機器またはAgilent 1100シリーズ LC/MSDシステムを利用するエレクトロスプレー検出法(一般にESI MSと呼ばれる)により得た。当業者により理解されるように、臭素などの同位体原子を有する化合物は、通常、検出された同位体パターンに従って報告される。

30

【0132】

化合物の名称

本明細書で開示および記載される化合物は、(1) Chem Officeにおいて利用可能なChem-Draw Ultra 12.0.3ソフトウェアによって提供される命名規則、または(2) ISISデータベースソフトウェア(Advanced Chemistry Design LabsまたはACDソフトウェア)によって提供される命名規則のいずれかを用いて命名された。

40

【0133】

具体例

本節では、本明細書で提供される化合物の具体例を合成するための手順が提供される。全ての出発材料は、別途注記のない限り、Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc., St. Louis, MO, USAから市販されているか、または当技術分野で知られており、かつ通例の技術を用いる既知の手順を使用することによって合成され得る。

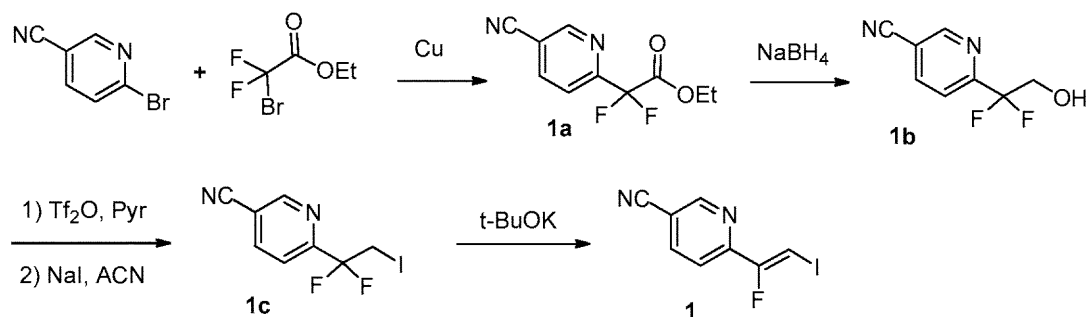
【0134】

50

中間体

中間体 1 : (Z) - 6 - (1-フルオロ-2-ヨードビニル) ニコチノニトリル

【化 2 3】



10

2 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 2, 2 - ジフルオロ酢酸エチル (1 a) の調製
 ジメチルスルホキシド (6 L) 中の銅 (0) 粉末 (Spectrochem PVT. LTD.、Mumbai、India) (413 g、6557 mmol) の懸濁液に 2 - ブロモ - 2, 2 - ジフルオロ酢酸エチル (Matrix Scientific、Columbia、SC、USA) (665 g、3279 mmol) を窒素雰囲気下において室温で滴下して加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、2 - ブロモ - 5 - シアノピリジン (Sigma-Aldrich、St. Louis、MO、USA) (300 g、1639 mmol) を少量ずつ加えた。反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。これを celite のパッドに通して濾過し、濾液を EtOAc (3 L) と塩化アンモニウム飽和水溶液 (2.5 mL) との間で分配した。有機層を分離し、水層を EtOAc (2 × 2 L) で抽出した。合わせた有機溶液を水 (2 × 2 L) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 ~ 10 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、無色の油として 1 a を得た (320 g、収率 86 %)。MS (ESI 陽イオン) m/z : [M+1] = 227. 1. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

20

30

【0135】

6 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシエチル) ニコチノニトリル (1 b) の調製
 THF (1.5 L) 中の 1 a (105 g、464 mmol) の溶液に水素化ホウ素ナトリウム (10.5 g、279 mmol) を -20 °C で少量ずつ加えた。反応混合物を -20 °C で 30 分間攪拌し、メタノール (525 mL) を滴下して加えた。反応混合物を -20 °C で 1 時間攪拌し、続いて水 (500 mL) でクエンチした。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を水 (0.5 L) で希釈し、EtOAc (2 × 1 L) で抽出した。合わせた有機溶液を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 ~ 25 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、淡黄色固体として 1 b を得た (43.0 g、収率 50 %)。MS (ESI 陽イオン) m/z : [M+1] = 185. 1. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.97 - 8.90 (m, 1H), 8.18 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 12.4 Hz, 2H)。注記：OH プロトンは、観察されなかった。

40

【0136】

6 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヨードエチル) ニコチノニトリル (1 c) の調製
 アセトニトリル (1.3 L) 中の 1 b (87 g、472 mmol) の溶液にピリジン (74.7 g、945 mmol) を加えた後、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (Sigma-Aldrich、St. Louis、MO、USA) (240 g、850 mmol) を窒素雰囲気下において -10 °C で滴下して加えた。反応混合物を室温で 5 時間攪拌

50

し、続いて0℃に冷却した。ヨウ化ナトリウム（354 g、2362 mmol）を少量ずつ加えた。反応混合物を60℃で2時間加熱し、続いて室温に冷却し、水（2 L）で希釈し、EtOAc（3×3 L）で抽出した。合わせた有機溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製材料をシリカゲルカラム（0～10% EtOAc／ヘキサン）により精製して、淡黄色固体として1cを得た（107 g、収率77%）。MS（ESI 陽イオン）*m/z*：[*M*+1] = 295.0. ¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-*d*）δ 8.95（s，1H），8.17–8.14（m，1H），7.87–7.85（d，*J* = 8.0 Hz，1H），3.97（t，*J* = 14.4 Hz，2H）。

【0137】

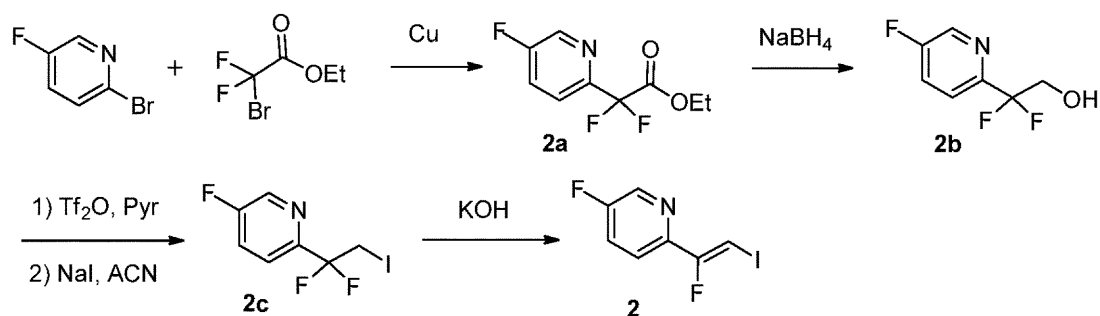
6-（1，1-ジフルオロ-2-ヨードエチル）ニコチノニトリル（1）の調製

THF（580 mL）中の1c（58 g、197 mmol）の溶液にカリウムtert-ブトキシド（26.6 g、237 mmol）を0℃で少量ずつ加えた。反応混合物を0℃で2時間攪拌し、続いてNH₄Cl飽和水溶液（100 mL）でクエンチし、水（100 mL）で希釈した。混合物をEtOAc（3×700 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（1～5% EtOAc／ヘキサン）による残渣の精製により、淡黄色固体として6-（1，1-ジフルオロ-2-ヨードエチル）ニコチノニトリル（1）を得た（33 g、収率61%）。MS（ESI 陽イオン）*m/z*：[*M*+1] = 274.9. ¹H NMR（400 MHz，DMSO-*d*₆）δ 9.04（dd，*J* = 2.1，1.0 Hz，1H），8.45（dd，*J* = 8.3，2.1 Hz，1H），7.81（dt，*J* = 8.3，1.1 Hz，1H），7.42（d，*J* = 36.4 Hz，1H）。

【0138】

中間体2：（Z）-5-フルオロ-2-（1-フルオロ-2-ヨードビニル）ピリジン

【化24】



2，2-ジフルオロ-2-（5-フルオロピリジン-2-イル）酢酸エチル（2a）の調製

粘着性の無色の液体としての2，2-ジフルオロ-2-（5-フルオロピリジン-2-イル）酢酸エチル（2a、44.8 g、収率80%）を、2-ブロモ-2，2-ジフルオロ酢酸エチル（104 g、511 mmol）および2-ブロモ-5-フルオロピリジン（Shanghai Fchemicals Technology Co.，Ltd.、Shanghai、China）（45 g、256 mmol）から出発して1aについて記載されたものと同様の方法で調製した。MS（ESI 陽イオン）*m/z*：[*M*+1] = 220.2. ¹H NMR（400 MHz，DMSO-*d*₆）δ 8.73（d，*J* = 2.5 Hz，1H），8.05–7.95（m，2H），4.34（dd，*J* = 7.2，5.2 Hz，2H），1.23（t，*J* = 7.2 Hz，3H）。

【0139】

2，2-ジフルオロ-2-（5-フルオロピリジン-2-イル）エタノール（2b）の調製

無色の液体としての2，2-ジフルオロ-2-（5-フルオロピリジン-2-イル）エタノール（2b）（25 g、収率69%）を、2a（45 g、205 mmol）から出発して1bについて記載されたものと同様の方法で調製した。MS（ESI 陽イオン）*m/z*：[*M*+1] = 178.2. ¹H NMR（400 MHz，DMSO-*d*₆）δ 8.

6.9 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.90 (td, $J=8.7, 2.8$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J=8.7, 4.3$ Hz, 1H), 5.56 (td, $J=6.4, 1.3$ Hz, 1H), 4.03–3.96 (m, 2H).

【0140】

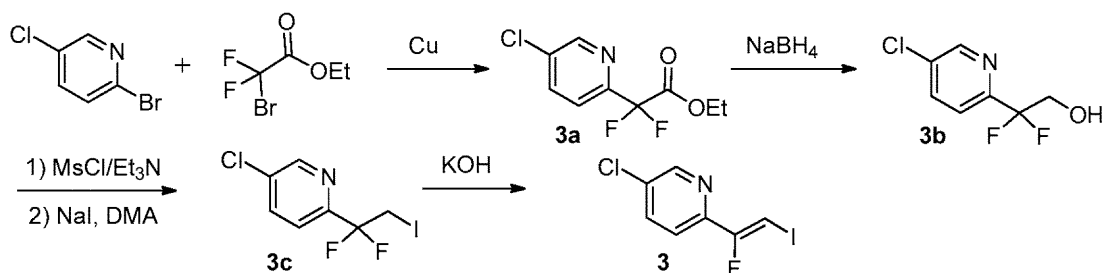
2-(1,1-ジフルオロ-2-ヨードエチル)-5-フルオロピリジン(2c)の調製
黄色固体としての2-(1,1-ジフルオロ-2-ヨードエチル)-5-フルオロピリジン(2c、25g、収率62%)を、2b(25g、141mmol)から出発して1cについて記載されたものと同様の方法で調製した。MS(ESI 陽イオン) m/z : [M+1] = 288.0. ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.73 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.96 (td, $J=8.7, 2.8$ Hz, 1H), 7.88–7.82 (m, 1H), 4.08–3.98 (m, 2H).

【0141】

(Z)-5-フルオロ-2-(1-フルオロ-2-ヨードビニル)ピリジン(2)の調製
DMSO(200mL)中の2-(1,1-ジフルオロ-2-ヨードエチル)-5-フルオロピリジン(2c、25g、87mmol)の溶液に5.0MのNaOH水溶液(30mL、150mmol)を0℃で滴下して加えた。反応混合物を0℃で2時間攪拌し、続いて水(100mL)でクエンチし、EtOAc(2×200mL)で抽出した。合わせた有機溶液を塩水(200mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(0~5% EtOAc/ヘキサン)による残渣の精製により、透明な油として(Z)-5-フルオロ-2-(1-フルオロ-2-ヨードビニル)ピリジン(2)を得た(18g、収率77%)。MS(ESI 陽イオン) m/z : [M+1] = 268.0. ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.72 (ddt, $J=8.4, 3.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J=36.7, 1.9$ Hz, 1H).

【0142】

中間体3: (Z)-5-クロロ-2-(1-フルオロ-2-ヨードビニル)ピリジン
【化25】



2-(5-クロロピリジン-2-イル)-2,2-ジフルオロ酢酸エチル(3a)の調製
2-ブロモ-2,2-ジフルオロ酢酸エチル(105g、520mmol)をDMSO(1.2L)中の銅(0)粉末(66.0g、1039mmol)の懸濁液に窒素雰囲気下において室温でゆっくりと加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、2-ブロモ-5-クロロピリジン(Shanghai Fchemicals Technology Co., Ltd., Shanghai, China)(50.0g、260mmol)を一度に加えた。反応混合物を室温で12時間攪拌し、続いてceliteのパッドに通して濾過した。フィルターケーキを400mLのEtOAcですすいだ。濾液をEtOAc(1L)と、塩化アンモニウム飽和水溶液(100mL)と、水(100mL)との間で分配した。有機層を分離し、水層をEtOAc(2×100mL)で抽出した。合わせた有機溶液を水(2×100mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(0~10% EtOAc/ヘキサン)による残渣の精製により、透明な液体として3aを得た(60g、収率64%)。MS(ESI 陽イオン) m/z : [M+1] = 236.0. ^1H NMR(400MHz, クロロホルム- d) δ 8.63

− 8.59 (m, 1H), 7.85 (dt, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.70 (dt, J=8.4, 0.9 Hz, 1H), 4.11 (q, J=7.1, 1.0 Hz, 2H), 1.26 (t, J=7.1, 1.0 Hz, 3H).

【0143】

2-(5-クロロピリジン-2-イル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール(3b)の調製

エタノール(600 mL)中の3a(47.0 g、199 mmol)の溶液に水素化ホウ素ナトリウム(7.5 g、199 mmol)を0℃で少量ずつ加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、続いて水(500 mL)でクエンチし、減圧下で濃縮した。粗製材料を水(500 mL)で希釈し、EtOAc(2×500 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(0~10% EtOAc/ヘキサン)による残渣の精製により、淡黄色固体として3bを得た(35 g、収率91%)。MS(ESI 陽イオン) m/z: [M+1]=194.2. ¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.64-8.58 (m, 1H), 7.86 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.70 (dt, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 4.24 (t, J=12.4 Hz, 2H)。注記: OHプロトンは、観察されなかった。

【0144】

5-クロロ-2-(1,1-ジフルオロ-2-ヨードエチル)ピリジン(3c)の調製

DCM(500 mL)中の3b(31 g、160 mmol)の溶液にトリエチルアミン(49.1 mL、352 mmol)を0℃に加えた後、塩化メタンスルホニル(23.7 mL、304 mmol)を滴下して加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を水(500 mL)で希釈し、DCM(2×500 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水(250 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をN,N-ジメチルアセトアミド(600 mL)中で溶解させ、ヨウ化ナトリウム(96 g、641 mmol)で少量ずつ処理した。反応混合物を110℃で36時間加熱し、続いて室温に冷却し、水(500 mL)で希釈し、EtOAc(2×500 mL)で抽出した。合わせた有機溶液を塩水(500 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(0~10% EtOAc/ヘキサン)により精製して、褐色固体として3cを得た(30 g、収率60%)。MS(ESI 陽イオン) m/z: [M+1]=303.9. ¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.59 (s, 1H), 7.87-7.84 (m, 1H), 7.27 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.27 (t, J=12.4 Hz, 2H)。

【0145】

(Z)-5-クロロ-2-(1-フルオロ-2-ヨードビニル)ピリジン(3)の調製

DMSO(50 mL、1.66 mL/g)中の3cの溶液に水(50 mL)中のKOH(19.4 g、346 mmol)の溶液を0℃で滴下して加えた。反応混合物を室温で10時間攪拌し、続いて水(150 mL)で希釈し、15分間攪拌した。沈殿した固体を濾過により回収し、水(2×100 mL)で洗浄し、回収し、乾燥させて、白色の結晶性固体として(Z)-5-クロロ-2-(1-フルオロ-2-ヨードビニル)ピリジン(3)を得た(24.7 g、収率87%)。MS(ESI 陽イオン) m/z: [M+1]=284.0. ¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.54-8.51 (m, 1H), 7.74 (dd, J=8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J=8.5, 1.8, 0.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J=34.3 Hz, 1H)。

【0146】

中間体4: (Z)-3-クロロ-2-(1-フルオロ-2-ヨードビニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン

10

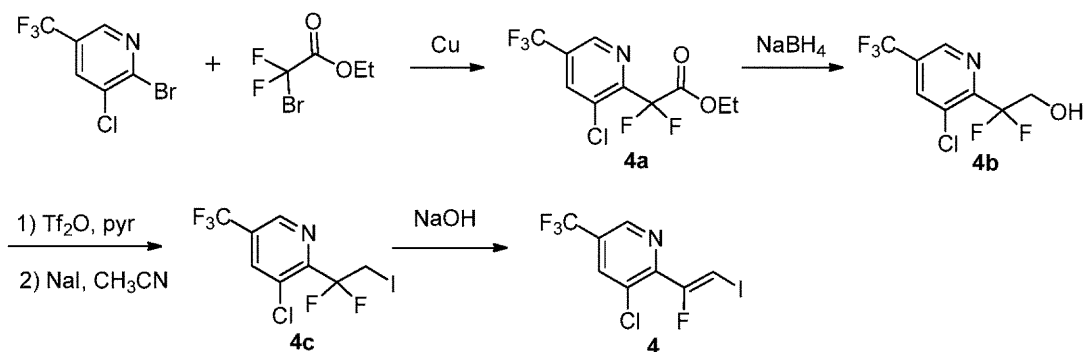
20

30

40

50

【化 2 6】



無色の油としての2-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,2-ジフルオロ酢酸エチル(4a、90g、収率86%)を、2-ブロモ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(ChemPure Chemicals、Plymouth、MI、USA)(90g、346mmol)およびブロモジフルオロ酢酸エチル(140g、691mmol)から出発して5aについて記載されたものと同様のプロトコルを用いて合成した。MS(ESI 陽イオン) m/z : $[M+1]=304.1$. ^1H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 8.80(s, 1H), 8.09(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.47-4.41(m, 2H), 1.39(t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H).

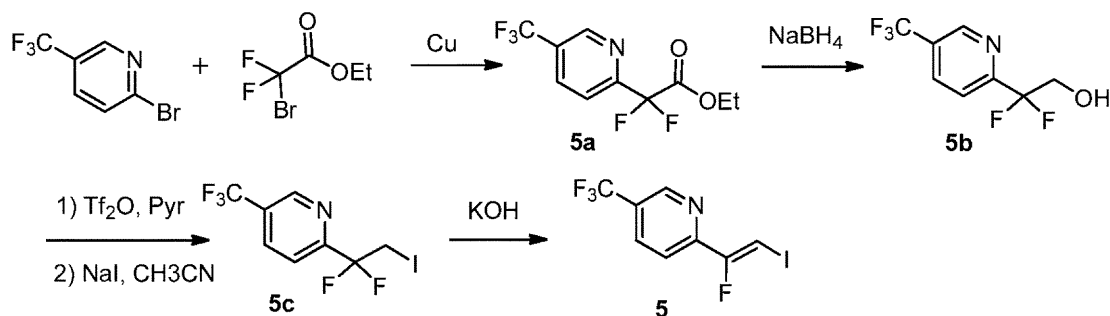
【0147】

化合物4b、4cおよび4をそれぞれ5b、5cおよび5について記載されたものと同様の方法で合成した。2-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,2-ジフルオロエタノール(4b): MS(ESI 陽イオン) m/z : $[M+1]=262.3$. ^1H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 8.77(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.13(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.34(m, 2H), 2.97(t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H). 3-クロロ-2-(1,1-ジフルオロ-2-ヨードエチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(4c): MS(ESI 陽イオン) m/z : $[M+1]=372.0$. ^1H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 8.80(d, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 8.10(s, 1H), 4.05(tdd, $J=15.1, 4.2, 2.6\text{Hz}$, 2H). (Z)-3-クロロ-2-(1-フルオロ-2-ヨードビニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(4): MS(ESI 陽イオン) m/z : $[M+1]=352.2$. ^1H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.00(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.62(d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.22-7.05(m, 1H).

【0148】

中間体5: (Z)-2-(1-フルオロ-2-ヨードビニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン

【化 2 7】



10

20

30

40

50

2, 2-ジフルオロ-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)酢酸エチル (5a) の調製

DMSO (1.7 L) 中の銅 (0) 粉末 (229 g、1128 mmol) の懸濁液に2-ブロモ-2, 2-ジフルオロ酢酸エチル (47.9 g、752 mmol) を室温で加えた。反応混合物を1時間攪拌し、2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (A r b o r c h e m、M e c h a n i c s b u r g、P A、U S A) (85 g、376 mmol) を少量ずつ加えた。反応混合物を室温で12時間攪拌し、次に飽和塩化アンモニア (250 mL) でクエンチした。反応混合物を C e l l i t e パッドに通して濾過し、濾液を E t O A c (3×350 mL) で抽出した。合わせた有機溶液を N a₂S O₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0~2% E t O A c /ヘキサン) により精製して、5aを得た (65 g、収率64%)。MS (ESI, 陽イオン) m/z: 270.1 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.94 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.14 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.46-4.33 (m, 2H), 1.45-1.26 (m, 3H).

【0149】

2, 2-ジフルオロ-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)エタノール (5b) の調製

エタノール (620 mL) 中の5a (62 g、230 mmol) の溶液に水素化ホウ素ナトリウム (8.7 g、230 mmol) を0℃で少量ずつ加えた。反応混合物を0℃で30時間攪拌し、次に水 (100 mL) でクエンチし、E t O A c (3×250 mL) で抽出した。合わせた有機溶液を N a₂S O₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (2~10% E t O A c /ヘキサン) により精製して、無色の液体として5bを得た (45 g、収率86%)。MS (ESI, 陽イオン) m/z: 228.1 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.01-8.88 (m, 1H), 8.15 (dd, J=8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.30 (td, J=12.4, 7.2 Hz, 2H), 2.81 (t, J=7.2 Hz, 1H).

【0150】

2-(1, 1-ジフルオロ-2-ヨードエチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (5c) の調製

アセトニトリル (450 mL) 中の5b (45 g、198 mmol) の溶液にピリジン (32.0 mL、396 mmol) を0℃で加えた後、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (50.2 mL、297 mmol) を滴下して加えた。反応混合物を0℃で30分間攪拌した。ヨウ化ナトリウム (89 g、594 mmol) を反応混合物に室温で少量ずつ加えた。反応混合物を70℃で2時間攪拌した。反応の完了後 (TLCによって観測される)、反応混合物をチオ硫酸ナトリウム飽和溶液 (250 mL) でクエンチし、E t O A c (3×250 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、N a₂S O₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0~2% E t O A c /ヘキサン) により精製して、5cを得た (45 g、収率67%)。MS (ESI, 陽イオン) m/z: 338.1 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.15 (s, 1H), 8.60-8.39 (m, 1H), 8.00 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.07 (t, J=16.2 Hz, 2H).

【0151】

(Z)-2-(1-フルオロ-2-ヨードビニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (5) の調製

DMSO (500 mL) 中の5c (50 g、148 mmol) の溶液に水酸化ナトリウム (44.5 mLの5 N溶液、223 mmol) の溶液を0℃で滴下して加えた。反応混合物を0℃で5時間攪拌し、次に水 (100 mL) でクエンチし、E t O A c (3×250 mL) で抽出した。合わせた有機溶液を塩水 (150 mL) で洗浄し、N a₂S O₄ で

10

20

30

40

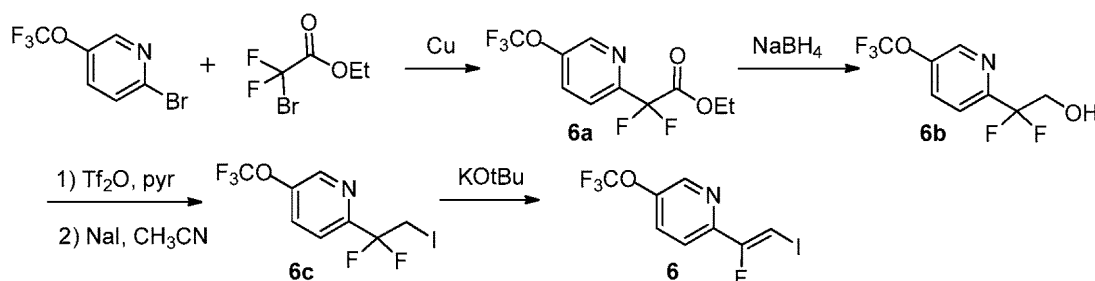
50

乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（2～10% EtOAc／ヘキサン）により精製して、オフホワイトの固体として中間体5を得た（40g、収率85%）。MS（ESI，陽イオン） m/z ：318.1（ $M+1$ ）。 ^1H NMR（400MHz，DMSO- d_6 ） δ 9.07–8.91（m，1H），8.34（dd， $J=8.5$ ，2.3Hz，1H），7.83（d， $J=8.3$ Hz，1H），7.36（d， $J=3.6$ Hz，1H）。

【0152】

中間体6：（Z）-2-（1-フルオロ-2-ヨードビニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン

【化28】



無色の油としての2，2-ジフルオロ-2-（5-（トリフルオロメトキシ）ピリジン-2-イル）酢酸エチル（6a、2.61g、9.15mmol、収率87%）を、2-ブロモ-5-（トリフルオロメトキシ）ピリジン（Shanghai Fchemicals Technology Co.，Ltd.、Shanghai、China）（2.54mL、10.50mmol）およびブromジフルオロ酢酸エチル（1.48mL、11.55mmol）から出発して1aについて記載されたものと同様のプロトコルを用いて合成した。MS（ESI 陽イオン） m/z ：[$M+1$]=286.2。

【0153】

化合物6b、6cおよび6をそれぞれ1b、1cおよび1について記載されたものと同様の方法で合成した。2，2-ジフルオロ-2-（5-（トリフルオロメトキシ）ピリジン-2-イル）エタノール（6b）：MS（ESI 陽イオン） m/z ：[$M+1$]=244.1。2-（1，1-ジフルオロ-2-ヨードエチル）-5-（トリフルオロメトキシ）ピリジン（6c）：MS（ESI 陽イオン） m/z ：[$M+1$]=353.9。 ^1H NMR（400MHz，DMSO- d_6 ） δ 8.82（d， $J=2.15$ Hz，1H），8.13（m，1H），7.92（d， $J=8.80$ Hz，1H），4.04（t， $J=16.14$ Hz，2H）。（Z）-2-（1-フルオロ-2-ヨードビニル）-5-（トリフルオロメトキシ）ピリジン（6）：MS（ESI 陽イオン） m/z ：[$M+1$]=334.0。 ^1H NMR（400MHz，DMSO- d_6 ） δ 8.71（s，1H），8.02（m，1H），7.78（d， $J=8.61$ Hz，1H），7.16（d， $J=37.44$ Hz，1H）。 ^{19}F NMR（376MHz，DMSO- d_6 ） δ -57.16（s，3F），-99.23（s，1F）。

【0154】

中間体7：（Z）-6-（1-フルオロ-2-ヨードビニル）-5-メチルニコチノニトリル

10

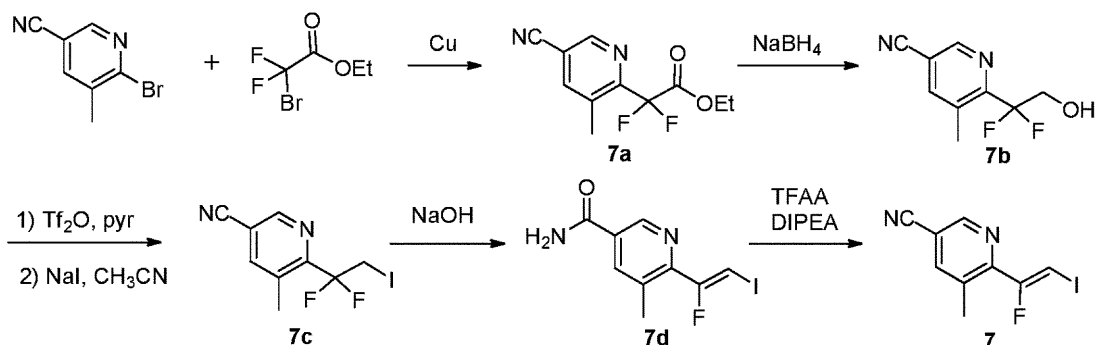
20

30

40

50

【化 29】



10

透明な油としての 2-(5-シアノ-3-メチルピリジン-2-イル)-2,2-ジフルオロ酢酸エチル (7a、58g、収率59%)を、6-ブromo-5-メチルニコチノニトリル (Shanghai Fchemicals Technology Co., Ltd., Shanghai, China) (80g、406mmol) およびブromジフルオロ酢酸エチル (165g、812mmol) から出発して 5a について記載されたものと同様のプロトコルを用いて合成した。MS (ESI 陽イオン) m/z : $[M+1] = 241.0$. ^1H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 8.68 (d, $J=4.1\text{Hz}$, 1H), 7.93 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 4.46 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.63 (q, $J=2.5\text{Hz}$, 3H), 1.41-1.34 (m, 3H)。

20

【0155】

化合物 7b および 7c をそれぞれ 5b および 5c について記載されたものと同様の方法で合成した。6-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシエチル)-5-メチルニコチノニトリル (7b): MS (ESI 陽イオン) m/z : $[M+1] = 199.1$. ^1H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 8.68 (dd, $J=2.1, 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.95 (dd, $J=1.8, 0.9\text{Hz}$, 1H), 4.31 (td, $J=12.4, 7.5\text{Hz}$, 2H), 3.24 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 2.64 (t, $J=2.6\text{Hz}$, 3H)。-OH プロトンは、観察されなかった。6-(1,1-ジフルオロ-2-ヨードエチル)-5-メチルニコチノニトリル (7c): MS (ESI 陽イオン) m/z : $[M+1] = 309.2$. ^1H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 8.70 (dd, $J=1.8, 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.90 (dd, $J=1.9, 0.9\text{Hz}$, 1H), 4.06 (t, $J=15.3\text{Hz}$, 2H), 2.62 (t, $J=3.2\text{Hz}$, 3H)。

30

【0156】

(Z)-6-(1-フルオロ-2-ヨードビニル)-5-メチルニコチンアミド (7d) の調製

DMSO (250mL) 中の 7c (25g、81mmol) の溶液に NaOH (32.5mL の 5N 溶液、162mmol) を 0℃ で加えた。反応混合物を 0℃ で 10 時間攪拌し、次に水 (250mL) でクエンチし、EtOAc (2×500mL) で抽出した。合わせた有機溶液を塩水 (500mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (20~50% EtOAc/ヘキサン) により精製して、オフホワイトの固体として 7d を得た (12g、収率48%)。MS (ESI 陽イオン) m/z : $[M+1] = 307.2$. ^1H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.85 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.22-8.13 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 6.87 (dd, $J=36.4, 2.5\text{Hz}$, 1H), 2.43 (t, $J=3.9\text{Hz}$, 3H)。

40

【0157】

(Z)-6-(1-フルオロ-2-ヨードビニル)-5-メチルニコチノニトリル (7)

50

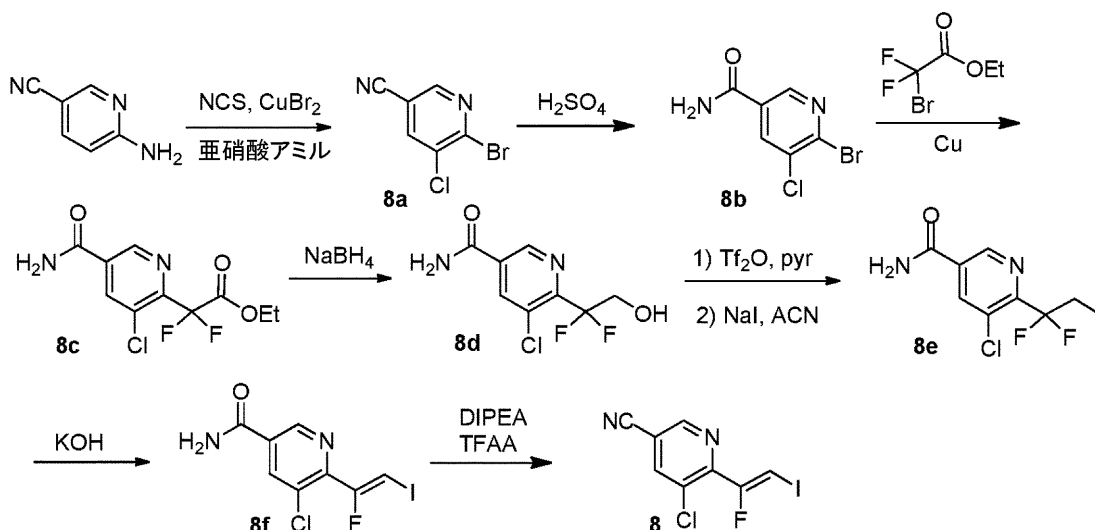
の調製

THF (120 mL) 中の (Z)-6-(1-フルオロ-2-ヨードビニル)-5-メチルニコチノニトリル (7) (12.0 g、39.2 mmol) の溶液に DIPEA (34.2 mL、196 mmol) を 0℃ で加えた後、TFAA (27.7 mL、196 mmol) を加えた。反応混合物を 0℃ で 2 時間攪拌し、次に水 (500 mL) でクエンチし、EtOAc (2×500 mL) で抽出した。合わせた有機溶液を塩水 (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (10% EtOAc/ヘキサン) により精製して、オフホワイトの固体として中間体 7 を得た (10.5 g、収率 93%)。MS (ESI 陽イオン) m/z: [M+1] = 非イオン化。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.87 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.31 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.13–6.93 (m, 1H), 2.42 (d, J=5.2 Hz, 3H)。

【0158】

中間体 8: (Z)-5-クロロ-6-(1-フルオロ-2-ヨードビニル)ニコチノニトリル

【化30】



6-ブロモ-5-クロロニコチノニトリル (8a) の調製

丸底フラスコに 6-アミノニコチノニトリル (Arborchem、Mechanicsburg、PA、USA) (100 g、839 mmol)、N-クロロスクシンイミド (Sigma-Aldrich、St. Louis、MO、USA) (123 g、923 mmol) およびアセトニトリル (2 L) を充填した。反応混合物を 60℃ で 2 時間加熱した。室温に冷却した後、臭化銅 (II) (Sigma-Aldrich、St. Louis、MO、USA) (375 g、1678 mmol) および亜硝酸イソアミル (Arborchem、Mechanicsburg、PA、USA) (230 mL、1678 mmol) を加え、混合物を 65℃ に 2 時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を塩化アンモニウム飽和水溶液 (200 mL) でクエンチし、DCM (3×500 mL) で抽出した。合わせた有機溶液を MgSO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (10% EtOAc/ヘキサン) により精製して、8a を得た (63 g、収率 34%)。MS (ESI、陽イオン) m/z: 非イオン化。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.68–8.49 (m, 1H), 8.19–7.84 (m, 1H)。

【0159】

6-ブロモ-5-クロロニコチンアミド (8b) の調製

硫酸 (154 mL) 中の 8a (63 g、290 mmol) の溶液を 20℃ で 12 時間攪

拌した。反応混合物を0℃に冷却し、氷水(500 mL)の添加によってクエンチした。混合物を10分間攪拌し、このようにして得られた固体を濾過し、減圧下で乾燥させて8bを得た(60 g、収率88%)。MS(ESI, 陽イオン) m/z : 235.2 ($M+1$)。

【0160】

2-(5-カルバモイル-3-クロロピリジン-2-イル)-2,2-ジフルオロ酢酸エチル(8c)の調製

DMSO(250 mL)中の銅(0)粉末(27.0 g、425 mmol)の溶液に2-ブromo-2,2-ジフルオロ酢酸エチル(64.7 g、319 mmol)を20℃で加えた。反応混合物を20℃で1時間攪拌し、8b(25 g、106 mmol)を少量ずつ加えて処理した。反応混合物を20℃で12時間攪拌し、飽和塩化アンモニア(100 mL)でクエンチした。反応混合物をceliteのパッドに通して濾過した。濾液をEtOAc(2×350 mL)で抽出した。有機溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(10~50% EtOAc/ヘキサン)により精製して、8cを得た(21 g、収率71%)。MS(ESI, 陽イオン) m/z : 279.4 ($M+1$)。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.89(d, J=1.9 Hz, 1H), 8.32(d, J=1.9 Hz, 1H), 6.39(d, J=72.1 Hz, 2H), 4.45(q, J=7.1 Hz, 2H), 1.38(t, J=7.2 Hz, 3H)。

【0161】

5-クロロ-6-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシエチル)ニコチンアミド(8d)の調製

THF(210 mL)中の8c(21.00 g、75 mmol)の溶液に水素化ホウ素ナトリウム(2.85 g、75 mmol)を0℃で少量ずつ加えた後、メタノール(15.25 mL)を滴下して加えた。反応の完了後(TLCによって観測される)、反応混合物を水(100 mL)でクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(50% EtOAc/ヘキサン)により精製して、8dを得た(16 g、収率90%)。MS(ESI, 陽イオン) m/z : 237.0 ($M+1$)。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.99(d, J=2.0 Hz, 1H), 8.43(d, J=2.0 Hz, 1H), 8.35(s, 1H), 7.89(s, 1H), 5.62(s, 1H), 4.12(t, J=14.6 Hz, 2H)。

【0162】

5-クロロ-6-(1,1-ジフルオロ-2-ヨードエチル)ニコチンアミド(8e)の調製

アセトニトリル(160 mL)中の8d(16.0 g、67.6 mmol)の溶液にピリジン(10.9 mL、135 mmol)を-10℃で加えた後、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(28.6 g、101 mmol)を滴下して加えた。反応混合物を0℃で30分間攪拌し、次に室温まで温め、ヨウ化ナトリウム(30.4 g、203 mmol)で少量ずつ処理した。反応混合物を70℃で2時間攪拌した。室温に冷却した後、これをチオ硫酸ナトリウム飽和溶液(300 mL)でクエンチし、EtOAc(2×350 mL)で抽出した。合わせた有機溶液を塩水(250 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(20~50% EtOAc/ヘキサン)により精製して、8eを得た(12.0 g、収率51%)。MS(ESI, 陽イオン) m/z : 347.1 ($M+1$)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.00(d, J=1.8 Hz, 1H), 8.47(d, J=1.8 Hz, 1H), 8.37(s, 1H), 7.91(s, 1H), 4.14(t, J=16.4 Hz, 2H)。

【0163】

(Z)-5-クロロ-6-(1-フルオロ-2-ヨードビニル)ニコチンアミド(8f)

の調製

DMSO (120 mL) 中の 8e (12 g、34.6 mmol) の溶液に水酸化カリウム (10.39 mL の 5 M 溶液、51.9 mmol) を 0℃ で加えた。反応混合物を 0℃ で 5 時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、EtOAc (3×250 mL) で抽出した。合わせた有機溶液を塩水 (250 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (50% EtOAc / ヘキサン) により精製して、8f を得た (8.0 g、収率 71%)。MS (ESI, 陽イオン) m/z : 327.2 (M+1). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.97 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.05 (d, J=36.0 Hz, 1H).

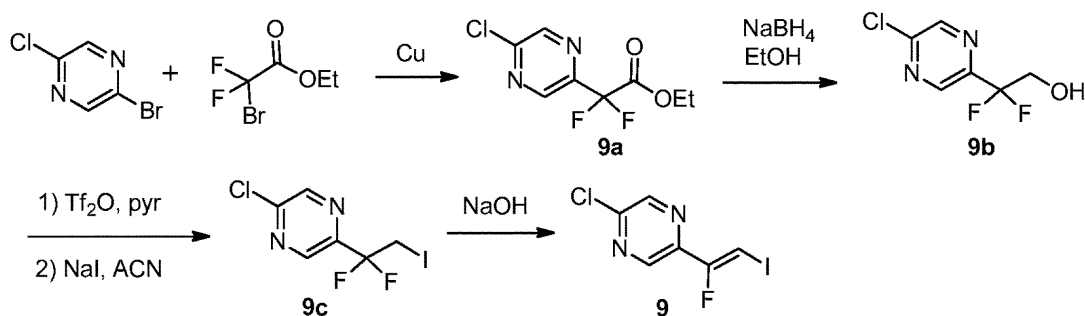
【0164】

(Z)-5-クロロ-6-(1-フルオロ-2-ヨードビニル)ニコチノニトリル (8) の調製

THF (80 mL) 中の 8f (8.0 g、24.5 mmol) の溶液に N,N-ジイソプロピルエチルアミン (15.8 g、123 mmol) を 0℃ で滴下して加えた後、トリフルオロ酢酸無水物 (17.3 mL、123 mmol) を加えた。反応混合物を 0℃ で 2 時間攪拌し、次に水 (250 mL) でクエンチし、EtOAc (3×250 mL) で抽出した。合わせた有機溶液を塩水 (250 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (2~10% EtOAc / ヘキサン) により精製して、オフホワイトの固体として中間体 8 を得た (6.0 g、収率 79%)。MS (ESI, 陽イオン) m/z : 非イオン化。 ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.84-8.67 (m, 1H), 8.15-8.00 (m, 1H), 7.21-6.99 (m, 1H).

【0165】

中間体 9 : (Z)-2-クロロ-5-(1-フルオロ-2-ヨードビニル)ピラジン
【化 31】



2-(5-クロロピラジン-2-イル)-2,2-ジフルオロ酢酸エチル (9a) の調製

DMSO (5 L) 中の銅 (0) 粉末 (244 g、3877 mmol) の懸濁液に 2-ブロモ-2,2-ジフルオロ酢酸エチル (394 g、1939 mmol) を室温で加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、2-ブロモ-5-クロロピラジン (Shanghai Fchemicals Technology Co., Ltd., Shanghai, China) (250 g、1292 mmol) を少量ずつ加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、塩化アンモニアの飽和溶液 (2.0 L) でクエンチした。混合物を celit e パッドに通して濾過し、濾液を EtOAc (2×2 L) で抽出した。合わせた溶液を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0~2% EtOAc / ヘキサン) により精製して、粘着性の無色の液体として 9a を得た (215 g、収率 70%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.98 (dd, J=1.4, 0.7 Hz, 1H), 4.39-4.34 (m, 2H), 1.24 (t, J=7.1 Hz, 3H).

【0166】

2-(5-クロロピラジン-2-イル)-2,2-ジフルオロエタノール(9b)の調製
 エタノール(400mL)中の9a(215g、909mmol)の溶液に水素化ホウ素ナトリウム(34.4g、909mmol)を0℃で少量ずつ加えた。反応混合物を0℃で30分間攪拌した。反応の完了後(TLCによって観測される)、反応混合物を水(200mL)でクエンチし、減圧下で濃縮して粗残渣を得た。粗製材料を水(750mL)で希釈し、EtOAc(2×1.0L)で抽出した。合わせた有機溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(0~10% EtOAc/ヘキサン)により精製して、無色の液体として9bを得た(130g、収率73%)。MS(ESI 陽イオン)m/z: [M+1]=195.0. ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.97(dt, J=1.4, 0.7Hz, 1H), 8.82(d, J=1.4Hz, 1H), 5.70(t, J=6.4Hz, 1H), 4.01(td, J=13.8, 6.4Hz, 2H).

[0167]

2-クロロ-5-(1,1-ジフルオロ-2-ヨードエチル)ピラジン(9c)の調製
 アセトニトリル(1.3L)中の9b(130g、668mmol)の溶液にピリジン(54.0mL、668mmol)を0℃に加えた後、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(147mL、869mmol)を滴下して加えた。反応混合物を0℃で30分間、続いて室温で10分間攪拌した。次に、ヨウ化ナトリウム(300g、2004mmol)を少量ずつ加えた。反応混合物を70℃で2時間攪拌し、続いて室温に冷却し、チオ硫酸ナトリウム飽和水溶液(2.0L)でクエンチした。混合物をEtOAc(2×2.0L)で抽出した。合わせた有機溶液を塩水(2.0L)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(0~2% EtOAc/ヘキサン)により精製して、黄色固体として9cを得た(150.0g、収率71%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.96(s, 1H), 8.89(s, 1H), 4.07(t, J=16.4Hz, 2H).

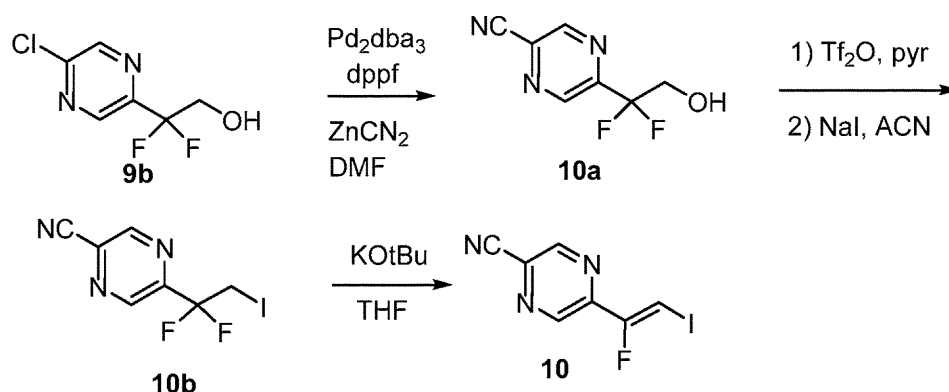
[0168]

(Z)-2-クロロ-5-(1-フルオロ-2-ヨードビニル)ピラジン(9)の調製
 DMSO(900mL)中の9c(150g、493mmol)の溶液に5.0MのNaOH水溶液(148mL、740mmol)を加えた。反応混合物を0℃で2時間攪拌し、水(100mL)でクエンチした。これをEtOAc(2×200mL)で抽出した。合わせた有機溶液を塩水(300mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(0~5% EtOAc/ヘキサン)により精製して、白色固体として中間体9を得た(78g、収率54%)。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 8.59(q, J=1.4Hz, 1H), 8.54(q, J=1.4Hz, 1H), 7.05(dd, J=34.1, 1.3Hz, 1H).

[0169]

中間体10: (Z)-5-(1-フルオロ-2-ヨードビニル)ピラジン-2-カルボニトリル

[化32]



5-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシエチル)ピラジン-2-カルボニトリル(10a)の調製

DMF(300mL)中の2-(5-クロロピラジン-2-イル)-2,2-ジフルオロエタノール(9b、30.0g、154mmol)の溶液を窒素で10分間脱気した。この溶液にdppf(Strem Chemicals, Inc., Newburyport, MA, USA)(4.2g、7.7mmol)、Pd₂(dba)₃(Strem Chemicals, Inc., Newburyport, MA, USA)(7.1g、7.7mmol)およびZn(CN)₂(36.2g、308mmol)を逐次的に加えた。反応混合物を80℃で5時間攪拌した。これを室温に冷却し、水(200mL)とEtOAc(200mL)との間で分配した。反応混合物をceliteのパッドに通して濾過した。濾液を分液漏斗に移した。溶液を分離した。有機層をEtOAc(2×500mL)で抽出した。合わせた有機溶液を塩水(300mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(0~20%EtOAc/ヘキサン)により精製して、透明な油として10aを得た(18g、収率62%)。MS(ESI 陽イオン)m/z: [M+1]=非イオン化。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.39(d, J=1.5Hz, 1H), 9.16(d, J=1.5Hz, 1H), 5.77(t, J=6.4Hz, 1H), 4.04(td, J=13.8, 6.4Hz, 2H)。

【0170】

5-(1,1-ジフルオロ-2-ヨードエチル)ピラジン-2-カルボニトリル(10b)の調製

アセトニトリル(180mL)中の5-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシエチル)ピラジン-2-カルボニトリル(10a、18g、97mmol)の溶液にピリジン(15.7mL、194mmol)を0℃で加えた後、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(65.7mL、389mmol)を滴下して加えた。反応混合物を0℃で30分間攪拌し、続いてヨウ化ナトリウム(72.9g、486mmol)で少量ずつ処理した。混合物を70℃で3時間攪拌し、続いて室温に冷却し、チオ硫酸ナトリウム飽和水溶液(100mL)でクエンチした。混合物をEtOAc(2×200mL)で抽出した。合わせた有機溶液を塩水(200mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(0~2%EtOAc/ヘキサン)による残渣の精製により、黄色固体として10bを得た(10.0g、収率35%)。MS(ESI 陽イオン)m/z: [M+1]=非イオン化。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 9.10(t, J=1.2Hz, 1H), 8.98(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H), 3.91(td, J=14.3, 1.0Hz, 2H)。

【0171】

(Z)-5-(1-フルオロ-2-ヨードビニル)ピラジン-2-カルボニトリル(10)の調製

THF(10mL)中の10b(1.00g、3.39mmol)の溶液にカリウムtert-ブトキシド(0.76g、6.78mmol)を-75℃で加えた。反応混合物を-75℃で30分間攪拌した。反応混合物を水(10mL)でクエンチし、EtOAc(2×25mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(0~5%酢酸エチル/ヘキサン)による残渣の精製により、オフホワイトの固体として中間体10を得た(0.34g、収率36%)。MS(ESI 陽イオン)m/z: 非イオン化。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 8.92(t, J=1.4Hz, 1H), 8.84(t, J=1.2Hz, 1H), 7.38(d, J=33.5Hz, 1H)。

【0172】

中間体11: (Z)-2-(1-フルオロ-2-ヨードビニル)-5-メトキシピラジン

10

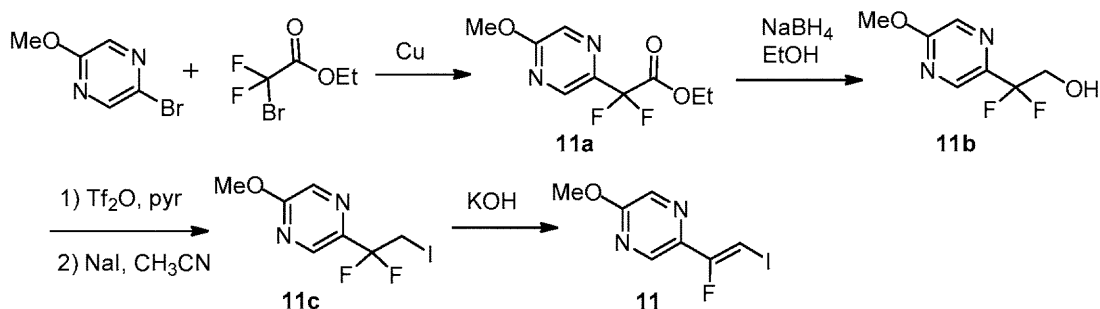
20

30

40

50

【化 3 3】



黄色液体としての2-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,2-ジフルオロ酢酸エチル(11a、80g、収率65%)を、2-ブロモ-5-メトキシピラジン(Shanghai Fchemicals Technology Co., Ltd., Shanghai, China)(100g、529mmol)およびブロモジフルオロ酢酸エチル(215g、1058mmol)から出発して9aについて記載されたものと同様のプロトコルを用いて合成した。MS(ESI 陽イオン) m/z : $[M+1] = 233.0$. ^1H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 8.51(s, 1H), 8.22(s, 1H), 4.43-4.35(m, 2H), 4.03(m, 3H), 1.40-1.32(m, 3H).

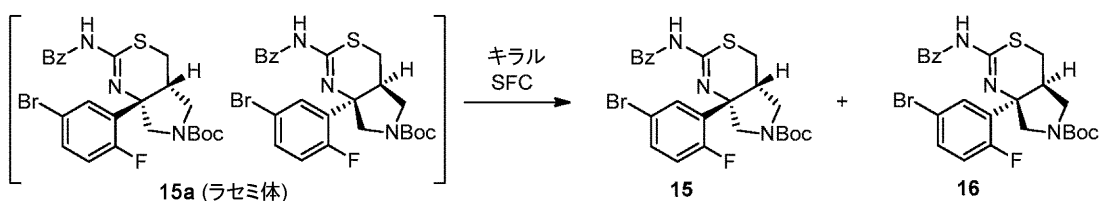
【0173】

化合物11b、11cおよび11をそれぞれ9b、9cおよび9について記載されたものと同様の方法で合成した。2-(2-(5-メトキシピラジン-2-イル)エタノール(11b): MS(ESI 陽イオン) m/z : $[M+1] = 191.0$. ^1H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 8.51(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.21(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.27-4.17(m, 2H), 4.07-4.00(m, 3H). 2-(1,1-ジフルオロ-2-ヨードエチル)-5-メトキシピラジン(11c): MS(ESI 陽イオン) m/z : $[M+1] = 301.0$. ^1H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 8.46(s, 1H), 8.22(s, 1H), 4.03(s, 3H), 3.93-3.86(m, 2H). (Z)-2-(1-フルオロ-2-ヨードビニル)-5-メトキシピラジン(11): MS(ESI 陽イオン) m/z : $[M+1] = 281.0$. ^1H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.43(t, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 8.34(t, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 6.86(d, $J=37.2\text{Hz}$, 1H), 4.01(s, 3H).

【0174】

中間体15: 2-ベンズアミド-7a-(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)-4a, 5, 7, 7a, -テトラヒドロピロロ[3,4-d][1,3]チアジン-6(4H)-カルボン酸(4aR, 7aS)-tert-ブチル; および中間体16: 2-ベンズアミド-7a-(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)-4a, 5, 7, 7a, -テトラヒドロピロロ[3,4-d][1,3]チアジン-6(4H)-カルボン酸(4aS, 7aR)-tert-ブチル

【化 3 4】



ラセミ体15a(国際公開第2014143579号パンフレットに報告された手順に

10

20

30

40

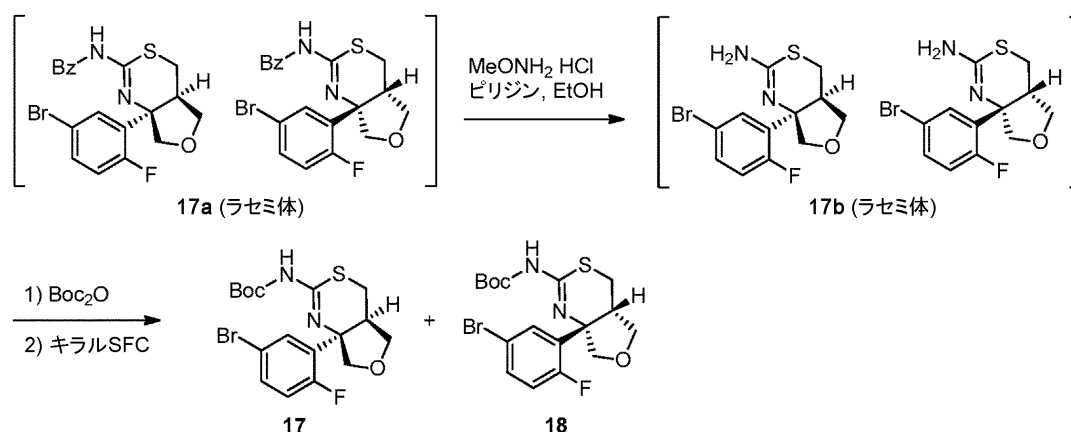
50

従って調製される) (41.0 g) をキラルSFCにかけて、2種の化合物を得た：第1の溶出液は、中間体15 (16.0 g) であり、第2の溶出液は、中間体16 (17.0 g) であった。¹H NMR δ 8.11 (br. s., 2H), 7.61–7.40 (m, 5H), 7.12–6.93 (m, 1H), 4.21–3.99 (m, 1H), 3.84–3.61 (m, 3H), 3.33 (br. s., 1H), 3.07 (d, J=11.9 Hz, 1H), 2.99–2.82 (m, 1H), 1.48 (s, 9H). NHのピークは、観察されなかった。絶対立体化学を任意に割り当てた。分取SFC条件：Chiralpak AD、300×50mm I.D., 10 μm; 移動相：AについてはCO₂およびBについてはメタノール; 勾配：B%=40%; 流速：200 mL/分; 波長：220 nm; カラム温度：38℃; システム背圧：100 bar; サイクル時間：4.3分; 注入量：化合物を約500 mLのメタノール中で溶解させた、1回の注入当たり7 mL。

【0175】

中間体17：((4aR, 7aR)–7a–(5-ブromo–2-フルオロフェニル)–4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ–4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン–2-イル)カルバミン酸tert-ブチル; および中間体18：((4aS, 7aS)–7a–(5-ブromo–2-フルオロフェニル)–4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ–4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン–2-イル)カルバミン酸tert-ブチル

【化35】



EtOH (500 mL) 中の化合物17a (国際公開第2011005738号パンフレットに報告された手順に従って調製される) (50 g、114 mmol) およびO-メチルヒドロキシルアミンHCl塩 (82 g、987 mmol) の溶液にピリジン (78 g、987 mmol) を25℃で加えた。混合物を80℃で2時間攪拌し、続いて真空中で濃縮した。水 (500 mL) およびMTBE (500 mL) を残渣に加えた。Na₂CO₃ 飽和水溶液を滴下して加えることにより、pHを7に調整した。混合物を濾過し、白色固体を回収して化合物17bを得た (25 g、75 mmol、収率65%)。MS (ESI 陽イオン) m/z: [M+1] = 331.0/333.0。

【0176】

DCM (390 mL) およびH₂O (39 mL) 中の化合物17b (39 g、117 mmol) の溶液にNaHCO₃ (19.8 g、235 mmol) および(Boc)₂O (38 g、176 mmol) を加えた。混合物を25℃で2時間攪拌した後、これを水 (100 mL) で処理し、DCM (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 50:1~5:1) により精製して、白色固体として((4aR, 7aR)–7a–(5-ブromo–2-フルオロフェニル)–4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ–4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン–2-イル)カルバミン酸tert-ブチルおよび((4aS, 7aS)–7a–(5-ブromo–2-フルオロフェニル)–4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ

−4H−フロ[3, 4−d][1, 3]チアジン−2−イル)カルバミン酸tert−ブチルのラセミ混合物を得た(30g、69mmol、収率59%)。MS(ESI 陽イオン) m/z : 431.0/433.0. ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.58−7.49(m, 1H), 7.47−7.39(m, 1H), 7.06−6.92(m, 1H), 4.43−4.34(m, 1H), 4.23−4.12(m, 2H), 3.89−3.75(m, 1H), 3.29−3.15(m, 1H), 3.09−2.97(m, 1H), 2.84−2.72(m, 1H), 1.53(s, 9H). NHのピークは、観察されなかった。

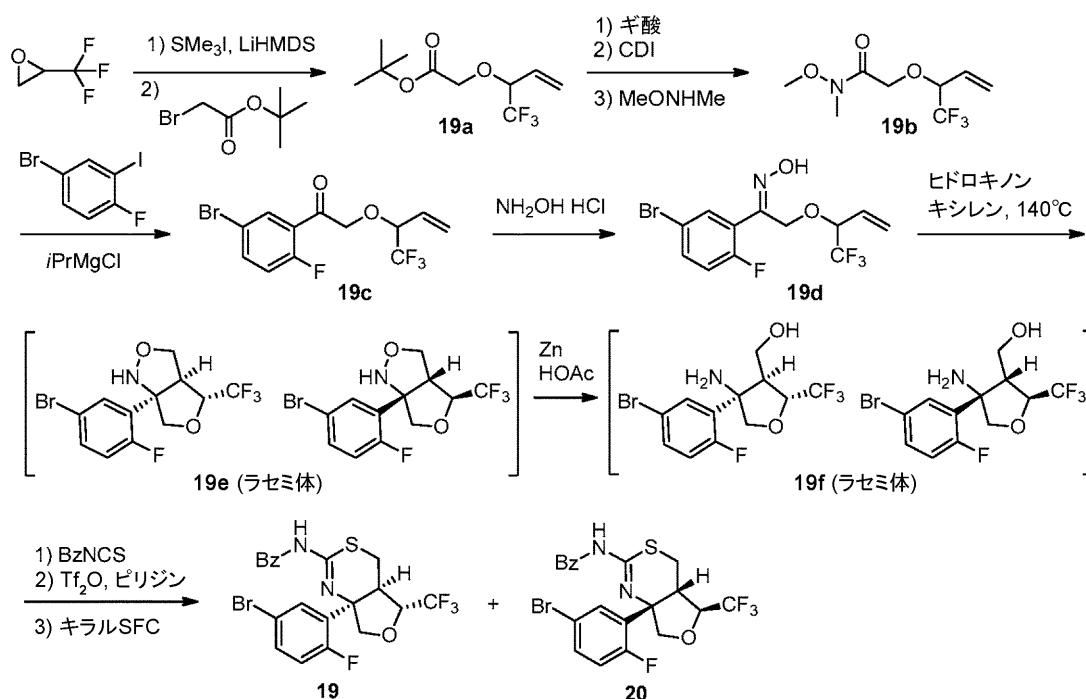
【0177】

ラセミ混合物をキラルSFCにかけて、2種の化合物を得た：第1の溶出液は、17(11g、収率37%)であり、第2の溶出液は、18(11g、収率37%)であった。絶対立体化学を任意に割り当てた。分取SFC条件：カラムはChiralpak(AS−H 250×30mm i.d. 5 μm)；移動相：Aについては CO_2 およびBについては2−プロパノール(0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$)；勾配：B%=25%；流速：60g/分；波長：220nm；カラム温度：40℃；システム背圧：100bar；サイクル時間：4分；注入量：1回の注入当たり70mg。

【0178】

中間体19：N−((4aR, 5R, 7aR)−7a−(5−ブromo−2−フルオロフェニル)−5−(トリフルオロメチル)−4a, 5, 7, 7a−テトラヒドロ−4H−フロ[3, 4−d][1, 3]チアジン−2−イル)ベンズアミド；および中間体20：N−((4aS, 5S, 7aS)−7a−(5−ブromo−2−フルオロフェニル)−5−(トリフルオロメチル)−4a, 5, 7, 7a−テトラヒドロ−4H−フロ[3, 4−d][1, 3]チアジン−2−イル)ベンズアミド

【化36】



2−((1, 1, 1−トリフルオロブタ−3−エン−2−イル)オキシ)酢酸tert−ブチル(19a)の調製

THF(3.0L)中のトリメチルスルホキシニウムヨージド(Avra Synthesis Pvt. Ltd., Habsiguda, Hyderabad, India)(410.0g、2.0mol)の溶液にLHMDS(THF中1.6M、1.7L、2.7mol)を−78℃でゆっくりと加えた。反応混合物を−30℃で2時間攪拌し、続

いて2-トリフルオロメチルオキシラン (Manchester Chemicals, Alderley Edge, UK) (150.0 g、1.3 mol) で処理した。反応混合物を室温まで温め、3時間攪拌した。NMP (750 mL) 中のt-ブチルプロモアセタート (Spectrochem Pvt. Ltd., Kalbadevi Road, Mumbai, India) (522.0 g、2.6 mol) を加え、反応混合物を室温で12時間攪拌し、続いて塩化アンモニウム飽和溶液 (3.0 L) でクエンチし、EtOAc (3×5.0 L) で抽出した。合わせた有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルのショートカラム (ヘキサン中の5% EtOAc で溶出される) に通して、2-((1, 1, 1-トリフルオロブター-3-エン-2-イル) オキシ) 酢酸tert-ブチルを得た (19a、200.0 g、収率62%)。MS m/z: 非イオン化。

10

【0179】

N-メトキシ-N-メチル-2-((1, 1, 1-トリフルオロブター-3-エン-2-イル) オキシ) アセトアミド (19b) の調製

ギ酸 (400 mL) 中の19a (200.0 g、830 mmol) の溶液を55℃に3時間加熱し、続いて減圧下で濃縮した。残渣をDCM (2.0 L) 中で溶解させ、0℃に冷却し、CDI (162.0 g、990 mmol) で処理した。反応混合物を0℃で1時間攪拌し、続いてN, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (97.0 g、990 mmol) を加えた。反応混合物を室温で12時間攪拌し、続いて水 (2.0 L) でクエンチし、DCM (3×5.0 L) によって抽出した。合わせた有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (20% EtOAc/ヘキサン) により精製して、油として19bを得た (90.0 g、収率48%)。MS m/z = 228.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 5.82 (ddd, J=17.4, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 5.67-5.57 (m, 2H), 4.49-4.35 (m, 3H), 3.71 (d, J=1.7 Hz, 3H), 3.21 (d, J=1.7 Hz, 3H)。

20

【0180】

1-(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)-2-((1, 1, 1-トリフルオロブター-3-エン-2-イル) オキシ) エタノン (19c) の調製

0℃のTHF (400 mL) 中の4-ブロモ-1-フルオロ-2-ヨードベンゼン (177.0 g、580 mmol) の溶液をイソプロピルマグネシウムクロリド (THF中2.0 M、290 mL、580 mmol) で処理し、0℃で30分間攪拌した。混合物をTHF (400 mL) 中の19b (112.5 g、490 mmol) の溶液で処理し、室温で2時間攪拌した。反応物をNH₄Cl飽和水溶液でクエンチし、EtOAc (3×1, 0 L) で抽出した。合わせた有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (10% EtOAc/ヘキサン) により精製して、19cを得た (125.0 g、収率74%)。MS m/z = 339.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.07 (dd, J=6.1, 2.7 Hz, 1H), 7.68 (ddd, J=8.8, 4.6, 2.6 Hz, 1H), 7.16-6.99 (m, 1H), 5.85 (ddd, J=17.4, 10.3, 7.2 Hz, 1H), 5.69-5.52 (m, 2H), 4.87-4.72 (m, 2H), 4.42-4.30 (m, 1H)。

30

40

【0181】

(E)-1-(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)-2-((1, 1, 1-トリフルオロブター-3-エン-2-イル) オキシ) エタノンオキシム (19d) の調製

メタノール (5.0 L) 中の19c (250.0 g、730 mmol) の溶液に酢酸ナトリウム (120.2 g、1460 mmol) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (76.0 g、1090 mmol) を0℃に加えた。得られた混合物を55℃に3時間加熱した。反応物を水 (1.0 L) でクエンチし、混合物を減圧下で濃縮してMeOHの大部分を除去した。残留している混合物をEtOAc (3×3.0 L) で抽出した。合わせた有機溶

50

液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィー（15% EtOAc／ヘキサン）により精製して、オフホワイトの固体として19dを得た（250.0 g、収率96%）。MS m/z : 356.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.02 (s, 1H), 7.69–7.59 (m, 2H), 7.25 (ddd, J=10.1, 8.8, 3.9 Hz, 1H), 5.74–5.60 (m, 1H), 5.51 (ddt, J=16.8, 11.1, 1.7 Hz, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.54 (dd, J=8.9, 5.0 Hz, 1H). [0182]

(3aS, 4R, 6aR)–6a–(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)–4–(トリフルオロメチル)ヘキサヒドロフロ[3, 4-c]イソオキサゾールおよび(3aR, 4S, 6aS)–6a–(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)–4–(トリフルオロメチル)ヘキサヒドロフロ[3, 4-c]イソオキサゾール(ラセミ体)(19e)の調製

キシレン(1.5 L)中の19d(125.0 g、351 mmol)の溶液にヒドロキノン(9.7 g、88 mmol)を室温に加えた。得られた混合物を140℃で18時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、続いて水(3.0 L)で処理し、EtOAc(3×3.0 L)で抽出した。合わせた有機溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(5% EtOAc／ヘキサン)により精製して、オフホワイトの固体として19eを得た(87.5 g、収率70%)。MS m/z = 356.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.84 (dd, J=6.9, 2.6 Hz, 1H), 7.60 (ddt, J=8.9, 4.5, 2.4 Hz, 1H), 7.25 (ddd, J=11.2, 8.7, 2.2 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.66 (qd, J=7.9, 4.4 Hz, 1H), 4.16 (q, J=9.9 Hz, 3H), 3.99 (t, J=5.6 Hz, 1H), 3.83 (dt, J=6.9, 4.1 Hz, 1H). [0183]

((2R, 3S, 4R)–4–アミノ-4–(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)–2–(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン–3–イル)メタノールおよび((2S, 3R, 4S)–4–アミノ-4–(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)–2–(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン–3–イル)メタノール(ラセミ体)(19f)の調製

亜鉛(0)粉末(88 g、1.34 mmol)を、内部温度を10℃未満に維持しながら酢酸(400 mL)でゆっくりと処理した。30分間の攪拌後、THF(1.5 L)中の19e(160 g、0.449 mol)の溶液を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌し、続いてceliteのパッドに通して濾過した。フィルターケーキをTHF(2×200 mL)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をEtOAc(3.0 L)中で溶解させ、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(3.0 L)で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(40% EtOAc／ヘキサン)により精製して19fを得た(75.0 g、収率47%)。MS (ESI 陽イオン) m/z = 358.0 [M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.90 (dt, J=7.3, 2.1 Hz, 1H), 7.52 (ddt, J=8.5, 4.0, 2.1 Hz, 1H), 7.16 (ddd, J=12.0, 8.6, 1.5 Hz, 1H), 4.38 (p, J=7.7 Hz, 1H), 4.18–4.12 (m, 1H), 3.90 (d, J=1.6 Hz, 1H), 3.81–3.75 (m, 1H), 3.71–3.65 (m, 1H), 3.55 (dd, J=11.5, 5.4 Hz, 1H), 3.01 (td, J=7.9, 5.3 Hz, 1H). NH₂のプロトンは、観察されなかった。[0184]

N–((4aR, 5R, 7aR)–7a–(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)–5–(トリフルオロメチル)–4a, 5, 7, 7a–テトラヒドロ-4H–フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン–2–イル)ベンズアミド(中間体19)およびN–((4aS, 5S, 7aS)–7a–(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)–5–(トリフルオロメチル)–4a, 5, 7, 7a–テトラヒドロ-4H–フロ[3, 4-d][1, 3]チア

10

20

30

40

50

ジン-2-イル) ベンズアミド (中間体 20) の調製

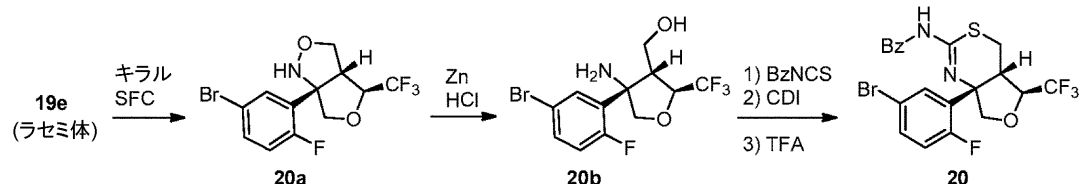
0℃のTHF (300 mL) 中のラセミ体 19 f (20.0 g、55.8 mmol) の溶液をイソチオシアン酸ベンゾイル (Shanghai Fchemicals Technology Co., Ltd., Shanghai, China) (10.9 g、67.0 mmol) で処理した。得られた混合物を室温で12時間攪拌し、続いて減圧下で濃縮した。残渣をDCM (300 mL) 中で溶解させ、-20℃に冷却し、続いてピリジン (13.2 g、168.0 mmol) で処理した後、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (31.5 g、112.2 mmol) で滴下して処理した。反応混合物を-20℃で2時間攪拌し、続いてDCM (500 mL) で希釈し、炭酸水素ナトリウム (3×500 mL) で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (20% EtOAc / ヘキサン) により精製して、MS (ESI 陽イオン) $m/z = 503.1 [M+1]$ を有するラセミ体生成物を得た (6.5 g、23%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.99 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.60 (dd, $J = 8.6, 6.3$ Hz, 1H), 7.50 (td, $J = 9.1, 8.1, 6.0$ Hz, 4H), 7.10–6.98 (m, 1H), 4.80 (p, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 8.0, 5.1$ Hz, 1H), 3.57–3.48 (m, 1H), 3.15 (dd, $J = 14.1, 3.1$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J = 14.0, 3.9$ Hz, 1H)。NHのプロトンは、観察されなかった。

【0185】

さらに2回のバッチを同じスケールで実施し、合わせたラセミ体生成物 (20 g) をキラル SFC により精製して2種の化合物を得た：第1の溶出液は、中間体 19 (5.5 g、99% ee) であり、第2の溶出液は、中間体 20 (6.5 g、99% ee) であった。中間体 19 および 20 の絶対立体化学を任意に割り当てた。分取 SFC 条件：カラム = Lux-C3 (250×30 mm、5 μ m)；移動相 = 55：45 (液体CO₂：メタノール)；流速 = 150 mL / 分；波長 = 240 nm；サイクル時間 = 5 分；実行時間 = 7 分；圧力 = 100 bar；試料ロード = 100 mg / 注入；試料をメタノール中において 1 g / mL で溶解させた。

【0186】

N-((4aS, 5S, 7aS)-7a-(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル) ベンズアミド (20) の調製のための代替的な手順【化37】



(3aR, 4S, 6aS)-6a-(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ヘキサヒドロフロ[3, 4-c]イソオキサゾール (20a) の調製

ラセミ体 19 e (87.5 g) をキラル SFC にかけて2種の化合物を得た：第1の溶出液は、(3aR, 4S, 6aS)-6a-(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ヘキサヒドロフロ[3, 4-c]イソオキサゾール (20a、34.2 g、99% ee) であり、第2の溶出液は、(3aS, 4R, 6aR)-6a-(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ヘキサヒドロフロ[3, 4-c]イソオキサゾール (32.3 g、99% ee) であった。MS $m/z = 356.0 [M+H]^+$ 。分取 SFC 条件：カラム = Chiralpak ADH (250×30 mm、5 μ m)；移動相 = 85：15 (液体CO₂：メタノール中20 mMのN

H₃) ; 流速 = 100 mL / 分 ; 波長 = 230 nm ; サイクル時間 = 2 分 ; 実行時間 = 5 分 ; 圧力 = 100 bar ; 試料ロード = 100 mg / 注入 ; 試料をメタノール中において 1 g / mL で溶解させた。

【0187】

((2S, 3R, 4S) - 4-アミノ-4-(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)-2-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-3-イル)メタノール(20b)の調製
亜鉛(0)粉末(13.8 g、211.0 mmol)をエタノール(375 mL)中の20a(25 g、70.2 mmol)の溶液に室温で少量ずつ加えた。混合物を氷浴で冷却し、HCl(84.0 mLの5.0 N水溶液、421.0 mmol)で30分間かけて滴下して処理した。反応混合物を室温で45分間攪拌し、続いて焼結ガラス製漏斗を通して濾過した。フィルターケーキをEtOAc(2×500 mL)で洗浄した。濾液を減圧下で蒸発乾固させた。濾液をNH₄Cl飽和水溶液(500 mL)間で分配し、EtOAc(500 mL)で抽出した。水層をさらにEtOAc(2×500 mL)で抽出した。合わせた有機溶液を塩水(750 mL)で洗浄し、減圧下で蒸発乾固させて、オフホワイトの固体として20b(25.0 g、収率99%)を得て、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。MS m/z = 358.1 [M+H]⁺. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.90 (dd, J = 7.3, 2.8 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J = 8.7, 4.2, 2.7 Hz, 1H), 7.16 (ddd, J = 12.0, 8.6, 3.0 Hz, 1H), 4.61 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.15 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 8.3, 3.1 Hz, 1H), 3.68 (dt, J = 12.3, 6.8 Hz, 1H), 3.54 (dt, J = 11.1, 5.3 Hz, 1H), 3.01 (td, J = 8.2, 5.4 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 3.1 Hz, 2H)

【0188】

N-((4aS, 5S, 7aS) - 7a-(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル)ベンズアミド(20)の調製

THF(250 mL)中の20b(25.0 g、69.8 mmol)の溶液にTHF(125 mL)中のイソチオシアン酸ベンゾイル(11.5 g、77.0 mmol)を窒素雰囲気下において45℃で60分間かけて滴下して加えた。CDI(22.6 g、139.6 mmol)を加え、得られた混合物を65℃で8時間攪拌した。反応混合物を減圧下で蒸発乾固させた。残渣をDCM(375.0 mL)中で溶解させ、TFA(250.0 mL)で滴下して処理した。混合物を周囲温度で3時間攪拌し、続いて濃縮乾固させた。残渣をEtOAc(1.0 L)で希釈し、1.5 NのHCl水溶液(500 mL)に続いて塩水(500 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(0~10% EtOAc / ヘキサン)により精製して、白色固体として中間体20を得た(26.5 g、収率75%、99% ee)。MS m/z = 503.0 [M+H]⁺. ¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.03 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.67-7.59 (m, 1H), 7.57-7.47 (m, 4H), 7.11-7.01 (m, 1H), 4.80 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.58 (dt, J = 7.7, 3.5 Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 14.0, 3.0 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 14.1, 3.9 Hz, 1H). NHのプロトンは、観察されなかった。

【0189】

中間体21: N-((4aS, 5S, 7aS) - 7a-(2-フルオロ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル)ベンズアミド

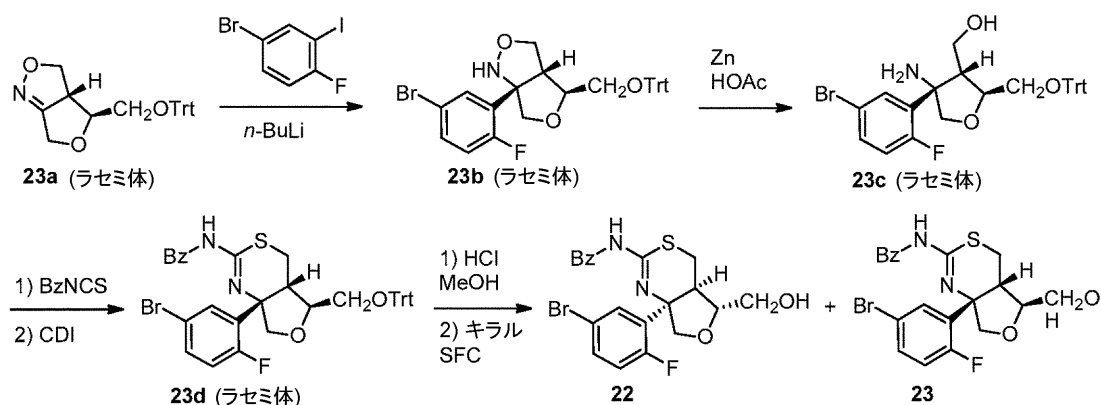
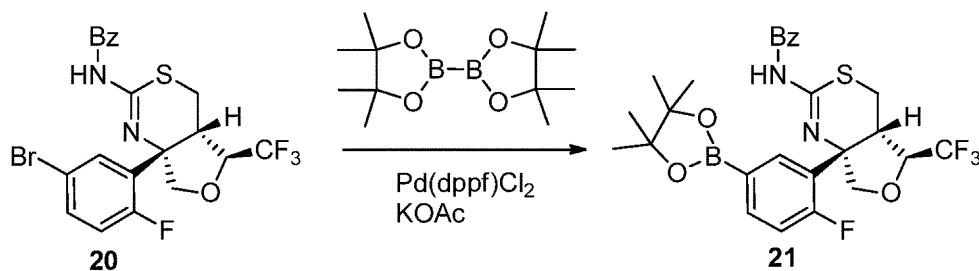
10

20

30

40

50



(3a S, 4 R) - 4 - ((トリチルオキシ) メチル) - 3, 3a, 4, 6 - テトラヒドロフロ [3, 4 - c] イソオキサゾールおよび (3a R, 4 S) - 4 - ((トリチルオキシ) メチル) - 3, 3a, 4, 6 - テトラヒドロフロ [3, 4 - c] イソオキサゾール (23b) のラセミ混合物の調製

-78℃のTHF (1.0 L) 中の4-ブロモ-1-フルオロ-2-ヨードベンゼン (Combi-Blocks, San Diego, CA, USA) (60.0 g、197 mmol) の溶液をn-ブチルリチウム (THF中1.6 M、123.0 mL、197 mmol) で滴下して処理した後、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル (7.36 g、52 mmol) で滴下して処理した。得られた混合物を-78℃で10分間攪拌し、続いてTHF (200 mL) 中の23a (国際公開第2012098461号パンフレットに記載された方法に従って調製される) (40.0 g、104 mmol) の溶液で滴下して処理し、-78℃で1.5時間攪拌した。反応物をNH₄Cl飽和水溶液 (1.0 L) でクエンチし、酢酸エチル (3×1.0 L) で抽出した。合わせた有機溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (20%酢酸エチル/ヘキサン) により精製して23bを得た (21.0 g、収率36%)。MS (ESI 陽イオン) m/z: 560.2/562.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79-7.72 (m, 1H), 7.55 (dt, J=7.1, 3.1 Hz, 1H), 7.40-7.30 (m, 13H), 7.29-7.18 (m, 3H), 4.18-4.01 (m, 3H), 3.88 (d, J=10.0 Hz, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.29-3.20 (m, 3H), 3.11-3.06 (m, 1H). [0191]

((2 R, 3 S, 4 R) - 4 - アミノ-4 - (5 - ブロモ-2 - フルオロフェニル) - 2 - ((トリチルオキシ) メチル) テトラヒドロフラン-3 - イル) メタノールおよび ((2 S, 3 R, 4 S) - 4 - アミノ-4 - (5 - ブロモ-2 - フルオロフェニル) - 2 - ((トリチルオキシ) メチル) テトラヒドロフラン-3 - イル) メタノール (23c) のラセミ混合物の調製

酢酸 (70 mL) 中の23b (20.0 g、35.7 mmol) の溶液に亜鉛 (0) 粉末 (5.9 g、89.0 mmol) を0℃で少量ずつ加え、反応混合物を室温で6時間攪拌した。混合物を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、celiteのパッドに通して濾過した。celiteベッドを酢酸エチル (2×50 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をアンモニア水溶液で中和してpH約7にし、酢酸エチル (5×100 mL) で抽出した。合わせた有機溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して23c (18.0 g、収率90%) を得て、これをさらに精製することなく使用した。MS (ESI 陽イオン) m/z: 562.2/564.2 [M+H]⁺. [0192]

N - ((4a R, 5 R, 7a R) - 7a - (5 - ブロモ-2 - フルオロフェニル) - 5 - ((トリチルオキシ) メチル) - 4a, 5, 7, 7a - テトラヒドロ-4H - フロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン-2 - イル) ベンズアミドおよび N - ((4a S, 5 S, 7a S) - 7a - (5 - ブロモ-2 - フルオロフェニル) - 5 - ((トリチルオキシ) メチル) - 4a, 5, 7, 7a - テトラヒドロ-4H - フロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン-2 - イル) ベンズアミド (23d) のラセミ混合物の調製

0℃のTHF (400 mL) 中の23c (18.0 g、32.1 mmol) の溶液をイソチオシアン酸ベンゾイル (6.27 g、38.4 mmol) で処理し、室温で6時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、CDI (7.78 g、48.0 mmol) を少量ずつ加えた。混合物を室温で24時間攪拌し、続いて水 (400 mL) でクエンチし、酢酸エチル (4×500 mL) で抽出した。合わせた有機溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (50%酢酸エチル/ヘキサン) により精製して23dを得た (13.5 g、収率60%)。MS (ESI 陽イオン) m/z: 707.1/709.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 11.82 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.74-7

. 68 (m, 3H), 7.63 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.40–7.37 (m, 5H), 7.31–7.26 (m, 10H), 5.29 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 4.74 (dd, $J=12.0, 8.2$ Hz, 1H), 4.50 (dd, $J=11.9, 4.6$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J=8.0, 4.0$ Hz, 1H), 3.46 (dd, $J=10.6, 3.8$ Hz, 1H), 3.31–3.19 (m, 2H).

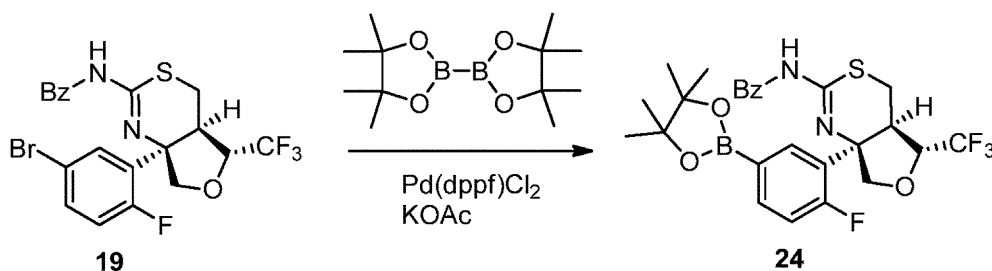
【0193】

N-((4aR, 5R, 7aR)-7a-(5-ブromo-2-フルオロフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル)ベンズアミド(22)およびN-((4aS, 5S, 7aS)-7a-(5-ブromo-2-フルオロフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル)ベンズアミド(23)の調製

0℃のメタノール(100mL)中の23d(20.0g、28.3mmol)の溶液にHCl(35.0mLのメタノール中4N溶液、140mmol)を加え、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を水(250mL)で希釈し、酢酸エチル(3×500mL)で抽出した。合わせた有機溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(25%酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、白色固体として22および23のラセミ混合物を得た(4.6g、35%)。MS(ESI 陽イオン) m/z : 465.2/467.2 [M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 8.11 (s, 2H), 7.60–7.44 (m, 5H), 7.05 (dd, $J=11.7, 8.6$ Hz, 1H), 4.52 (dd, $J=12.3, 9.0$ Hz, 2H), 4.06 (s, 1H), 4.00–3.92 (m, 1H), 3.81–3.73 (m, 2H), 3.34 (s, 1H), 3.23 (d, $J=14.1$ Hz, 1H), 2.83 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 2.04 (s, 1H). 22および23のラセミ混合物(4.6g)をキラルSFCにかけて2種の化合物を得た: 第1の溶出液は、白色固体としての中間体22(1.45g、100% ee)であり、第2の溶出液は、白色固体としての中間体23(1.45g、99.3% ee)であった。分取SFC精製方法: Chiralpak IA(250×30mm、5 μ m): 移動相(70; 30)=(A:B)、A=液体CO₂、B=MeOH中の20mMアンモニア; 流速=100mL/分; 波長=250nm; 注入口圧力=205bar; 4.6gの試料を92mLのTHF/MeOH(1/1)中で溶解させた、試料ロード=1.0mL/注入; 実行時間=10分、サイクル時間=5分。絶対立体化学を任意に割り当てた。

【0194】

中間体24: N-((4aR, 5R, 7aR)-7a-(2-フルオロ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル)ベンズアミド
【化40】



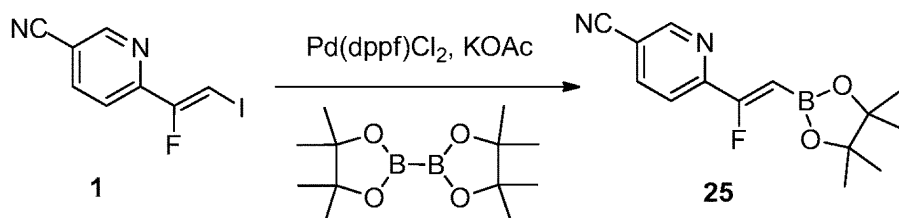
黄褐色のフォームとしてのボロン酸エステル24(3.3g、収率86%)を、N-((4aR, 5R, 7aR)-7a-(5-ブromo-2-フルオロフェニル)-5-(トリ

フルオロメチル) - 4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル)ベンズアミド(19)(3.5g、6.95mmol)から出発してボロン酸エステル21について記載されたものと同様の方法で調製した。MS (ESI 陽イオン) m/z: [M+1] = 551.1.

【0195】

中間体25: (Z)-6-(1-フルオロ-2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ビニル)ニコチノニトリル

【化41】

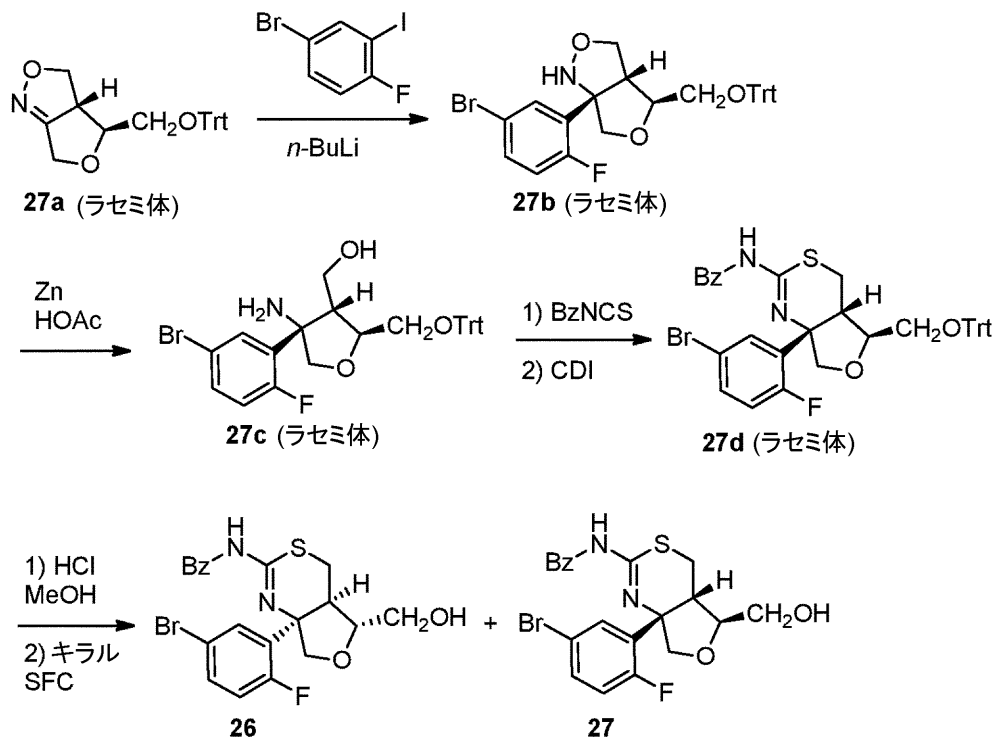


1, 4-ジオキサン(20mL)中の(Z)-6-(1-フルオロ-2-ヨードビニル)ニコチノニトリル(1)(1.00g、3.65mmol)、KOAc(0.71g、7.30mmol)およびビス(ピナコラト)ジボロン(Sigma-Aldrich、St. Louis、MO、USA)(1.39g、5.47mmol)の混合物を窒素で10分間パージし、続いてPdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物(0.15g、0.18mmol)で処理した。混合物を窒素で10分間パージし、続いて90℃で16時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物をceliteパッドに通して濾過し、酢酸エチル(20mL)で洗浄した。濾液を真空中で蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(20%~30%EtOAc/ヘキサン)により精製して、オフホワイトの固体として(Z)-6-(1-フルオロ-2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ビニル)ニコチノニトリル(1)を得た(0.50g、1.82mmol、収率50%)。MS (ESI 陽イオン) m/z: 非イオン化。¹H NMR(300MHz, クロロホルム-d) δ 8.99-8.63(m, 1H), 8.20-7.84(m, 1H), 7.73(d, J=8.2Hz, 1H), 6.26(d, J=52.8Hz, 1H), 1.37-1.27(m, 12H)。¹⁹F NMR(376MHz, クロロホルム-d) δ -112.82(s)。

【0196】

中間体26: N-((4aR, 5R, 7aR)-7a-(5-ブromo-2-フルオロフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル)ベンズアミド; および中間体27: N-((4aS, 5S, 7aS)-7a-(5-ブromo-2-フルオロフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル)ベンズアミド

【化 4 2】



10

20

(3a S, 4 R) - 4 - ((トリチルオキシ) メチル) - 3, 3 a, 4, 6 - テトラヒドロフロロ [3, 4 - c] イソオキサゾールおよび (3a R, 4 S) - 4 - ((トリチルオキシ) メチル) - 3, 3 a, 4, 6 - テトラヒドロフロロ [3, 4 - c] イソオキサゾール (27 b) のラセミ混合物の調製

−78℃のTHF (1.0 L) 中の4-ブロモ-1-フルオロ-2-ヨードベンゼン (Combi-Blocks, San Diego, CA, USA) (60.0 g、197 mmol) の溶液をn-ブチルリチウム (THF中1.6 M、123.0 mL、197 mmol) で滴下して処理した後、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル (7.36 g、52 mmol) で滴下して処理した。得られた混合物を−78℃で10分間攪拌し、続いてTHF (200 mL) 中の27 a (国際公開第2012098461号パンフレットに記載された方法に従って調製される) (40.0 g、104 mmol) の溶液で滴下して処理し、−78℃で1.5時間攪拌した。反応物をNH₄Cl飽和水溶液 (1.0 L) でクエンチし、酢酸エチル (3×1.0 L) で抽出した。合わせた有機溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (20% 酢酸エチル/ヘキサン) により精製して27 bを得た (21.0 g、収率36%)。MS (ESI 陽イオン) m/z : 560.2 / 562.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79–7.72 (m, 1H), 7.55 (dt, J=7.1, 3.1 Hz, 1H), 7.40–7.30 (m, 13H), 7.29–7.18 (m, 3H), 4.18–4.01 (m, 3H), 3.88 (d, J=10.0 Hz, 1H), 3.74–3.68 (m, 1H), 3.29–3.20 (m, 3H), 3.11–3.06 (m, 1H). [0197]

30

40

((2 R, 3 S, 4 R) - 4 - アミノ-4 - (5 - ブロモ-2 - フルオロフェニル) - 2 - ((トリチルオキシ) メチル) テトラヒドロフラン-3 - イル) メタノールおよび ((2 S, 3 R, 4 S) - 4 - アミノ-4 - (5 - ブロモ-2 - フルオロフェニル) - 2 - ((トリチルオキシ) メチル) テトラヒドロフラン-3 - イル) メタノール (27 c) のラセミ混合物の調製

酢酸 (70 mL) 中の27 b (20.0 g、35.7 mmol) の溶液に垂鉛 (0) 粉末 (5.9 g、89.0 mmol) を0℃で少量ずつ加え、反応混合物を室温で6時間攪

50

拌した。混合物を酢酸エチル（100 mL）で希釈し、celiteのパッドに通して濾過した。celiteベッドを酢酸エチル（2×50 mL）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をアンモニア水溶液で中和してpH約7にし、酢酸エチル（5×100 mL）で抽出した。合わせた有機溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して27c（18.0 g、収率90%）を得て、これをさらに精製することなく使用した。MS（ESI 陽イオン）m/z：562.2/564.2 [M+H]⁺.

【0198】

N-（（4aR, 5R, 7aR）-7a-（5-ブromo-2-フルオロフェニル）-5-（（トリチルオキシ）メチル）-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル）ベンズアミドおよびN-（（4aS, 5S, 7aS）-7a-（5-ブromo-2-フルオロフェニル）-5-（（トリチルオキシ）メチル）-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル）ベンズアミド（27d）のラセミ混合物の調製

0℃のTHF（400 mL）中の27c（18.0 g、32.1 mmol）の溶液をイソチオシアン酸ベンゾイル（6.27 g、38.4 mmol）で処理し、続いて室温で6時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、CDI（7.78 g、48.0 mmol）を少量ずつ加えた。混合物を室温で24時間攪拌し、続いて水（400 mL）でクエンチし、酢酸エチル（4×500 mL）で抽出した。合わせた有機溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（50%酢酸エチル/ヘキサン）により精製して27dを得た（13.5 g、収率60%）。MS（ESI 陽イオン）m/z：707.1/709.1 [M+H]⁺. ¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-d）δ 11.82（s, 1H）, 8.88（s, 1H）, 8.10（s, 1H）, 7.74-7.68（m, 3H）, 7.63（t, J=7.3 Hz, 1H）, 7.50（t, J=7.8 Hz, 2H）, 7.40-7.37（m, 5H）, 7.31-7.26（m, 10H）, 5.29（d, J=10.3 Hz, 1H）, 4.74（dd, J=12.0, 8.2 Hz, 1H）, 4.50（dd, J=11.9, 4.6 Hz, 1H）, 4.39（d, J=10.1 Hz, 1H）, 4.04（dd, J=8.0, 4.0 Hz, 1H）, 3.46（dd, J=10.6, 3.8 Hz, 1H）, 3.31-3.19（m, 2H）.

【0199】

N-（（4aR, 5R, 7aR）-7a-（5-ブromo-2-フルオロフェニル）-5-（ヒドロキシメチル）-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル）ベンズアミド（26）およびN-（（4aS, 5S, 7aS）-7a-（5-ブromo-2-フルオロフェニル）-5-（ヒドロキシメチル）-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル）ベンズアミド（27）の調製

0℃のメタノール（100 mL）中の27d（20.0 g、28.3 mmol）の溶液にHCl（35.0 mLのメタノール中4N溶液、140 mmol）を加え、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を水（250 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×500 mL）で抽出した。合わせた有機溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（25%酢酸エチル/ヘキサン）により精製して、白色固体として化合物26および27のラセミ混合物を得た（4.6 g、35%）。MS（ESI 陽イオン）m/z：465.2/467.2 [M+H]⁺. ¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-d）δ 8.11（s, 2H）, 7.60-7.44（m, 5H）, 7.05（dd, J=11.7, 8.6 Hz, 1H）, 4.52（dd, J=12.3, 9.0 Hz, 2H）, 4.06（s, 1H）, 4.00-3.92（m, 1H）, 3.81-3.73（m, 2H）, 3.34（s, 1H）, 3.23（d, J=14.1 Hz, 1H）, 2.83（d, J=13.6 Hz, 1H）, 2.04（s, 1H）.

【0200】

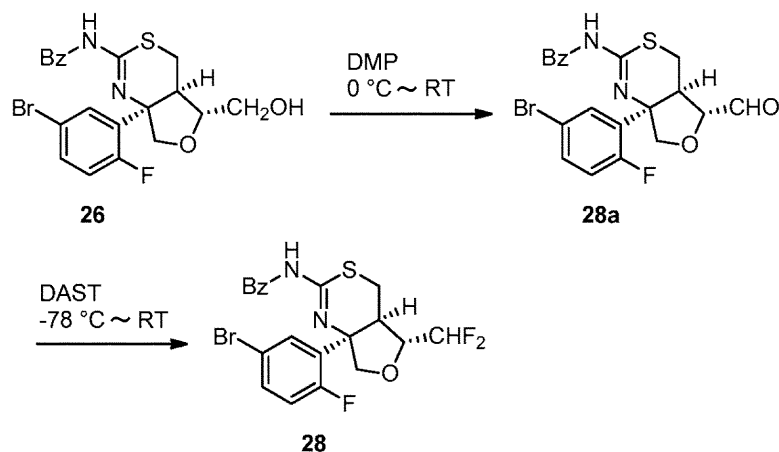
化合物26および27のラセミ混合物（4.6 g）をキラルSFCにかけて2種の化合

物を得た：第1の溶出液は、白色固体としての中間体26（1.45g、100% ee）であり、第2の溶出液は、白色固体としての中間体27（1.45g、99.3% ee）であった。分取SFC精製方法：Chiralpak IA（250×30mm、5μm）：移動相（70；30）＝（A：B）、A＝液体CO₂、B＝MeOH中の20mMアンモニア；流速＝100mL／分；波長＝250nm；注入口圧力＝205bar；4.6gの試料を92mLのTHF／MeOH（1／1）中で溶解させた、試料ロード＝1.0mL／注入；実行時間＝10分、サイクル時間＝5分。絶対立体化学を任意に割り当てた。

【0201】

中間体28：N－（（4aR，5R，7aR）－7a－（5－ブロモ－2－フルオロフェニル）－5－（ジフルオロメチル）－4a，5，7，7a－テトラヒドロ－4H－フロ[3，4－d][1，3]チアジン－2－イル）ベンズアミド

【化43】



DCM（15mL）中のN－（（4aR，5R，7aR）－7a－（5－ブロモ－2－フルオロフェニル）－5－（ヒドロキシメチル）－4a，5，7，7a－テトラヒドロ－4H－フロ[3，4－d][1，3]チアジン－2－イル）ベンズアミド（26）（1.00g、2.15mmol）の溶液にデスマーチンペルヨージナン（1.82g、4.30mmol）を0℃で加えた。反応混合物を0℃で2時間、続いて室温で2時間攪拌した後、これを炭酸水素ナトリウム飽和溶液（20mL）でクエンチし、DCM（2×20mL）で抽出した。有機溶液を塩水（20mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、淡黄色固体としてN－（（4aR，5R，7aR）－7a－（5－ブロモ－2－フルオロフェニル）－5－ホルミル－4a，5，7，7a－テトラヒドロ－4H－フロ[3，4－d][1，3]チアジン－2－イル）ベンズアミド（28a）を得た（0.8g、収率79%）。この材料を精製することなく使用した。

【0202】

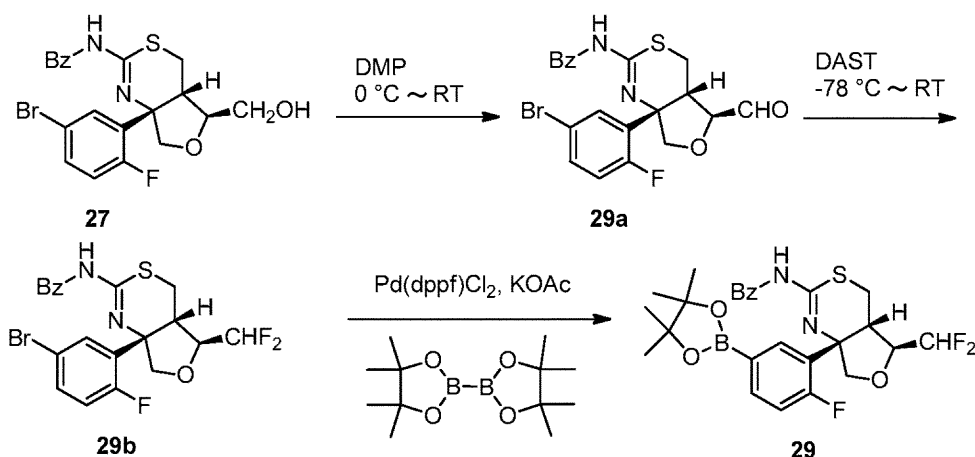
DCM（10mL）中の粗製のN－（（4aR，5R，7aR）－7a－（5－ブロモ－2－フルオロフェニル）－5－ホルミル－4a，5，7，7a－テトラヒドロ－4H－フロ[3，4－d][1，3]チアジン－2－イル）ベンズアミド（28a）（0.8g、1.70mmol）の溶液にDAST（0.57mL、4.32mmol）を－78℃で滴下して加えた。反応混合物を－78℃で3時間攪拌した後、これを炭酸水素ナトリウム飽和溶液（10mL）でクエンチし、DCM（2×50mL）で抽出した。有機溶液を塩水（20mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（15%～20% EtOAc／石油エーテル）で精製して、オフホワイトの固体としてN－（（4aR，5R，7aR）－7a－（5－ブロモ－2－フルオロフェニル）－5－（ジフルオロメチル）－4a，5，7，7a－テトラヒドロ－4H－フロ[3，4－d][1，3]チアジン－2－イル）ベンズアミド（28）を得た（0.15g、0.31mmol、収率18%）。MS（ESI 陽イオン）m/z：485.0

(M+1). ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.12 (s, 2H), 7.97–7.72 (m, 2H), 7.52 (dt, $J=30.7$, 8.5 Hz, 3H), 7.17 (dd, $J=12.5$, 8.2 Hz, 1H), 6.03 (ddd, $J=57.6$, 54.8, 3.6 Hz, 1H), 5.05–3.98 (m, 3H), 3.60 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 3.49–3.30 (m, 1H), 3.06–2.80 (m, 1H), 1.56–1.39 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, クロロホルム-d) δ -111.05 (s, 1F), -132.12 (m, 2F).

【0203】

中間体 29: N-((4aS, 5S, 7aS)-5-(ジフルオロメチル)-7a-(2-フルオロ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル)ベンズアミド

【化44】



N-((4aS, 5S, 7aS)-7a-(5-ブromo-2-フルオロフェニル)-5-(ジフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル)ベンズアミド (29b) の調製

オフホワイトの固体としてのこの29b (0.15 g, 0.31 mmol) を、中間体 28 について記載されたものと同様の2工程の順序で中間体 27 (1.00 g, 2.15 mmol) から調製した。MS (ESI 陽イオン) m/z : 485.0 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.04 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.94–7.31 (m, 5H), 7.05 (dd, $J=11.8$, 8.6 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.51 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.51 (s, 1H), 3.20 (d, $J=13.9$ Hz, 1H), 2.94–2.82 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, クロロホルム-d) δ -111.05 (s, 1F), -132.12 (m, 2F).

【0204】

N-((4aS, 5S, 7aS)-5-(ジフルオロメチル)-7a-(2-フルオロ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル)ベンズアミド (29) の調製

1, 4-ジオキサン (10 mL) 中の N-((4aS, 5S, 7aS)-7a-(5-ブromo-2-フルオロフェニル)-5-(ジフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル)ベンズアミド (29b) (0.10 g, 0.21 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (65 mg, 0.25 mmol) および酢酸カリウム (42 mg, 0.43 mmol) の混合物を窒素で2分間パージし、続いて $\text{PdCl}_2(\text{dppf})-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 付加物 (9 mg) で処理

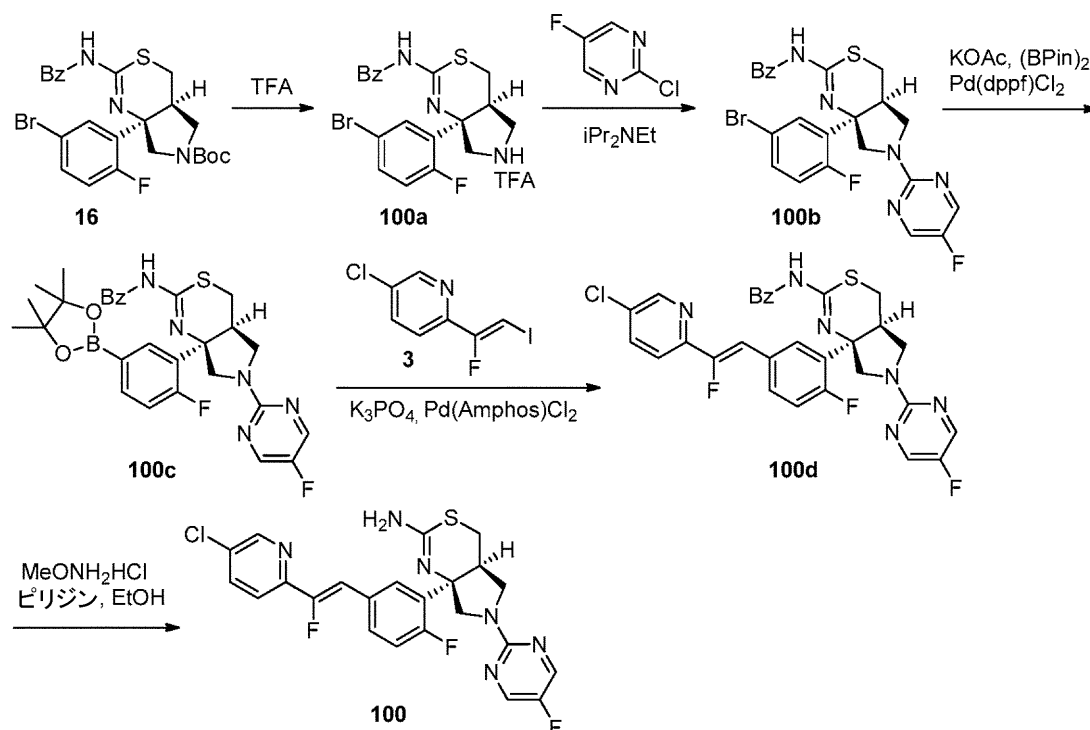
した。混合物を窒素で2分間パージし、続いて90℃で16時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物をceliteパッドに通して濾過し、濾過されたケーキを酢酸エチル(10mL)で洗浄した。濾液を真空下で蒸発させた。粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィー(20%~30% EtOAc / 石油エーテル)により精製して、オフホワイトの固体として中間体29を得た(65mg、収率59%)。MS (ESI 陽イオン) m/z : 533.1 (M+1). ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 8.12 (br s, 2H), 7.91-7.66 (m, 2H), 7.52-7.46 (m, 3H), 7.17 (dd, J=12.5, 8.2 Hz, 1H), 6.03 (ddd, J=5.7, 6.5, 5.4 Hz, 1H), 4.74-4.64 (m, 1H), 4.46-4.40 (m, 1H), 4.18-4.10 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 1H), 3.00-2.92 (m, 1H), 1.78-1.70 (m, 1H), 1.36 (s, 12H); ¹⁹F NMR (376MHz, クロロホルム-d) δ -112.82 (s, 1F), -132.12 (d, 2F).

【0205】

実施例

実施例100: (4aS, 7aR) - 7a - (5 - ((Z) - 2 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 4, 4a, 5, 6, 7, 7a - ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン - 2 - アミン

【化45】



N - ((4aS, 7aR) - 7a - (5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 4, 4a, 5, 6, 7, 7a - ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン - 2 - イル) ベンズアミド (100b) の調製

DCM (5mL) 中の化合物 16 (1.00g、1.87mmol) の溶液に TFA (1.00mL、13.10mmol) を室温で滴下して加えた。混合物を18時間攪拌し、続いて真空中で濃縮して、N - ((4aS, 7aR) - 7a - (5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 4, 4a, 5, 6, 7, 7a - ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン - 2 - イル) ベンズアミド 2, 2, 2 - トリフルオロアセタート (100a) (813mg) を得て、これをさらに精製することなく使用した。MS (ESI, 陽

イオン) m/z : 434 / 436 ($M+1$).

【0206】

ジオキサン (6 mL) 中の 100a (813 mg、1.87 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (2.28 mL、13.10 mmol) および 2-クロロ-5-フルオロ-ピリミジン (Matrix Scientific) (1.15 mL、9.36 mmol) の混合物を 2 時間加熱還流した。混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0~100% EtOAc / ヘプタン) により精製して、オフホワイトの固体として N-((4aS, 7aR)-7a-(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)-6-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-2-イル) ベンズアミド (100b) を得た (0.88 g、収率 89%)。MS (ESI, 陽イオン) m/z : 530 / 532 ($M+1$).

【0207】

N-((4aS, 7aR)-7a-(2-フルオロ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-6-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-2-イル) ベンズアミド (100c) の調製

ジオキサン (10 mL) 中の N-((4aS, 7aR)-7a-(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)-6-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-2-イル) ベンズアミド (100b) (0.88 g、1.66 mmol)、ビス (ピナコラト) ジボロン (0.55 g、2.16 mmol)、酢酸カリウム (0.49 g、4.98 mmol) の混合物をアルゴンでパージし、続いて DCM との [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン]-ジクロロパラジウム (II) 錯体 (95 mg、0.12 mmol) で処理した。混合物を 90℃ に 1 時間加熱し、室温に冷却し、celite に通して濾過した。フィルターケーキを EtOAc で洗浄した。濾液を真空中で濃縮した。残渣をヘプタンでトリチュレートした。混合物を濾過して、褐色固体として N-((4aS, 7aR)-7a-(2-フルオロ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-6-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-2-イル) ベンズアミド (100c) を得た (0.96 g、収率 100%)。MS (ESI, 陽イオン) m/z : 578 ($M+1$).

【0208】

N-((4aS, 7aR)-7a-(5-((Z)-2-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-フルオロビニル)-2-フルオロフェニル)-6-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-2-イル) ベンズアミド (100d) の調製

ジオキサン (1.5 mL) および水 (0.25 mL) 中の 100c (0.15 g、0.26 mmol)、(Z)-5-クロロ-2-(1-フルオロ-2-ヨードビニル)ピリジン (3) (0.08 g、0.28 mmol)、Pd (Amphos) Cl_2 (0.018 g、0.026 mmol) およびリン酸カリウム (0.14 g、0.64 mmol) の混合物をアルゴンでパージし、続いて 80℃ に 30 分間加熱した。混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機溶液を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0~100% EtOAc / ヘプタン) により精製して、オフホワイトの固体として N-((4aS, 7aR)-7a-(5-((Z)-2-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-フルオロビニル)-2-フルオロフェニル)-6-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-2-イル) ベンズアミド (100d) を得た (82 mg、収率 52%)。MS (ESI, 陽イオン) m/z : 607 ($M+1$).

【0209】

10

20

30

40

50

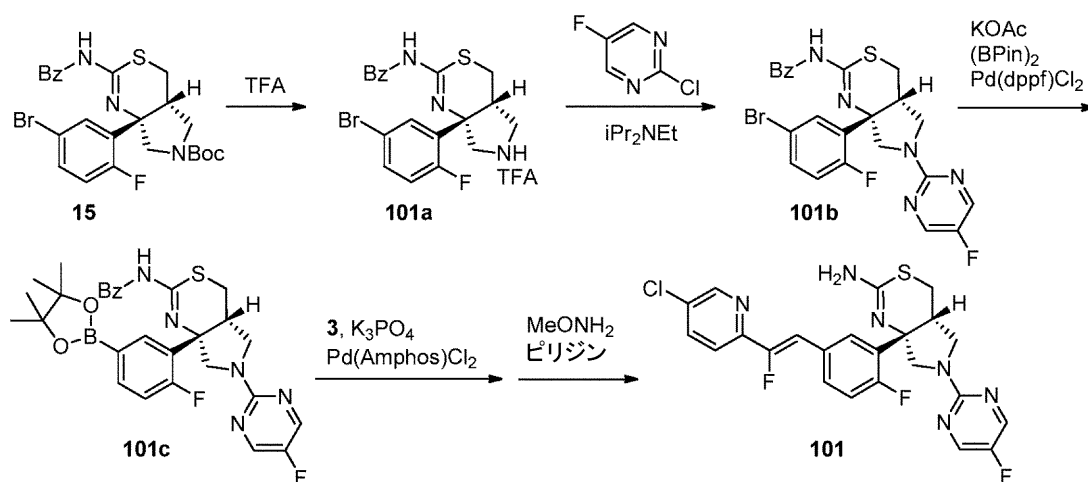
(4a S, 7a R) - 7a - (5 - ((Z) - 2 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 4, 4a, 5, 6, 7, 7a - ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン - 2 - アミン (100) の調製

エタノール (2 mL) 中の 100d (0.070 g, 0.115 mmol)、O-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (TCI America) (0.193 g, 2.306 mmol) およびピリジン (0.187 mL, 2.306 mmol) の混合物を 70°C に 1 時間加熱した。混合物を真空中で濃縮し、残渣を飽和 Na₂CO₃ で希釈し、EtOAc で抽出した。有機溶液を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0~100% EtOAc : EtOH (3:1) / ヘプタン) により精製して、白色固体として (4a S, 7a R) - 7a - (5 - ((Z) - 2 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 4, 4a, 5, 6, 7, 7a - ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン - 2 - アミンを得た (実施例 100、57 mg、収率 98%)。MS (ESI, 陽イオン) m/z : 503 (M+1)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.54 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.67-7.75 (m, 2H), 7.67-7.75 (m, 2H), 7.61 (dd, J = 1.96, 8.02 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 1.37, 8.41 Hz, 1H), 6.95-7.15 (m, 2H), 4.37 (d, J = 11.15 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 2.64, 11.25 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 8.41 Hz, 2H), 3.24 (tt, J = 4.23, 8.39 Hz, 1H), 3.02-3.11 (m, 1H), 2.91-2.99 (m, 1H)。

【0210】

実施例 101 : (4a R, 7a S) - 7a - (5 - ((Z) - 2 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 4, 4a, 5, 6, 7, 7a - ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン - 2 - アミン

【化 46】



N - ((4a R, 7a S) - 7a - (2 - フルオロ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 6 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 4, 4a, 5, 6, 7, 7a - ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン - 2 - イル) ベンズアミド (101c) の調製

ボロン酸エステル 101c を、2 - ベンズアミド - 7a - (5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 4a, 5, 7, 7a - テトラヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン - 6 (4H) - カルボン酸 (4a R, 7a S) - tert - ブチル (15) から出発してボロン酸エステル 100c について記載されたものと同様の順序で調製した。MS (E

SI, 陽イオン) m/z : 578 ($M+1$).

【0211】

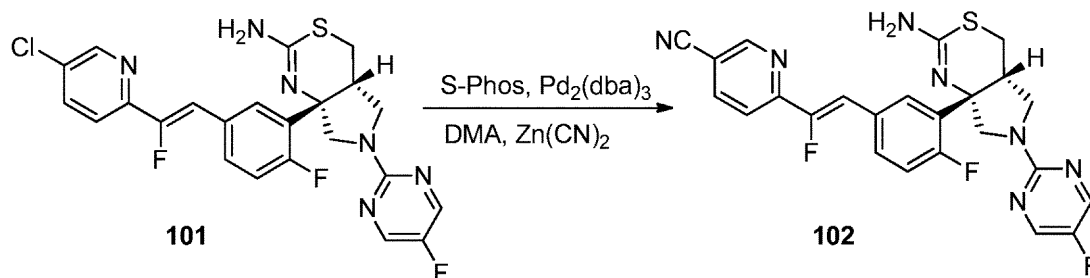
(4aR, 7aS) - 7a - (5 - ((Z) - 2 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 4, 4a, 5, 6, 7, 7a - ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン - 2 - アミン (101) の調製

本化合物 (86 mg、全体的な収率 52%) を、ボロン酸エステル 101c (200 mg、0.34 mmol) およびヨウ化ビニル 3 (108 mg、0.38 mmol) から出発して実施例 100 について記載されたものと同様の方法で調製した。MS (ESI, 陽イオン) m/z : 503 ($M+1$). ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.54 (d, $J=2.15$ Hz, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.67-7.75 (m, 2H), 7.61 (dd, $J=2.15, 8.02$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=7.24$ Hz, 1H), 6.95-7.14 (m, 2H), 4.37 (d, $J=11.15$ Hz, 1H), 3.86 (dd, $J=2.54, 11.15$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J=8.22$ Hz, 2H), 3.24 (tt, $J=4.40, 8.41$ Hz, 1H), 3.03-3.13 (m, 1H), 2.91-3.01 (m, 1H). NH_2 は、NMR において不明確であった。

【0212】

実施例 102: 6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4aR, 7aS) - 2 - アミノ - 6 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 4, 4a, 5, 6, 7, 7a - ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン - 7a - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル

【化 47】



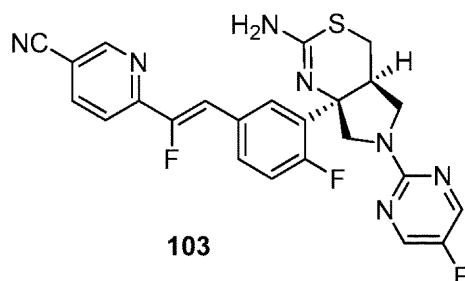
3 mL のバイアルを (4aR, 7aS) - 7a - (5 - ((Z) - 2 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 4, 4a, 5, 6, 7, 7a - ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン - 2 - アミン (101) (37.5 mg、0.075 mmol)、シアン化亜鉛 (26 mg、0.224 mmol)、ジシクロヘキシル (2', 6' - ジメトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル) ホスフィン (9.18 mg、0.022 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10.2 mg、0.011 mmol) および N, N - ジメチルアセトアミド (0.8 mL) で充填した。バイアルをアルゴンでパージし、密閉した。混合物を 120 °C で 2 時間加熱し、室温に冷却し、および celite に通して濾過した。フィルターケーキを EtOAc で洗浄した。濾液を水および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 100% EtOAc / EtOH (3 / 1) / ヘプタン) により精製して、黄色固体として実施例 102 を得た (29 mg、収率 78%)。MS (ESI, 陽イオン) m/z : 494 ($M+1$). ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.83 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.02 (dd, $J=8.31, 2.05$ Hz, 1H), 7.62-7.79 (m, 3H), 7.24 (d, $J=38.73$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J=11.93, 8.61$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J=11.35$ Hz, 1H), 3.75-3.93 (m, 3H), 3.25 (tt, $J=8.31, 4$

. 30 Hz, 1H), 2.88–3.13 (m, 4H). ^{19}F NMR (376 MHz, クロロホルム-d) δ -109.21 (s, 1F), -125.17 (s, 1F), -158.01 (s, 1F).

【0213】

実施例103: 6-((Z)-2-(3-((4aS, 7aR)-2-アミノ-6-(5-フルオロピリジン-2-イル)-4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-7a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ニコチノニトリル

【化48】

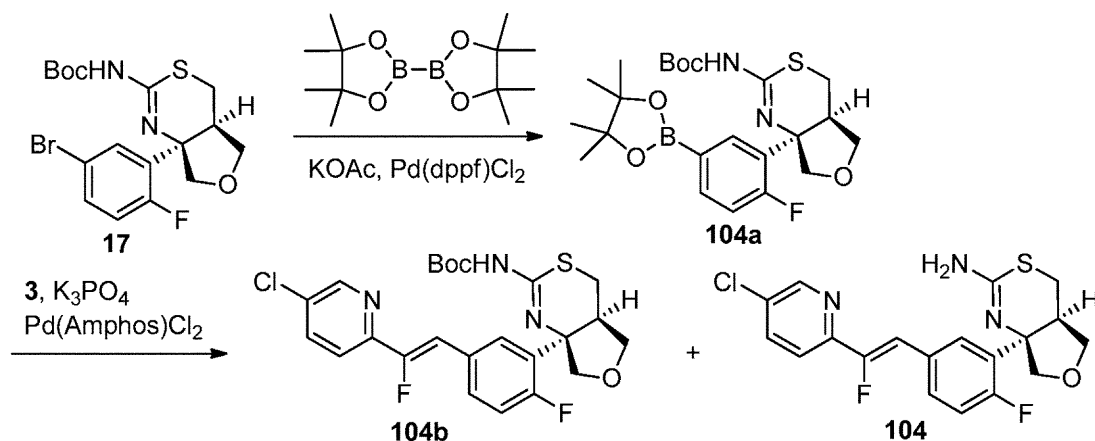


黄色固体としての本化合物 (17 mg、収率60%) を、実施例100 (29 mg、0.058 mmol) から出発して実施例102について記載されたものと同様の方法で調製した。MS (ESI, 陽イオン) m/z : 494 ($M+1$). ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.82 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.96–8.09 (m, 1H), 7.61–7.78 (m, 3H), 7.03–7.27 (m, 2H), 4.36 (d, $J=11.15$ Hz, 1H), 3.72–3.93 (m, 3H), 3.25 (tt, $J=4.23, 8.29$ Hz, 1H), 2.88–3.12 (m, 2H), 2.88–3.12 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, クロロホルム-d) δ -109.20 (d, $J=1.73$ Hz, 1F), -125.18 (s, 1F), -158.03 (s, 1F).

【0214】

実施例104: ((4aR, 7aR)-7a-(5-((Z)-2-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-フルオロビニル)-2-フルオロフェニル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-アミン

【化49】



((4aR, 7aR)-7a-(2-フルオロ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル (104a) を、((4aR, 7aR)-7a-(5-ブromo-2-フルオロ

フェニル) - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 2 - イル) カルバミン酸 *tert* - ブチル (17) から出発してボロン酸エステル 100 c について記載されたものと同様の方法で調製した。MS (ESI, 陽イオン) m/z : 479.1 (M+1). 104 a をさらに精製することなく使用した。

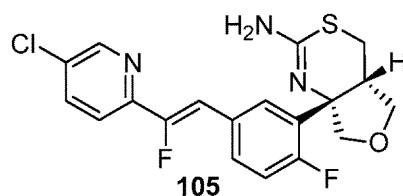
【0215】

出発材料としてボロン酸エステル 104 a (140 mg、0.29 mmol) およびヨウ化ビニル 3 (91 mg、0.32 mmol) を使用して、実施例 100 について記載されたものと同様の方法で鈴木カップリング反応を実施した。LCMS は、2 種の生成物 (Boc - 保護 104 b および脱 Boc - 104) の形成を示した。シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 100% EtOAc / DCM) による粗混合物の精製により、淡黄色固体として実施例 104 を得た (49 mg、収率 41%)。MS (ESI, 陽イオン) m/z : 408 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) δ 8.55 (s, 1H), 7.64 - 7.78 (m, 3H), 7.57 (d, J = 8.22 Hz, 1H), 6.97 - 7.13 (m, 2H), 4.49 (d, J = 8.61 Hz, 1H), 4.04 - 4.19 (m, 2H), 3.80 - 3.87 (m, 1H), 2.98 - 3.12 (m, 2H), 2.84 (dd, J = 5.18, 12.81 Hz, 1H). NH_2 は、不明確であった。 ^{19}F NMR (376 MHz, クロロホルム - d) δ -110.61 (s, 1F), -123.80 (s, 1F).

【0216】

実施例 105: (4 a S, 7 a S) - 7 a - (5 - ((Z) - 2 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 2 - アミン

【化 50】



本化合物を、((4 a S, 7 a S) - 7 a - (5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 2 - イル) カルバミン酸 *tert* - ブチル (18) から出発して実施例 104 について記載されたものと同様の順序で調製した。MS (ESI, 陽イオン) m/z : 408 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) δ 8.55 (s, 1H), 7.64 - 7.78 (m, 3H), 7.57 (d, J = 8.41 Hz, 1H), 6.96 - 7.15 (m, 2H), 4.49 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 4.03 - 4.22 (m, 2H), 3.90 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 3.02 - 3.17 (m, 2H), 2.81 - 2.91 (m, 1H). NH_2 は、不明確であった。 ^{19}F NMR (376 MHz, クロロホルム - d) δ -110.62 (s, 1F), -123.64 (br. s., 1F).

【0217】

実施例 106: 6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 a R, 7 a R) - 2 - アミノ - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 7 a - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル

10

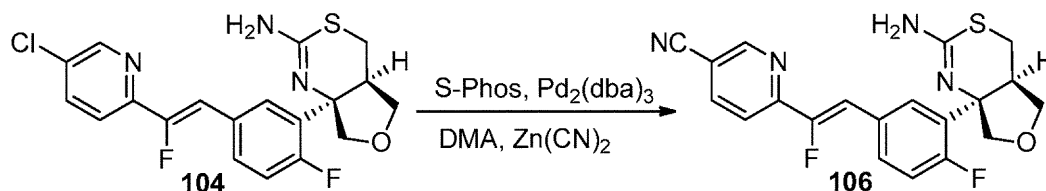
20

30

40

50

【化51】

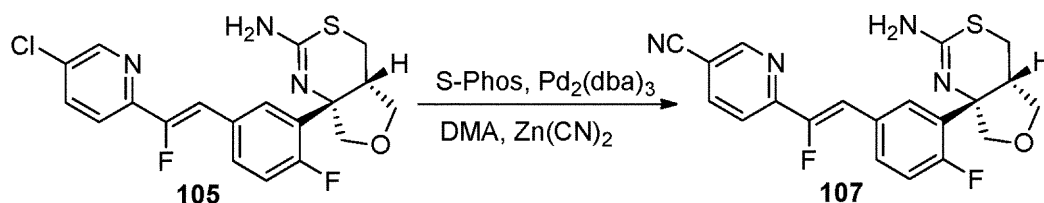


本化合物（11mg、収率33%）を、実施例104（35mg、0.086mmol）から出発して実施例102について記載されたものと同様の方法で調製した。MS（ESI，陽イオン） m/z ：399（ $M+1$ ）。¹H NMR（400MHz，クロロホルム-*d*） δ 8.83（s，1H），8.02（dd， $J=2.05$ ，8.31Hz，1H），7.78（dd， $J=1.86$ ，7.92Hz，1H），7.68–7.75（m，2H），7.26（d， $J=22.30$ Hz，1H），7.11（dd， $J=8.51$ ，11.84Hz，1H），4.49（d， $J=8.80$ Hz，1H），4.03–4.22（m，2H），3.86（dd， $J=1.96$ ，8.80Hz，1H），3.02–3.14（m，2H），2.80–2.92（m，1H）。NH₂は、不明確であった。¹⁹F NMR（376MHz，クロロホルム-*d*） δ -109.12（d， $J=1.73$ Hz，1F），-125.22（d， $J=0.87$ Hz，1F）。

【0218】

実施例107：6-（（Z）-2-（3-（（4a*S*，7a*S*）-2-アミノ-4a，5，7，7a-テトラヒドロ-4*H*-フロ[3，4-*d*] [1，3]チアジン-7a-イル）-4-フルオロフェニル）-1-フルオロビニル）ニコチノニトリル

【化52】



本化合物（15mg、収率32%）を、実施例105（30mg、0.074mmol）から出発して実施例102について記載されたものと同様の方法で調製した。MS（ESI，陽イオン） m/z ：399（ $M+1$ ）。¹H NMR（400MHz，クロロホルム-*d*） δ 8.83（s，1H），8.02（dd， $J=2.05$ ，8.31Hz，1H），7.78（dd， $J=2.05$ ，7.92Hz，1H），7.68–7.75（m，2H），7.26（d， $J=37.95$ Hz，1H），7.11（dd， $J=8.51$ ，11.83Hz，1H），4.49（dd， $J=0.88$ ，8.71Hz，1H），4.03–4.26（m，2H），3.85（dd， $J=2.15$ ，8.80Hz，1H），3.02–3.12（m，2H），2.82–2.90（m，1H）。NH₂は、不明確であった。¹⁹F NMR（376MHz，クロロホルム-*d*） δ -109.11（d， $J=1.73$ Hz，1F），-125.24（d， $J=1.73$ Hz，1F）。

【0219】

実施例108：（4a*R*，7a*S*）-7a-（2-フルオロ-5-（（Z）-2-フルオロ-2-（5-メトキシピラジン-2-イル）ビニル）フェニル）-6-（5-フルオロピリミジン-2-イル）-4，4a，5，6，7，7a-ヘキサヒドロピロロ[3，4-*d*] [1，3]チアジン-2-アミン

10

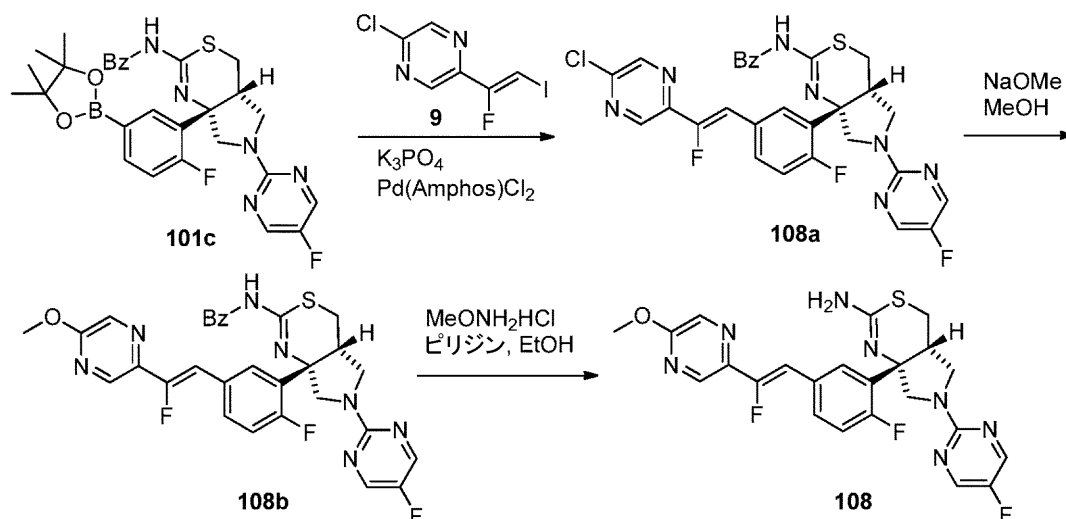
20

30

40

50

【化 5 3】



N-((4aR, 7aS)-7a-(5-((Z)-2-(5-クロロピラジン-2-イル)-2-フルオロビニル)-2-フルオロフェニル)-6-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル)ベンズアミド(108a)の調製

ジオキサン(3mL)および水(0.50mL)中のN-((4aR, 7aS)-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-(5-クロロピラジン-2-イル)-2-フルオロ-2-(5-メトキシピラジン-2-イル)ビニル)フェニル)-6-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル)ベンズアミド(101c)(0.200g、0.346mmol)、ヨウ化ビニル9(0.207g、0.727mmol)、リン酸カリウム(0.184g、0.866mmol)およびPd(Amphos)Cl₂(0.025g、0.035mmol)の混合物をアルゴンでパージし、バイアルを密閉し、80℃に30分間加熱した。混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(0~100%EtOAc/ヘプタン)により精製して、オフホワイトの固体として108aを得た(0.15g、収率71%)。MS(ESI, 陽イオン)m/z: 608(M+1)。

【0220】

N-((4aR, 7aS)-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-メトキシピラジン-2-イル)ビニル)フェニル)-6-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル)ベンズアミド(108b)の調製

N-((4aR, 7aS)-7a-(5-((Z)-2-(5-クロロピラジン-2-イル)-2-フルオロビニル)-2-フルオロフェニル)-6-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル)ベンズアミド(108a)(0.040g、0.064mmol)およびナトリウムメトキシド溶液(メタノール中25重量%、1.50mL、6.58mmol)の混合物を70℃に2時間加熱した。混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して108bを得て、これを粗製物として使用した(理論収量は、40mgであった)。MS(ESI, 陽イオン)m/z: 604(M+1)。

【0221】

(4aR, 7aS)-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-メトキシピラジン-2-イル)ビニル)フェニル)-6-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3]

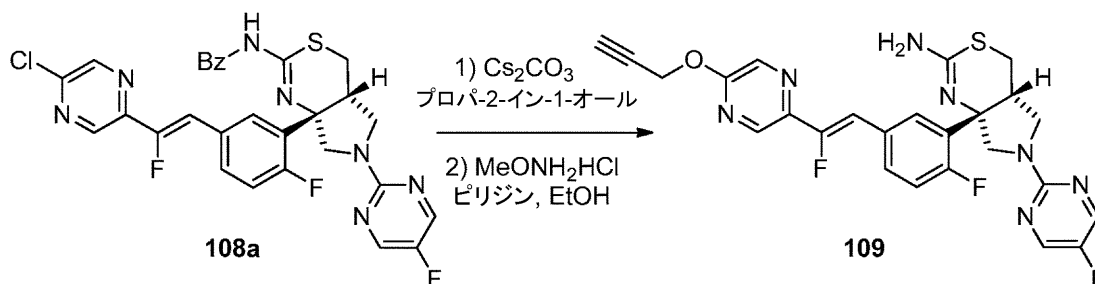
チアジン-2-アミン (108) の調製

エタノール (2 mL) 中の 108b (0.040 g、0.066 mmol)、O-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.138 g、1.657 mmol) およびピリジン (0.134 mL、1.657 mmol) の混合物を 70℃ に 1 時間加熱した。混合物を真空中で濃縮し、残渣を EtOAc および水で希釈した。有機溶液を NH₄Cl 飽和水溶液、1.0 M の NaOH 水溶液および塩水で逐次的に洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0~100% EtOAc / DCM) により精製して、白色固体として実施例 108 を得た (12 mg、2 工程で収率 36%)。MS (ESI, 陽イオン) m/z: 500 (M+1)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.35 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.67 (ddd, J=2.35, 4.70, 8.41 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=2.15, 8.02 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=8.61, 12.13 Hz, 1H), 6.71-6.88 (m, 1H), 4.37 (d, J=11.35 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.88 (dd, J=2.54, 11.15 Hz, 1H), 3.81 (d, J=8.22 Hz, 2H), 3.26 (tt, J=4.28, 8.34 Hz, 1H), 3.03-3.12 (m, 1H), 2.92-3.00 (m, 1H)。NH₂ は、不明確であった。¹⁹F NMR (376 MHz, クロロホルム-d) δ -111.29 (s, 1F), -125.19 (s, 1F), -158.09 (s, 1F)。

【0222】

実施例 109: (4aR, 7aS) - 7a - (2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-(プロパー-2-イン-1-イルオキシ)ピラジン-2-イル)ビニル)フェニル)-6-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4,4a,5,6,7,7a-ヘキサヒドロピロロ[3,4-d][1,3]チアジン-2-アミン

【化54】

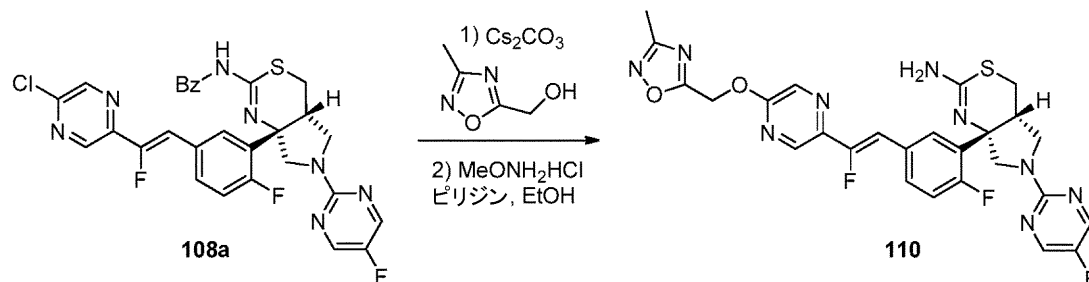


白色固体としての本化合物 (22 mg、全体的な収率 56%) を、108a (0.046 g、0.077 mmol) およびプロパー-2-イン-1-オール (Sigma-Aldrich) (0.045 mL、0.768 mmol) から出発して実施例 108 について記載されたものと同様の方法で調製した。MS (ESI, 陽イオン) m/z: 524 (M+1)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.38 (s, 1H), 8.15-8.30 (m, 3H), 7.62-7.72 (m, 1H), 7.58 (dd, J=1.96, 8.02 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=8.61, 12.13 Hz, 1H), 6.75-6.91 (m, 1H), 5.04 (d, J=2.35 Hz, 2H), 4.37 (d, J=11.15 Hz, 1H), 3.86 (dd, J=2.45, 11.05 Hz, 1H), 3.81 (d, J=8.22 Hz, 2H), 3.24 (tt, J=4.35, 8.26 Hz, 1H), 3.03-3.11 (m, 1H), 2.89-3.01 (m, 1H), 2.53 (t, J=2.35 Hz, 1H)。NH₂ は、不明確であった。¹⁹F NMR (376 MHz, クロロホルム-d) δ -111.02 (d, J=1.73 Hz, 1F), -125.44 (d, J=1.73 Hz, 1F), -158.16 (s, 1F)。

【0223】

実施例 110: (4aR, 7aS) - 7a - (2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メトキシ)ピラジン-2-イル)ビニル)フェニル)-6-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4,4a,5,6,7,7a-ヘキサヒドロピロロ[3,4-d][1,3]チアジン-2-アミン

【化 55】

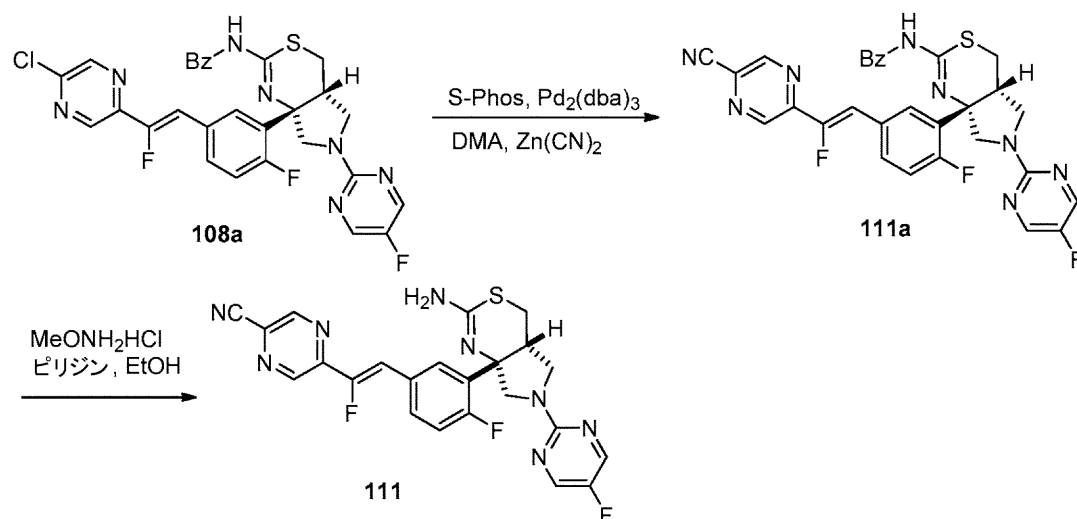


本化合物 (33 mg、収率 50%) を、108a (70 mg、0.115 mmol) および (3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル) メタノール (Enamine LLC, Monmouth Jct., NJ, USA) (66 mg、0.576 mmol) から出発して実施例 109 について記載されたものと同様の方法で調製した。MS (ESI, 陽イオン) m/z : 582 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.34 (d, $J=18.19$ Hz, 2H), 8.22 (s, 2H), 7.62–7.68 (m, 1H), 7.60 (dd, $J=1.96, 8.02$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J=8.51, 12.03$ Hz, 1H), 6.76–6.92 (m, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.36 (d, $J=11.15$ Hz, 1H), 3.87 (dd, $J=2.45, 11.05$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J=8.41$ Hz, 2H), 3.24 (tt, $J=4.25, 8.36$ Hz, 1H), 2.90–3.12 (m, 2H), 2.43 (s, 3H). NH_2 は、不明確であった。 ^{19}F NMR (376 MHz, クロロホルム-d) δ -110.83 (d, $J=1.73$ Hz, 1F), -125.59 (s, 1F), -158.15 (s, 1F).

【0224】

実施例 111: 5-((Z)-2-(3-((4aR, 7aS)-2-アミノ-6-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4,4a,5,6,7,7a-ヘキサヒドロピロロ[3,4-d][1,3]チアジン-7a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ピラジン-2-カルボニトリル

【化 56】



黄色固体としてのN-((4aR, 7aS)-7a-(5-((Z)-2-(5-シアノピラジン-2-イル)-2-フルオロビニル)-2-フルオロフェニル)-6-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル)ベンズアミド(111a)(35mg、収率36%)を、N-((4aR, 7aS)-7a-(5-((Z)-2-(5-クロロピラジン-2-イル)-2-フルオロビニル)-2-フルオロフェニル)-6-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル)ベンズアミド(108a)(100mg、0.164mmol)から出発して実施例102について記載されたものと同様の方法で調製した。MS(ESI, 陽イオン)m/z: 599(M+1)。

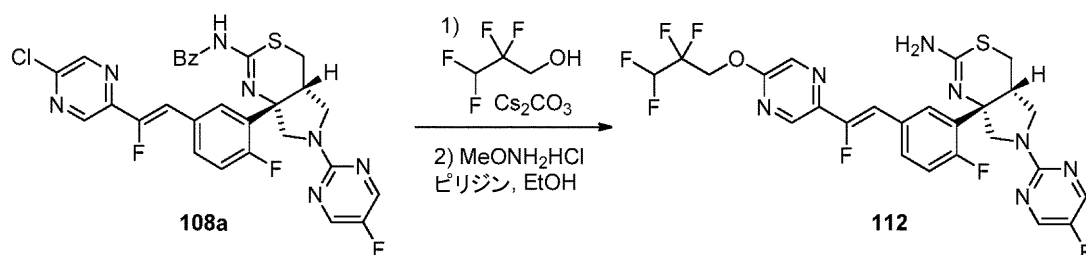
【0225】

黄色固体としての5-((Z)-2-(3-((4aR, 7aS)-2-アミノ-6-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-7a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ピラジン-2-カルボニトリル(実施例111)(16mg、収率55%)を、111a(35mg、0.058mmol)から出発して実施例109について記載されたものと同様の方法で調製した。MS(ESI, 陽イオン)m/z: 495(M+1)。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d)δ 8.94(s, 1H), 8.83(s, 1H), 8.23(s, 2H), 7.63-7.80(m, 2H), 7.24(d, J=37.17Hz, 1H), 7.14(dd, J=8.61, 11.93Hz, 1H), 4.36(d, J=11.15Hz, 1H), 3.77-3.93(m, 3H), 3.27(br. s., 1H), 2.92-3.12(m, 2H)。NH₂は、不明確であった。

【0226】

実施例112: (4aR, 7aS)-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)ピラジン-2-イル)ビニル)フェニル)-6-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-アミン

【化57】



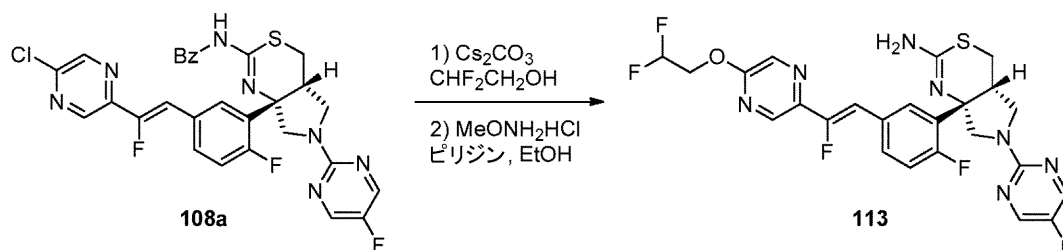
本化合物(31mg、全体的な収率62%)を、108a(50mg、0.082mmol)および2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロパン-1-オール(Sigma-Aldrich)(54mg、0.411mmol)から出発して実施例109について記載されたものと同様の方法で調製した。MS(ESI, 陽イオン)m/z: 600(M+1)。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d)δ 8.36(s, 1H), 8.31(s, 1H), 8.23(s, 2H), 7.64-7.72(m, 1H), 7.60(dd, J=1.96, 8.02Hz, 1H), 7.09(dd, J=8.51, 12.03Hz, 1H), 6.78-6.95(m, 1H), 5.85-6.19(m, 1H), 4.81(t, J=12.62Hz, 2H), 4.37(d, J=11.15Hz, 1H), 3.73-3.94(m, 3H), 3.25(tt, J=4.28, 8.34Hz, 1H), 2.86-3.13(m, 2H)。NH₂は、不明確であった。¹⁹F NMR(376MHz, クロロホルム-d)δ -110.75(s, 1F), -123.88(t, J=3.04Hz, 2F), -125.61(s, 1F), -137.85(t, J

= 3.47 Hz, 2 F), -158.14 (s, 1 F).

【0227】

実施例113: (4aR, 7aS) - 7a - (5 - ((Z) - 2 - (5 - (2, 2-ジフルオロエトキシ)ピラジン-2-イル) - 2-フルオロビニル) - 2-フルオロフェニル) - 6 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) - 4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-アミン

【化58】

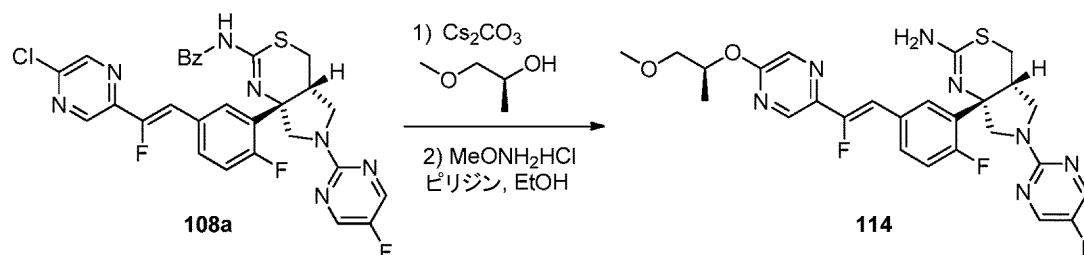


白色固体としての本化合物 (12 mg、全体的な収率 46%) を、2, 2-ジフルオロエタノール (Accela ChemBio Inc., San Diego, CA, USA) (22 mg、0.271 mmol) および 108a (27 mg、0.045 mmol) から出発して実施例 109 について記載されたものと同様の方法で調製した。MS (ESI, 陽イオン) m/z : 550 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.33 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.63-7.69 (m, 1H), 7.60 (d, $J=7.82$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J=8.51, 12.03$ Hz, 1H), 6.75-6.93 (m, 1H), 5.96-6.35 (m, 1H), 4.60 (dt, $J=4.11, 13.40$ Hz, 2H), 4.36 (d, $J=11.15$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J=11.15$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J=8.41$ Hz, 2H), 3.26 (tt, $J=4.13, 8.19$ Hz, 1H), 2.90-3.14 (m, 2H). NH_2 は、不明確であった。 ^{19}F NMR (376 MHz, クロロホルム-d) δ -110.89 (s, 1 F), -125.52 (br. s., 1 F), -125.66 (s, 2 F), -158.09 (br. s., 1 F).

【0228】

実施例114: (4aR, 7aS) - 7a - (2-フルオロ-5 - ((S) - 1-メトキシプロパン-2-イル)オキシ)ピラジン-2-イル)ビニル)フェニル) - 6 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) - 4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-アミン

【化59】



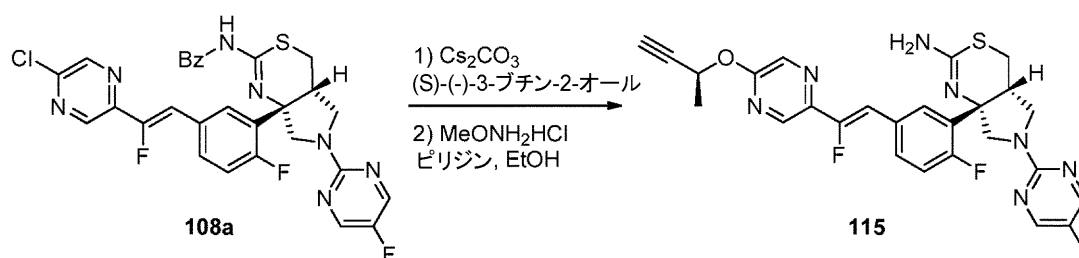
白色固体としての本化合物 (10 mg、全体的な収率 39%) を、(S) - 1-メトキシ-2-プロパノール (Sigma-Aldrich) (24 mg、0.271 mmol) および 108a (27 mg、0.045 mmol) から出発して実施例 109 について記載されたものと同様の方法で調製した。MS (ESI, 陽イオン) m/z : 558 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.32 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.66 (dd, $J=3.03, 5.58$

Hz, 1H), 7.58 (d, J=7.82 Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.51, 12.03 Hz, 1H), 6.69–6.88 (m, 1H), 5.37–5.51 (m, 1H), 4.49 (br. s., 2H), 4.36 (d, J=11.15 Hz, 1H), 3.86 (dd, J=1.86, 11.25 Hz, 1H), 3.81 (d, J=8.41 Hz, 2H), 3.53–3.66 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.24 (tt, J=4.25, 8.26 Hz, 1H), 3.03–3.12 (m, 1H), 2.91–2.99 (m, 1H), 1.38 (d, J=6.26 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, クロロホルム-d) δ -111.32 (s, 1F), -125.21 (s, 1F), -158.20 (s, 1F).

【0229】

実施例115: (4aR, 7aS) - 7a - (5 - ((Z) - 2 - (5 - ((S) - ブター - 3 - イン - 2 - イルオキシ) ピラジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 6 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 4, 4a, 5, 6, 7, 7a - ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン - 2 - アミン

【化60】



白色固体としての本化合物 (4.3 mg、全体的な収率18%) を、(S) - (-) - 3 - ブチン - 2 - オール (Alfar Aesar) (18 mg、0.257 mmol) および 108a (126 mg、0.043 mmol) から出発して実施例109について記載されたものと同様の方法で調製した。MS (ESI, 陽イオン) m/z : 538 ($M+1$). ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.38 (s, 1H), 8.15–8.27 (m, 3H), 7.68 (dd, J=2.54, 6.06 Hz, 1H), 7.58 (d, J=7.43 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=8.61, 12.13 Hz, 1H), 6.71–6.90 (m, 1H), 5.76 (q, J=6.52 Hz, 1H), 4.37 (d, J=11.15 Hz, 1H), 3.88 (d, J=11.15 Hz, 1H), 3.81 (d, J=8.41 Hz, 2H), 3.25 (td, J=3.89, 8.07 Hz, 1H), 3.03–3.13 (m, 1H), 2.90–3.01 (m, 1H), 2.48 (d, J=1.76 Hz, 1H), 1.69 (d, J=6.65 Hz, 3H). NH_2 は、不明確であった。 ^{19}F NMR (376 MHz, クロロホルム-d) δ -111.13 (s, 1F), -125.31 (br. s., 1F), -158.10 (br. s., 1F).

【0230】

実施例116: 2 - アミノ - 7a - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (プロパー - 2 - イン - 1 - イルオキシ) ピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 4a, 5, 7, 7a - テトラヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン - 6 (4H) - カルボン酸 (4aR, 7aS) - tert - ブチル

10

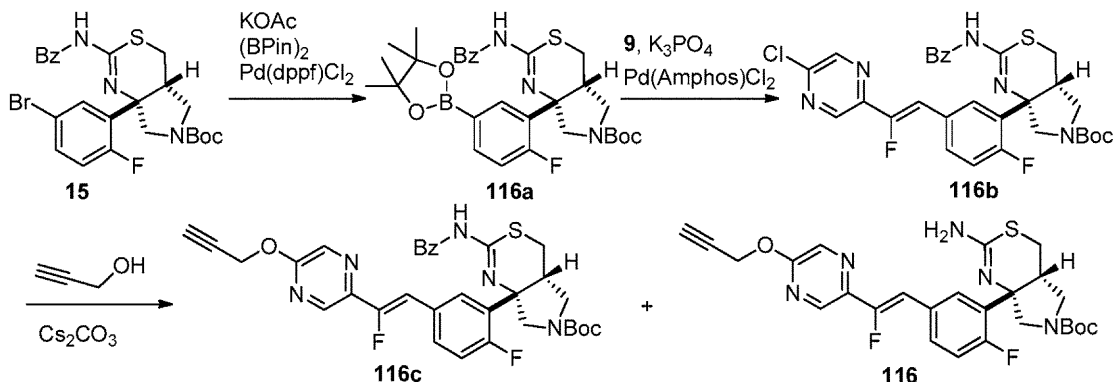
20

30

40

50

【化 6 1】



10

2-ベンズアミド-7a-(2-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4a,5,7,7a-テトラヒドロピロロ[3,4-d][1,3]チアジン-6(4H)-カルボン酸(4aR,7aS)-tert-ブチル(116a)の調製

1,4-ジオキサン(20.0mL)中の2-ベンズアミド-7a-(5-ブromo-2-フルオロフェニル)-4a,5,7,7a-テトラヒドロピロロ[3,4-d][1,3]チアジン-6(4H)-カルボン酸(4aR,7aS)-tert-ブチル(15)(2.05g、3.84mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(1.28g、5.06mmol)、酢酸カリウム(1.13g、11.51mmol)の混合物をアルゴンでパージし、続いてDCMとの[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム(II)錯体(0.19g、0.23mmol)を加えた。混合物を90℃に1時間加熱し、続いて室温に冷却し、celiteに通して濾過した。フィルターケーキをEtOAcで洗浄した。濾液を真空中で濃縮して、ベージュ色の固体としてボロン酸エステル116aを得て、これをさらに精製することなく使用した。MS(ESI, 陽イオン)m/z: 582(M+1)。

20

【0231】

2-ベンズアミド-7a-(5-((Z)-2-(5-クロロピラジン-2-イル)-2-フルオロビニル)-2-フルオロフェニル)-4a,5,7,7a-テトラヒドロピロロ[3,4-d][1,3]チアジン-6(4H)-カルボン酸(4aR,7aS)-tert-ブチル(116b)の調製

ベージュ色の固体としての本化合物(0.75g、収率46%)を、ボロン酸エステル116a(1.54g、2.65mmol)およびヨウ化ビニル9(0.78g、2.75mmol)から出発して化合物100dについて記載されたものと同様の鈴木カップリング反応を介して調製した。MS(ESI, 陽イオン)m/z: 612(M+1)。

30

【0232】

2-アミノ-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)ピラジン-2-イル)ビニル)フェニル)-4a,5,7,7a-テトラヒドロピロロ[3,4-d][1,3]チアジン-6(4H)-カルボン酸(4aR,7aS)-tert-ブチル(116)の調製

THF(10mL)中の2-ベンズアミド-7a-(5-((Z)-2-(5-クロロピラジン-2-イル)-2-フルオロビニル)-2-フルオロフェニル)-4a,5,7,7a-テトラヒドロピロロ[3,4-d][1,3]チアジン-6(4H)-カルボン酸(4aR,7aS)-tert-ブチル(116b、0.74g、1.22mmol)、プロパルギルアルコール(0.36mL、6.11mmol)および炭酸セシウム(1.194g、3.66mmol)の混合物を55℃に8時間加熱し、続いて室温に冷却した。LCMSは2種の生成物(116cおよび116)の存在を示した。混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残

40

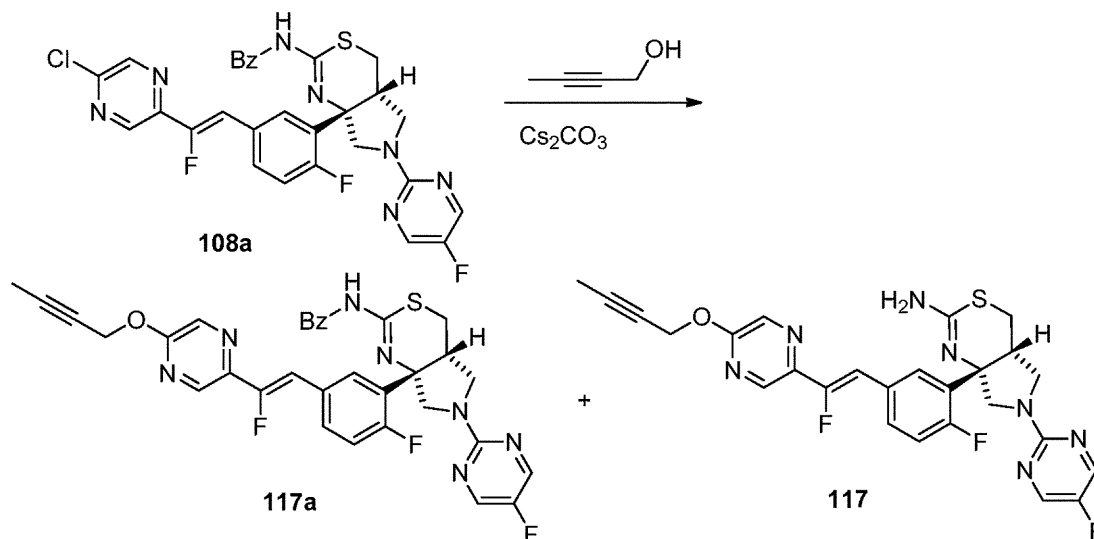
50

渣をシリカゲルクロマトグラフィー（0～100% EtOAc／ヘプタン）により精製して、2種の化合物を得た。第1の溶出物は、黄色固体としての2-ベンズアミド-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-(プロパー2-イン-1-イルオキシ)ピラジン-2-イル)ビニル)フェニル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-6(4H)-カルボン酸(4aR, 7aS)-tert-ブチル(116c、0.23g、収率30%)であった。MS(ESI, 陽イオン) m/z: 612 (M+1)。第2の溶出物は、2-アミノ-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-(プロパー2-イン-1-イルオキシ)ピラジン-2-イル)ビニル)フェニル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-6(4H)-カルボン酸(4aR, 7aS)-tert-ブチル(実施例116、0.308g、収率48%)であった。MS(ESI, 陽イオン) m/z: 528 (M+1)。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 8.39(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.62-7.69(m, 1H), 7.54-7.61(m, 1H), 7.07(dd, J=8.51, 12.03Hz, 1H), 6.75-6.92(m, 1H), 5.04(d, J=2.35Hz, 2H), 4.44(br. s., 2H), 4.09-4.21(m, 1H), 3.51-3.65(m, 3H), 2.81-3.16(m, 3H), 2.53(t, J=2.35Hz, 1H), 1.44-1.50(m, 9H)。¹⁹F NMR(376MHz, クロロホルム-d) δ -111.64--110.37(m, 1F), -125.85--124.75(m, 1F)。

【0233】

実施例117: (4aR, 7aS)-7a-(5-((Z)-2-(5-(ブター2-イン-1-イルオキシ)ピラジン-2-イル)-2-フルオロビニル)-2-フルオロフェニル)-6-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-アミン

【化62】



THF(0.2mL)中のN-((4aR, 7aS)-7a-(5-((Z)-2-(5-クロロピラジン-2-イル)-2-フルオロビニル)-2-フルオロフェニル)-6-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル)ベンズアミド(108a、28mg、0.047mmol)、ブター2-イン-1-オール(130mg、1.862mmol)および炭酸セシウム(45mg、0.140mmol)の混合物を60℃に3.5時間加熱した。LCMSは、2種の生成物の形成を示し、117aおよび117についてそれぞれMS(ESI, 陽イオン) m/z: 642.2 (M+1) および 538.2 (M+1) を有した。生成物117への変換が完了するまで加熱を続けた。混合物を水で希釈

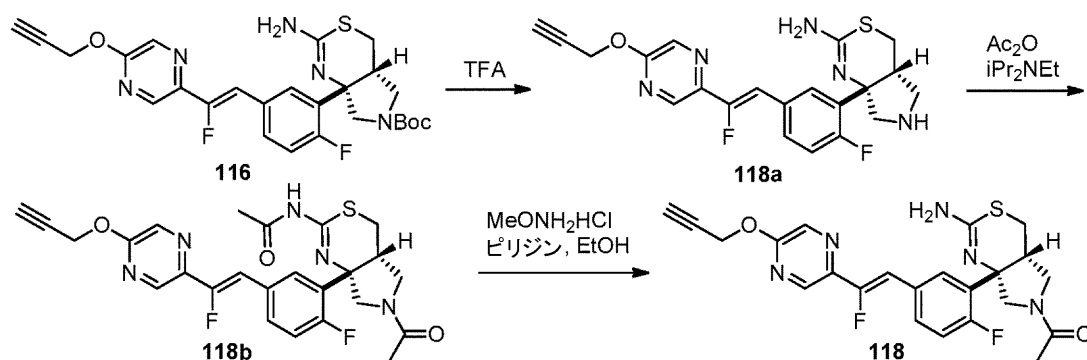
し、EtOAcで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（0～100% EtOAc / DCM）により精製して、オフホワイトの固体として実施例117を得た（18mg、収率73%）。MS（ESI，陽イオン）m/z：538.2（M+1）。¹H NMR（400MHz，クロロホルム-d）δ 8.37（s，1H），8.19–8.28（m，3H），7.67（br. s.，1H），7.58（d，J=8.22Hz，1H），7.08（dd，J=8.61，11.93Hz，1H），6.72–6.92（m，1H），4.99（br. s.，2H），4.37（d，J=11.15Hz，1H），3.76–3.92（m，3H），3.19–3.31（m，1H），3.03–3.12（m，1H），2.89–3.01（m，1H），1.89（s，3H）。NH₂は、不明確であった。¹⁹F NMR（376MHz，クロロホルム-d）δ -111.12（s，1F），-125.35（s，1F），-158.17（s，1F）。

【0234】

実施例118：1-（（4aR，7aS）-2-アミノ-7a-（2-フルオロ-5-（（Z）-2-フルオロ-2-（5-（プロパ-2-イン-1-イルオキシ）ピラジン-2-イル）ビニル）フェニル）-4a，5，7，7a-テトラヒドロピロロ[3，4-d]

[1，3]チアジン-6（4H）-イル）エタノン

【化63】



（4aR，7aS）-7a-（2-フルオロ-5-（（Z）-2-フルオロ-2-（5-（プロパ-2-イン-1-イルオキシ）ピラジン-2-イル）ビニル）フェニル）-4，4a，5，6，7，7a-ヘキサヒドロピロロ[3，4-d][1，3]チアジン-2-アミン（118a）の調製

TFA（0.341mL、4.43mmol）およびDCM（1mL）中の実施例116（0.161g、0.306mmol）の混合物を室温で30分間攪拌し、続いて0℃に冷却し、1MのNaOH水溶液の滴下による添加によって塩基性化した。混合物をDCMに続いてEtOAcで抽出した。合わせた有機溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して、黄色固体として118a（0.131g、収率100%）を得て、これをさらに精製することなく使用した。MS（ESI，陽イオン）m/z：428（M+1）。

【0235】

N-（（4aR，7aS）-6-アセチル-7a-（2-フルオロ-5-（（Z）-2-フルオロ-2-（5-（プロパ-2-イン-1-イルオキシ）ピラジン-2-イル）ビニル）フェニル）-4，4a，5，6，7，7a-ヘキサヒドロピロロ[3，4-d][1，3]チアジン-2-イル）アセトアミド（118b）の調製

DCM（1mL）中の（4aR，7aS）-7a-（2-フルオロ-5-（（Z）-2-フルオロ-2-（5-（プロパ-2-イン-1-イルオキシ）ピラジン-2-イル）ビニル）フェニル）-4，4a，5，6，7，7a-ヘキサヒドロピロロ[3，4-d][1，3]チアジン-2-アミン（118a）（0.020g、0.047mmol）およびN，N-ジイソプロピルエチルアミン（0.024mL、0.140mmol）の混合物に無水酢酸（4.86μL、0.051mmol）を加えた。混合物を室温で5時間攪

拌し、続いて Na_2CO_3 飽和水溶液で希釈し、 EtOAc で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（0～100% EtOAc/DCM ）により精製して、オフホワイトの固体として118bを得た（13mg、収率54%）。MS（ESI，陽イオン） m/z ：512（ $M+1$ ）。

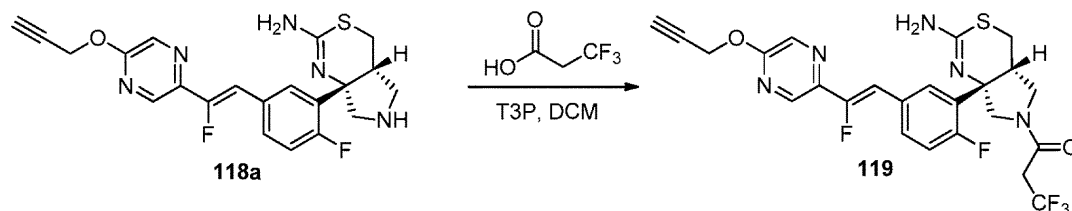
【0236】

1-（（4aR，7aS）-2-アミノ-7a-（2-フルオロ-5-（（Z）-2-フルオロ-2-（5-（プロパ-2-イン-1-イルオキシ）ピラジン-2-イル）ビニル）フェニル）-4a，5，7，7a-テトラヒドロピロロ[3，4-d][1，3]チアジン-6（4H）-イル）エタノン（118）の調製

エタノール（1mL）中のN-（（4aR，7aS）-6-アセチル-7a-（2-フルオロ-5-（（Z）-2-フルオロ-2-（5-（プロパ-2-イン-1-イルオキシ）ピラジン-2-イル）ビニル）フェニル）-4，4a，5，6，7，7a-ヘキサヒドロピロロ[3，4-d][1，3]チアジン-2-イル）アセトアミド（118b、13.0mg、0.025mmol）、メトキシアミン塩酸塩（10.61mg、0.127mmol）およびピリジン（10.36 μL 、0.127mmol）の混合物を60℃で2時間攪拌し、続いて Na_2CO_3 飽和水溶液で希釈し、 EtOAc で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（0～100% EtOAc/EtOH （3/1）/ヘプタン）により精製して、オフホワイトの固体として実施例118を得た（11mg、収率92%）。MS（ESI，陽イオン） m/z ：470（ $M+1$ ）。 ^1H NMR（400MHz，クロロホルム-d） δ 8.35-8.46（m，1H），8.27（s，1H），7.69（br. s.，1H），7.51-7.61（m，1H），7.03-7.14（m，1H），6.77-6.92（m，1H），5.04（s，2H），4.17-4.30（m，1H），3.62-3.88（m，3H），3.13-3.32（m，1H），3.04（d， $J=13.3$ Hz，1H），2.82-2.94（m，1H），2.53（br. s.，1H），1.99-2.12（m，3H）。 NH_2 は、不明確であった。 ^{19}F NMR（376MHz，クロロホルム-d） δ -111.33（m，1F），-125.21（m，1F）。

【0237】

実施例119：1-（（4aR，7aS）-2-アミノ-7a-（2-フルオロ-5-（（Z）-2-フルオロ-2-（5-（プロパ-2-イン-1-イルオキシ）ピラジン-2-イル）ビニル）フェニル）-4a，5，7，7a-テトラヒドロピロロ[3，4-d][1，3]チアジン-6（4H）-イル）-3，3，3-トリフルオロプロパン-1-オン【化64】

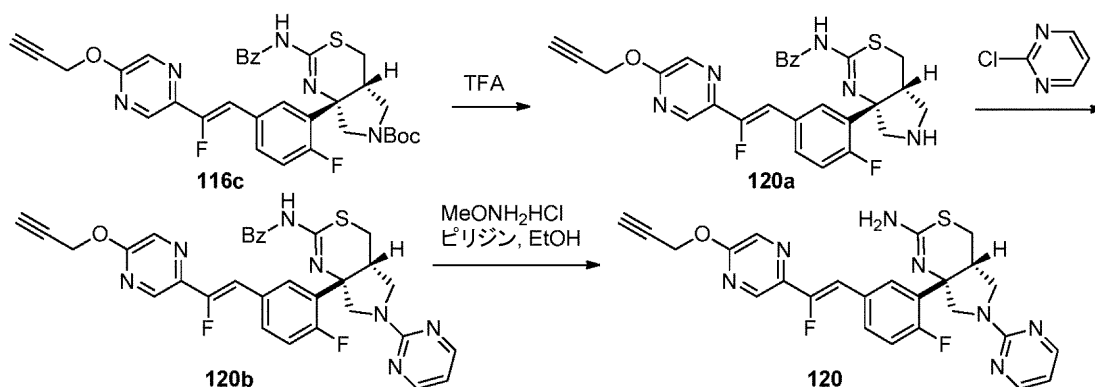


室温のDCM（0.5mL）中の（4aR，7aS）-7a-（2-フルオロ-5-（（Z）-2-フルオロ-2-（5-（プロパ-2-イン-1-イルオキシ）ピラジン-2-イル）ビニル）フェニル）-4，4a，5，6，7，7a-ヘキサヒドロピロロ[3，4-d][1，3]チアジン-2-アミン（118a）（19.5mg、0.046mmol）、3，3，3-トリフルオロプロパン酸（Sigma-Aldrich）（23mg、0.182mmol）の混合物をプロピルホスホン酸無水物溶液（Sigma-Aldrich）（ EtOAc 中50重量%、0.109mL、0.182mmol）で処理し、18時間攪拌した。混合物を Na_2CO_3 飽和水溶液で希釈し、 EtOAc で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（0～100% EtOAc/EtOH （3：1）/ヘプタン）により精製して、

黄色固体として標題の化合物（実施例 119）を得た（10mg、収率 41%）。MS（ESI，陽イオン） m/z ：538（ $M+1$ ）。 ^1H NMR（400MHz，クロロホルム- d ） δ ppm 8.36–8.43（m，1H），8.22–8.29（m，1H），7.63–7.74（m，1H），7.52–7.61（m，1H），7.03–7.15（m，1H），6.76–6.93（m，1H），5.04（d， $J=2.35\text{ Hz}$ ，2H），4.18–4.35（m，1H），3.62–3.94（m，3H），3.10–3.33（m，3H），2.98–3.10（m，1H），2.81–2.93（m，1H），2.53（t， $J=2.35\text{ Hz}$ ，1H）。 NH_2 は、不明確であった。 ^{19}F NMR（376MHz，クロロホルム- d ） δ -62.34（m，3F），-111.59（m，1F），-125.45（m，1F）。

【0238】

実施例 120：（4aR，7aS）-7a-（2-フルオロ-5-（（Z）-2-フルオロ-2-（5-（プロパー-2-イン-1-イルオキシ）ピラジン-2-イル）ビニル）フェニル）-6-（ピリミジン-2-イル）-4，4a，5，6，7，7a-ヘキサヒドロピロロ[3，4-d][1，3]チアジン-2-アミン
【化65】



N-（（4aR，7aS）-7a-（2-フルオロ-5-（（Z）-2-フルオロ-2-（5-（プロパー-2-イン-1-イルオキシ）ピラジン-2-イル）ビニル）フェニル）-4，4a，5，6，7，7a-ヘキサヒドロピロロ[3，4-d][1，3]チアジン-2-イル）ベンズアミド（120a）の調製

TFA（0.36mL）およびDCM（1mL）中の2-ベンズアミド-7a-（2-フルオロ-5-（（Z）-2-フルオロ-2-（5-（プロパー-2-イン-1-イルオキシ）ピラジン-2-イル）ビニル）フェニル）-4a，5，7，7a-テトラヒドロピロロ[3，4-d][1，3]チアジン-6（4H）-カルボン酸（4aR，7aS）-tert-ブチル（116c）（0.205g、0.325mmol）の混合物を室温で30分間攪拌し、続いて真空中で濃縮した。残渣をDCMで希釈し、1MのNaOH水溶液で中和し、DCMで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して、黄色固体として120a（0.160g、収率93%）を得て、これをさらに精製することなく使用した。MS（ESI，陽イオン） m/z ：532（ $M+1$ ）。

【0239】

N-（（4aR，7aS）-7a-（2-フルオロ-5-（（Z）-2-フルオロ-2-（5-（プロパー-2-イン-1-イルオキシ）ピラジン-2-イル）ビニル）フェニル）-6-（ピリミジン-2-イル）-4，4a，5，6，7，7a-ヘキサヒドロピロロ[3，4-d][1，3]チアジン-2-イル）ベンズアミド（120b）の調製

ジメチルスルホキシド（1mL）中のN-（（4aR，7aS）-7a-（2-フルオロ-5-（（Z）-2-フルオロ-2-（5-（プロパー-2-イン-1-イルオキシ）ピラジン-2-イル）ビニル）フェニル）-4，4a，5，6，7，7a-ヘキサヒドロピロロ[3，4-d][1，3]チアジン-2-イル）ベンズアミド（120a）（0.0

40 g、0.075 mmol)、2-クロロピリミジン (Acros Organics) (0.043 g、0.376 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.105 mL、0.602 mmol) の混合物を、密閉されたバイアル中において 110 °C で 2 時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を Na₂CO₃ 飽和水溶液で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0~100% EtOAc/ヘプタン) により精製して、オフホワイトの固体として 120b を得た (36.8 mg、収率 80%)。MS (ESI, 陽イオン) m/z: 610 (M+1)。

【0240】

(4aR, 7aS) - 7a - (2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-(プロパー-2-イン-1-イルオキシ)ピラジン-2-イル)ビニル)フェニル)-6-(ピリミジン-2-イル)-4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-アミン (120) の調製

エタノール (2 mL) 中の N-((4aR, 7aS) - 7a - (2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-(プロパー-2-イン-1-イルオキシ)ピラジン-2-イル)ビニル)フェニル)-6-(ピリミジン-2-イル)-4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル)ベンズアミド (120b) (36.8 mg、0.060 mmol)、メトキシルアミン塩酸塩 (55 mg、0.664 mmol) およびピリジン (0.054 mL、0.664 mmol) の混合物を 70 °C で 2 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣を EtOAc で希釈し、続いて NH₄Cl、1.0 M の NaOH 水溶液および塩水で逐次的に洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0~100% EtOAc/DCM) により精製して、白色固体として実施例 120 を得た (22.2 mg、収率 73%)。MS (ESI, 陽イオン) m/z: 506 (M+1)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.36 (s, 1H), 8.33 (d, J=4.69 Hz, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.65 (ddd, J=2.25, 4.60, 8.41 Hz, 1H), 7.60 (dd, J=2.05, 7.92 Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.61, 12.13 Hz, 1H), 6.73-6.90 (m, 1H), 6.50 (t, J=4.79 Hz, 1H), 5.03 (d, J=2.35 Hz, 2H), 4.40 (d, J=11.15 Hz, 1H), 3.74-3.98 (m, 3H), 3.24 (tt, J=4.35, 8.26 Hz, 1H), 2.89-3.12 (m, 2H), 2.53 (t, J=2.45 Hz, 1H)。NH₂ は、不明確であった。¹⁹F NMR (376 MHz, クロロホルム-d) δ -110.99 (d, J=1.73 Hz, 1F), -125.44 (d, J=1.73 Hz, 1F)。

【0241】

実施例 121: 2-アミノ-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-(プロパー-2-イン-1-イルオキシ)ピラジン-2-イル)ビニル)フェニル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-6(4H)-カルボン酸 (4aR, 7aS)-メチル

10

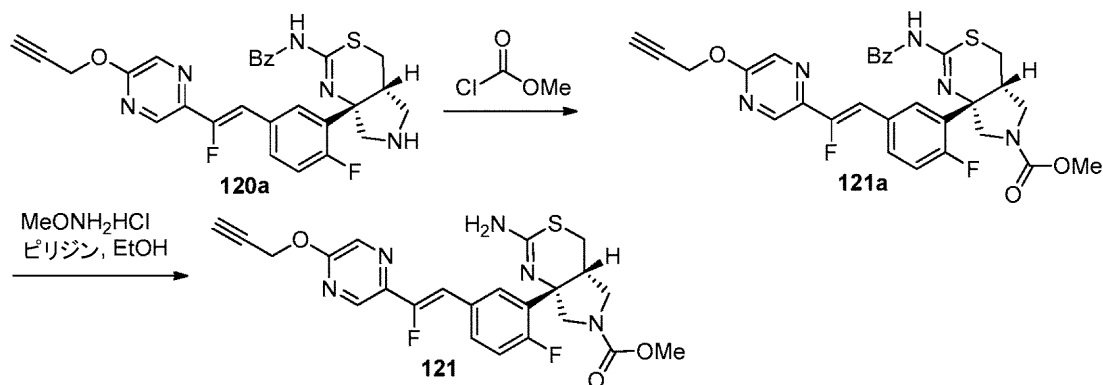
20

30

40

50

【化 6 6】



10

2-ベンズアミド-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-(プロパー-2-イン-1-イルオキシ)ピラジン-2-イル)ビニル)フェニル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-6(4H)-カルボン酸(4aR, 7aS)-メチル(121a)の調製

室温のDCM(1mL)中のN-((4aR, 7aS)-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-(プロパー-2-イン-1-イルオキシ)ピラジン-2-イル)ビニル)フェニル)-4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル)ベンズアミド(120a)(33.5mg、0.063mmol)およびクロロギ酸メチル(0.024mL、0.315mmol、Aldrich)の混合物をN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.077mL、0.441mmol)で処理し、2.5時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(0~100%EtOAc/ヘプタン)により精製して、オフホワイトの固体として121aを得た(34.8mg、収率94%)。MS(ESI, 陽イオン)m/z: 590(M+1)。

20

【0242】

2-アミノ-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-(プロパー-2-イン-1-イルオキシ)ピラジン-2-イル)ビニル)フェニル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-6(4H)-カルボン酸(4aR, 7aS)-メチル(121)の調製

30

白色固体としての本化合物(22.3mg、78%)を、121a(34.8mg、0.059mmol)およびメトキシルアミン塩酸塩(0.054g、0.649mmol)から出発して実施例120について記載されたものと同様の方法で調製した。MS(ESI, 陽イオン)m/z: 486(M+1)。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 8.39(s, 1H), 8.27(s, 1H), 7.62-7.72(m, 1H), 7.56(dd, J=2.05, 7.92Hz, 1H), 7.07(dd, J=8.51, 12.03Hz, 1H), 6.74-6.91(m, 1H), 5.04(d, J=2.54Hz, 2H), 4.44(d, J=7.63Hz, 2H), 4.13-4.23(m, 1H), 3.58-3.75(m, 6H), 3.11(td, J=4.25, 8.31Hz, 1H), 2.97-3.04(m, 1H), 2.80-2.92(m, 1H), 2.53(t, J=2.45Hz, 1H)。¹⁹F NMR(376MHz, クロロホルム-d) δ -111.23(d, J=18.21Hz, 1F), -125.32(d, J=13.01Hz, 1F)。

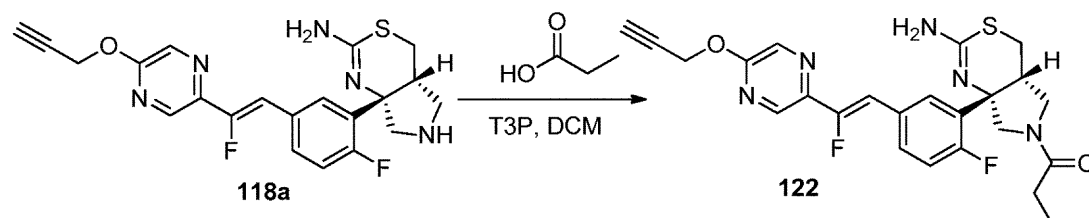
40

【0243】

実施例122: 1-((4aR, 7aS)-2-アミノ-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-(プロパー-2-イン-1-イルオキシ)ピラジン-2-イル)ビニル)フェニル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-6(4H)-イル)プロパン-1-オン

50

【化 6 7】

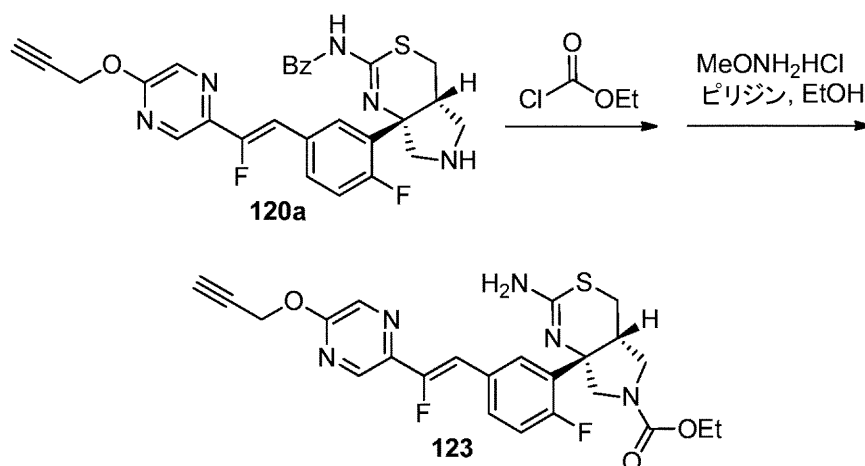


オフホワイトの固体としての本化合物（7 mg、収率 27 %）を、118a（22 mg、0.05 mmol）およびプロピオン酸（19 mg、0.25 mmol）から出発して実施例 119 について記載されたものと同様の方法で調製した。MS（ESI，陽イオン） m/z ：484（ $M+1$ ）。 ^1H NMR（400 MHz，クロロホルム- d ） δ 8.36–8.46（m，1H），8.27（br. s.，1H），7.67（br. s.，1H），7.58（d， $J=7.63$ Hz，1H），7.02–7.15（m，1H），6.74–6.94（m，1H），4.99–5.08（m，2H），5.04（s，2H），4.17–4.29（m，1H），3.59–3.89（m，3H），3.08–3.28（m，1H），3.03（d， $J=13.30$ Hz，1H），2.80–2.94（m，1H），2.53（s，1H），2.21–2.38（m，2H），1.18（q， $J=6.98$ Hz，3H）。 ^{19}F NMR（376 MHz，クロロホルム- d ） δ –111.27（d， $J=34.68$ Hz，1F），–125.22（d， $J=76.29$ Hz，1F）。

【0244】

実施例 123：2-アミノ-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-(プロパー-2-イン-1-イルオキシ)ピラジン-2-イル)ビニル)フェニル)-4a,5,7,7a-テトラヒドロピロロ[3,4-d][1,3]チアジン-6(4H)-カルボン酸（4aR，7aS）-エチル

【化 6 8】

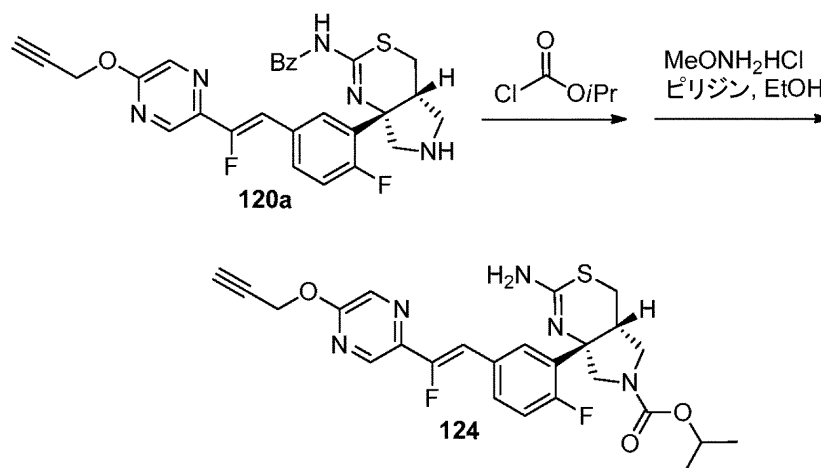


白色固体としての本化合物（18 mg、収率 91 %）を、120a（21 mg、0.04 mmol）およびクロロギ酸エチル（21 mg、0.20 mmol）から出発して実施例 121 について記載されたものと同様の方法で調製した。MS（ESI，陽イオン） m/z ：500（ $M+1$ ）。 ^1H NMR（400 MHz，クロロホルム- d ） δ 8.39（s，1H），8.26（s，1H），7.62–7.70（m，1H），7.57（d， $J=7.82$ Hz，1H），7.07（dd， $J=8.71$ ，12.03 Hz，1H），6.75–6.92（m，1H），5.04（d， $J=2.35$ Hz，2H），4.46（br. s.，2H），4.13–4.23（m，3H），3.56–3.73（m，

3 H), 3.11 (tt, $J=4.28, 8.44$ Hz, 1 H), 2.97–3.05 (m, 1 H), 2.80–2.93 (m, 1 H), 2.53 (t, $J=2.45$ Hz, 1 H), 1.26–1.29 (m, 3 H). ^{19}F NMR (376 MHz, クロロホルム- d) δ -111.11 (m, 1 F), -125.35 (m, 1 F).

【0245】

実施例124: 2-アミノ-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)ピラジン-2-イル)ビニル)フェニル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-6(4H)-カルボン酸(4aR, 7aS)-イソプロピル【化69】



白色固体としての本化合物(16 mg、収率76%)を、120a(21 mg、0.04 mmol)およびクロロギ酸イソプロピル(Sigma-Aldrich)(0.20 mLのトルエン中の1.0 M溶液、0.20 mmol)から出発して実施例121について記載されたものと同様の方法で調製した。MS(ESI, 陽イオン) m/z : 514 ($M+1$). ^1H NMR(400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.39 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.67 (br. s., 1 H), 7.57 (d, $J=7.82$ Hz, 1 H), 7.08 (dd, $J=8.51, 12.03$ Hz, 1 H), 6.75–6.93 (m, 1 H), 5.04 (d, $J=2.35$ Hz, 2 H), 4.88–5.01 (m, 1 H), 4.08–4.23 (m, 1 H), 3.55–3.77 (m, 3 H), 3.16 (dd, $J=4.40, 8.12$ Hz, 1 H), 2.96–3.06 (m, 1 H), 2.82–2.95 (m, 1 H), 2.53 (t, $J=2.35$ Hz, 1 H), 1.23–1.29 (m, 6 H). NH_2 は、不明確であった。 ^{19}F NMR(376 MHz, クロロホルム- d) δ -111.20 (m, 1 F), -125.67 (m, 1 F).

【0246】

実施例125: 6-((Z)-2-(3-((4aR, 5R, 7aR)-2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-7a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ニコチノニトリル

10

20

30

40

50

1, 4-ジオキササン (10 mL) および水 (5 mL) 中のボロン酸エステル 24 (1.30 g、2.36 mmol)、ヨウ化ビニル 1 (0.97 g、3.54 mmol)、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (II) ジクロリドジクロロメタン付加物 (Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc., St. Louis, Missouri, USA) (58 mg、0.07 mmol)、炭酸ナトリウム (0.75 g、7.09 mmol) の懸濁液をアルゴンで 5 分間曝気した。懸濁液を急速に攪拌しながら 70 °C に 45 分間加熱した。反応混合物を EtOAc (60 mL) と 5 % NaHCO₃ 水溶液 (30 mL) との間で分配した。有機溶液を塩水 (10 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、続いてシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 15 % EtOAc / EtOH (3 : 1) / ヘプタン) により精製して、黄褐色のフォームとして N-((4aR, 5R, 7aR)-7a-(5-(Z)-2-(5-シアノピリジン-2-イル)-2-フルオロビニル)-2-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-2-イル) ベンズアミドを得た (125 a, 0.95 g、収率 70%)。MS (ESI 陽イオン) m/z : [M+1] = 571. 1. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.83 (s, 1H), 7.98-8.10 (m, 3H), 7.77-7.86 (m, 1H), 7.65-7.73 (m, 2H), 7.55-7.63 (m, 1H), 7.46-7.54 (m, 2H), 7.16-7.33 (m, 3H), 4.77-4.89 (m, 1H), 4.66 (d, J=8.80 Hz, 1H), 4.04 (br d, J=8.02 Hz, 1H), 3.52-3.64 (m, 1H), 3.23 (br d, J=14.09 Hz, 1H), 2.87 (br dd, J=13.89, 3.52 Hz, 1H)。

実施例 125 の調製

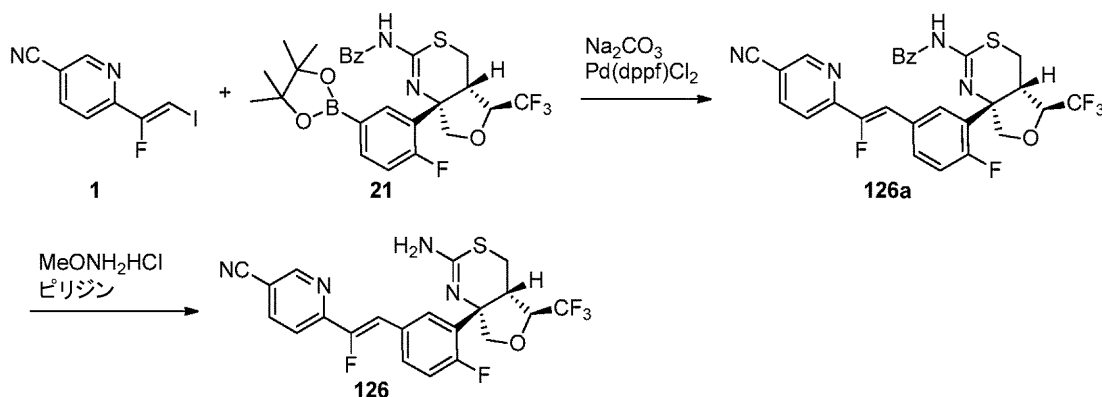
EtOH (6 mL) 中の N-((4aR, 5R, 7aR)-7a-(5-((Z)-2-(5-シアノピリジン-2-イル)-2-フルオロビニル)-2-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル)ベンズアミド (125a) (900 mg、1.57 mmol)、メトキシルアミン塩酸塩 (Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc., St. Louis, Missouri, USA、65.9 mg、7.89 mmol) およびピリジン (643 μ L、7.89 mmol) の懸濁液を 50 °C に 4 時間加熱した。反応混合物を EtOAc (60 mL) と NaHCO₃ (40 mL) 飽和水溶液との間で分配した。有機溶液を塩水 (5 mL) で洗浄し、MgSO₄ で

乾燥させ、濾過し、続いて減圧下で濃縮して白色固体を得た。次に、固体を煮沸 EtOH (5 mL) 中で懸濁させ、冷却した後、液体を捨てた。得られた白色固体を穏やかなアルゴン流により 50℃で一晩乾燥させて、白色固体として 6-((Z)-2-(3-((4aR, 5R, 7aR)-2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-7a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ニコチノニトリル (実施例 125) を得た (375 mg、収率 51%)。MS (ESI 陽イオン) m/z: [M+1] = 467.0.¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.08 (s, 1H), 8.44 (dd, J=8.41, 1.96 Hz, 1H), 7.87 (br d, J=8.02 Hz, 2H), 7.74-7.80 (m, 1H), 7.24-7.40 (m, 2H), 6.33 (s, 2H), 4.68 (quin, J=7.38 Hz, 1H), 4.40 (d, J=8.02 Hz, 1H), 3.84 (br d, J=6.26 Hz, 1H), 3.21-3.28 (m, 1H), 3.08 (dd, J=13.99, 2.84 Hz, 1H), 2.88 (dd, J=13.99, 3.81 Hz, 1H).

【0248】

実施例 126: 6-((Z)-2-(3-((4aS, 5S, 7aS)-2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-7a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ニコチノニトリル

【化 71】



N-((4aS, 5S, 7aS)-7a-(5-((Z)-2-(5-シアノピリジン-2-イル)-2-フルオロビニル)-2-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル)ベンズアミド (126a) の調製

黄褐色のフォームとしての本化合物 (2.0 g、収率 69%) を、出発材料としてボロン酸エステル 21 (2.80 g、5.09 mmol) および (Z)-6-(1-フルオロ-2-ヨードビニル)ニコチノニトリル (1) (1.81 g、6.61 mmol) を使用して、化合物 125a について記載されたものと同様の方法で調製した。MS (ESI 陽イオン) m/z: [M+1] = 571.1.¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.77-8.80 (m, 1H), 7.95-8.06 (m, 3H), 7.74-7.81 (m, 1H), 7.62-7.69 (m, 2H), 7.56 (t, J=14.90 Hz, 1H), 7.47 (t, J=15.10 Hz, 2H), 7.12-7.29 (m, 3H), 4.74-4.84 (m, 1H), 4.62 (d, J=8.80 Hz, 1H), 4.00 (d, J=6.85 Hz, 1H), 3.50-3.58 (m, 1H), 3.19 (d, J=13.69 Hz, 1H), 2.82 (dd, J=2.74, 13.69 Hz, 1H).

【0249】

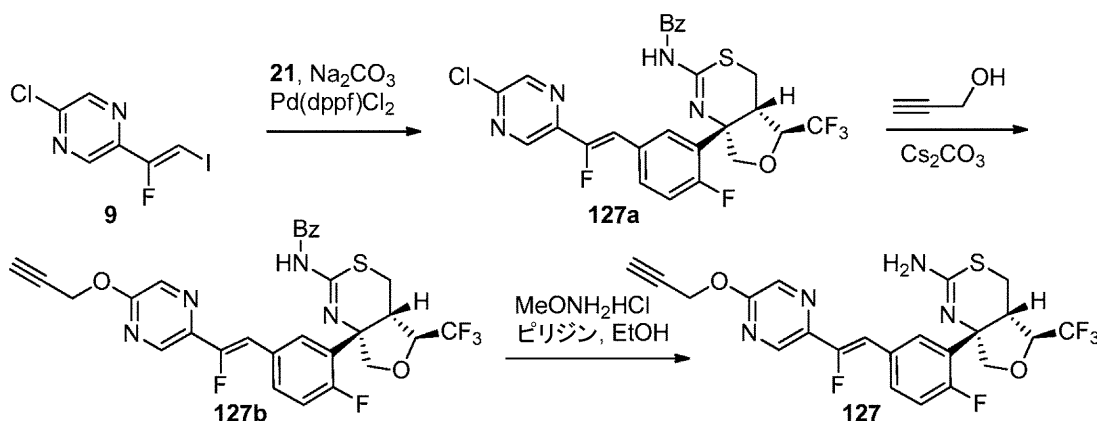
実施例 126 の調製

ピリジン (11.93 mL、140 mmol) 中の N-((4aS, 5S, 7aS)-7a-(5-((Z)-2-(5-シアノピリジン-2-イル)-2-フルオロビニル)-2-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル)ベンズアミド (126a) (2.00 g、3.51 mmol) およびメトキシルアミン塩酸塩 (1.46 g、17.53 mmol) の懸濁液を 60℃ に 90 分間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を DCM (75 mL) と NaHCO₃ 飽和水溶液 (50 mL) との間で分配した。水層をさらに DCM (25 mL) で抽出した。合わせた有機溶液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (10~25% EtOH/EtOAc (1:3)/DCM) により精製して、少量の不純物を含む褐色固体として所望の生成物 (MS (ESI 陽イオン) m/z: [M+1] = 467.0) を得た。材料を DCM/MeOH 中で溶解させ、続いて減圧下での溶媒の除去後にシリカゲル (20 g) 上に吸着させた。材料をさらにシリカゲルクロマトグラフィー (0~100% EtOAc (0.3% AcOH)/ヘプタン (0.3% AcOH)) により精製して、白色固体として所望の生成物を得た。次に、得られた白色固体を EtOAc (75 mL) と 1M の NaOH 水溶液 (50 mL) との間で分配した。分離した水層を EtOAc (20 mL) で 1 回抽出した。合わせた有機溶液を塩水 (20 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、続いて減圧下で濃縮して、白色固体として 6-((Z)-2-(3-((4aS, 5S, 7aS)-2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-7a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ニコチノニトリル (実施例 126) を得た (0.75 g、収率 46%)。MS (ESI 陽イオン) m/z: [M+1] = 467.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.08 (s, 1H), 8.45 (dd, J=8.31, 1.66 Hz, 1H), 7.88 (br d, J=8.22 Hz, 2H), 7.79 (br d, J=3.52 Hz, 1H), 7.25-7.41 (m, 2H), 6.33 (s, 2H), 4.68 (quin, J=7.48 Hz, 1H), 4.40 (d, J=7.82 Hz, 1H), 3.85 (br d, J=7.04 Hz, 1H), 3.21-3.29 (m, 1H), 3.04-3.14 (m, 1H), 2.89 (dd, J=13.79, 3.42 Hz, 1H).

[0250]

実施例 127: (4aS, 5S, 7aS)-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-(プロパー-2-インイルオキシ)ピラジン-2-イル)ビニル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-アミン

[化 72]



127aの調製: N-((4aS, 5S, 7aS)-7a-(5-((Z)-2-(5-クロロピラジン-2-イル)-2-フルオロビニル)-2-フルオロフェニル)-5-(

トリフルオロメチル) - 4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-2-イル) ベンズアミド

白色固体としての本化合物 (1.3 g、収率 77%) を、ボロン酸エステル 21 (1.60 g、2.91 mmol) およびヨウ化ビニル 9 (1.24 g、4.36 mmol) から出発して化合物 125a について記載されたものと同様の方法で調製した。MS (ESI 陽イオン) m/z: [M+1] = 581.0.

【0251】

127b の調製: N-((4aS, 5S, 7aS)-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-(プロパー-2-インイルオキシ)ピラジン-2-イル)ビニル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-2-イル) ベンズアミド

THF (10 mL) 中の N-((4aS, 5S, 7aS)-7a-(5-((Z)-2-(5-クロロピラジン-2-イル)-2-フルオロビニル)-2-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-2-イル) ベンズアミド (127a) (1.30 g、2.24 mmol)、プロパルギルアルコール (Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc., St. Louis, Missouri, USA) (0.66 mL、11.19 mmol)、炭酸セシウム (Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc., St. Louis, Missouri, USA) (2.18 g、6.71 mmol) の懸濁液を 20°C で 18 時間攪拌した。反応物を EtOAc (40 mL) と NaHCO₃ 飽和水溶液 (20 mL) との間で分配した。有機溶液を塩水 (5 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0~20% EtOAc / EtOH (3:1) / ヘプタン) により精製して、白色フォームとして N-((4aS, 5S, 7aS)-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-(プロパー-2-インイルオキシ)ピラジン-2-イル)ビニル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-2-イル) ベンズアミド (127b) を得た (780 mg、収率 58%)。MS (ESI 陽イオン) m/z: [M+1] = 601.1.

【0252】

(4aS, 5S, 7aS)-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-(プロパー-2-イン-1-イルオキシ)ピラジン-2-イル)ビニル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-2-アミンアセタート (127) の調製

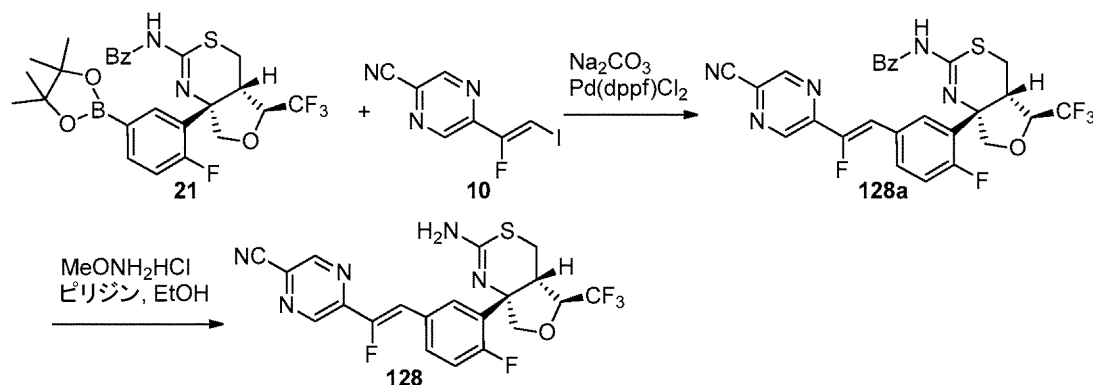
EtOH (5 mL) 中の 127b (780 mg、1.30 mmol)、メトキシルアミン塩酸塩 (1085 mg、12.99 mmol) およびピリジン (1.06 mL、12.99 mmol) の懸濁液を 70°C に 1 時間加熱した。次に、反応物を EtOAc (40 mL) と NaHCO₃ 飽和水溶液 (25 mL) との間で分配した。有機溶液を塩水 (5 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、続いて減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0~100% EtOAc (0.3% AcOH) / ヘプタン (0.3% AcOH)) による残渣の精製により、白色固体として (4aS, 5S, 7aS)-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-(プロパー-2-イン-1-イルオキシ)ピラジン-2-イル)ビニル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-2-アミンアセタート (実施例 127) を得た (425 mg、収率 59%)。MS (ESI 陽イオン) m/z: [M+1] = 497.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.96 (br s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.81 (br d, J=8.02 Hz, 1H), 7.66-7.74 (m, 1H), 7.29 (dd, J=12.23, 8.51 Hz, 1H), 6.95 (d, J=41.28 Hz, 1H), 6.33 (br s, 2H), 5.09 (d, J=2.15 Hz

, 2 H), 4.68 (quin, $J=7.43$ Hz, 1 H), 4.41 (d, $J=8.0$ 2 Hz, 1 H), 3.84 (br d, $J=6.65$ Hz, 1 H), 3.62 (t, $J=2.25$ Hz, 1 H), 3.21–3.29 (m, 1 H), 3.09 (dd, $J=13.79$, 2.84 Hz, 1 H), 2.89 (dd, $J=13.99$, 3.81 Hz, 1 H), 1.91 (s, 3 H).

【0253】

実施例128: 5-((Z)-2-(3-((4aS, 5S, 7aS)-2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-7a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ピラジン-2-カルボニトリル

【化73】



白色固体としてのN-((4aS, 5S, 7aS)-7a-((5-((Z)-2-(5-シアノピラジン-2-イル)-2-フルオロビニル)-2-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル)ベンズアミド(128a)(320mg、収率62%)を、ボロン酸エステル21(500mg、0.91mmol)および(Z)-5-(1-フルオロ-2-ヨードビニル)ピラジン-2-カルボニトリル(10)(375mg、1.36mmol)から出発して化合物125aについて記載されたものと同様の方法で調製した。MS(ESI 陽イオン) m/z : $[M+1]=572.0$. ^1H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 8.96(s, 1H), 8.84(s, 1H), 8.06(br s, 2H), 7.81–7.89(m, 1H), 7.71(d, $J=7.24$ Hz, 1H), 7.62(t, $J=14.70$ Hz, 1H), 7.53(t, $J=15.30$ Hz, 2H), 7.20–7.35(m, 3H), 4.78–4.88(m, 1H), 4.67(d, $J=8.80$ Hz, 1H), 4.00–4.08(m, 1H), 3.54–3.64(m, 1H), 3.22(d, $J=14.67$ Hz, 1H), 2.83–2.94(m, 1H).

【0254】

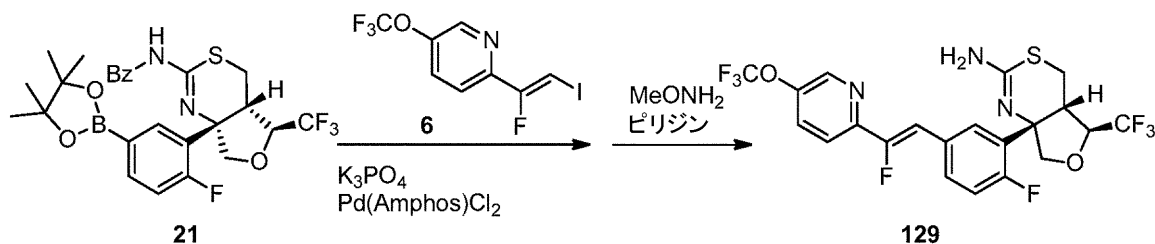
白色固体としての5-((Z)-2-(3-((4aS, 5S, 7aS)-2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-7a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ピラジン-2-カルボニトリル(実施例128)(70mg、収率26%)を、N-((4aS, 5S, 7aS)-7a-((5-((Z)-2-(5-シアノピラジン-2-イル)-2-フルオロビニル)-2-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル)ベンズアミド(128a)(320mg、0.56mmol)およびメトキシルアミン塩酸塩(187mg、2.24mmol)から出発して実施例125について記載されたものと同様の方法で調製した。MS(ESI 陽イオン) m/z : $[M+1]=480.0$. ^1H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.25(s, 1H)

, 9.16 (s, 1H), 7.92 (d, $J=8.22$ Hz, 1H), 7.77–7.84 (m, 1H), 7.30–7.48 (m, 2H), 6.33 (br s, 2H), 4.63–4.73 (m, 1H), 4.41 (d, $J=8.22$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J=7.43$ Hz, 1H), 3.21–3.28 (m, 1H), 3.08 (d, $J=13.89$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $J=13.50, 14.28$ Hz, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -125.87 (s, 1F), -108.23 (s, 1F), -76.24 (s, 3F).

【0255】

実施例129: (4aS, 5S, 7aS)–7a–(2-フルオロ–5–((Z)–2-フルオロ–2–(5–(トリフルオロメトキシ)ピリジン–2-イル)ビニル)フェニル)–5–(トリフルオロメチル)–4a, 5, 7, 7a–テトラヒドロ–4H–フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン–2–アミン

【化74】



1, 4-ジオキササン (3 mL) および水 (1.5 mL) 中のボロン酸エステル 21 (247 mg、0.45 mmol)、(Z)–2–(1-フルオロ–2–ヨードビニル)–5–(トリフルオロメトキシ)ピリジン (6) (115 mg、0.345 mmol)、ビス–(ジ–tert–ブチル (4-ジメチルアミノフェニル) ホスフィン) ジクロロパラジウム (II) (20 mg、0.03 mmol)、リン酸三カリウム–水和物 (239 mg、1.04 mmol) の懸濁液をアルゴンで2分間曝気した。次に、反応物を90℃に45分間加熱し、続いて室温に冷却し、EtOAc (10 mL) と NaHCO₃ 飽和水溶液 (2 mL) との間で分配した。EtOAc 層を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (15~35% EtOAc / ヘプタン) により精製して、オフホワイトの非結晶性の固体として N–((4aS, 5S, 7aS)–7a–(2-フルオロ–5–((Z)–2-フルオロ–2–(5–(トリフルオロメトキシ)ピリジン–2-イル)ビニル)フェニル)–5–(トリフルオロメチル)–4a, 5, 7, 7a–テトラヒドロ–4H–フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン–2-イル)ベンズアミド (160 mg) を含有した褐色の非結晶性の固体を得た。MS m/z = 630.1 [M+H]⁺.

【0256】

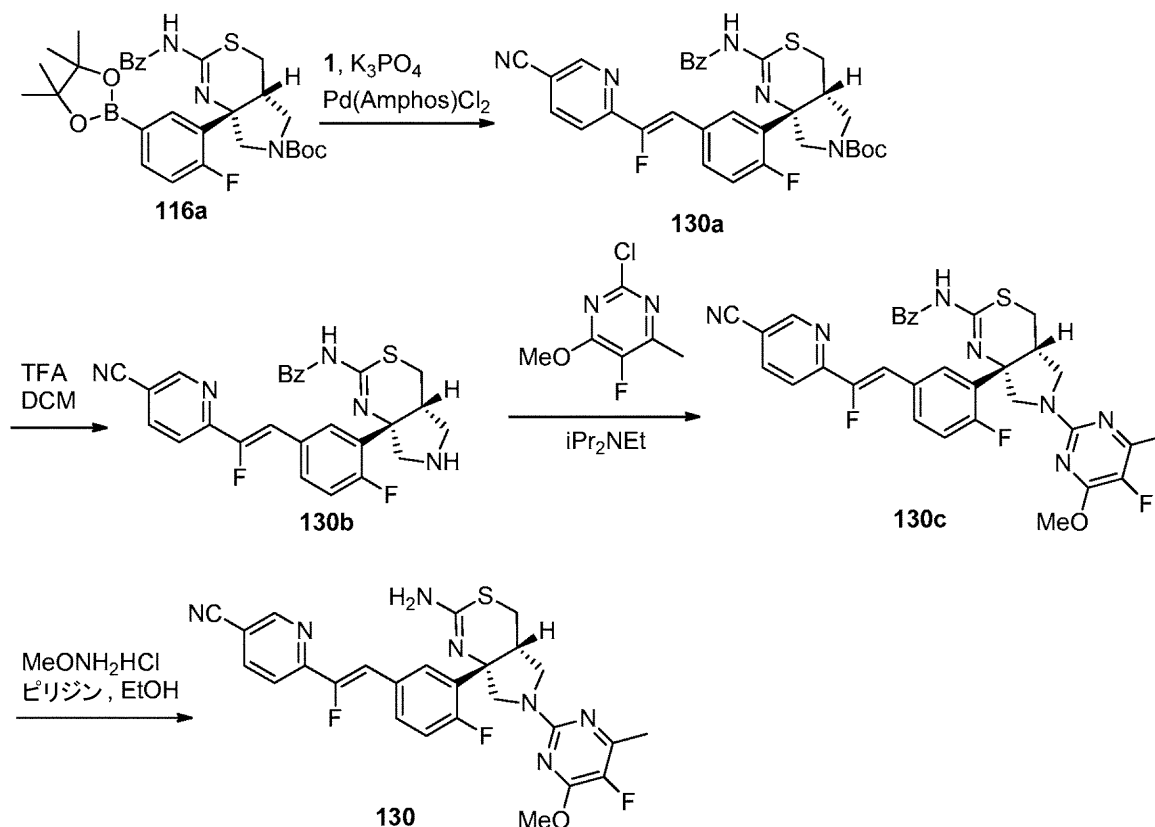
ピリジン (0.88 mL、10.36 mmol) 中の N–((4aS, 5S, 7aS)–7a–(2-フルオロ–5–((Z)–2-フルオロ–2–(5–(トリフルオロメトキシ)ピリジン–2-イル)ビニル)フェニル)–5–(トリフルオロメチル)–4a, 5, 7, 7a–テトラヒドロ–4H–フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン–2-イル)ベンズアミド (160 mg) およびメトキシルアミン塩酸塩 (115 mg、1.38 mmol) の懸濁液を60℃に90分間加熱した。反応混合物をEtOAc (35 mL) と水 (5 mL) との間で分配した。水層を捨てた。EtOAc 層を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (20~35% EtOAc / ヘプタン) により2回精製して、褐色の結晶性固体として (4aS, 5S, 7aS)–7a–(2-フルオロ–5–((Z)–2-フルオロ–2–(5–(トリフルオロメトキシ)ピリジン–2-イル)ビニル)フェニル)–5–(トリフルオロメチル)–4a, 5, 7, 7a–テトラヒドロ–4H–フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン–2–アミン (実施例129) を得た (24 mg、収率13%)。MS m/z = 526.0 [M+H]⁺. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (d, $J=2.35$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=8.8$

8 Hz, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.74 (m, 1H), 7.30 (dd, J = 8.61, 12.32 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 39.55 Hz, 1H), 6.32 (br., 2H), 4.67 (m, 1H), 4.40 (d, J = 8.02 Hz, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.08 (dd, J = 2.93, 13.89 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 3.81, 13.99 Hz, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -57.14 (s, 3F), -76.21 (s, 3F), -109.96 (s, 1F), -122.79 (s, 1F).

【0257】

実施例130: 6-((Z)-2-(3-((4aR, 7aS)-2-アミノ-6-(5-フルオロ-4-メトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)-4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-7a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ニコチノニトリル

【化75】



2-ベンズアミド-7a-(5-((Z)-2-(5-シアノピリジン-2-イル)-2-フルオロビニル)-2-フルオロフェニル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-6(4H)-カルボン酸(4aR, 7aS)-tert-ブチル(130a)の調製

1, 4-ジオキサン(7.8 mL)および水(1.3 mL)中の2-ベンズアミド-7a-(2-フルオロ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-6(4H)-カルボン酸(4aR, 7aS)-tert-ブチル(116a)(1.00 g、1.72 mmol)、ヨウ化ビニル1(0.56 g、2.06 mmol)、 Pd(Amphos)Cl_2 (0.12 g、0.17 mmol)およびリン酸三カリウム一水和物(919 mg、4.00 mmol)の混合物をアルゴンでパージし、次にフラスコを密閉し、80℃に1.5時間加熱した。混合物を水で希釈し、EtOAc(3回)で抽出した。有機溶液を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗製物をシリカゲルクロマトグラフィー(0~50% EtOAc/ヘプタン)により精製して、

ベージュ色の固体として2-ベンズアミド-7a-(5-((Z)-2-(5-シアノピリジン-2-イル)-2-フルオロビニル)-2-フルオロフェニル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-6(4H)-カルボン酸(4aR, 7aS)-tert-ブチル(130a)を得た(0.79g、収率76%)。MS(ESI 陽イオン)m/z: [M+1]=602.2。

【0258】

N-((4aR, 7aS)-7a-(5-((Z)-2-(5-シアノピリジン-2-イル)-2-フルオロビニル)-2-フルオロフェニル)-4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル)ベンズアミド(130b)の調製

DCM(6.5mL)中の130a(0.78g、1.3mmol)の溶液にトリフルオロ酢酸(2.1mL、27mmol)を滴下して加えた。反応混合物を2時間攪拌した。混合物を真空中で蒸発させ、残渣にDCMを加え、真空中で再度蒸発させた。残渣をDCMとNaHCO₃飽和水溶液との間で分配した。水層をDCM(2回)で抽出し、合わせたDCM抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、理論収量であると想定する淡黄色固体として130bを得て、これをさらに精製することなく使用した。MS(ESI 陽イオン)m/z: [M+1]=502.1。

【0259】

N-((4aR, 7aS)-7a-(5-((Z)-2-(5-シアノピリジン-2-イル)-2-フルオロビニル)-2-フルオロフェニル)-6-(5-フルオロ-4-メトキシ-6-メチルピリミジン-2-イル)-4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル)ベンズアミド(130c)の調製

ジオキサン(1.2mL)中のN-((4aR, 7aS)-7a-(5-((Z)-2-(5-シアノピリジン-2-イル)-2-フルオロビニル)-2-フルオロフェニル)-4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル)ベンズアミド(130b)(0.19g、0.38mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.46mL、2.65mmol)および2-クロロ-5-フルオロ-4-メトキシ-6-メチルピリミジン(Enamine)(0.33g、1.89mmol)の混合物を2時間加熱還流した。混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を真空中で濃縮した。粗製物をシリカゲルクロマトグラフィー(0~40% EtOAc/ヘプタン)により精製して、オフホワイトの固体としてN-((4aR, 7aS)-7a-(5-((Z)-2-(5-シアノピリジン-2-イル)-2-フルオロビニル)-2-フルオロフェニル)-6-(5-フルオロ-4-メトキシ-6-メチルピリミジン-2-イル)-4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル)ベンズアミド(130c)を得た(90mg、収率37%)。MS(ESI 陽イオン)m/z: [M+1]=642.2。

【0260】

6-((Z)-2-(3-((4aR, 7aS)-2-アミノ-6-(5-フルオロ-4-メトキシ-6-メチルピリミジン-2-イル)-4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-7a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ニコチノニトリル(130)の調製

N-((4aR, 7aS)-7a-(5-((Z)-2-(5-シアノピリジン-2-イル)-2-フルオロビニル)-2-フルオロフェニル)-6-(5-フルオロ-4-メトキシ-6-メチルピリミジン-2-イル)-4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル)ベンズアミド(130c)(90mg、0.14mmol)、O-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩(117mg、1.40mmol)、ピリジン(113μL、1.4mmol)およびEtOH(1.8mL)の混合物を70℃に1時間加熱した。混合物をEtOAcおよび水で希釈した。有機溶液をNH₄Clおよび塩水で洗浄し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン中における0~40%(3:1) EtOAc/EtOH)により精製し

10

20

30

40

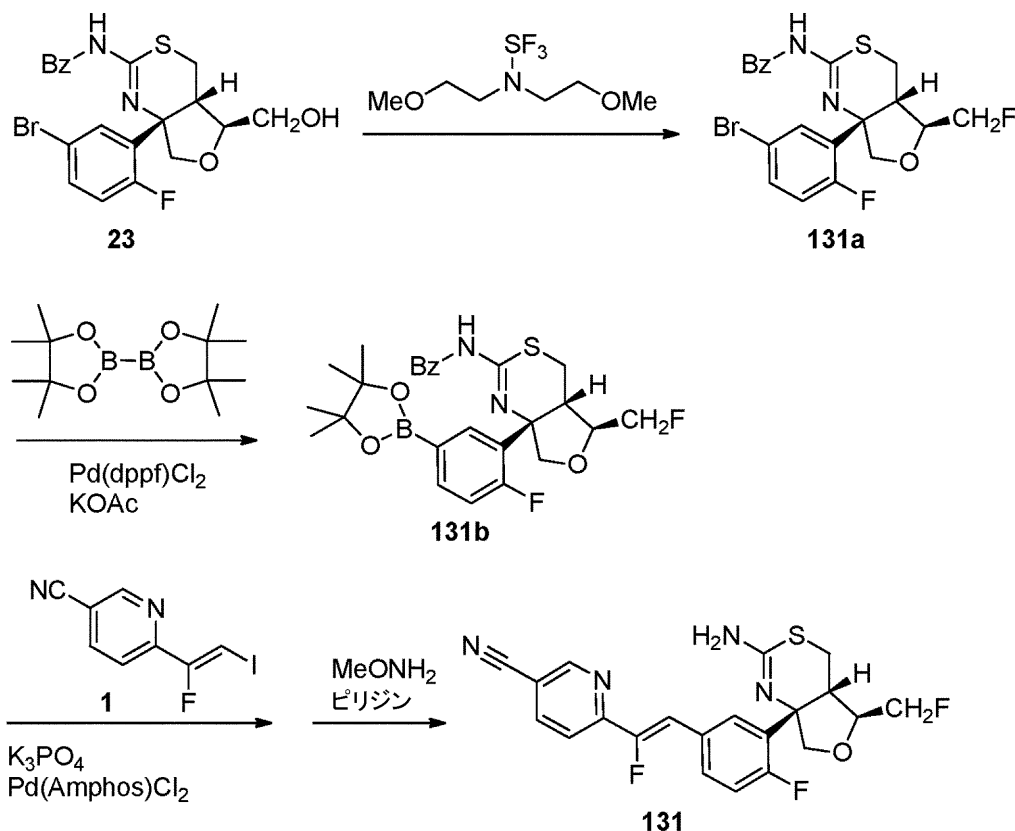
50

た後の逆相HPLC (Phenomenex Geminiカラム、10ミクロン、C18、110Å、150×30mm、CH₃CN/H₂O中0.1% TFA、15分間にわたる10~70%の勾配、続いてNaHCO₃水溶液で中和し、DCMで抽出した)により、白色固体として6-((Z)-2-(3-((4aR, 7aS)-2-アミノ-6-(5-フルオロ-4-メトキシ-6-メチルピリミジン-2-イル)-4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-7a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ニコチノニトリル(実施例130)を得た(20mg、収率26%)。MS (ESI 陽イオン) m/z: [M+1] = 538.1. ¹H NMR (クロロホルム-d) δ: 8.92 (br s, 1H), 8.12 (br d, J=7.4 Hz, 1H), 7.78 (br d, J=6.8 Hz, 3H), 7.14-7.30 (m, 2H), 4.44 (br d, J=11.7 Hz, 1H), 4.05 (br s, 3H), 3.79-3.99 (m, 3H), 3.30 (br s, 1H), 2.96-3.19 (m, 2H), 2.40 (br s, 3H). NH₂のピークは、観察されなかった。¹⁹F NMR (クロロホルム-d) δ: -109.05 (br s, 1F), -125.23 (br s, 1F), -176.34 (m, 1F).

【0261】

実施例131: 6-((Z)-2-(3-((4aS, 5S, 7aS)-2-アミノ-5-(フルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-7a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ニコチノニトリル

【化76】



N-((4aS, 5S, 7aS)-7a-(5-ブromo-2-フルオロフェニル)-5-(フルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル)ベンズアミド(131a)の調製

1 mLのDCM中のビス(2-メトキシエチル)アミノ硫黄トリフルオリド(123 μL、0.55 mmol)の溶液を2 mLのDCM中のN-((4aS, 5S, 7aS)-7a-(5-ブromo-2-フルオロフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)-4a, 5,

7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル)ベンズアミド(23)(225mg、0.48mmol)の溶液に0℃で加えた。混合物を0℃で45分間、続いて室温で18時間攪拌した。これを冷浴で冷却し、10mLのNaHCO₃飽和水溶液に続いて35mLのDCMで処理した。混合物を15分間攪拌した。溶液を分離した。DCM層を濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(30~65%EtOAc/ヘプタン)で精製して2種の化合物を得た: 85mg(0.18mmol、収率37%)のN-((4aS, 5S, 7aS)-7a-(5-ブromo-2-フルオロフェニル)-5-(フルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル)ベンズアミド(131a)(MS m/z=467/469[M+H]⁺)および100mgのN-((4aS, 5S, 7aS)-7a-(5-ブromo-2-フルオロフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル)ベンズアミド(23)(MS m/z=465/467[M+H]⁺)。

[0262]

N-((4aS, 5S, 7aS)-7a-(2-フルオロ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-5-(フルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル)ベンズアミド(131b)の調製

1, 4-ジオキサン(3mL)中のN-((4aS, 5S, 7aS)-7a-(5-ブromo-2-フルオロフェニル)-5-(フルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル)ベンズアミド(131a)(125mg、0.27mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(88mg、0.35mmol)、ジクロロメタンとの[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム(ii)錯体(9mg、10.7μmol)、酢酸カリウム(79mg、0.82mmol)の懸濁液をアルゴンで10分間曝気し、続いて100℃に1時間加熱した。さらなるビス(ピナコラト)ジボロン(25mg)およびジクロロメタンとの[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム(II)錯体(3mg)を反応混合物に加え、これを再度100℃で20分間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物をceliteのパッドに通して濾過し、フィルターケーキを(2×3mL)のEtOAcですすいだ。濾液を減圧下で濃縮して、褐色固体としてN-((4aS, 5S, 7aS)-7a-(2-フルオロ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-5-(フルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル)ベンズアミド(131b)を得て、これをさらに精製することなく使用した。MS m/z=515.0[M+H]⁺。

[0263]

6-((Z)-2-(3-((4aS, 5S, 7aS)-2-アミノ-5-(フルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-7a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ニコチノニトリル(131)の調製

2mLのジオキサンおよび1mLの水の中の上記で得られた粗製のボロン酸エステル131b、リン酸三カリウム(170mg、0.80mmol)、(Z)-6-(1-フルオロ-2-ヨードビニル)ニコチノニトリル(1)(70mg、0.25mmol)およびビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)(15mg、0.02mmol)の混合物をアルゴンで2分間パージし、続いて油浴中において90℃で90分間加熱した。混合物をEtOAc(10mL)とNaHCO₃飽和水溶液(2mL)との間で分配した。有機層を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(25~55%EtOAc/ヘプタン)により精製して、褐色の非結晶性の固体としてN-((4aS, 5S, 7aS)-7a-(5-((Z)-2-(5-シアノピリジン-2-イル)-2-フルオロビニル)-2-フルオロフェニル

) - 5 - (フルオロメチル) - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 2 - イル) ベンズアミド (56 mg) を得た。MS m/z = 535.1 $[M+H]^+$.

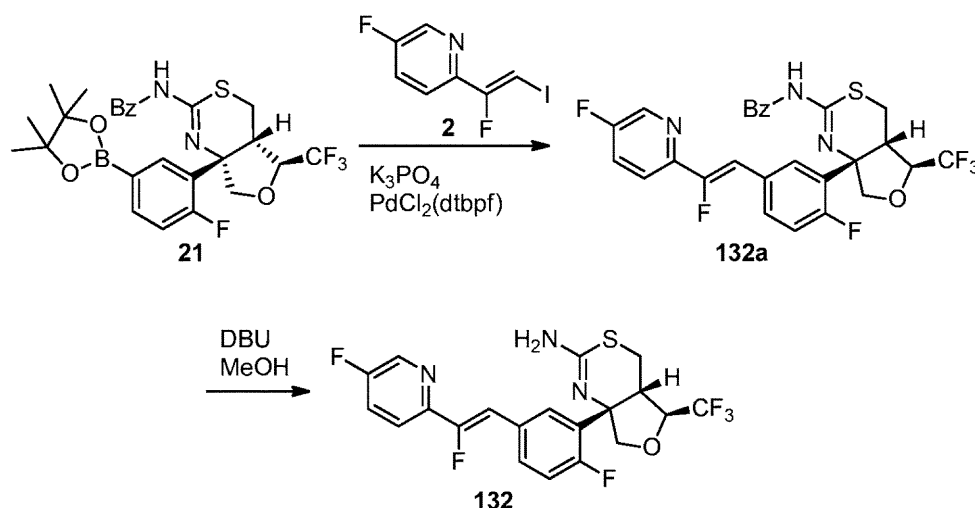
【0264】

ピリジン (0.5 mL) 中の N - ((4 a S, 5 S, 7 a S) - 7 a - (5 - ((Z) - 2 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (フルオロメチル) - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 2 - イル) ベンズアミド (56 mg、0.10 mmol) およびメトキシルアミン塩酸塩 (34 mg、0.41 mmol) の懸濁液を 60 °C に 90 分間加熱した。混合物を EtOAc (35 mL) と水 (5 mL) との間で分配した。水性部分を捨てた。EtOAc 層を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (35 ~ 85 % EtOAc / ヘプタン) により 2 回精製して、オフホワイトの結晶性固体として 6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 a S, 5 S, 7 a S) - 2 - アミノ - 5 - (フルオロメチル) - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 7 a - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル (実施例 131) を得た (20 mg、全体的な収率 17 %)。MS m/z = 431.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.08 (s, 1H), 8.44 (dd, J = 2.15, 8.22 Hz, 1H), 7.82 - 7.89 (m, 2H), 7.74 (m, 1H), 7.24 - 7.37 (m, 2H), 6.14 (br., 2H), 4.45 - 4.69 (m, 2H), 4.28 - 4.41 (m, 2H), 3.75 (dd, J = 2.74, 8.22 Hz, 1H), 3.01 (m, 2H), 2.80 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -108.74 (s, 1F), -124.33 (s, 1F), -225.47 (s, 1F).

【0265】

実施例 132: (4 a S, 5 S, 7 a S) - 7 a - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 2 - アミン

【化 77】



1, 4 - ジオキサン: 水 (5 : 1、6 mL) 中のボロン酸エステル 21 (200 mg、0.36 mmol)、ヨウ化ビニル 2 (97 mg、0.36 mmol) およびリン酸三カリウム (193 mg、0.91 mmol) の溶液を窒素で 10 分間脱気し、続いて 1, 1' - ビス (ジ - tert - ブチルホスフィノ) フェロセンパラジウムジクロリド (25.7 mg、0.036 mmol) で処理した。反応混合物を窒素で 10 分間脱気し、続いて 80 °C で 1.5 時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を水 (50 mL) と EtOAc (

150 mL) との間で分配した。有機層を塩水 (50 mL) で洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0~15% EtOAc/ヘキサン) により精製して、オフホワイトの固体として N-((4aS, 5S, 7aS)-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-フルオロピリジン-2-イル)ビニル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル)ベンズアミド (132a) を得た (150 mg、収率 73%)。MS m/z = 564.2 [M+H]⁺。

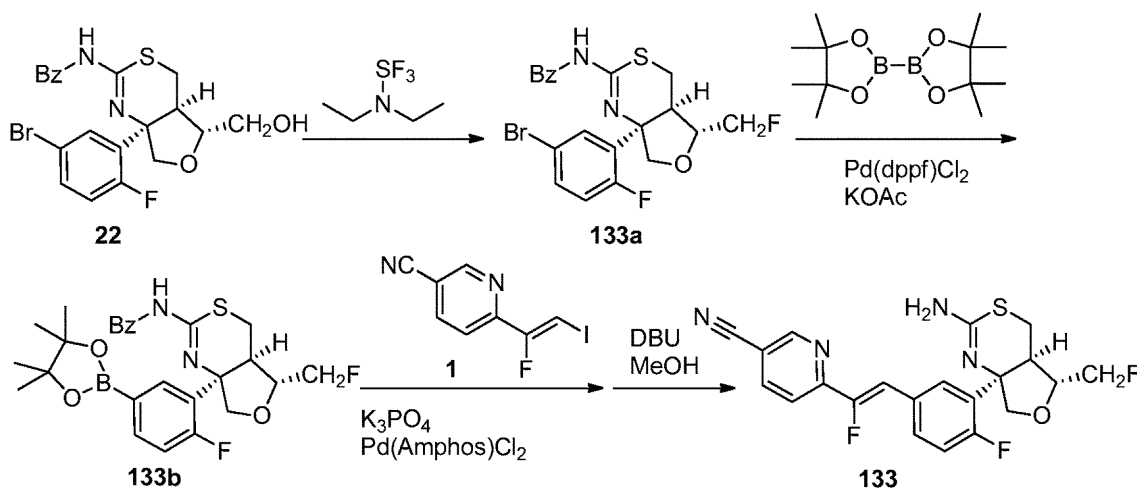
【0266】

メタノール (3 mL) 中の 132a (150 mg、0.27 mmol) および DBU (60 μL、0.40 mmol) の混合物を 70℃ で 3 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機溶液を塩水 (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0~30% EtOAc/ヘキサン) により精製して、白色固体として (4aS, 5S, 7aS)-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-フルオロピリジン-2-イル)ビニル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-アミン (実施例 132) を得た (50 mg、41%)。MS m/z = 460.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.67 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.89-7.84 (m, 1H), 7.80 (td, J=9.6, 8.7, 3.4 Hz, 2H), 7.71 (ddd, J=7.2, 4.7, 2.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, J=12.3, 8.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J=40.3 Hz, 1H), 6.33 (s, 2H), 4.66 (m, 1H), 4.40 (d, J=8.1 Hz, 1H), 3.83 (dd, J=8.5, 2.6 Hz, 1H), 3.24 (dd, J=7.9, 4.1 Hz, 1H), 3.08 (dd, J=13.8, 3.1 Hz, 1H), 2.88 (dd, J=13.8, 3.9 Hz, 1H)。¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ -76.213 (s, 3F), -110.498 (s, 1F), -122.269 (s, 1F), -126.210 (s, 1F)。

【0267】

実施例 133: 6-((Z)-2-(3-((4aR, 5R, 7aR)-2-アミノ-5-(フルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-7a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ニコチノニトリル

【化 78】



N-((4aR, 5R, 7aR)-7a-(5-ブromo-2-フルオロフェニル)-5-

(フルオロメチル) - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 2 - イル) ベンズアミド (133 a) の調製

1 mL の DCM 中の (ジエチルアミノ) トリフルオロ硫黄 (76 mg、0.47 mmol) の溶液を 2 mL の DCM 中の N - ((4 a R, 5 R, 7 a R) - 7 a - (5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 2 - イル) ベンズアミド (22) (176 mg、0.38 mmol) の溶液に -30℃ で加えた。混合物をゆっくりと室温まで温め、18 時間攪拌した。これを冷浴で冷却し、10 mL の NaHCO₃ 飽和水溶液に続いて 35 mL の DCM で処理した。混合物を 15 分間攪拌した。溶液を分離した。DCM 層を濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (30% ~ 65% EtOAc / ヘプタン) で精製して、N - ((4 a R, 5 R, 7 a R) - 7 a - (5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (フルオロメチル) - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 2 - イル) ベンズアミド (133 a) を得た (65 mg、収率 36%)。MS m/z = 467 / 469 [M+H]⁺。

【0268】

N - ((4 a R, 5 R, 7 a R) - 7 a - (2 - フルオロ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 5 - (フルオロメチル) - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 2 - イル) ベンズアミド (133 b) の調製

1, 4 - ジオキサン (3 mL) 中の 133 a (122 mg、0.26 mmol)、ビス (ピナコラト) ジボロン (86 mg、0.34 mmol)、ジクロロメタンとの [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] - ジクロロパラジウム (ii) 錯体 (9 mg、10.7 μmol)、酢酸カリウム (77 mg、0.78 mmol) の懸濁液をアルゴンで 10 分間曝気し、続いて 100℃ に 1 時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を celite のパッドに通して濾過し、フィルターケーキを (2 × 3 mL) の EtOAc ですすいだ。濾液を減圧下で濃縮して、理論収量であると想定する褐色固体として N - ((4 a R, 5 R, 7 a R) - 7 a - (2 - フルオロ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 5 - (フルオロメチル) - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 2 - イル) ベンズアミド (133 b) を得て、これをさらに精製することなく使用した。MS m/z = 515.0 [M+H]⁺。

【0269】

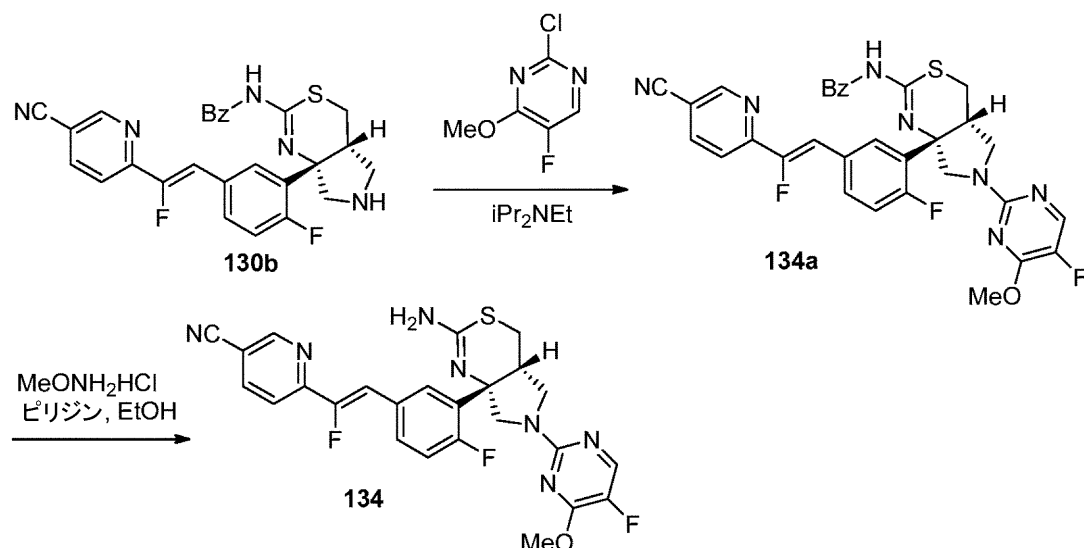
6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 a R, 5 R, 7 a R) - 2 - アミノ - 5 - (フルオロメチル) - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 7 a - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル (133) の調製

白色固体としての本化合物 (20 mg、全体的な収率 18%) を、ボロン酸エステル 133 b (133 mg、0.26 mmol) およびヨウ化ビニル 1 (68 mg、0.25 mmol) から出発して実施例 132 について記載されたものと同様の 2 工程のプロトコルを介して調製した。MS m/z = 431.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.08 (s, 1H), 8.44 (dd, J = 2.15, 8.2 Hz, 1H), 7.82 - 7.89 (m, 2H), 7.74 (m, 1H), 7.24 - 7.37 (m, 2H), 6.14 (br., 2H), 4.45 - 4.69 (m, 2H), 4.28 - 4.41 (m, 2H), 3.75 (dd, J = 2.74, 8.22 Hz, 1H), 3.01 (m, 2H), 2.80 (m, 1H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -108.74 (s, 1F), -124.33 (s, 1F), -225.47 (s, 1F)。

【0270】

実施例 134: 6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 a R, 7 a S) - 2 - アミノ - 6 - (5 - フルオロ - 4 - メトキシピリミジン - 2 - イル) - 4, 4 a, 5, 6, 7, 7 a - ヘキ

サヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-7a-イル) -4-フルオロフェニル) -1-フルオロビニル) ニコチノニトリル
【化79】



10

N-((4aR, 7aS)-7a-(5-((Z)-2-(5-シアノピリジン-2-イル)-2-フルオロビニル)-2-フルオロフェニル)-6-(5-フルオロ-4-メトキシピリミジン-2-イル)-4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-2-イル) ベンズアミド (134a) の調製

20

オフホワイトの固体としての本化合物 (97mg、収率57%) を、130b (0.13g、0.27mmol) および2-クロロ-5-フルオロ-4-メトキシピリミジン (SynQuest Laboratories, Inc., Alachua, FL, USA) (0.22g、1.36mmol) から出発して化合物130cについて記載されたものと同様の方法で調製した。MS (ESI 陽イオン) *m/z*: [M+1] = 628.1.

【0271】

30

6-((Z)-2-(3-((4aR, 7aS)-2-アミノ-6-(5-フルオロ-4-メトキシピリミジン-2-イル)-4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-7a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル) ニコチノニトリル (134) の調製

134a (97mg、0.16mmol)、O-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (129mg、1.55mmol)、ピリジン (125μL、1.55mmol) および EtOH (2mL) の混合物を70℃に1時間加熱した。混合物をEtOAcおよび水で希釈した。有機層をNH₄Cl飽和水溶液に続いて塩水で洗浄し、真空中で濃縮した。残渣を、移動相としてアセトニトリルおよび水中における0.1%のNH₄OHの5~95%の勾配を使用するHPLCにより精製して、オフホワイトの固体として6-((Z)-2-(3-((4aR, 7aS)-2-アミノ-6-(5-フルオロ-4-メトキシピリミジン-2-イル)-4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-7a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル) ニコチノニトリル (実施例134) を得た (6mg、収率7%)。MS (ESI 陽イオン) *m/z*: [M+1] = 524.0.

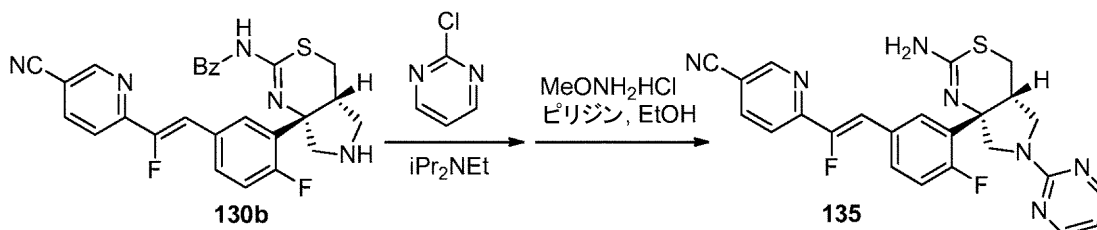
40

【0272】

実施例135: 6-((Z)-2-(3-((4aR, 7aS)-2-アミノ-6-(ピリミジン-2-イル)-4, 4a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン-7a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル) ニコチノニトリル

50

【化 8 0】

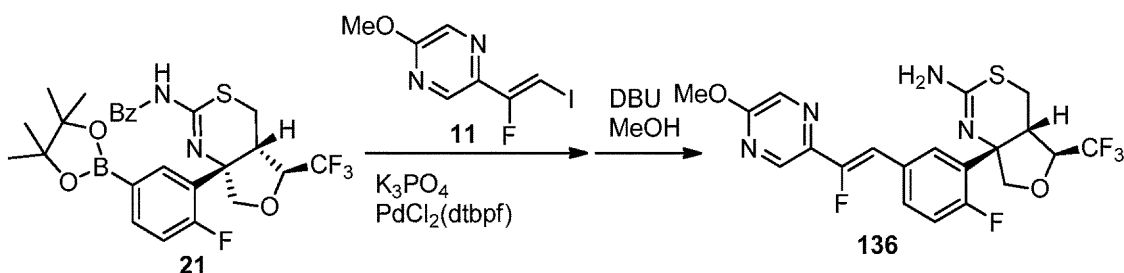


オフホワイトの固体としての本化合物（32 mg、全体的な収率27%）を、130b（0.13 g、0.26 mmol）および2-クロロピリミジン（Acros Organics）（0.15 g、1.28 mmol）から出発して実施例134について記載されたものと同様の2工程のプロトコルで調製した。MS（ESI 陽イオン） m/z ：[$M+1$]=476.0。 ^1H NMR（DMSO- d_6 ） δ ：9.07（d, $J=2.1$ Hz, 1H），8.40–8.46（m, 1H），8.34（d, $J=4.7$ Hz, 2H），7.83（d, $J=8.2$ Hz, 1H），7.71–7.78（m, 2H），7.26–7.35（m, 1H），7.28（d, $J=3.2$ Hz, 1H），6.62（t, $J=4.8$ Hz, 1H），6.18（s, 2H），4.13（d, $J=11.2$ Hz, 1H），3.68–3.81（m, 2H），3.54–3.65（m, 1H），3.01–3.12（m, 2H），2.90–2.98（m, 1H）。

【0273】

実施例136：（4aS, 5S, 7aS）-7a-（2-フルオロ-5-（（Z）-2-フルオロ-2-（5-メトキシピラジン-2-イル）ビニル）フェニル）-5-（トリフルオロメチル）-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-アミン

【化 8 1】

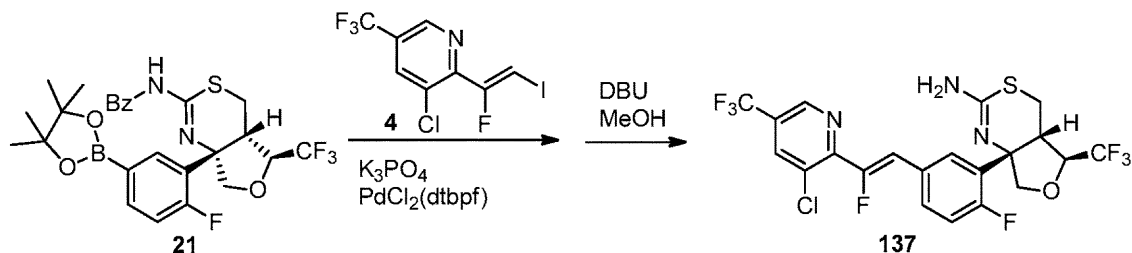


白色固体としての本化合物（45 mg、全体的な収率25%）を、ボロン酸エステル21（200 mg、0.36 mmol）およびヨウ化ビニル11（102 mg、0.36 mmol）から出発して実施例132について記載されたものと同様の2工程のプロトコルを介して調製した。MS m/z =473.2 [$M+H$] $^+$ 。 ^1H NMR（300 MHz, DMSO- d_6 ） δ 8.50（s, 1H），8.40（d, $J=1.3$ Hz, 1H），7.80（dd, $J=8.1, 2.4$ Hz, 1H），7.75–7.65（m, 1H），7.28（dd, $J=12.3, 8.5$ Hz, 1H），6.93（d, $J=40.9$ Hz, 1H），6.34（s, 2H），4.67（q, $J=7.5$ Hz, 1H），4.41（d, $J=8.0$ Hz, 1H），3.98（s, 3H），3.83（dd, $J=8.4, 2.8$ Hz, 1H），3.27–3.23（m, 1H），3.08（dd, $J=13.9, 3.2$ Hz, 1H），2.88（dd, $J=14.0, 3.9$ Hz, 1H）。 ^{19}F NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ -76.213（s, 3F），-110.700（s, 1F），-124.383（s, 1F）。

【0274】

実施例137：（4aS, 5S, 7aS）-7a-（5-（（Z）-2-（3-クロロ-

5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 2 - アミン
【化 8 2】



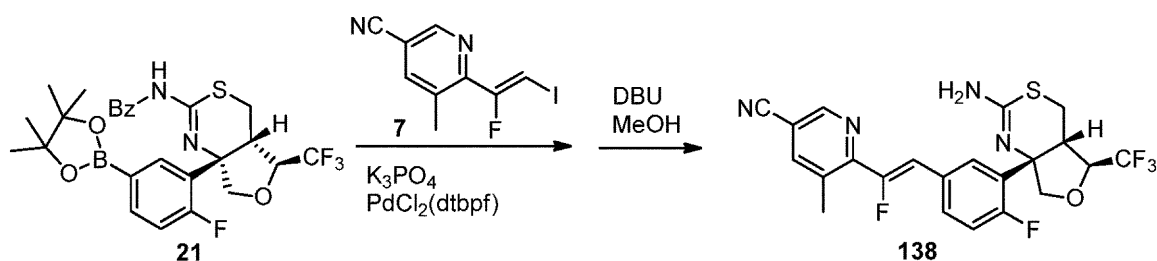
10

白色固体としての本化合物 (45 mg、全体的な収率 23%) を、ボロン酸エステル 21 (200 mg、0.36 mmol) およびヨウ化ビニル 4 (128 mg、0.36 mmol) から出発して実施例 132 について記載されたものと同様の 2 工程のプロトコルを介して調製した。MS $m/z = 544.1$ $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.03 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.86–7.81 (m, 1H), 7.74 (ddd, $J = 7.0, 4.5, 2.3$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 12.3, 8.5$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 38.3$ Hz, 1H), 6.33 (s, 2H), 4.67 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.86–3.79 (m, 1H), 3.25 (dd, $J = 7.7, 3.9$ Hz, 1H), 3.07 (dd, $J = 14.2, 3.1$ Hz, 1H), 2.88 (dd, $J = 14.0, 3.9$ Hz, 1H). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ -60.759 (s, 3F), -76.206 (s, 3F), -109.315 (s, 1F), -113.235 (s, 1F).
【0275】

20

実施例 138: 6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4a S, 5 S, 7 a S) - 2 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) - 4 a, 5, 7, 7 a - テトラヒドロ - 4 H - フロ [3, 4 - d] [1, 3] チアジン - 7 a - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) - 5 - メチルニコチノニトリル
【化 8 3】

30



40

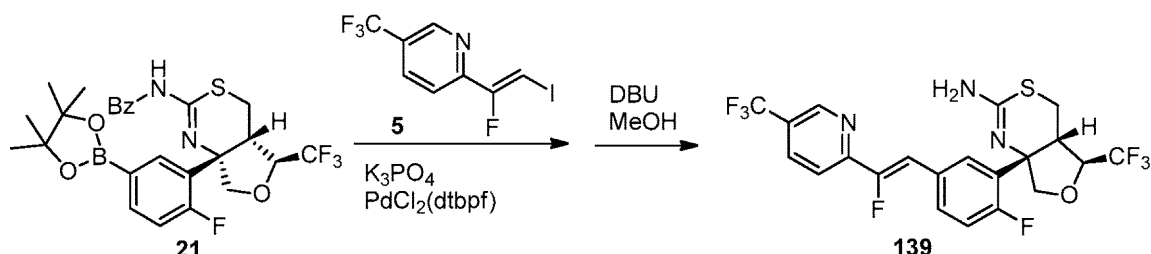
白色固体としての本化合物 (55 mg、全体的な収率 34%) を、ボロン酸エステル 21 (188 mg、0.33 mmol) およびヨウ化ビニル 7 (98 mg、0.33 mmol) から出発して実施例 132 について記載されたものと同様の 2 工程のプロトコルを介して調製した。MS $m/z = 481.2$ $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.94–8.87 (m, 1H), 8.31 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.75 (ddd, $J = 8.7, 4.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 12.3, 8.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 39.2$ Hz, 1H), 6.33 (s, 2H), 4.68 (m, 1H), 4.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 8.1, 2.8$ Hz, 1H), 3.26 (dt, $J = 7.9, 3.7$ Hz, 1H), 3.09 (dd, J

50

= 13.9, 3.2 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 13.9, 4.0 Hz, 1H), 2.54 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ -76.220 (s, 3F), -109.740 (s, 1F), -113.575 (s, 1F).

【0276】

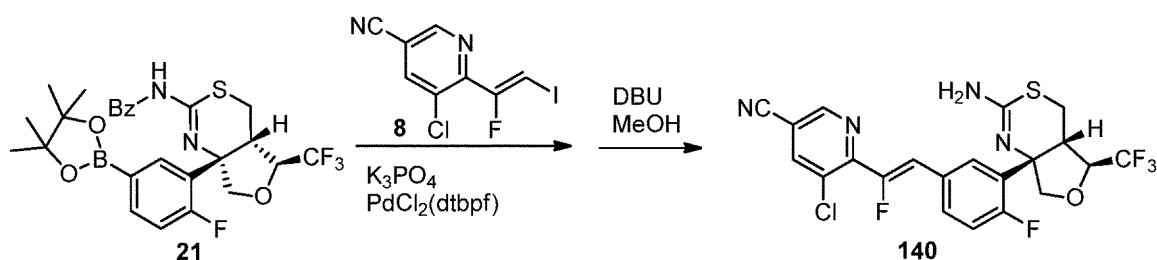
実施例139: (4aS, 5S, 7aS) - 7a - (2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ビニル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-アミン
【化84】



白色固体としての本化合物 (55 mg、全体的な収率 28%) を、ボロン酸エステル 21 (214 mg、0.39 mmol) およびヨウ化ビニル 5 (124 mg、0.39 mmol) から出発して実施例 132 について記載されたものと同様の 2 工程のプロトコルを介して調製した。MS m/z = 510.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.39–8.32 (m, 1H), 7.95–7.84 (m, 2H), 7.82–7.74 (m, 1H), 7.38–7.24 (m, 2H), 6.35 (s, 2H), 4.68 (m, 1H), 4.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 8.0, 2.7 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 7.7, 3.9 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 14.2, 3.1 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 14.0, 3.9 Hz, 1H). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ -60.825 (s, 3F), -76.217 (s, 3F), -109.449 (s, 1F), -123.777 (s, 1F).

【0277】

実施例140: 6-((Z)-2-(3-((4aS, 5S, 7aS)-2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-7a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)-5-クロロニコチノニトリル
【化85】



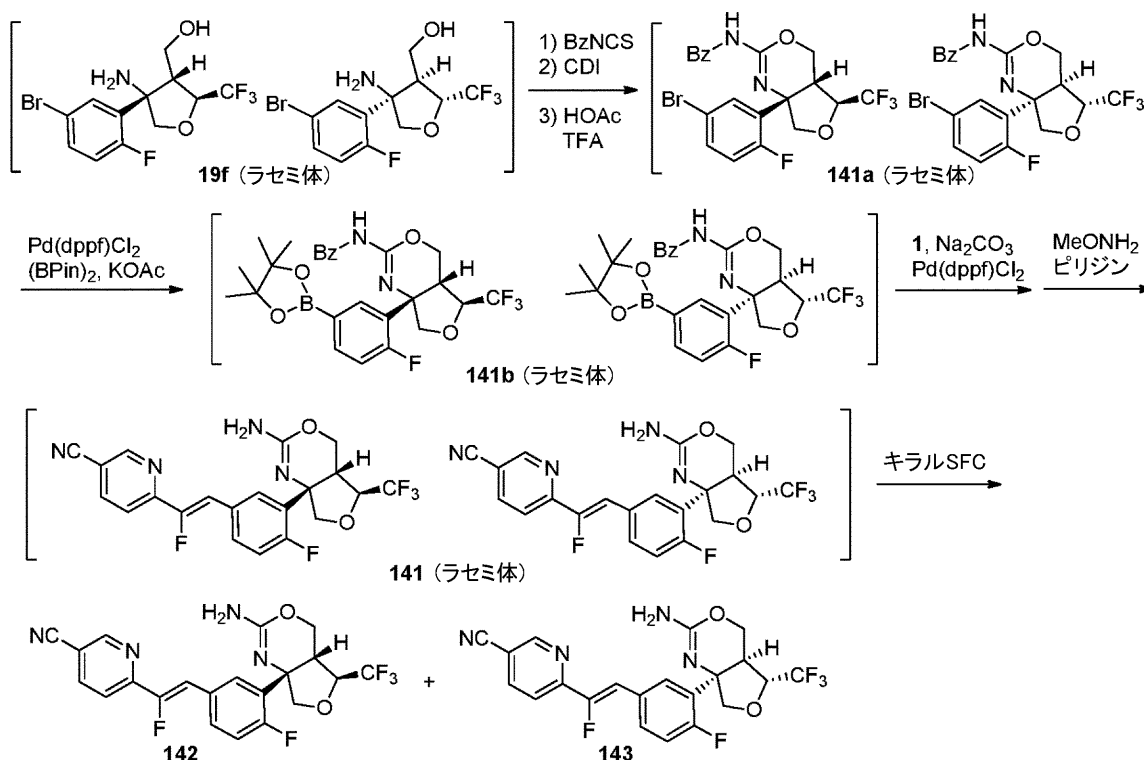
白色固体としての本化合物 (60 mg、全体的な収率 11%) を、ボロン酸エステル 21 (600 mg、1.09 mmol) およびヨウ化ビニル 8 (335 mg、1.09 mmol) から出発して実施例 132 について記載されたものと同様の 2 工程のプロトコルを介して調製した。MS m/z = 501.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.06 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 1.

8 Hz, 1H), 7.87–7.81 (m, 1H), 7.75 (q, $J=4.8, 3.2$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J=12.3, 8.5$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J=38.1, 2.7$ Hz, 1H), 6.33 (s, 2H), 4.68 (m, 1H), 4.41 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.88–3.80 (m, 1H), 3.25 (dd, $J=8.0, 4.0$ Hz, 1H), 3.09 (dd, $J=14.0, 3.2$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $J=13.9, 3.9$ Hz, 1H). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ -76.214 (s, 3F), -108.987 (s, 1F), -114.129 (s, 1F).

【0278】

実施例141: 6-((Z)-2-(3-((4aR, 5S, 7aS)-2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]オキサジン-7a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ニコチノニトリルおよび6-((Z)-2-(3-((4aS, 5R, 7aR)-2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]オキサジン-7a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ニコチノニトリル; ならびに実施例142: 6-((Z)-2-(3-((4aR, 5S, 7aS)-2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]オキサジン-7a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ニコチノニトリル; ならびに実施例143: 6-((Z)-2-(3-((4aS, 5R, 7aR)-2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]オキサジン-7a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ニコチノニトリル

【化86】



141aの調製

THF (25 mL) 中のラセミ体19f (2.46 g, 6.87 mmol) の溶液にTHF (12 mL) 中のイソチオシアン酸ベンゾイル (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) (0.92 mL, 6.88 mmol) の溶液を窒素雰囲気

下において45℃で45分間滴下して加えた。添加が完了してから、混合物をさらに10分間攪拌した。CDI (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) (1.25 g、7.71 mmol) を一度に加え、反応物をさらに90分間攪拌した。混合物を減圧下で蒸発乾固させ、粗製物をDCM (50 mL) 中で懸濁させた。これを5分間攪拌した後、粘稠な白色沈殿物が形成された。ヘプタン (30 mL) をゆっくりと加え、混合物をさらに20分間攪拌した。スラリーを焼結ガラスフリットに通して濾過し、固体をDCM/ヘプタン (1/1、10 mL) で洗浄した。固体を回収し、乾燥させて、1H-イミダゾール-1-カルボン酸 ((2S, 3R, 4S)-4-(3-ベンゾイルチオウレイド)-4-(5-ブromo-2-フルオロフェニル)-2-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-3-イル) メチルおよび1H-イミダゾール-1-カルボン酸 ((2R, 3S, 4R)-4-(3-ベンゾイルチオウレイド)-4-(5-ブromo-2-フルオロフェニル)-2-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-3-イル) メチルのラセミ混合物 (2.83 g、4.60 mmol、収率67%) を得て、これをさらに精製することなく使用した。MS m/z = 637.4/639.4 [M+Na]⁺.

【0279】

上記で得られた1H-イミダゾール-1-カルボン酸 ((2S, 3R, 4S)-および((2R, 3S, 4R)-4-(3-ベンゾイルチオウレイド)-4-(5-ブromo-2-フルオロフェニル)-2-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-3-イル) メチルのラセミ混合物 (2.40 g、3.90 mmol) を酢酸 (50 mL) 中に溶解させ、2時間加熱還流した。次に、混合物を減圧下で蒸発乾固させた。残渣をTFA (50 mL) 中で溶解させ、80℃の浴で2時間加熱した。混合物を減圧下で蒸発乾固させた。残渣をEtOAc (150 mL) 中で溶解させ、次に0.5NのNaOH水溶液 (75 mL) に続いて塩水 (50 mL) で洗浄し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (25~75% EtOAc/ヘプタン) を使用する残渣の精製により、141aを得た (0.39 g、収率21%)。MS m/z = 487.2/489.2 [M+H]⁺.

【0280】

141bの調製

1, 4-ジオキサン (3 mL) 中の141a (200 mg、0.41 mmol) の溶液をアルゴンで5分間曝気し、続いてビス (ピナコラト) ジボロン (136 mg、0.53 mmol)、ジクロロメタンとの [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] -ジクロロパラジウム (II) 錯体 (17 mg、0.02 mmol)、酢酸カリウム (121 mg、1.23 mmol) で処理し、100℃で1時間加熱した。さらなるビス (ピナコラト) ジボロン (136 mg、0.53 mmol)、ジクロロメタンとの [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] -ジクロロパラジウム (II) 錯体 (17 mg) および酢酸カリウム (121 mg) を加え、100℃でさらに2時間加熱を続けた。室温に冷却した後、反応混合物をEtOAc (20 mL) とNaHCO₃ 飽和水溶液 (10 mL) との間で分配した。有機溶液をMgSO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮し、続いてシリカゲルクロマトグラフィー (0~20% EtOAc/ヘプタン) により精製して、無色の薄膜としてボロン酸エステル141bを得た (150 mg、0.28 mmol、収率68%)。MS (ESI 陽イオン) m/z: [M+1] = 535.0

【0281】

実施例141の調製

1, 4-ジオキサン (2 mL) および水 (1 mL) 中のボロン酸エステル141b (150 mg、0.42 mmol)、ヨウ化ビニル1 (115 mg、0.42 mmol)、ジクロロメタンとの [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] -ジクロロパラジウム (II) 錯体 (Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc., St. Louis, Missouri, USA, 12 mg、0.014 mmol)、炭酸ナトリウム (89 mg、0.84 mmol) の懸濁液をアルゴンで3分間曝気し、続いて70℃に1時間加熱した。反応混合物をEtOAc (15 mL) とNaHCO₃ 飽和水溶液 (7 mL) との間で分配した。有機物を減圧下で濃縮し、続いてシリカゲル

クロマトグラフィー（0～20% EtOAc／ヘプタン）により精製して、褐色固体としてN-（（4aR, 5S, 7aS）-7a-（5-（（Z）-2-（5-シアノピリジン-2-イル）-2-フルオロビニル）-2-フルオロフェニル）-5-（トリフルオロメチル）-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]オキサジン-2-イル）ベンズアミドおよびN-（（4aS, 5R, 7aR）-7a-（5-（（Z）-2-（5-シアノピリジン-2-イル）-2-フルオロビニル）-2-フルオロフェニル）-5-（トリフルオロメチル）-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]オキサジン-2-イル）ベンズアミドのラセミ混合物を得た（75mg、収率48%）。MS（ESI 陽イオン）m/z：[M+1]=555.0.

10

【0282】

上記で得られた褐色固体（75mg、0.13mmol）にメトキシルアミン塩酸塩（40mg、0.41mmol）およびピリジン（460μL、5.41mmol）を加え、得られた混合物を70℃に45分間加熱した。反応物をEtOAc（15mL）とNaHCO₃飽和水溶液（10mL）との間で分配した。有機溶液を真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（0～80% EtOAc（0.3% AcOH）／ヘプタン（0.3% AcOH））により精製して、白色固体としてAcOH塩としての実施例141を得た（30mg、0.06mmol、収率44%）。MS（ESI 陽イオン）m/z：[M+1]=451.1. ¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 11.99（br s, 1H）, 9.07（d, J=1.17Hz, 1H）, 8.45（dd, J=1.96, 8.22Hz, 1H）, 8.10（dd, J=1.96, 7.82Hz, 1H）, 7.88（d, J=8.22Hz, 1H）, 7.73-7.80（m, 1H）, 7.26-7.40（m, 2H）, 5.85（br s, 2H）, 4.50-4.59（m, 1H）, 4.31（d, J=8.02Hz, 1H）, 3.99-4.05（m, 1H）, 3.86-3.92（m, 1H）, 3.75-3.81（m, 1H）, 3.18-3.23（m, 1H）, 1.89-1.91（s, 3H）。¹⁹F NMR（376MHz, DMSO-d₆）δ ppm -76.63（s, 3F）, -109.73（s, 1F）, -124.23（s, 1F）.

20

【0283】

実施例142および143の調製

30

AcOH塩としての実施例141（20mg）をキラルSFCにかけて2種の化合物を得た：第1の溶出液は、白色固体としての実施例142（8mg）であり、第2の溶出液は、白色固体としての実施例143（8mg）であった。分取SFC精製方法：（OD-H（250×30mm、5μm）；移動相（65：35（A：B）、A=液体CO₂、B=MeOH中の20mMアンモニア）；流速75mL／分；波長210nm；BPI（Bar）102；試料濃度10mg／mL；注入量2.0mL；実行時間5分。絶対立体化学を任意に割り当てた。

【0284】

6-（（Z）-2-（3-（（4aR, 5S, 7aS）-2-アミノ-5-（トリフルオロメチル）-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]オキサジン-7a-イル）-4-フルオロフェニル）-1-フルオロビニル）ニコチンニトリル（142）：MS（ESI 陽イオン）m/z：[M+1]=451.1. ¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 9.07（s, 1H）, 8.44（dd, J=1.96, 8.22Hz, 1H）, 8.10（dd, J=1.96, 7.63Hz, 1H）, 7.87（d, J=8.22Hz, 1H）, 7.73-7.80（m, 1H）, 7.26-7.40（m, 2H）, 5.84（s, 2H）, 4.49-4.60（m, 1H）, 4.31（d, J=8.41Hz, 1H）, 4.01（d, J=11.54Hz, 1H）, 3.89（d, J=11.35Hz, 1H）, 3.78（d, J=8.02Hz, 1H）, 3.20（d, J=7.24Hz, 1H）.

40

【0285】

50

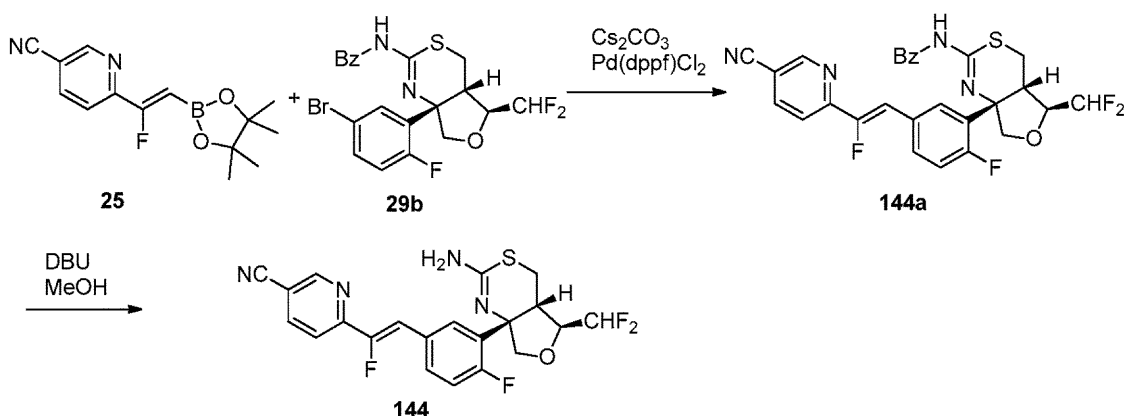
6-((Z)-2-(3-((4aS, 5R, 7aR)-2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]オキサジン-7a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ニコチノニトリル(143): MS (ESI 陽イオン) m/z: [M+1] = 451. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.44 (dd, J=1.96, 8.22 Hz, 1H), 8.10 (dd, J=1.96, 7.63 Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.22 Hz, 1H), 7.73-7.80 (m, 1H), 7.26-7.40 (m, 2H), 5.84 (s, 2H), 4.49-4.60 (m, 1H), 4.31 (d, J=8.41 Hz, 1H), 4.01 (d, J=11.54 Hz, 1H), 3.89 (d, J=11.35 Hz, 1H), 3.78 (d, J=8.02 Hz, 1H), 3.20 (d, J=7.24 Hz, 1H).

10

【0286】

実施例144: 6-((Z)-2-(3-((4aS, 5S, 7aS)-2-アミノ-5-(ジフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-7a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ニコチノニトリル

【化87】



20

N-((4aS, 5S, 7aS)-7a-(5-((Z)-2-(5-シアノピリジン-2-イル)-2-フルオロビニル)-2-フルオロフェニル)-5-(ジフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル)ベンズアミド(144a)の調製

30

1, 4-ジオキサン(9 mL)および水(3 mL)中のN-((4aS, 5S, 7aS)-7a-(5-ブromo-2-フルオロフェニル)-5-(ジフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル)ベンズアミド(29b)(0.10 g, 0.21 mmol)、ボロン酸エステル25(0.17 g, 0.62 mmol)および炭酸セシウム(0.20 g, 0.62 mmol)の混合物を窒素で2分間パージし、続いてPd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂付加物(9 mg)で処理した。混合物を80℃で5時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を水(5 mL)で希釈し、EtOAc(2×20 mL)で抽出した。有機溶液を塩水(10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(10~20% EtOAc/石油エーテル)により精製して、オフホワイトの固体として144aを得た(0.08 g, 収率70%)。MS (ESI 陽イオン) m/z: 553.1 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.84 (s, 1H), 8.11 (d, J=7.5 Hz, 2H), 8.04 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.86-7.78 (m, 1H), 7.77-7.68 (m, 2H), 7.59 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 6.03 (td, J=55.6, 3.2 Hz, 1H), 4.70-4.56 (m, 1H), 4.61-4.

40

50

5.2 (m, 1H), 4.08–4.06 (m, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.31–3.22 (m, 1H), 2.91 (dd, $J=13.8$, 3.8 Hz, 1H), 2.00–1.90 (m, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, クロロホルム- d) δ -109.09 (s, 1F), -120.96 (s, 1F), -132.12 (d, 2F).
【0287】

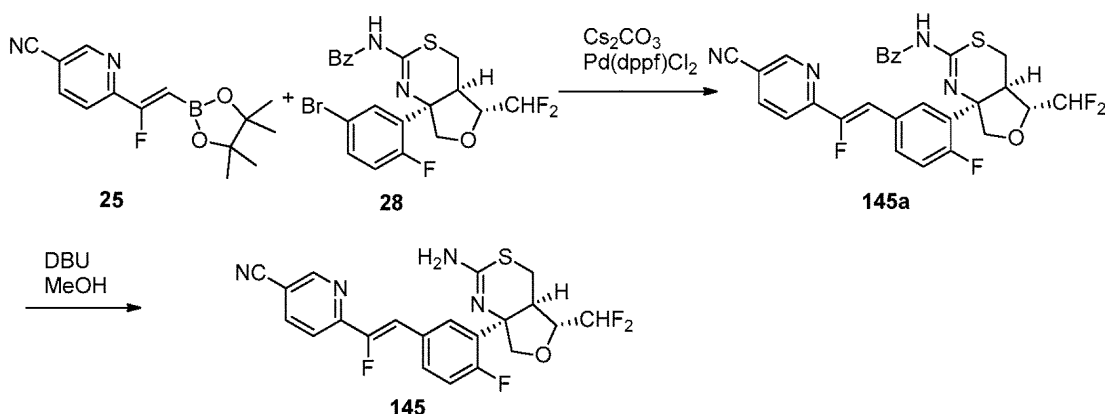
6-((Z)-2-(3-((4aS, 5S, 7aS)-2-アミノ-5-(ジフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-7a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ニコチノニトリル (144) の調製

メタノール (2 mL) 中の N-((4aS, 5S, 7aS)-7a-(5-((Z)-2-(5-シアノピリジン-2-イル)-2-フルオロビニル)-2-フルオロフェニル)-5-(ジフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル)ベンズアミド (144a) (0.08 g, 0.14 mmol) および DBU (0.07 mL, 0.44 mmol) の溶液を 70°C で 3 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機溶液を塩水 (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を逆相分取 HPLC [Phenomenex Luna C8 (2), (150×21.2 mm, 5 ミクロン); 移動相: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 中 0.1% TFA, 勾配 2%~5%; 流速: 15 mL/分; 実行時間: 30 分] により精製して、オフホワイトの固体の TFA 塩として 6-((Z)-2-(3-((4aS, 5S, 7aS)-2-アミノ-5-(ジフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-7a-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ニコチノニトリル (144) を得た (25 mg, 収率 39%)。MS (ESI 陽イオン) m/z : 449.1 ($M+1$)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.75 (s, 1H), 9.45–8.27 (m, 3H), 8.33–7.68 (m, 3H), 7.65–7.22 (m, 2H), 6.27 (td, $J=54.8$, 3.6 Hz, 1H), 5.32–3.79 (m, 4H), 3.71–3.39 (m, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -73.57 (s, 3F), -109.60 (s, 1F), -123.57 (s, 1F), -126.71 (dd, 1F), -130.19 (dd, 1F)。

【0288】

実施例 145: 6-((Z)-2-(3-((4aR, 5R, 7aR)-2-アミノ-5-(ジフルオロメチル)-4a, 5-ジヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-7a(7H)-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ニコチノニトリル

【化 88】



淡黄色固体としての N-((4aR, 5R, 7aR)-7a-(5-((Z)-2-(

5-シアノピリジン-2-イル)-2-フルオロビニル)-2-フルオロフェニル)-5-(ジフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル)ベンズアミド(145a、120mg、収率70%)を、N-((4aR, 5R, 7aR)-7a-(5-ブromo-2-フルオロフェニル)-5-(ジフルオロメチル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル)ベンズアミド(28)(150mg、0.31mmol)およびボロン酸エステル25(169mg、0.62mmol)から出発して化合物144aについて記載されたものと同様の方法で調製した。MS(ESI 陽イオン) m/z : 553.10 (M+1). ^1H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 8.84 (s, 1H), 8.12-8.02 (m, 3H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.74-7.68 (m, 2H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 6.04 (td, $J=55.6, 3.2\text{ Hz}$, 1H), 4.72-4.64 (m, 1H), 4.60-4.56 (m, 1H), 4.08-4.04 (m, 1H), 3.58-3.54 (m, 1H), 3.30-3.24 (m, 1H), 2.92 (d, $J=13.6\text{ Hz}$, 1H), 2.01-1.92 (m, 1H); ^{19}F NMR(376MHz, クロロホルム-d) δ -112.12 (s, 1F), -121.06 (s, 1F), -132.12 (d, 2F).

10

【0289】

6-((Z)-2-(3-((4aR, 5R, 7aR)-2-アミノ-5-(ジフルオロメチル)-4a, 5-ジヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-7a(7H)-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ニコチノニトリル(145)の調製

20

オフホワイトの固体のTFA塩としての6-((Z)-2-(3-((4aR, 5R, 7aR)-2-アミノ-5-(ジフルオロメチル)-4a, 5-ジヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-7a(7H)-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ニコチノニトリル(145)(12mg、収率12%)を、145a(120mg、0.22mmol)およびメタノール(5mL)中のDBU(66mg、0.43mmol)から出発して化合物144について記載されたものと同様の方法で調製した。MS(ESI 陽イオン) m/z : 449.1 (M+1). ^1H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.75 (s, 1H), 9.45-8.27 (m, 3H), 8.33-7.68 (m, 3H), 7.65-7.22 (m, 2H), 6.27 (td, $J=54.8, 3.6\text{ Hz}$, 1H), 5.32-3.79 (m, 4H), 3.71-3.39 (m, 3H). ^{19}F NMR(376MHz, DMSO-d₆) δ -73.57 (s, 3F), -110.99 (s, 1F), -125.87 (s, 1F), -127.87 (dd, 1F), -132.97 (dd, 1F).

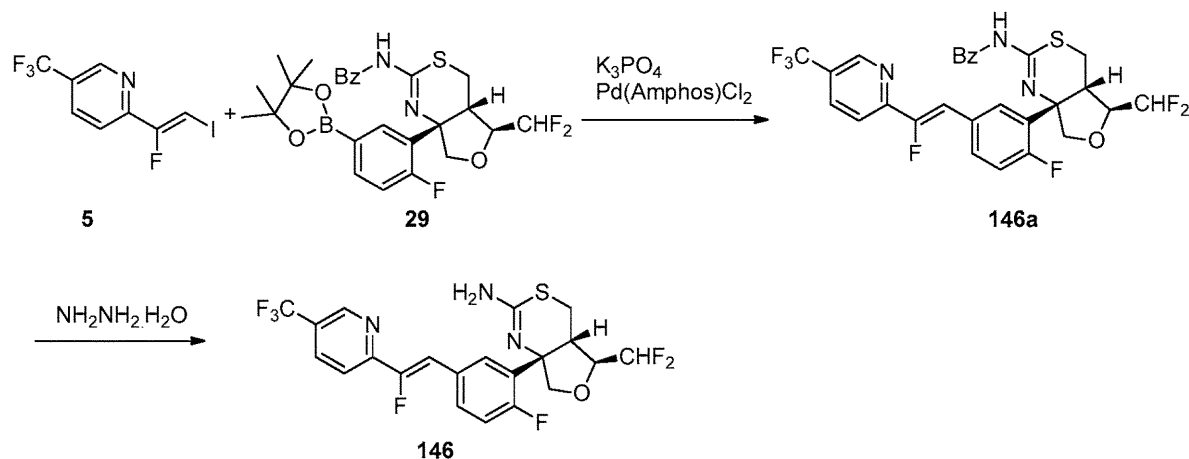
30

【0290】

実施例146: (4aS, 5S, 7aS)-5-(ジフルオロメチル)-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ビニル)フェニル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-アミン

40

【化 89】



N-((4aS, 5S, 7aS)-5-(ジフルオロメチル)-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ビニル)フェニル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル)ベンズアミド(146a)の調製

1, 4-ジオキサン(6mL)および水(2mL)中のN-((4aS, 5S, 7aS)-5-(ジフルオロメチル)-7a-(2-フルオロ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル)ベンズアミド(29)(65mg、0.12mmol)、リン酸三カリウム(52mg、0.24mmol)および(Z)-2-(1-フルオロ-2-ヨードビニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(5)(47mg、0.14mmol)の混合物を5分間脱気し、続いてPd(Amphos)Cl₂(5mg)で処理した。混合物を2分間脱気し、90℃で4時間加熱した。反応混合物を室温まで温め、水(5mL)で希釈し、EtOAc(2×20mL)で抽出した。有機溶液を塩水(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた黄色の油をシリカゲルカラム(20%~30% EtOAc/ヘキサン)で精製して、オフホワイトの固体として145aを得た(35mg、収率48%)。MS(ESI 陽イオン)m/z: 596.1(M+1)。

【0291】

(4aS, 5S, 7aS)-5-(ジフルオロメチル)-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ビニル)フェニル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-アミン(146)の調製

エタノール(2mL)中のN-((4aS, 5S, 7aR)-5-(ジフルオロメチル)-7a-(3-((Z)-2-フルオロ-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ビニル)フェニル)-4a-メチル-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2-イル)ベンズアミド(146a)(35mg、0.06mmol)およびヒドラジン水和物(10μL、0.30mmol)の溶液を周囲温度で4時間攪拌した。反応混合物を水(10mL)で希釈し、EtOAc(2×20mL)で抽出した。有機抽出物を塩水(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた黄色の油を逆相分取HPLC[Phenomenex Luna C8(2)、(150×21.2mm、5ミクロン)；移動相：CH₃CN/H₂O中0.1% TFA、勾配80%~100%；流速：15mL/分；実行時間：30分]により精製して、オフホワイトの固体のTFA塩として(4aS, 5S, 7aS)-5-(ジフルオロメチル)-7a-(2-フルオロ-5-((Z)-2-フルオロ-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ビニル)フェニル)-4a, 5, 7, 7a-テトラヒドロ-4H-フロ[3, 4-d][1, 3]チアジン-2

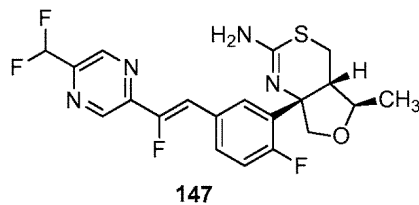
ーアミン (146) を得た (12 mg、収率 42%)。MS (ESI 陽イオン) m/z : 492.1 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.92 (s, 1H), 8.26–8.14 (m, 1H), 7.92–7.67 (m, 3H), 7.26–7.15 (m, 1H), 6.10 (dd, $J=55.7, 4.0$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.46 (qd, $J=8.9, 4.5$ Hz, 1H), 3.87 (dd, $J=8.3, 2.6$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J=8.1, 3.9$ Hz, 1H), 3.19–3.08 (m, 2H), 2.94 (dd, $J=13.5, 4.1$ Hz, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, メタノール- d_4) δ -63.94 (s, 3F), -111.06 (s, 1F), -125.82 (s, 2F), -126.91 (d, 2F), -132.10 (d, 2F).

10

【0292】

実施例 147: (4a S, 5 R, 7a S) - 7a - (5 - ((Z) - 2 - (5 - (ジフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 4a, 5, 7, 7a - テトラヒドロ - 4H - フロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン - 2 - アミン

【化 90】



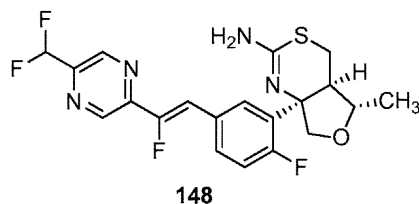
20

(4a S, 5 R, 7a S) - 7a - (5 - ((Z) - 2 - (5 - (ジフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 4a, 5, 7, 7a - テトラヒドロ - 4H - フロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン - 2 - アミン (146) を、本明細書で開示される方法または当業者に知られる方法によって合成した。

【0293】

実施例 148: (4a R, 5 S, 7a R) - 7a - (5 - ((Z) - 2 - (5 - (ジフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 4a, 5, 7, 7a - テトラヒドロ - 4H - フロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン - 2 - アミン

【化 91】



40

(4a R, 5 S, 7a R) - 7a - (5 - ((Z) - 2 - (5 - (ジフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 4a, 5, 7, 7a - テトラヒドロ - 4H - フロ [3, 4-d] [1, 3] チアジン - 2 - アミン (147) を、本明細書で開示される方法または当業者に知られる方法によって合成した。

【0294】

生物学的評価

本節では、本明細書で提供される具体例の生物学的評価が提供される。特に、表 2 は、生物活性のデータを含有する。表 2 に提示されるデータは、BACE1 酵素アッセイ、B

50

A C E 1 細胞アッセイ、B A C E 2 酵素アッセイおよびC a t D アッセイにおいて得られる具体例についてのI C ₅₀ (μM) を提供する。

【 0 2 9 5 】

【表 2】

表 2

実施例 番号	BACE1 酵素 IC ₅₀ (μM)	BACE1 細胞 IC ₅₀ (μM)	BACE2 酵素 IC ₅₀ (μM)	Cat D 酵素 IC ₅₀ (μM)
100	0.84667	1.245	0.495	544.3
101	0.0018417	0.00194	0.001033	49.1
102	0.00024133	0.00068175	0.00308	117.5
103	0.00186	0.005445	0.02715	246
104	0.804	2.26	7.48	654.4
105	0.0644	0.129	0.0569	181
106	0.5025	0.9845	6.39	815
107	0.011685	0.041	0.279	> 400.0
108	0.00271	0.016	0.034	14.8
109	0.0001495	0.0003115	0.00549	7.6
110	0.001565	0.004105	0.0855	4.5
111	0.00032	0.000807	0.00518	19.6
112	0.108	0.02005	0.136	1.32
113	0.0226	0.00935	0.0381	26.6
114	0.00896	0.00257	0.0306	38.7
115	0.0010065	0.000542	0.0153	18.9
116	0.00253	0.00188	0.052	28.6
117	0.0002865	0.00038	0.00279	13.2
118	0.0074525	0.019775	0.39433	125
119	0.009445	0.0265	0.51	105
120	0.0001865	0.0007605	0.034	6.3
121	0.00159	0.006795	0.258	47.9
122	0.00236	0.0086	0.353	87.9
123	0.004495	0.00478	0.214	36.5
124	0.002615	0.00269	0.0922	23.8
125	2.54	1.385	18	30.6
126	0.020067	0.0057417	0.33383	292.4
127	0.1029	0.0243	2.9	160
128	0.015333	0.0036367	0.34133	417.9
129	0.1075	0.0151	2.215	> 44.4
130	0.000405	0.000906	0.00178	25.8

【 0 2 9 6 】

10

20

30

40

50

【表 3】

131	0.003835	0.01145	0.427	> 400.0
132	0.4265	0.112	0.427	> 400.0
133	1.215	1.995	28	139
134	0.0014	0.0009	0.0043	59.3
135	0.0043	0.0018	0.0223	106
136	0.622	2.03	6.63	> 400.0
137	0.015	0.2	0.605	382
138	0.0272	0.116	1.14	> 400.0
139	0.0158	0.117	1.5	> 400.0
140	0.0087	0.0482	0.22	333
141	0.08625	0.1605	9.725	237
142	0.03715	0.05885	3.54	> 400.0
143	9.01	53.5	139.5	95.6
144	0.0216	0.01805	0.74133	> 400.0
145	0.04845	0.041	1.4	> 400.0

10

【0297】

表2において提示される結果は、下記のインビトロアッセイにより生成された。これらのアッセイを使用して、本明細書で記載される化合物のいずれかを試験して、BACE活性を調節し、かつAβ前駆体タンパク質の切断を制御して、それによりAβタンパク質の産生を減少させるか、または阻害する化合物の能力を評価しかつ特徴付け得る。

20

【0298】

インビトロでの酵素的BACE1およびBACE2のFRET（蛍光共鳴エネルギー移動）アッセイ

C末端に6-Hisタグを有するヒト組換え体BACE1およびBACE2の両方に関するcDNAを一過性タンパク質発現ベクターにクローン化し、続いて哺乳動物細胞株にトランスフェクトした。これらの組換え体タンパク質を、Ni-NTA親和性クロマトグラフィー（Qiagen）を用いてさらに精製した。これらの選別で使用するアッセイ緩衝液は、0.05M酢酸塩、pH4.5、最終濃度8%のDMSO、100μMゲナポール（その臨界ミセル濃度未満の非イオン性界面活性剤である）であった。通常、段階希釈に従う約1μLのDMSO中において試験化合物と1時間プレインキュベートされたβ-セクレターゼ酵素（BACE1に関して0.02nM、BACE2に関して0.64nM）をそれに加えた。FRET基質（50nM）の添加によりアッセイを効率的に開始し、その複合物を1時間インキュベートした。pHを中性に上げるトリス緩衝液の添加によりFRETアッセイを終了させ、蛍光を測定した。FRET基質は、BACE切断部位の反対側に市販のフルオロフォアおよびクエンチャーを有するペプチドであった。このアッセイに用いられる特定のFRET基質は、Amgenの社内で作製された。市販のFRET基質、例えばThermoFisher Scientificによって販売されるBACE1 FRETアッセイキット（カタログ番号P2985）と共に提供されるFRET基質を当業者の技量の範囲内で適切に変更して本アッセイに使用し得る。FRET基質のタンパク質切断により、蛍光の消光を解除した（励起488nmおよび発光590nm）。

30

40

【0299】

実施例の各々についてのインビトロでのBACE FRET酵素データが表2に提供される。

【0300】

インビトロのBACE1細胞ベースアッセイ

細胞ベースアッセイにより、試験化合物で処理されたアミロイド前駆体タンパク質を発

50

現する細胞の馴化培地におけるA β 40の阻害または減少を測定する。アミロイド前駆体タンパク質（APP）を安定に発現する細胞を45K細胞／ウェルの密度で384ウェルプレート（Corning／BioCoat 354663）に蒔いた。次に、試験化合物を、開始濃度が62.5 μ Mである22段階の用量反応濃度で細胞に加えた。化合物をDMSO中の原液から希釈し、細胞に対する試験化合物の最終DMSO濃度は、0.625%であった。10%FBSを加えたDMEM中において、37℃および5%CO₂で細胞を一晩培養した。試験化合物との24時間のインキュベーション後、馴化培地を回収し、HTRF（ホモジニアス時間分解蛍光法）を用いてA β 40レベルを測定した。化合物のIC₅₀を、試験化合物の濃度の関数として対照のパーセントまたはA β 40の阻害パーセントから算出した。

10

【0301】

A β 40を検出するHTRFを384ウェルプレート（Costar 3658）において実施した。細胞上清からA β 40を検出するために使用された抗体ペアは、ConfAb40抗体（Amgen内製）およびビオチン化6E10（BIOLEGEND）であった。ConfAb40に代えて、市販の抗体であるAbcam、Cambridge、MA 02139-1517からの抗 β アミロイド1-40抗体[BDI350]（製品コード：ab20068）を本アッセイで使用し得る。濃度は、HTRF緩衝液（1Mヘプス pH7.5、1M NaCl、1%BSA、0.5%Tween 20）中において、0.35 μ g/mLのConfAb40抗体および1.33 μ g/mLの6E10ビオチン化抗体ならびに4.5 μ g/mLのストレプトアビジンアロフィコシアニンコンジュゲート（ThermoFisher Scientific）であった。

20

【0302】

馴化培地を上記抗体およびストレプトアビジンアロフィコシアニンコンジュゲートと23℃で30～60分間インキュベートした。最終的な読み取りは、PerkinElmerのEnvisionで実施した。

【0303】

実施例の各々についてのインビトロでのBACEの細胞ベースのデータが表2に提供される。

【0304】

インビトロでの酵素的カテプシンD（CatD）FRETアッセイ

30

組換え体CatDは、CHO細胞で発現された。CatDのためのアッセイ緩衝液は、0.05Mのクエン酸塩pH3.5、最終濃度10%DMSO、5mMのCHAPSであった。通常、段階希釈に従う約1 μ LのDMSO中において阻害剤と1時間プレインキュベートされたCatD酵素（9nM）をそれに加える。様々なFRET基質（CatDに関して20nM）の添加によりアッセイを効率的に開始し、その複合物を1時間インキュベートした。pHを中性に上げるトリス緩衝液の添加によりFRETアッセイを終了させ、蛍光を測定した。FRET基質は、CatD切断部位の反対側に市販のフルオロフォアおよびクエンチャーを有するペプチドであった。CatD基質のペプチド配列は、Gulnik et al., FEBS Lett. 413 (2): 379-384 (1997)の表1の配列番号1に基づいた。FRET基質のタンパク質切断により、蛍光の消光を解除した（CatD励起500nmおよび発光580nm）。

40

【0305】

あるいは、CatDアッセイは、Yasuda et al., J. Biochem. 125 (6): 1137-1143 (1999)に記載される手順に従って実施し得る。加えて、CatDおよびカテプシンEアッセイは、国際特許出願国際公開第2011069934号パンフレットに記載されている。

【0306】

実施例の各々についてのインビトロでのCatD FRETアッセイデータは、表2に提供され、上記の1つ目の手順で実施された。高マイクロモル濃度のCatDのデータ（CatDに対して非常に低活性または不活性）によって示されるとおり、本明細書で開示

50

される化合物は、C a t Dの活性を阻害する能力がほとんど乃至全くないという予期しない特性を有する。したがって、この驚くべき選択性プロファイルにより、本明細書で提供される化合物は、網膜萎縮症ならびに眼および網膜色素上皮の異常発生の任意のリスクがC a t Dの正常な機能および活性に関連するため、そのリスクを最小化、低減化または完全に排除すると考えられる。

【0307】

β-セクレターゼのインビボでの阻害

マウス、ラット、イヌおよびサルを含むいくつかの動物モデルを使用して、試験化合物投与後にインビボでのβ-セクレターゼ活性の阻害を検査し得る。本手順を使用して、本明細書で提供される化合物は、脳内だけでなく脳脊髄液（C S F）中におけるA βペプチドの形成および／または沈着を低減することが示され得る。本実験で使用される動物は、野生型動物、トランスジェニック動物または遺伝子ノックアウト動物であり得る。例えば、H s i a o e t a l. , S c i e n c e 274:99-102 (1996)において記載されるとおりに作製および実施されるT g 2576マウスモデルおよび他の非トランスジェニック動物または遺伝子ノックアウト動物は、試験化合物の存在下におけるA βペプチド産生のインビボ阻害を分析するのに有用である。

【0308】

一般に、2ヶ月齢～18ヶ月齢のT g 2576マウス、遺伝子ノックアウトマウスまたは非トランスジェニック動物に対し、シクロデキストラン、リン酸緩衝液、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたは他の好適なビヒクルなどのビヒクル中に製剤化された試験化合物を投与する。化合物の投与から1時間～24時間後に動物を殺処理し、脳ならびに脳脊髄液（C S F）および血漿をA βレベルおよび試験化合物の濃度の分析のために取り出す（D o v e y e t a l. , J. N e u r o c h e m. , 76 (1):173-181 (2001)）。0時点より、標準的な従来の製剤、例えば2%ヒドロキシプロピルメチルセルロース、1%T w e e n 80中の最大で100mg / kgの阻害性試験化合物を強制経口投与または静脈内注射などの他の送達手段によって動物に投与する。別の群の動物は、試験化合物を含有しない2%ヒドロキシプロピルメチルセルロース、1%T w e e n 80のみを受容し、ビヒクル対照群としての役割を果たす。試験期間の最後に動物を殺処理し、脳組織、血漿または脳脊髄液を回収する。脳を10倍体積の50mMのN a C l中0.2%のジエチルアミン（D E A）（w / v）（B e s t e t a l. , J. P h a r m a c o l. E x p. T h e r. 313 (2):902-908 (2005)）または10倍体積のトリス-緩衝生理食塩水（約7.6のpH）中の0.5%T r i t o n X-100のいずれかにおいてホモジナイズする。ホモジネートを355,000g、4℃で30分間遠心分離する。次に、C S Fまたは脳上清をE C L（電気化学発光）技術に基づく特異的サンドイッチE L I S AアッセイによりA βの存在について分析する。例えば、ラットA β40は、捕捉抗体としてのビオチン化-4G8（S i g n e t）および検出抗体としてのF a b 40（A β40のC末端に特異的な内製の抗体）を使用して測定される。例えば、200gの雄スプラグドーリーラットへの2%ヒドロキシプロピルメチルセルロース、1%T w e e n 80（pH2.2）中の30mg / kgの経口用量の試験化合物の投与から4時間後、A βペプチドレベルは、ビヒクル処理、すなわち対照マウスで測定されたレベルと比較する場合、脳脊髄液および脳においてそれぞれX%およびY%の減少と測定される。あるいは、M e s o S c a l e D i a g n o s t i c s（M S D）、R o c k v i l l e, M a r y l a n d 20850-3173から市販されているV-P L E X a b e t a 40ペプチド（4G8）キット（カタログ番号K150S J E-1）と共に販売される抗体を本アッセイに使用し得る。

【0309】

本手順を使用して、本明細書で提供される化合物は、4時間後に3mpk、10mpkまたは30mpk（mpk=動物のkg体重当たりのmg化合物）の投与濃度のいずれかでマウスまたはラットの脳脊髄液（C S F）ならびに脳におけるA βペプチドの形成および／または沈着を低減することが示され得る。

【0310】

表3に提示される結果は、上記のインビボでのプロトコルにおいて本明細書で記載される特定の化合物を使用して得られた。

【0311】

【表4】

表3

実施例 番号	10 mpk でのラット CSF に おける% A β の減少	10 mpk でのラット脳に おける% A β の減少
118	43	43
126	83	80
128	79	77

10

【0312】

使用方法

アミロイドカスケード仮説によれば、アミロイド β (A β) ペプチドの脳沈着は、アルツハイマー病 (AD) の病因にとって重大な意味を有する。A β ペプチドの生成は、 β -セクレターゼ (BACE1) がアミロイド前駆体タンパク質を切断するときに開始される。De Meyerらは、対象の脳脊髄液 (CSF) におけるA β ペプチドの蓄積が最初は軽度の認知機能障害として明らかになり、最終的にADにつながる症状の進行における推定上の役割を再確認している。Arch Neurol. 67 (8) : 949-956 (2010)。 β -セクレターゼ (BACE) および γ -セクレターゼを含む、例えばアスパルチルプロテアーゼ酵素によるタンパク質切断によってアミロイド前駆体タンパク質 (APP) から生成されるA β ペプチドは、ADの病因において原因となる役割を果たしている可能性がある (Tanzi et al., Cell 120 (4) : 545-555 (2005); Walsh et al., Neuron 44 (1) : 181-193 (2004))。A β の毒性の詳細な機構は、不明であるが、A β のオリゴマー形態がシナプス構造およびシナプス機能を変えることによって認知の低下に寄与している可能性がある (Palop et al., Nat. Neurosci. 13 (7) : 812-818 (2010); Selkoe, Behav. Brain Res. 192 (1) : 106-113 (2008); Shankar et al., Nat. Med. 14 (8) : 837-842 (2008))。変異体APPを過剰発現し、かつ高レベルのA β を生成するトランスジェニックマウスモデルは、アミロイドプラークの沈着、シナプス欠損、学習および記憶障害ならびに他の行動異常を示す (Games et al., Nature 373 : 523-527 (1995); Goetz et al., Mol. Psychiatry 9 (7) : 664-683 (2004); Hsiao et al., Proc. Natl. Academy of Science USA (96) : 3228-3233, 1999; Hsiao et al., Science (274) : 99-102, 1996, citing Harris et al., Neuron (68) : 428-441, 2010)。

20

30

40

【0313】

長年にわたり、BACE1は、ADを予防または治療するための薬剤を設計するための主要な標的であった。Vassar et al., Lancet Neurol. 13 : 319-329 (2014)。いくつかの製薬企業は、現在、ヒト臨床試験においてBACE1阻害剤を追求している。同文献の要約書。

【0314】

例えば、BACE1の小分子阻害剤であるMK-8931は、第I相臨床試験に入った最初の分子であった。Yan, Transl. Neurodegener. 5 (13) : 1-11 (2016) 4頁。MK-8931は、直ちに顕著な副作用がなく優れた安全性

50

プロファイルを有することが示された。同文献。Merckは、MK-8931が持続的かつ用量依存的にCSFのA β ペプチド濃度を有意に低減したことを示すことにより、MK-8931が脳に入り、 β -セクレターゼを遮断することを示すことができた。Vassar et al., Lancet Neurol. 13:319-329 (2014) 323頁。MK-8931は、現在、健忘性の軽度の認知機能障害（前駆AD）を有するAD患者の治療のための化合物の効力および安全性を評価するために第II/III相臨床試験において評価されている。Yan, Transl. Neurodegener. 5 (13):1-11 (2016) 4頁。

【0315】

さらに、Eisaiによって同定されたBACE阻害剤であるE2609は、非ヒト霊長類のCSFおよび血漿中のA β ペプチドレベルにおいて有意な低減を示した。Yan, Transl. Neurodegener. 5 (13):1-11 (2016) 7頁。E2609は、第I相臨床試験において、最大200mgの用量を繰り返した後に臨床上有意な安全性への懸念を示さなかった。同文献。14日の投与後、CSF中のA β ペプチドレベルの低減は、ベースラインと比較して統計的に有意であった（46.2%（25mg）、61.9%（50mg）、73.8%（100mg）、79.9%（200mg））。同文献。2014年11月、Eisaiは、ADまたは前駆ADに起因する軽度の認知機能障害（MCI）および陽性のアミロイドPETスキャンを有する患者における第I相用量設定試験をBiogenと共同で実施することを表明した。

【0316】

加えて、企業は、無症候性の患者を標的とする療法も開発している。日本の塩野義製薬株式会社によって最初に開発され、後にJanssenと共同で開発されたJNJ-54861911は、血液脳関門を通過し、かつA β ペプチドの濃度を用量依存的に低減する能力を実証した。Yan, Transl. Neurodegener. 5 (13):1-11 (2016) 5-7頁。例えば、1日1回の95mgの経口用量により、CSFにおいて最大95%のA β ペプチドの減少を達成した。同文献。2015年10月、Janssenおよび塩野義製薬は、アルツハイマー型認知症を発症するリスクのある無症候性の対象を標的とする第II/III相試験に着手した。同文献。

【0317】

同様に、AmgenおよびNovartisは、2015年末にNovartisのBACE阻害剤CNP520を共同開発するための提携を発表した。Yan, Transl. Neurodegener. 5 (13):1-11 (2016) 8頁。2015年11月に始まったこの研究は、とりわけ、CNP520が「参加者の年齢および遺伝子型に基づいて臨床症状を発症するリスクのある参加者のアルツハイマー病（AD）と関連する臨床症状の発症および進行を遅延させることができる」ことを示すことを目指している。https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02565511（最終アクセス日2016年10月23日）。

【0318】

本明細書で開示される化合物は、本明細書で開示される具体例に関する表2において示されるとおりに β -セクレターゼ酵素の活性を調節し、かつ特異的に阻害して、それによりA β ペプチドの生成を低減することが示された。したがって、本明細書で提供される化合物は、例えば、ADを含むが、これに限定されない β -セクレターゼ関連疾患の予防または治療に有用である。本明細書で提供される化合物は、 β -セクレターゼ酵素の活性を調節し、それにより脳脊髄液および脳の両方におけるA β ペプチドの生成を制御し、かつA β ペプチドの形成および沈着を低減して、脳におけるA β プラークの減少をもたらす能力を有する。

【0319】

より具体的には、本明細書で開示される化合物のための以下の使用が提供される。

【0320】

対象の脳脊髄液における β アミロイドペプチドレベルを低減するための、本明細書で開

10

20

30

40

50

示される化合物が提供される。

【0321】

対象におけるAD、認知機能障害またはこれらの組み合わせを治療するための、本明細書で開示される化合物が提供される。一実施形態において、本明細書で提供される化合物は、軽度、中等度および重度のADを含むが、これらに限定されない、ADの様々な段階および程度を治療するのに有用である。別の実施形態において、本明細書で提供される化合物は、発症前AD、ADに起因する軽度の認知機能障害(MCI)およびADに起因する認知症を治療するのに有用である。さらに別の実施形態において、本明細書で提供される化合物は、前駆対象を治療するために使用され得る。

【0322】

対象における軽度の認知機能障害、ダウン症候群、オランダ型のアミロイド症を伴う遺伝性脳出血、脳アミロイド血管症、変性性認知症、パーキンソン病に関連する認知症、核上性麻痺に関連する認知症、大脳皮質基底核変性症に関連する認知症、びまん性レビー小体型ADまたはこれらの組み合わせから選択される神経障害を治療するための、本明細書で開示される化合物が提供される。

【0323】

対象の脳におけるプラークの形成を低減するための、本明細書で開示される化合物が提供される。

【0324】

前述したとおり、ある種の実施形態では、本明細書で記載される化合物は、その全ての立体異性体、互変異性体、同位体標識形態、または前述のもののいずれかの薬学的に許容される塩、または前述のもののいずれかの溶媒和物、または前述のもののいずれかの非結晶形態および結晶形態(多形)を含むものと理解されるべきである。したがって、本開示において提供される方法および使用の範囲は、全てのこのような形態を用いる方法および使用も包含するものと理解されるべきである。

【0325】

ヒトの治療に有用である他に、本明細書で提供される化合物は、哺乳類、齧歯類などを含むコンパニオンアニマル、エキゾチックアニマルおよび家畜の獣医学的治療に有用であり得る。例えば、ウマ、イヌおよびネコを含む動物を本明細書で提供される化合物で治療し得る。

【0326】

用量、処方および投与経路

投与される化合物の量ならびに本明細書で開示される化合物および／または組成物による神経障害およびβ-セクレターゼ介在性疾患の治療のための投与計画は、対象の年齢、体重、性別および医学的状態、疾患の種類、疾患の重症度、投与の経路および頻度ならびに使用される特定の化合物を含む様々な要因に依存する。約0.01~500mg/kg、またはいくつかの実施形態では約0.01~約50mg/kg、およびさらに他の実施形態では約0.01~約30mg/kg体重の1日用量が適切であり得る。さらに他の実施形態では、約0.1~約10mg/kg体重の1日用量が適切である場合があり、かつ本明細書で開示される全ての使用に有用であるはずである。1日用量は、1日当たり1~4回の投与など1日に複数回投与され得る。

【0327】

開示される使用において、本明細書で開示される化合物を単独で投与することも可能であろうが、投与される化合物は、通常、医薬組成物中の活性成分として存在することになる。したがって、別の実施形態において、本明細書では、本明細書で開示される化合物を希釈剤、担体、アジュバントなどの薬学的に許容される賦形剤および必要に応じて他の活性成分と併せて含む医薬組成物が提供される。一実施形態では、医薬組成物は、治療有効量の本明細書で開示される化合物を含み得る。

【0328】

本明細書で開示される化合物は、任意の好適な投与経路により、そのような経路に適合

10

20

30

40

50

した医薬組成物の形態および目的の治療に有効な用量で投与され得る。本明細書の化合物および組成物は、担体、アジュバントおよびビヒクルなどの通常の薬学的に許容される賦形剤を含有する投与単位製剤で、例えば経口的に、粘膜的に、局所的に、直腸的に、例えば吸入スプレーによって肺的に、または血管内、静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、胸骨内および点滴技術によって非経口的に投与され得る。

【0329】

経口投与のために、医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル、懸濁液または液体の形態であり得る。医薬組成物は、通常、特定量の活性成分を含有する投与単位の形態で作製される。このような投与単位の例は、錠剤またはカプセルである。例えば、これらは、約1～2000mg、約1～500mgおよび約5～150mgの活性分量を含有し得る。

【0330】

治療目的のため、本明細書で提供される化合物は、通常、1つ以上の希釈剤または指定の投与経路に適切な他の「賦形剤」と組み合わせられる。

【0331】

1用量基準で経口投与される場合、本明細書で提供される化合物をラクトース、スクロース、デンプン粉末、アルカン酸のセルロースエステル、セルロースアルキルエステル、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸および硫酸のナトリウム塩およびカルシウム塩、ゼラチン、アカシアゴム、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドンならびに／またはポリビニルアルコールと混合して最終製剤を形成し得る。例えば、活性化合物および賦形剤は、簡便な投与のための既知の許容される方法により、打錠またはカプセル化され得る。好適な製剤の例には、丸剤、錠剤、軟質および硬質シェルゲルカプセル、トローチ、経口的に溶解可能な形態ならびにそれらの遅延放出製剤もしくは徐放製剤などがあるが、これらに限定されるものではない。特に、カプセルまたは錠剤製剤は、活性化合物と共に分散剤としてヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの1つ以上の徐放剤を含み得る。

【0332】

非経口投与用の製剤は、水系もしくは非水系等張性無菌注射溶液または懸濁液の形態であり得る。これらの溶液および懸濁液は、経口投与用の製剤での使用に関して言及される担体もしくは希釈剤の1つ以上を用いるか、または他の好適な分散剤もしくは湿潤剤および懸濁剤を用いることにより、無菌の粉末または顆粒から調製され得る。本化合物は、水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、トウモロコシ油、綿実油、落花生油、ごま油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウム、トラガカントゴムおよび／または各種緩衝液中で溶解され得る。他の賦形剤および投与方法は、製薬業界で十分かつ広く知られている。活性成分は、生理食塩水、デキストロースまたは水などの好適な賦形剤と共に、プロピレングリコールなどの共溶媒または例えばTween 80などの乳化剤の1つ以上を任意選択的に含む組成物として注射によっても投与され得る。このような製剤は、シクロデキストリン（例えば、Captisol）などの化合物も含み得る。

【0333】

無菌注射製剤は、無毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒、例えば1，3-ブタンジオール中の溶液としての無菌注射溶液または懸濁液でもあり得る。使用され得る許容されるビヒクルおよび溶媒の中には、水、リンゲル液および等張塩化ナトリウム溶液がある。加えて、溶媒または懸濁媒体として無菌の固定油が通常使用される。この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意のブランドの固定油が使用され得る。加えて、オレイン酸などの脂肪酸が注射剤の調製に使用される。

【0334】

活性成分は、生理食塩水、デキストロースまたは水などの好適な担体との組成物として注射によっても投与され得る。1日の非経口の投与計画は、約0.1～約30mg／総体重kgとなり、いくつかの実施形態では約0.1～約10mg／kgであり得る。

【0335】

経肺投与のために、医薬組成物は、エアロゾルの形態においてまたは乾燥粉末エアロゾ

10

20

30

40

50

ルを含む吸入器で投与され得る。

【0336】

医薬組成物は、滅菌などの従来の製薬操作にかけられ得、かつ／または保存剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、緩衝剤などの従来の賦形剤を含有し得る。錠剤および丸剤は、腸溶性コーティングを用いてさらに調製することができる。このような組成物は、湿潤剤、甘味剤、香味剤および芳香剤などの賦形剤も含み得る。したがって、本開示のさらに別の実施形態では、ある量の式Ⅰによる化合物を薬学的に許容される希釈剤と組み合わせて薬剤を製造する工程を含む、薬剤の製造方法が提供される。

【0337】

さらに別の実施形態において、本明細書では、ある量の本明細書で提供される化合物を薬学的に許容される賦形剤と組み合わせて薬剤を製造する工程を含む、A Dの治療のための薬剤の製造方法が提供される。

10

【0338】

併用

本明細書で開示される化合物は、単独の活性医薬品として服用または投与することができるが、それらは、1つ以上の本明細書で提供される化合物と併用するか、または他の薬剤と組み合わせて用いることができる。併用剤として投与する場合、治療剤は、同時または異なる時点で逐次的に投与される別個の組成物として製剤化され得るか、または治療剤を単一の組成物として与え得る。

【0339】

本明細書で提供される化合物および別の医薬品の使用を定義する上での「併用療法 (co-therapy)」(または「併用療法 (combination-therapy)」) という語句は、薬剤の組み合わせの有益な効果を提供することになる投与計画で逐次的な各薬剤の投与を包含するものであり、かつこれらの活性薬剤の固定比を有する単一カプセル中または各薬剤についての複数の別個のカプセル中などにおける実質的に同時のこれら薬剤の同時投与を包含するものでもある。

20

【0340】

具体的には、本明細書で提供される化合物の投与は、β-セクレターゼ、γ-セクレターゼの予防もしくは治療において当業者に知られるさらなる療法ならびに／またはAβペプチドの形成および／もしくは沈着に影響を及ぼすか、そうでなければ脳でのプラークの形成に関与することが知られる他の試薬と併用され得る。

30

【0341】

固定用量として製剤化される場合、そのような組み合わせ品は、許容される投与量範囲内で本明細書に開示される化合物を用いる。本明細書で提供される化合物は、他の既知の医薬と共に逐次的にも投与され得る。本開示は、投与の順序において限定されず、本明細書で提供される化合物は、既知の抗炎症剤の投与前、それと同時に、またはその後に投与され得る。

【0342】

前述の説明は、例示に過ぎず、本開示に記載された化合物、組成物および方法に限定することを意図するものではない。当業者にとって明らかである変形形態および変更形態は、添付の特許請求の範囲で定義されるとおりの本発明の範囲および性質に含まれるものである。以上の説明から、当業者は、本発明の本質的特徴を容易に確認することができ、その趣旨および範囲から逸脱することなく本発明の種々の変更形態および改変形態を行って本発明を各種の用途および条件に適合させることができる。

40

【0343】

本明細書で引用された全ての参考文献、例えば科学論文または特許出願公報は、各参考文献があらゆる目的のためにその全体が参照により組み込まれると具体的かつ個別に示されるのと同程度に、あらゆる目的のためにそれらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

F I

A 6 1 P 9/00**A 6 1 P 25/16****C 0 7 D 513/04 3 7 1**

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(72)発明者 チェン, ニン

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 6 2、サウザンド・オークス、ギリンガム・サークル・2 3 4 2

(72)発明者 リウ, チンイエン

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 3 0 1 2、カマリロ、パセオ・ジラソル・4 6 3 1

(72)発明者 ペタス, リビング・エイチ

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 6 0、サウザンド・オークス、バーゴ・コート・3 0 1

(72)発明者 ジークムント, アーロン・シー

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 3 0 0 3、ベンチュラ、ペムブローク・ストリート・5 6 6 5

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 特表2012-533603 (JP, A)

国際公開第2010/038686 (WO, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 5 1 3 / 0 4**A 6 1 K 3 1 / 5 4 2****A 6 1 P 4 3 / 0 0****A 6 1 P 2 5 / 2 8****A 6 1 P 9 / 0 0****A 6 1 P 2 5 / 1 6****C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)**