

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4818114号  
(P4818114)

(45) 発行日 平成23年11月16日(2011.11.16)

(24) 登録日 平成23年9月9日(2011.9.9)

(51) Int.Cl.	F I
<b>CO7D 279/02 (2006.01)</b>	CO7D 279/02
<b>CO7D 285/16 (2006.01)</b>	CO7D 285/16 C S P
<b>CO7D 513/04 (2006.01)</b>	CO7D 513/04 3 8 3
<b>CO7D 291/08 (2006.01)</b>	CO7D 291/08
<b>CO7D 327/10 (2006.01)</b>	CO7D 327/10

請求項の数 8 (全 65 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-530479 (P2006-530479)	(73) 特許権者	390035482
(86) (22) 出願日	平成16年5月7日(2004.5.7)		メルク シャープ エンド ドーム リミテッド
(65) 公表番号	特表2006-528961 (P2006-528961A)		イギリス国、ハートフォードシャー、ホッデスドン、ハートフォード ロード (番地なし)
(43) 公表日	平成18年12月28日(2006.12.28)	(74) 代理人	100062007
(86) 国際出願番号	PCT/GB2004/001973		弁理士 川口 義雄
(87) 国際公開番号	W02004/101538	(74) 代理人	100114188
(87) 国際公開日	平成16年11月25日(2004.11.25)		弁理士 小野 誠
審査請求日	平成19年3月29日(2007.3.29)	(74) 代理人	100119253
(31) 優先権主張番号	0311341.2		弁理士 金山 賢教
(32) 優先日	平成15年5月16日(2003.5.16)	(74) 代理人	100103920
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		弁理士 大崎 勝真
(31) 優先権主張番号	0327055.0		
(32) 優先日	平成15年11月20日(2003.11.20)		
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		

最終頁に続く

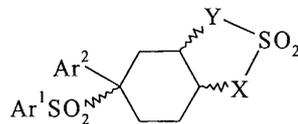
(54) 【発明の名称】  $\gamma$ -セクレターゼ阻害剤としてのシクロヘキシルスルホン類

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I の化合物：

【化1】



I

[ 式中、波線によって示された結合は、シクロヘキサン環に関して相互にシスであり；

X は、O、NR<sup>1</sup> または CHR<sup>1</sup> を表し；

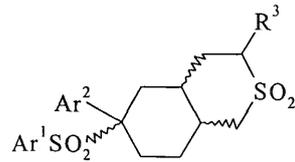
Y は、CHR<sup>2</sup> - CHR<sup>3</sup>、CR<sup>2</sup> = CR<sup>3</sup>、CHR<sup>2</sup> - NR<sup>4</sup> または CHR<sup>2</sup> - O を表し；

R<sup>1</sup> は、H または C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルを表し；

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は独立して、H または (CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、ハロゲン、CN、OR<sup>5</sup>、COR<sup>5</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、OCOR<sup>6</sup>、N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub> もしくは NR<sup>5</sup>COR<sup>6</sup> により場合によっては置換されている) 10 個までの炭素原子の炭化水素基を表すか；または R<sup>2</sup> と R<sup>4</sup> は一緒になって、オキソ、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、ハロゲン、CN、OR<sup>5</sup>、COR<sup>5</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、OCOR<sup>6</sup>、N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、CON(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub> もし



## 【化5】



IV

の請求項1もしくは請求項2に記載の化合物または製薬的に許容できるその塩。

## 【請求項6】

10

$Ar^1$ が、6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジルおよび(4位がハロゲン、CN、ビニル、アリル、アセチル、メチルまたはモノ-、ジ-もしくはトリフルオロメチルにより場合によっては置換されている)フェニルから選択され； $Ar^2$ が、2,5-ジフルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニルまたは2,3,6-トリフルオロフェニルを表す請求項1~5のいずれかに記載の化合物。

## 【請求項7】

$Ar^1$ が、4-クロロフェニルまたは4-トリフルオロメチルフェニルを表し； $Ar^2$ が、2,5-ジフルオロフェニルを表し； $R^3$ が、H、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、アリル、3-メチルブタ-2-エニル、シアノメチル、2-シアノエチル、3-シアノプロピル、2-ヒドロキシエチル、 $-CH_2COCH_3$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2CONH_2$ または $CH_2CH_2CONH_2$ を表す、請求項3に記載の化合物。

20

## 【請求項8】

$Ar^1$ が、4-トリフルオロメチルフェニルであり； $R^3$ が、エチルである、請求項7に記載の化合物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、新規なクラスの化合物、それらの塩類、それらを含む製薬組成物、それらを製造する方法、および人体の療法におけるそれらの使用に関する。特に本発明は、 $SO_2$ を含有するさらなる縮合環を含む新規なシクロヘキシルスルホン類に関する。前記化合物は、 $\beta$ -アミロイドの分泌を抑制するか、または減衰させるために $\beta$ -セクレターゼによるAPPの処理を阻害するので、アルツハイマー病の治療または予防に有用である。

30

## 【背景技術】

## 【0002】

アルツハイマー病(AD)は、認知症の中で最も広く認められている形態である。65才以上の集団の10%までに影響を及ぼしている、主として高齢者の疾病であるが、ADはまた、遺伝的素因を有するかなりの数の若年患者に影響を与えている。ADは、臨床的には記憶機能および認知機能の進行的喪失を特徴とし、また、病理学的には罹患者の皮質および連合脳領域における細胞外蛋白質斑の沈着を特徴とする神経変性障害である。これらの斑は主として、 $\beta$ -アミロイドペプチド(A $\beta$ )の原線維凝集物を含む。アミロイド前駆体蛋白質(APP)が処理されて、A $\beta$ を形成する過程において推定上の $\beta$ -セクレターゼを含むセクレターゼの役割は、文献に十分文書化されており、例えば、WO01/70677にレビューされている。細胞ベースのアッセイにおいて測定される $\beta$ -セクレターゼに対する阻害活性を有する化合物の文献における報告数が増え続けている(例えば、WO01/70677およびその中の引用文献を参照)。関連化合物の多くは、ペプチド類またはペプチド誘導体である。

40

## 【0003】

WO00/50391は、 $\beta$ -アミロイド産生のモジュレーターとして広範囲なクラスのスルホンアミド類を開示しているが、本発明の化合物は開示されてもいないし、また、

50

示唆されてもいない。WO 01/70677、WO 02/36555 および WO 02/081435 は、それぞれ、 $\beta$ -セクレターゼを阻害するスルホンアミド類、スルファミド類およびシクロヘキシルスルホン類のクラスを開示しているが、本発明の化合物は開示も示唆もされていない。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明は、 $\text{SO}_2$  基を含有するさらなる縮合環を含む新規なクラスのシクロヘキシルスルホン類を提供する。これらの化合物は、A の産生を抑制、または減衰させるために推定上の  $\beta$ -セクレターゼによる APP の処理を阻害するので、AD の治療または予防に有用である。

10

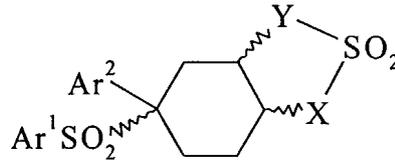
【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明によれば、式 I の化合物：

【0006】

【化 6】



20

I

[ 式中、波線によって示された結合は、シクロヘキサン環に関して相互にシスであり；

X は、O、 $\text{NR}^1$  または  $\text{CHR}^1$  を表し；

Y は、 $\text{CHR}^2 - \text{CHR}^3$ 、 $\text{CR}^2 = \text{CR}^3$ 、 $\text{CHR}^2 - \text{NR}^4$  または  $\text{CHR}^2 - \text{O}$  を表し；

$\text{R}^1$  は、H または  $\text{C}_{1-4}$  アルキルを表し；

$\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$  および  $\text{R}^4$  は独立して、H または ( $\text{CF}_3$ 、 $\text{CHF}_2$ 、ハロゲン、CN、 $\text{OR}^5$ 、 $\text{COR}^5$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $\text{OCOR}^6$ 、 $\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $\text{CON}(\text{R}^5)_2$  もしくは  $\text{NR}^5\text{COR}^6$  により場合によっては置換されている) 10 個までの炭素原子の炭化水素基を表すか；または  $\text{R}^2$  と  $\text{R}^4$  は一緒になって、オキソ、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CHF}_2$ 、ハロゲン、CN、 $\text{OR}^5$ 、 $\text{COR}^5$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $\text{OCOR}^6$ 、 $\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $\text{CON}(\text{R}^5)_2$  もしくは  $\text{NR}^5\text{COR}^6$  により場合によっては置換されている 5 員環または 6 員環を完成し；

30

$\text{R}^5$  は、H または  $\text{C}_{1-4}$  アルキルを表し；

$\text{R}^6$  は、 $\text{C}_{1-4}$  アルキルを表し；

$\text{Ar}^1$  および  $\text{Ar}^2$  は独立して、フェニルまたはヘテロアリールを表し、これらのいずれかはハロゲン、CN、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CHF}_2$ 、OH、 $\text{OCF}_3$ 、CHO、 $\text{CH}=\text{NOH}$ 、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシカルボニル、 $\text{C}_{2-6}$  アシル、 $\text{C}_{2-6}$  アルケニルおよびハロゲン、CN、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{CF}_3$ 、OH および  $\text{C}_{1-4}$  アルコキシから

40

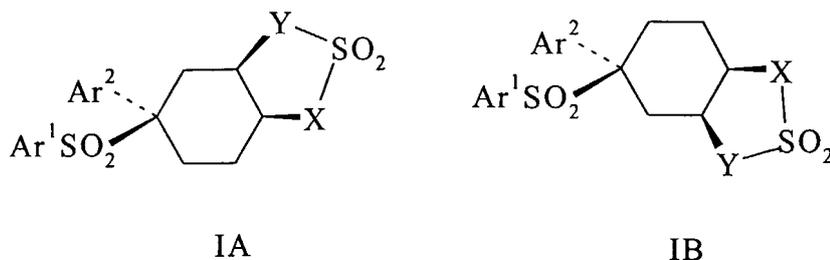
選択される置換基を場合によっては有する  $\text{C}_{1-4}$  アルキルから独立して選択される 0 ~ 3 つの置換基を有する。]；

【0007】

式 I の化合物は、波線によって示された結合が上向きまたは下向きに示すかどうかによって、式 IA および IB：

【0008】

## 【化7】



に相当する2種の鏡像異性体で存在する(式中、X、Y、Ar<sup>1</sup>およびAr<sup>2</sup>は、前述と同じ意味を有する。)。本発明によるいずれの化合物も、ホモキラル体IAおよびIBのいずれか、または任意の割合での前記2種の混合物として存在し得ることを理解すべきである。

10

## 【0009】

上記の異性に加えて、本発明による化合物は、1つ以上の不斉中心を含むことができ、したがって鏡像異性体として存在し得る。本発明による化合物は、2つ以上の不斉中心を有する場合、それらはさらにジアステレオ異性体として存在し得る。このような異性体の全ておよび任意の割合のこれらの混合物が、本発明の範囲内に包含されることを理解すべきである。

## 【0010】

20

式Iにおいて一度以上の可変部分が生じる場合、個々の発生は、他に示されない限り、互いに独立している。本明細書に用いられる語句の「炭化水素基」とは、炭素原子および水素原子のみからなる基を称す。このような基は、単独で、または示された最大炭素原子数と矛盾しない任意の組合せにおいて線状、分枝状または環式構造を含むことができ、飽和または示された最大炭素原子数が許す場合は芳香族を含む不飽和であり得る。

## 【0011】

xが1超の整数である場合の本明細書に用いられる語句の「C<sub>1-x</sub>アルキル」とは、構成炭素原子が1からxの範囲にある直鎖および分枝状アルキル基を称す。具体的なアルキル基は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルおよびt-ブチルである。「C<sub>2-6</sub>アルケニル」、「ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル」、「ヘテロアリールC<sub>1-6</sub>アルキル」、「C<sub>2-6</sub>アルキニル」および「C<sub>1-6</sub>アルコキシ」のような誘導語句は、類似の様式で解釈されるべきである。最も好適には、このような基における炭素原子数は、6個以上超えないことである。

30

## 【0012】

本明細書に用いられる語句の「C<sub>2-6</sub>アシル」とは、アルキル部分が、直鎖、分枝状または環式であり、また、ハロゲン化され得るC<sub>1-5</sub>アルキルカルボニル基を称す。例としては、アセチル、プロピオニルおよびトリフルオロアセチルが挙げられる。

## 【0013】

本明細書に用いられる語句の「ヘテロアリール」とは、C、N、OおよびSから選択される5環状原子または6環状原子の単環式系、または10環状原子までの縮合二環式系を意味し、構成環状の少なくとも1つは、芳香族であり、炭素以外の少なくとも1個の環原子を含む。5員または6員の単環式系が好ましい。ヘテロアリール基の例としては、ピリジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピロリル基、フリル基、チエニル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、オキサジアゾリル基、トリアゾリル基およびチアジアゾリル基ならびにそれらのベンゾ縮合類縁体が挙げられる。ヘテロアリール基のさらなる例としては、テトラゾール、1,2,4-トリアジンおよび1,3,5-トリアジンが挙げられる。ピリジン環類は、N-オキシド形であり得る。

40

## 【0014】

フェニル基またはヘテロアリール基が、1より多い置換基を有する場合、前記置換基の

50

1つ以下は、ハロゲンまたはアルキル以外であることが好ましい。アルキル基が、1より多い置換基を有する場合、前記置換基の1つ以下は、ハロゲン以外であることが好ましい。

【0015】

本明細書に用いられる用語の「ハロゲン」としては、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられ、その中でフッ素と塩素が好ましい。

【0016】

医療使用のためには、式Iの化合物は、製薬的に許容できる塩類の形態が有利であり得る。しかしながら、他の塩類も、式Iの化合物またはそれらの製薬的に許容できる塩類の調製に有用であり得る。本発明の化合物の好適な製薬的に許容できる塩類としては、酸付加塩類が挙げられ、例えば、本発明による化合物の溶液を、塩酸、硫酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸、安息香酸、蔞酸、クエン酸、酒石酸、炭酸またはリン酸などの製薬的に許容できる酸の溶液と混合することにより形成できる。あるいは、本発明の化合物が酸性部分を有する場合、前記酸性部分を好適な塩基による中和により、製薬的に許容できる塩が形成できる。このようにして形成された製薬的に許容できる塩類の例としては、ナトリウム塩またはカリウム塩などのアルカリ金属塩；アンモニウム塩類；カルシウム塩またはマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩類；およびアミン塩類（ピリジニウム塩類を含む）および第四級アンモニウム塩類など、好適な有機塩基で形成された塩類が挙げられる。

【0017】

式Iの化合物において、 $Ar^1$  および  $Ar^2$  は独立して、場合によっては置換されているフェニルまたはヘテロアリアルを表す。 $Ar^1$  は、場合によっては置換されているフェニルおよび場合によっては置換されている6員ヘテロアリアルから選択されることが好ましい。 $Ar^1$  の好ましい6員ヘテロアリアルの実施形態としては、場合によっては置換されているピリジル、特に場合によっては置換されている3-ピリジルが挙げられる。 $Ar^1$  は、6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジルおよび(4位がハロゲン、CN、ビニル、アリル、アセチル、メチルまたはモノ-、ジ-またはトリフルオロメチルにより場合によっては置換されている)フェニルから選択されることが好ましい。本発明の好ましい一実施形態において、 $Ar^1$  は、4-クロロフェニルを表す。他の好ましい一実施形態において、 $Ar^1$  は、4-トリフルオロメチルフェニルを表す。

【0018】

$Ar^2$  は、好ましくは、場合によっては置換されているフェニル、特にハロゲン、CN、 $CF_3$  および場合によっては置換されているアルキルから選択される2つまたは3つの置換基を有するフェニルを表す。 $Ar^2$  は、2-位および5-位、2-位および6-位または2-位、3-位および6-位にハロゲン置換（好ましくはフッ素）を有するフェニル基から、または2-位にフッ素置換および5-位にハロゲン、CN、メチルまたはヒドロキシメチルを有するフェニル基から典型的に選択される。本発明の好ましい一実施形態において、 $Ar^2$  は、2,5-ジフルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニルまたは2,3,6-トリフルオロフェニルを表す。

【0019】

特定の一実施形態において、 $Ar^1$  は、4-クロロフェニルまたは4-トリフルオロメチルフェニルであり、 $Ar^2$  は、2,5-ジフルオロフェニルである。

【0020】

式Iにおいて、Xは、O、 $NR^1$  または  $CHR^1$  を表す。XがOを表す場合、Yは、 $CHR^2-NR^4$  または  $CHR^2-O$  であることが好ましい。Xが  $CHR^1$  を表す場合、Yは、 $CHR^2-CHR^3$ 、 $CR^2=CR^3$  または  $CHR^2-NR^4$ 、特に  $CHR^2-CHR^3$  または  $CHR^2-CHR^4$  であることが好ましい。Yが、 $CR^2=CR^3$  を表す場合、Xは、 $NR^1$  を表すことが好ましい。

【0021】

$R^1$  は、Hまたはメチル、エチル、n-プロピルまたはイソプロピルなどの  $C_{1-4}$  ア

10

20

30

40

50

ルキルを表すが、 $R^1$  は、Hを表すことが好ましい。

【0022】

$R^2$  は、Hまたは先に定義されたように場合によっては置換されている、10個までの炭素原子の炭化水素基を表す。 $R^2$  によって表される炭化水素基は、非芳香族で非置換であることが好ましく、6個までの炭素原子を含むことが好ましい。典型的な例としては、アルキル基（メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピルおよび $n$ -ブチルなど）およびアルケニル基（アリルなど）が挙げられる。Yが $CHR^2-CHR^3$ 、 $CR^2=CR^3$ または $CHR^2-O$ を表す場合、 $R^2$  は、Hを表すことが極めて適切である。Yが $CHR^2-NR^4$ を表す場合、 $R^2$  と $R^4$  とが組合わされて、先に定義されたように場合によっては置換されているピロリジン環、ピペリジン環またはテトラヒドロピリジン環などの縮合5員環または6員環を形成することができる。好ましい環としては、非置換またはOHにより置換されているピペリジンおよびテトラヒドロピペリジンが挙げられる。

10

【0023】

$R^3$  は、Hまたは先に定義されたように場合によっては置換されている、10個までの炭素原子の炭化水素基を表し、一実施形態において、 $R^3$  によって表される炭化水素基は、非芳香族で非置換であることが好ましく、6個までの炭素原子を含むことが好ましい。典型的な例としては、アルキル基（メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピルおよび $n$ -ブチルなど）およびアルケニル基（アリルおよび3-メチルブタ-2-エニルなど）が挙げられる。

【0024】

代替の実施形態において、 $R^3$  は、 $CN$ 、 $R^5$  が先に定義されたとおりである $OR^5$ 、 $CO_2R^5$ 、 $COR^5$  および $CON(R^5)_2$  から選択される置換基を有する $C_{1-6}$ アルキルを表す。好ましい置換基としては、OH、 $CN$ 、 $CO_2H$ 、 $COCH_3$  および $CONH_2$  が挙げられる。Yが $CR^2=CR^3$ を表す場合、 $R^3$  は、Hを表すことが極めて適切である。

20

【0025】

$R^4$  は、Hまたは先に定義されたように場合によっては置換されている、10個までの炭素原子の炭化水素基を表す。好ましい置換基としては、 $CN$ 、 $CF_3$ 、ハロゲン（特にF）、OHおよびアルコキシ（特にメトキシ）が挙げられる。好適な炭化水素基としては、場合によっては置換されているフェニル $C_{1-4}$ アルキル（ベンジルなど）、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキルおよび $C_{3-6}$ シクロアルキル $C_{1-4}$ アルキルが挙げられる。 $R^4$  によって表される基の具体例としては、H、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、 $t$ -ブチル、 $s$ -ブチル、2-フルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2-シアノエチル、2-ヒドロキシエチル、2-メトキシエチル、アリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロプロピルメチルが挙げられる。あるいは、 $R^4$  と $R^2$  とが組合わされて上記の縮合環を形成できる。

30

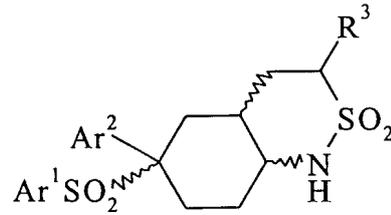
【0026】

本発明の化合物のサブセットは、式IIのものおよびその製薬的に許容できる塩類であり：

40

【0027】

## 【化 8】



II

10

式中、波線により示される結合は、シクロヘキサン環に関して相互にシスであり、 $R^3$ 、 $Ar^1$  および  $Ar^2$  は、前述と同じ定義および好ましい属性を有している。

## 【0028】

このサブセットの範囲内の具体例としては、 $Ar^1$  が、4-クロロフェニルまたは4-トリフルオロメチルフェニルを表し、 $Ar^2$  が、2,5-ジフルオロフェニルを表し、 $R^3$  が、H、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、アリル、3-メチルブタ-2-エニル、シアノメチル、2-シアノエチル、3-シアノプロピル、2-ヒドロキシエチル、 $-CH_2COCH_3$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2CONH_2$  または  $CH_2CH_2CONH_2$  を表すもの、および製薬的に許容できるそれらの塩類が挙げられる。

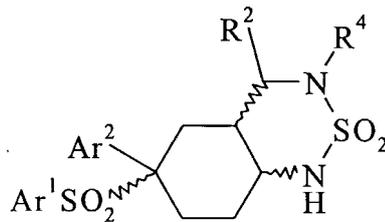
20

## 【0029】

本発明の化合物の第二のサブセットは、式 III のもの、および製薬的に許容できるそれらの塩類であり：

## 【0030】

## 【化 9】



III

30

式中、波線により示される結合は、シクロヘキサン環に関して相互にシスであり、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $Ar^1$  および  $Ar^2$  は、前述と同じ定義および好ましい属性を有している。

## 【0031】

このサブセットの範囲内の具体的な化合物としては、 $Ar^2$  が、2,5-ジフルオロフェニルを表し、 $Ar^1$ 、 $R^2$  および  $R^4$  は、下表に示されるものが挙げられる：

## 【0032】

【表 1】

Ar <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>
4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	エチル
4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	n-プロピル
4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	n-ブチル
4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	シクロプロピル
4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	シクロペンチル
4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	s-ブチル
4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	シクロプロピルメチル
4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	t-ブチル
4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	2, 2, 2-トリフルオロエチル
4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	2-ヒドロキシエチル
4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	メチル
4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	イソプロピル
4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	シクロブチル
4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	2-フルオロエチル
4-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	エチル
4-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	メチル
4-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	イソプロピル
4-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	シクロプロピル
4-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	シクロブチル
4-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	t-ブチル
4-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	2, 2, 2-トリフルオロエチル
4-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	2-ヒドロキシエチル
4-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	2-フルオロエチル
4-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	2-シアノエチル
4-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	2-メトキシエチル
4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	アリル	アリル
4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	縮合テトラヒドロピリジン	
4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	縮合ピペリジン	
4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	アリル	イソプロピル
4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	n-プロピル	イソプロピル
4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	縮合3-ヒドロキシピペリジン	
4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	縮合4-ヒドロキシピペリジン	
4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H
6-CF <sub>3</sub> -ピリジン-3-イル	H	シクロプロピル
4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	アリル	シクロプロピル
4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-ヒドロキシエチル	シクロプロピル
4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	-CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> OH
4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	-CH(CH <sub>3</sub> )CO <sub>2</sub> H

10

20

30

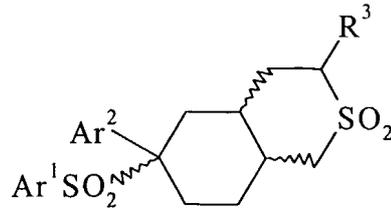
## 【0033】

本発明の化合物の第三のサブセットは、式IVのもの、および製薬的に許容できるそれらの塩類であり：

40

## 【0034】

## 【化10】



## IV

式中、波線により示される結合は、シクロヘキサン環に関して相互にシスであり、 $R^3$ 、 $Ar^1$  および  $Ar^2$  は、前述と同じ定義および好ましい属性を有している。

## 【0035】

このサブセット内の特定の化合物は、 $Ar^2$  が 2,5-ジフルオロフェニルを表し、 $Ar^1$  が 4-クロロフェニル、または 4-トリフルオロフェニルを表し、 $R^3$  は、H、メチル、エチル、プロピルまたはシクロブチルを表す化合物を含む。

## 【0036】

本発明によるさらなる特定の化合物は、本明細書に添付されている実施例に開示されている。

## 【0037】

本発明の化合物は、セクレターゼの阻害剤としての活性を有する。

## 【0038】

また、本発明は、本発明の1つ以上の化合物および製薬的に許容できる担体を含む製薬組成物を提供する。これらの組成物は、経口、非経口、鼻腔内、舌下または経直腸投与のため、または吸入または吸送のために、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、滅菌非経口液剤または懸濁剤、計量エアロゾルまたは液体スプレー剤、点滴剤、アンプル剤、経皮パッチ、自動注入装置または坐剤などの単位投与量形態にあることが好ましい。主要有効成分は、本発明の化合物または製薬的に許容できるその塩を含有する均一な前製剤化組成物を形成するために、製薬用担体、例えば、トウモロコシ澱粉、乳糖、ショ糖、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウムおよびリン酸カルシウムまたはゴム類、分散剤、懸濁化剤またはモノオレイン酸ソルピタンおよびポリエチレングリコールなどの界面活性剤および他の製薬用希釈剤、例えば、水など、従来の錠剤成分と典型的に混合させる。これらの前製剤化組成物が均一であると言う場合、前記組成物が、錠剤、丸剤、およびカプセル剤などの等しく有効な単位投与量形態に容易に細分割できるように、前記組成物全体にわたって、有効成分が均一に分散されていることを意味する。次いでこの前製剤化組成物を、本発明の0.1mgから約500mgの有効成分を含有する上記タイプの単位投与量形態へ細分割する。典型的な単位投与量形態は、1mgから100mg、例えば、1、2、5、10、25、50または100mgの有効成分を含有する。前記新規組成物の錠剤または丸剤は、作用持続性の利益を与える投与形態を提供するために、コーティングするか、または他に、配合することができる。例えば、錠剤または丸剤は、外側が内側を包み込む形態にある、内側投与成分と外側投与成分を含むことができる。この2種の成分は、胃内での崩壊に抵抗するように働き、内側成分が損なわれずに通過して十二指腸内に入るか、または放出が遅延化されることを可能にする腸溶層で分離されていることができる。腸溶層または腸溶コーティングには、種々の材料が使用でき、そのような材料としては、シラック、セチルアルコールおよび酢酸セルロースを有する多数のポリマー酸およびポリマー酸混合物が挙げられる。

## 【0039】

経口または注射による投与のため、本発明の新規組成物を組み込むことができる液体形態としては、水性液剤、液体またはゲル充填カプセル剤、好適に芳香付けしたシロップ剤、水性または油性懸濁剤およびめんみ油、ゴマ油またはココナツ油などの食用油を有する

10

20

30

40

50

芳香付け乳濁剤ならびにエリキシル剤および同様な製薬媒体が挙げられる。水性懸濁剤のために好適な分散剤または懸濁剤としては、トラガカントゴム、アラビアゴムなどの合成および天然ゴム類、アルギン酸塩、デキストラン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ポリ(エチレングリコール)、ポリ(ビニルピロリドン)またはゼラチンが挙げられる。

【0040】

また、本発明は、人体の治療法に用いるための式Iの化合物または製薬的に許容できるその塩を提供する。前記治療は、 $\beta$ -アミロイドの蓄積に関連する病態のためのものであることが好ましい。前記病態は、アルツハイマー病などの $\beta$ -アミロイドの蓄積に関連する神経疾患であることが好ましい。

10

【0041】

本発明はさらに、アルツハイマー病の治療または予防のための医薬品製造における式Iの化合物または製薬的に許容できるその塩の利用法を提供する。また、アルツハイマー病に罹っているか、またはそれになり易い対象に、本発明による化合物または製薬的に許容できるその塩の有効量を投与することを含む、前記対象の治療法も開示されている。

【0042】

アルツハイマー病の治療または予防のための好適な投与量レベルは、1日当たり約0.01mg/kgから250mg/kg体重、好ましくは1日当たり約0.05mg/kgから100mg/kg体重、より好ましくは1日当たり約0.1mg/kgから50mg/kg体重、最も好ましい化合物では1日当たり約0.1mg/kgから20mg/kg体重である。前記化合物は、1日当たり1回から4回の投与計画で投与できる。しかしながら、幾つかの場合において、これらの限量以外の投与量を使用することができる。

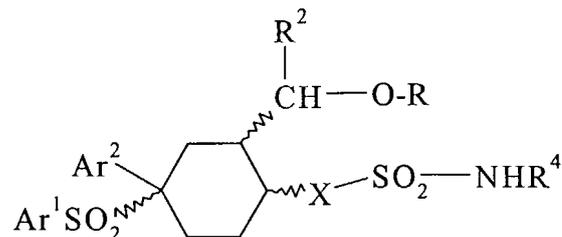
20

【0043】

Yが、 $\text{CHR}^2 - \text{NR}^4$ を表す式Iの化合物は、式(1a)の化合物の環化によって調製できる。前記反応は、水素化ナトリウムの存在下、THFまたはDMFなどの非プロトン性溶媒中、0~20℃で行われる。

【0044】

【化11】



30

(a)  $\text{R} = \text{SO}_2\text{R}^a$

(1) (b)  $\text{R} = \text{H}$

式中、 $\text{R}^a$ は、場合によっては置換されているアルキルまたはフェニル(特にメチル、トリルまたはトリフルオロメチル)を表し、 $\text{Ar}^1$ 、 $\text{Ar}^2$ 、 $\text{X}$ 、 $\text{R}^2$ および $\text{R}^4$ は、前記と同じ意味を有する。

40

【0045】

スルホネート類(1a)は、無水条件で塩基の存在下、典型的には周囲温度で、 $\text{R}^a\text{SO}_2\text{Cl}$ または $(\text{R}^a\text{SO}_2)_2\text{O}$ によるアルコール類(1b)の処理によって得られる。

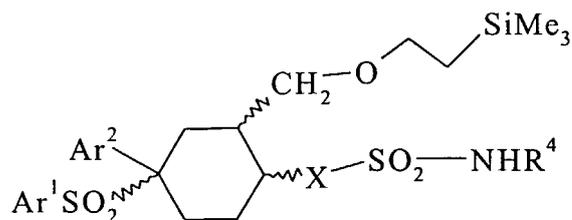
【0046】

$\text{R}^2$ がHであるアルコール(1b)は、 $\text{BF}_3$ -エーテラートによるシリルエチルエーテル(2)の開裂によって得られる。前記反応は、周囲温度において、ジクロロメタン中で実施できる。 $\text{R}^2$ が炭化水素である第二級アルコール(1b)は、対応する第一級アルコールの酸化および、生じたアルデヒドと $\text{R}^2\text{MgBr}$ との反応によって得ることができる。

50

【 0 0 4 7 】

【 化 1 2 】



(2)

10

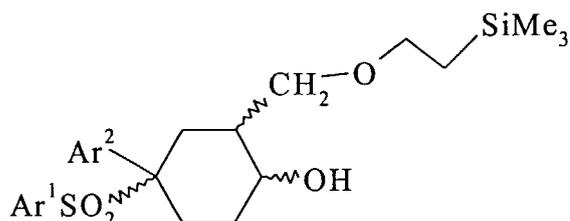
式中、 $Ar^1$ 、 $Ar^2$ 、 $X$ および $R^4$ は、前記と同じ意味を有する。

【 0 0 4 8 】

$X$ が、 $O$ である化合物(2)は、アルコール(3)と $R^4NHSO_2Cl$ との反応によって得られる。前記反応は、ジメチルアセトアミド中、 $50^\circ C$ で行われる。

【 0 0 4 9 】

【 化 1 3 】



(3)

20

式中、 $Ar^1$ 、 $Ar^2$ および $R^4$ は、前記と同じ意味を有する。

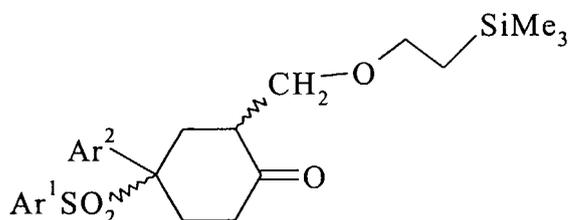
【 0 0 5 0 】

アルコール(3)は、ケトン(4)の還元および所望のシス異性体の単離によって得られる。 $-78^\circ C$ において、THF中L-Selectride(商標)によって還元すると、シス異性体が優先的に得られ、一方、 $-40^\circ C$ から $20^\circ C$ において、イソプロパノール中、水素化ホウ素ナトリウムによって還元すると、クロマトグラフィーにより分離できるほぼ等比率のシス異性体とトランス異性体を得られる。

30

【 0 0 5 1 】

【 化 1 4 】



(4)

40

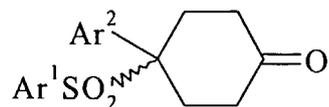
式中 $Ar^1$ および $Ar^2$ は、前記と同じ意味を有する。

【 0 0 5 2 】

ケトン(4)は、塩化2-(トリメチルシリル)エトキシメチルによるシクロヘキサノン(5)のアルキル化によって得られる。前記反応は、リチウムヘキサメチルジシラジドなどの強塩基存在下、 $-78^\circ C$ においてTHF中で実施することができる。

【 0 0 5 3 】

## 【化15】



(5)

式中  $Ar^1$  および  $Ar^2$  は、前記と同じ意味を有する。

## 【0054】

リチウムヘキサメチルジシラジドの代替として、 $BuLi$  と、 $[S-(R^*, R^*)]$  - (-) - ピス(-メチルベンジル)アミンなどのキラルアミンとの反応から得られる生成物を使用できる。これによって、ホモキラル形態における化合物(4)の分離が可能となり、式Iのホモキラル化合物の合成が可能となる。シクロヘキサノン(5)の調製は、WO02/081435およびWO04/013090に記載されている。

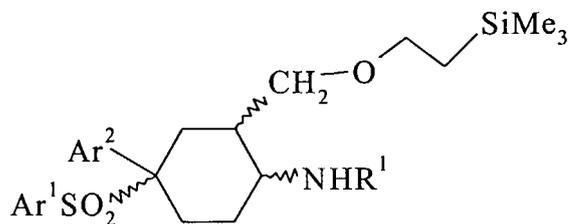
10

## 【0055】

Xが $NR^1$ である化合物(2)は、アミン(6)と $R^4NH SO_2 Cl$ との反応によって得ることができる。前記反応は、周囲温度において、トリエチルアミン存在下、ジクロロメタンとジメチルアセトアミドとの混合物中で実施できる。

## 【0056】

## 【化16】



(6)

20

式中、 $Ar^1$ 、 $Ar^2$ 、 $R^1$  および  $R^4$  は、前記と同じ意味を有する。

## 【0057】

アミン(6)は、無水条件で塩基の存在下、 $R^a SO_2 Cl$  または  $(R^a SO_2)_2 O$  によるアルコール(3)のトランス異性体の処理、引き続いて生じたスルホン酸エステルを、 $R^a$  と  $R^1$  が、前記と同じ意味を有する  $R^1 NH_2$  により置換することによって得ることができる。あるいは、前記スルホン酸エステルを、アジドイオンを用いて置換し、その生成物を還元して、 $R^1$  がHであるアミン(6)を提供できる。前記置換は、95においてDMF中で実施でき、前記還元は、還流THF中、トリフェニルホスフィンを用いて実施できる。

30

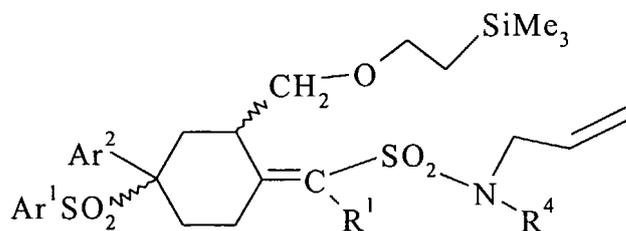
## 【0058】

Xが $CHR^1$ である化合物(2)は、0においてメタノール中、水素化ホウ素ナトリウムおよび $NiCl_2$ を用いて、化合物(7)の還元によって得ることができる。

40

## 【0059】

## 【化17】



(7)

50

式中、 $Ar^1$ 、 $Ar^2$ 、 $R^1$ および $R^4$ は、前記と同じ意味を有する。

【0060】

化合物(7)は、

$(EtO)_2P(O)-CH(R^1)SO_2N(R^4)-CH_2CH=CH_2$  (8)  
とケトン(4)との縮合により得られる。式中、 $R^1$ および $R^4$ は、前記と同じ意味を有する。前記反応は、 $BuLi$ 存在下、-78において、THF中で実施できる。化合物(8)は、-78において、THF中 $BuLi$ 存在下、スルホンアミド $R^1-CH_2-SO_2N(R^4)-CH_2CH=CH_2$ とジエチルクロロホスホネートとの反応によって得られる。

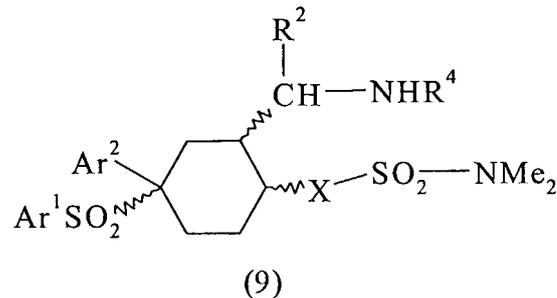
10

【0061】

Yが、 $CHR^2-NR^4$ を表す式Iの化合物への代替経路は、式(9)の化合物の環化によるものである。前記反応は、テトラヒドロフラン(THF)を、例えば、一晚還流して行われる。この方法のために、Xは $CHR^1$ または $NR^1$ であることが好ましい。

【0062】

【化18】



20

式中、 $Ar^1$ 、 $Ar^2$ 、X、 $R^2$ および $R^4$ は、前記と同じ意味を有する。

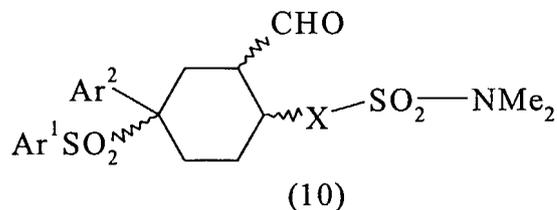
【0063】

$R^2$ がHである式(9)の化合物は、 $R^4NH_2$ によるアルデヒド(10)の縮合および生じたイミンの水素化ホウ素ナトリウムによる還元によって調製できる。双方のステップとも、エタノール溶液中、周囲温度で実施でき、第1のステップは、アルミナ存在下で実施することが有利である。

30

【0064】

【化19】



式中、 $Ar^1$ 、 $Ar^2$ 、X、および $R^4$ は、前記と同じ意味を有する。

40

【0065】

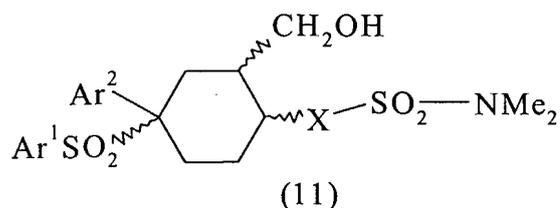
$R^2$ がH以外のものである式(9)の化合物は、アルデヒド(10)と $R^4NH_2$ との反応および生じたイミンを、 $R^2-MgBr$ と、例えば、0でTHF中反応させることによって調製できる。

【0066】

アルデヒド(10)は、アルコール(11)の酸化により得られる。好適な酸化法としては、周囲温度においてジクロロメタン中、Dess-Martinペリオジナンによる処理が挙げられる。

【0067】

【化20】



式中、 $Ar^1$ 、 $Ar^2$  および  $X$  は、前記と同じ意味を有する。

【0068】

アルコール(11)は、アルコール(1b)に関する上記の経路と類似の経路によって得られる。

10

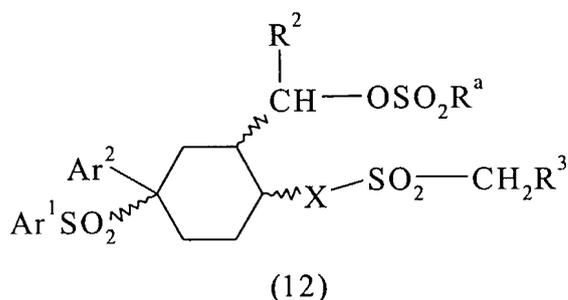
【0069】

$Y$  が、 $CHR^2 - CHR^3$  である式 I の化合物は、化合物(12)によって調製できる。前記反応は、 $BuLi$  の存在下、 $-30 \sim 20$  で THF 中にて行われる。 $X$  が、 $NR^1$  または  $CHR^1$  である化合物(12)は、対応する化合物(1a)に関して記載された方法と同じ方法により、 $R^4NH SO_2 Cl$  の代わりに  $R^3CH_2SO_2Cl$  に、また  $R^1CH_2 - SO_2N(R^4) - CH_2CH=CH_2$  の代わりに、 $R^1CH_2SO_2CH_2R^3$  にそれぞれ用いて調製できる。

【0070】

【化21】

20



式中、 $Ar^1$ 、 $Ar^2$ 、 $X$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は、前記と同じ意味を有する。 $X$  は、 $NR^1$  または  $CHR^1$  であることが好ましい。

30

【0071】

$Y$  が、 $CH_2 - O$  であり、 $X$  が  $O$  である式 I の化合物は、塩化メタンスルホニルおよび水素化ナトリウムにより、 $X$  が  $O$ 、 $R^2$  が  $H$ 、 $R^4$  が  $H$  であるアルコール(1b)の連続処理によって調製できる。第1のステップは、4-ジメチルアミノピリジンの存在下、ピリジン中で、また第2のステップは、周囲温度において THF で実施される。

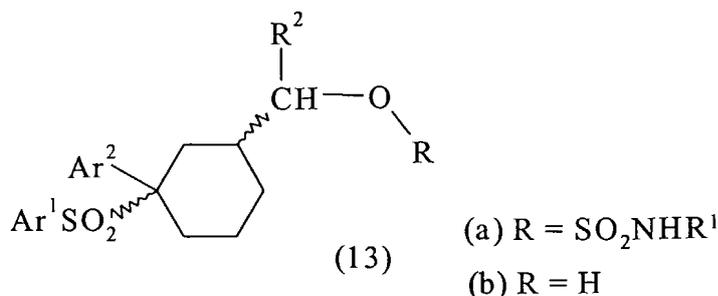
【0072】

$Y$  が、 $CH_2 - O$  であり、 $X$  が  $NR^1$  である式 I の化合物は、二酢酸ヨードベンゼンによる化合物(13a)の処理によって調製できる。前記反応は、 $MgO$  および二酢酸  $Rh$  (II) ダイマーの存在下、還流ジクロロメタン中で行われる。化合物(13a)は、周囲温度において DMF 中、 $R^1NH SO_2 Cl$  によるアルコール(13b)の処理から得られる。

40

【0073】

## 【化22】



10

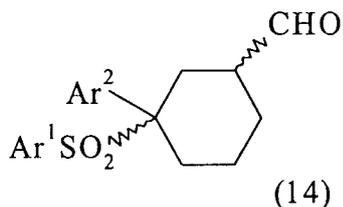
式中、 $\text{Ar}^1$ 、 $\text{Ar}^2$ 、 $\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  は、前記と同じ意味を有する。 $\text{R}^1$  と  $\text{R}^2$  は、双方とも H であることが最も好適である。

## 【0074】

アルコール(13b)は、水素化ホウ素ナトリウム( $\text{R}^2$  が H の場合)による、または  $\text{R}^2$  が H 以外の場合は、 $\text{R}^2\text{MgBr}$  によるアルデヒド(14)の処理によって得られる。

## 【0075】

## 【化23】



20

式中、 $\text{Ar}^1$  および  $\text{Ar}^2$  は、前記と同じ意味を有する。

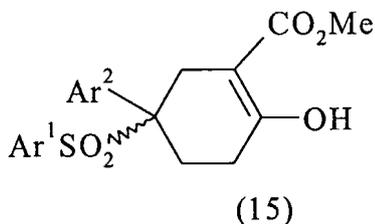
## 【0076】

アルデヒド(14)は、(i)メタンスルホン酸エステル形成、(ii)メタンスルホン酸基の還元的開裂および(iii)カルボン酸エステルの還元を含む方法において、エノール(15)(WO02/081435)から調製できる。ステップ(i)は、(1b)から(1a)への変換に関して記載されたとおり実施する。ステップ(ii)は、-10におけるジクロロメタン/メタノール混液中、水素化ホウ素ナトリウムおよびニッケル(II)による処理を含む。ステップ(iii)は、-78でトルエン中、水素化ジイソブチルアルミニウムによる処理を含む。

30

## 【0077】

## 【化24】



40

式中、 $\text{Ar}^1$  および  $\text{Ar}^2$  は、前記と同じ意味を有する。

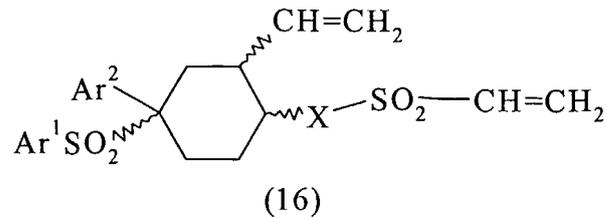
## 【0078】

Yが $\text{CH}=\text{CH}$ である式Iの化合物は、式(16)の化合物の環化により調製できる。前記反応は、Grubbs触媒の存在下、ジクロロメタン中で行われる。化合物(16)は、化合物(1b)の調製に関する上記の操作を $\text{R}^4\text{NH}\text{SO}_2\text{Cl}$ の代わりに、塩化クロロエタンスルホニル、また $\text{R}^1\text{CH}_2-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ の代わりに、 $\text{R}^1\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ に替え、その後、アルコール基の酸化および生じたアルデヒドに対してのWittig反応によって調製できる。

## 【0079】

50

【化25】



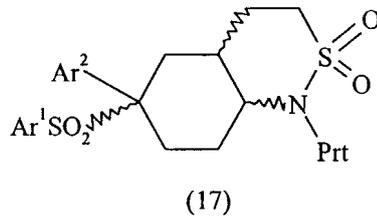
式中、X、Ar<sup>1</sup>およびAr<sup>2</sup>は、前記と同じ意味を有する。Xは、CHR<sup>1</sup>またはNH R<sup>1</sup>であることが好ましく、NHR<sup>1</sup>であることが最も好ましい。

【0080】

R<sup>3</sup>がH以外の式IIの化合物への好ましい経路は、R<sup>3a</sup>-Lによる化合物(17)のアルキル化を含む。前記アルキル化は、低温(例えば、-78)で、強塩基(リチウムビス(トリメチルシリル)アミドなど)の存在下、非プロトン系溶媒(THFなど)で行われる。Prtが、p-メトキシベンジルの場合、開裂は、ジクロロメタンなどの不活性溶媒中、周囲温度で酸、例えば、トリフルオロ酢酸による処理によって実施できる。

【0081】

【化26】



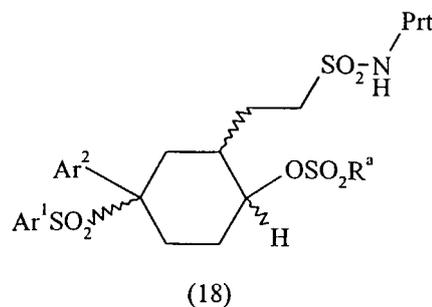
式中、R<sup>3a</sup>は、H以外のR<sup>3</sup>であり、Lは、ハロゲン化物(特に臭化物またはヨウ化物)、メシレート、トシレート、またはトリフレートなどの脱離基であり、Prtは、p-メトキシベンジルなどの保護基であり、Ar<sup>1</sup>およびAr<sup>2</sup>は、前記と同じ意味を有する。

【0082】

化合物(17)への好ましい経路は、スルホンアミド(18)の環化を含む。前記環化は、適度な高温(例えば、約75)でDMFなどの非プロトン系溶媒中、水素化ナトリウムなどの強塩基による処理によって実施できる。

【0083】

【化27】



式中、R<sup>a</sup>、Ar<sup>1</sup>、Ar<sup>2</sup>およびPrtは、前記と同じ意味を有する。

【0084】

化合物(18)は、塩化スルホニル(19)とPrtNH<sub>2</sub>との反応によって得ることができる。前記反応は、過剰のアミンを用い、約0でジクロロメタンなどの不活性溶媒中で実施できる。

【0085】

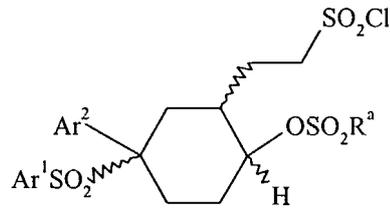
10

20

30

40

## 【化28】



(19)

式中、 $R^a$ 、 $Ar^1$ 、 $Ar^2$  および  $Pr^t$  は、前記と同じ意味を有する。

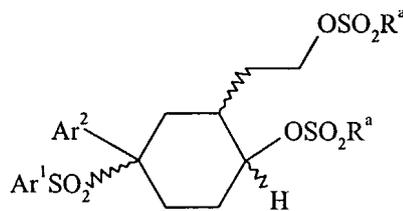
10

## 【0086】

塩化スルホニル(19)は、スルホネート(20)と、チオ尿素との反応および、生じた付加体の塩基による処理によって得ることができる。前記チオ尿素による反応は、還流エタノール中で実施でき、生じた付加体は、酢酸水溶液中、気体状塩素によって処理できる。

## 【0087】

## 【化29】



(20)

式中、 $R^a$ 、 $Ar^1$  および  $Ar^2$  は、前記と同じ意味を有する。

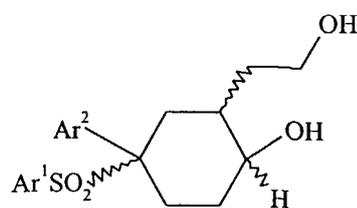
20

## 【0088】

スルホネート(20)は、 $R^aSO_2Cl$  または  $(R^aSO_2)_2O$  によるジオール(21)の処理によって得ることができる。前記反応は、トリエチルアミンなどの塩基存在下、約 -10 で、ジクロロメタン中簡便に実施される。

## 【0089】

## 【化30】



(21)

式中、 $R^a$ 、 $Ar^1$  および  $Ar^2$  は、前記と同じ意味を有する。

30

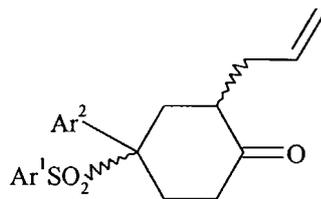
## 【0090】

ジオール(21)は、オゾンおよび水素化ホウ素ナトリウムによるケトン(22)の連続処理によって得ることができる。前記オゾン分解は、ジクロロメタン/メタノール混液中、約 -78 で典型的に実施され、次いで周囲温度に温めて水素化ホウ素ナトリウムを加える。

## 【0091】

40

## 【化 3 1】



(22)

式中、 $Ar^1$  および  $Ar^2$  は、前記と同じ意味を有する。

## 【0092】

ケトン(21)は、(5)から(4)への変換と同様な条件下、臭化アリルまたはヨウ化アリルによるシクロヘキサノン(5)のアルキル化により得られる。

## 【0093】

上記経路の詳細な操作は、実施例の節に提供されている。

## 【0094】

上記経路によって調製された式Iの個々の化合物は、アルキル化、エステル化、アミド結合、加水分解、有機金属種に媒介された結合、酸化および還元などのよく知られた合成法によって、式Iによる他の化合物へと変換できることは、当業者に明らかであろう。このような方法は、式Iの化合物の先駆体について、同様に実施できる。例えば、芳香族基  $Ar^1$  または  $Ar^2$  の置換基を付加できるか、または式Iの化合物またはそれらの前駆体に対して実施された標準的合成法によって相互変換できる。例えば、 $Ar^1$  または  $Ar^2$  上の塩素原子または臭素原子を、トリ-*t*-ブチルホスフィン、フッ化セシウム、およびトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)の存在下、ビニルトリブチルスズによる処理によって、ビニルに置換できる。ビニル基のオゾン分解により、対応するホルミル誘導体を得られる、これを、対応する酸への酸化、対応するベンジルアルコールへの還元ならびにヒドロキシルアミン、次いでトリフェニルホスフィンおよび四塩化炭素を用いた処理による対応するニトリルへの変換などの種々の方法において変換できる。このタイプの変換のための操作は、WO2004/031139に開示されている。同様に、 $R^2$ 、 $R^3$  または  $R^4$  により表されるアルケニル基(アリルなど)をオゾン分解に供してホルミル誘導体を得られ、これらを次に、上記のように、カルボン酸への酸化、第一級アルコールへの還元およびニトリルへの変換などの標準的経路により、他の機能的誘導体へと変換できる。また、前述のアルコールを、対応するスルホン酸エステルへと変換して、種々の求核試薬によって、求核性置換に供することもできる。前述のニトリルは、標準的経路により、対応する第一級アミドへ水和化できる。

## 【0095】

本プロトコルのさらなる一例として、 $R^1$  と  $R^4$  の一方、または双方がHを表す式Iの化合物(またはそれらの前駆体)を、標準的アルキル化法によって、対応するアルキル誘導体へ変換することができる。同様に、 $R^2$  および  $R^4$  が、ビニルまたはアリルを表す式Iの化合物を、Grubbs触媒を用いた処理によって、 $R^2$  と  $R^4$  が、ヘテロ環を完成させる対応する化合物へと変換することができる。

## 【0096】

上記の合成スキームに使用された出発物質および試薬自体が商品として入手できない場合は、それらを、商品として入手できる物質への有機合成の標準法の適用により得ることができる。

## 【0097】

上記の合成スキームの多くが、立体異性体混合物を生じさせ得ることは理解されよう。このような混合物は、分別結晶化および分取クロマトグラフィーなどの従来的手段により分離できる。

## 【0098】

本発明による一定の化合物は、1つ以上のキラル中心の存在により、またはその分子の

10

20

30

40

50

全体的不斉性により、光学異性体として存在し得る。このような化合物は、ラセミ体において調製できるか、またはエナンチオ特異的合成または分割によって、個々の鏡像異性体を調製できる。新規化合物は、例えば、分取HPLC、またはジ-p-トルオイル-D-酒石酸および/またはジ-p-トルオイル-L-酒石酸などの光学活性酸を用いた塩形成によるジアステレオマー対の形成、それに引き続く分別結晶化および遊離塩基の再生などの標準的方法により、それらの鏡像異性体成分へと分割できる。また、新規化合物は、ジアステレオマーのエステルまたはアミドの形成後、クロマトグラフィー分離およびキラル助剤の除去によっても分割できる。

【0099】

上記合成手順のいずれの時でも、いずれの関係分子上の感受性または反応性の基を保護することが必要であり、および/または望ましいと考えられる。これは、Protective Groups in Organic Chemistry、編集者J.F.W. McOmie、Plenum Press、1973年；およびT.W. Greene & P.G.M. Wuts著Protective Groups in Organic Synthesis、John Wiley & Sons、第3版、1999年に記載されているものなど、従来の保護基によって達成できる。これらの保護基は、業界で知られた方法を用いて、その後の都合のよい段階で除去できる。この方法の一例として、XがNHである式(12)の化合物の環化前に、臭化アリルを用いたアルキル化によってスルホンアミドの窒素を保護することが有利である。引き続き、アリル基を、 $[Ph_2PCH_2CH_2CH_2PPh_2]NiCl_2$ の存在下、周囲温度でトルエン中、水素化ジイソブチルアンモニウムを用いた還元により除去できる。

【0100】

本発明の化合物の有効性のレベルを判断するために使用できるアッセイは、WO01/70677に記載されている。このような有効性を判断するための好ましいアッセイは、WO03/093252に開示されている。

【0101】

代替となるアッセイは、Biochemistry、2000年、39(30)、8698~8704ページに記載されている。

【0102】

また、J. Neuroscience Methods、2000年、102、61~68ページを参照されたい。

【0103】

上記アッセイの少なくとも1つにおいて、本発明の実施例は全て、0.5 μM未満、典型的には、50 nM未満、多くの場合に10 nM未満、好ましい場合には1.0 nM未満のED<sub>50</sub>を有した。

【0104】

以下の例は、本発明を例示している。簡便さのため、化合物は、それらの鏡像異性体の均一性の状態に関わりなく、式IAによるものとして典型的に記されている。ホモキラル化合物は、RとSの立体配置記述子によって示されている。

【実施例】

【0105】

中間体1

4 - [(4 - クロロフェニル)スルホニル] - 4 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - [2 - (トリメチルシリル)エトキシメチル]シクロヘキサノン

【0106】

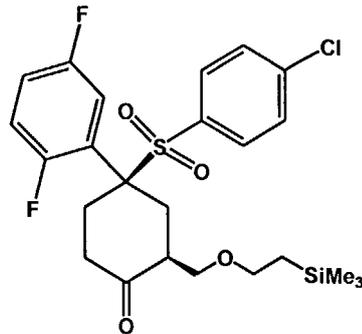
10

20

30

40

## 【化32】



10

## 【0107】

乾燥テトラヒドロフラン(10 mL)中、4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)シクロヘキサノン(WO02/081435)(2.0 g、5.2 mmol)を、0.5 Mリチウムヘキサメチルジシラジドのテトラヒドロフラン(11.4 mL)冷却溶液に-78 で滴下しながら加えた。この混合物を、この温度で2時間攪拌してから、塩化2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(1.4 mL、7.8 mmol)を加え、この溶液を16時間かけて室温に温めた。反応混合物を、酢酸エチル(10 mL)で希釈し、水(10 mL)で洗浄し、有機相を分離し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)して蒸発乾固した。生成物を、[9:1]ヘキサン-酢酸エチルで溶出するシリカにより精製すると、1.2 gの標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR CDCl<sub>3</sub> 7.38(4H, s)、7.24~7.16(1H, m)、7.12~7.06(1H, m)、6.97~6.87(1H, m)、3.66(1H, dd, J=9.7および3.0 Hz)、3.51~3.45(3H, m)、3.17~3.15(1H, m)、3.05~2.98(1H, m)、2.56~2.49(2H, m)、2.41~2.35(2H, m)、2.23~2.17(1H, m)、0.91~0.87(2H, m)および0.03(9H, s)。

20

## 【0108】

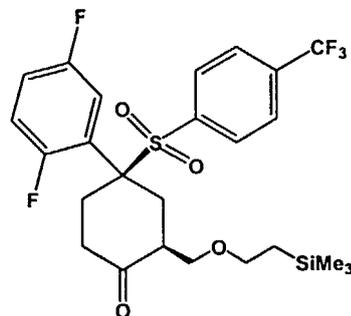
中間体2

4-[(4-トリフルオロメチルフェニル)スルホニル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-[2-(トリメチルシリル)エトキシメチル]シクロヘキサノン

30

## 【0109】

## 【化33】



40

## 【0110】

4-[(4-トリフルオロメチルフェニル)スルホニル]-4-(2,5-ジフルオロフェニル)シクロヘキサノン(WO02/081435)から出発して中間体1のとおり調製し、固体として得た。16.3 g。<sup>1</sup>H NMR CDCl<sub>3</sub> 7.69~7.59(4H, m)、7.24~7.18(1H, m)、7.12~7.06(1H, m)、6.93~6.86(1H, m)、3.67(1H, dd, J=9.7および2.9 Hz)、3.58~3.47(3H, m)、3.20~3.16(1H, m)、3.04~2.98(1H, m)、2.57~2.51(2H, m)、2.41~2.38(2H, m)、2.24~2.16(1H, m)、0.91~0.87(2H, m)および0.03(

50

9 H, s)。

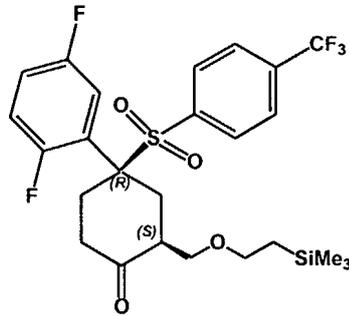
【0111】

中間体3

(R, S) - 4 - [(4 - トリフルオロメチルフェニル)スルホニル] - 4 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - [2 - (トリメチルシリル)エトキシメチル]シクロヘキサノン

【0112】

【化34】



10

【0113】

窒素ガス下、[(S - (R\*, R\*))] - (-) - ビス(-メチルベンジル)アミン (10 g, 44.4 mmol) および無水塩化リチウム (1.87 g, 44.5 mmol) を、テトラヒドロフラン (250 mL) 中で攪拌してから、-78 に冷却し、ブチリチウム (ヘキサン中 1.6 mol 溶液、25.9 mL) で徐々に処理した。この反応混合物を、0 に温めて、30 分間攪拌してから、再度 -100 の内温に冷却し、1 時間攪拌した。-78 に冷却された 4 - [(4 - トリフルオロメチルフェニル)スルホニル] - 4 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)シクロヘキサノン (WO02/081435) (12.5 g, 29.9 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液を、-100

20

の内温を維持しながら徐々に加えた。この混合物を -100 で 2 時間攪拌してから、塩化 2 - (トリメチルシリル)エトキシメチル (7.9 mL, 44.7 mmol) を加え、生じた混合物を -78 に温め、一晩徐々に -12 に温めた。反応混合物を、1 M 溶液のクエン酸でクエンチし、次いで酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を 1 M クエン酸で、5% 重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、ろ過し、溶媒を留去した。生じた油を、2% から 10% 酢酸エチル：イソヘキサンで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して標題化合物を透明油として得た。収量 5 g (30%)。

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.69 (2H, d, J = 8.4 Hz)、7.60 (2H, d, J = 8.4 Hz)、7.23 ~ 7.18 (1H, m)、7.15 ~ 7.08 (1H, m)、6.96 ~ 6.86 (1H, m)、3.70 ~ 3.64 (1H, m)、3.53 ~ 3.48 (3H, m)、3.22 ~ 3.16 (1H, m)、3.08 ~ 2.98 (1H, m)、2.61 ~ 2.51 (2H, m)、2.43 ~ 2.36 (2H, m)、2.25 ~ 2.14 (1H, m)、0.94 ~ 0.83 (2H, m)、0.00 (9H, s)。キラル純度はキラル HPLC により決定された。

40

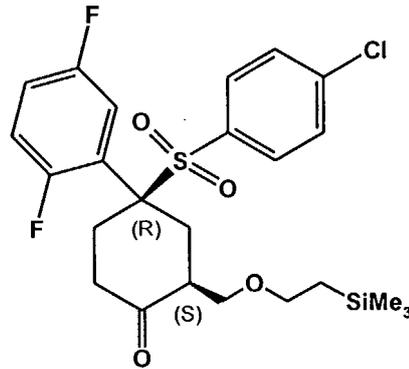
【0114】

中間体4 (R, S)

(R, S) - 4 - [(4 - クロロフェニル)スルホニル] - 4 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - [2 - (トリメチルシリル)エトキシメチル]シクロヘキサノン

【0115】

【化35】



10

【0116】

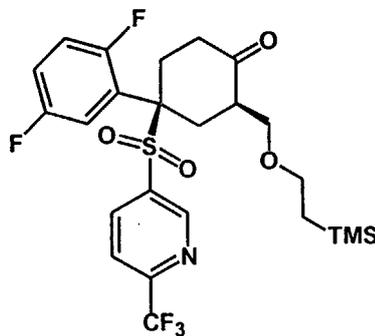
出発物質として4 - [(4 - クロロフェニル)スルホニル] - 4 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)シクロヘキサノンを用いて中間体3と同じ様式で調製した。中間体1に関するNMRデータと同じ。

【0117】

中間体5

【0118】

【化36】



20

【0119】

4 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 4 - (6 - トリフルオロメチルピリジン - 3 - イル)シクロヘキサノン (WO2004/031139) を、中間体1に関して記載された手法により所望の生成物に変換した。

30

【0120】

$^1\text{H}$  NMR (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.01 (9H, s)、0.90 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz)、2.14 ~ 2.25 (1H, m)、2.40 ~ 2.59 (4H, m)、3.01 (1H, m)、3.14 ~ 3.19 (1H, m)、3.48 ~ 3.53 (3H, m)、3.65 ~ 3.68 (1H, m)、6.87 ~ 6.95 (1H, m)、7.13 ~ 7.18 (1H, m)、7.23 ~ 7.28 (1H, m)、7.75 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz)、7.95 (1H, d,  $J = 6.4$  Hz)、8.66 (1H, s)。

【0121】

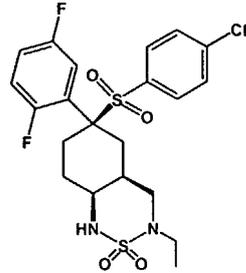
(実施例1)

(4aSR, 6RS, 8aSR) - 6 - [(4 - クロロフェニル)スルホニル] - 6 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - エチルオクタヒドロ - 1H - 2, 1, 3 - ベンゾチアジジン2, 2 - ジオキシド

40

【0122】

## 【化37】



## 【0123】

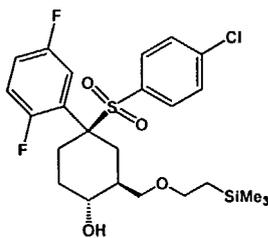
10

## ステップ1

4 - [ ( 4 - クロロフェニル ) スルホニル ] - 4 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) - 2 - [ 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシメチル ] シクロヘキサノール ( トランス異性体 )

## 【0124】

## 【化38】



20

## 【0125】

イソプロパノール ( 2 L ) 中、中間体 1 ( 23 g、44.7 mmol ) を、 $-40^{\circ}\text{C}$  で  $\text{NaBH}_4$  ( 6.8 g、179 mmol ) で処理し、16時間かけて室温に温めながら攪拌した。反応液を8%クエン酸水 ( 1 L ) でクエンチし、酢酸エチル ( 1 L ) で希釈し、次いで有機相を分離し、乾燥 (  $\text{MgSO}_4$  ) して蒸発乾固した。このトランス生成物を、ヘキサン - 酢酸エチル混液で溶出するシリカにより精製した。収量 23.3 g。 $^1\text{H NMR}$   $\text{CDCl}_3$  7.39 ~ 7.31 ( 4H, m )、7.06 ~ 7.02 ( 2H, m )、6.86 ~ 6.83 ( 1H, m )、3.62 ~ 3.46 ( 5H, m )、2.90 ~ 2.42 ( 2H, m )、2.18 ~ 2.03 ( 2H, m )、1.91 ~ 1.80 ( 1H, m )、1.71 ~ 1.52 ( 1H, m )、1.24 ~ 1.20 ( 1H, m )、0.93 ~ 0.89 ( 2H, m )、および 0.03 ( 9H, s )。

30

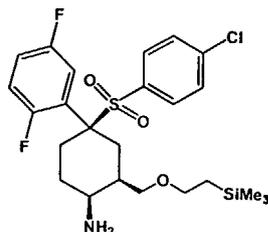
## 【0126】

## ステップ2

4 - [ ( 4 - クロロフェニル ) スルホニル ] - 4 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) - 2 - [ 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシメチル ] シクロヘキシルアミン

## 【0127】

## 【化39】



40

## 【0128】

ジクロロメタン ( 100 mL ) 中、ステップ1のアルコール ( 11.7 g、22.7 mmol ) を、 $0^{\circ}\text{C}$  でトリエチルアミン ( 6.3 mL、45 mmol ) により処理して攪拌し、塩化メタンスルホニル ( 2.2 mL、27 mmol ) を加えた。反応混合物を、1時

50

間かけて室温まで温め、水 (20 mL), 10%クエン酸水 (20 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム水 (50 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) して蒸発乾固した。残渣をヘキサン中20%酢酸エチルで溶出するシリカを通してろ過し、メシレート体 (10 g) を得た。

ジメチルホルムアミド (50 mL) 中、この固体をアジ化ナトリウム (1.4 g、29 mmol) で処理し、95 °C で8時間加熱した。この混合物を水 (80 mL) で処理し、酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出した。有機相を合わせて、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) して蒸発乾固した。テトラヒドロフラン (320 mL) および水 (32 mL) 中の残渣 (8 g、14.7 mmol) を、室温でトリフェニルホスフィン (4.7 g、18 mmol) により15分間処理してから、混合物を4時間還流加熱した。混合物を室温まで冷却し、次いでSCX Varian Bond Elut (商標) カートリッジを通した。塩基性フラクションを蒸発させて第一級アミン (7.2 g) を得た。<sup>1</sup>H NMR CDCl<sub>3</sub> 7.39~7.31 (4H, m)、7.09~6.96 (2H, m)、6.85~6.80 (1H, m)、3.48~3.15 (5H, m)、2.93~2.29 (4H, m)、1.74~1.19 (3H, m)、0.93~0.89 (2H, m) および0.03 (9H, s)。

MS MH+ 516 (518)。

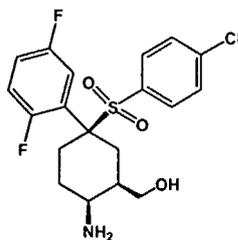
【0129】

ステップ3

4 - [(4 - クロロフェニル)スルホニル] - 4 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - (ヒドロキシメチル)シクロヘキシルアミン

【0130】

【化40】



【0131】

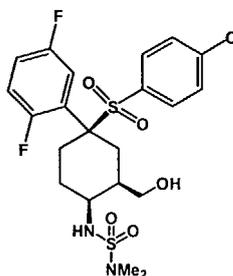
ジクロロメタン (40 mL) 中、ステップ2の生成物 (5.5 g、10.6 mmol) を、三弗化硼素エーテラート (4 mL) で処理し、2時間後、この混合物を0 °C に冷却し、攪拌しながら水酸化ナトリウム (2.5 M、20 mL) を添加した。各層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、蒸発乾固して油を得、これをヘプタンと共沸して、アミノアルコール体を白色固体 (5.8 g) として得た。MS ES+ 416、418。

【0132】

ステップ4

【0133】

【化41】



【0134】

ジクロロメタン (40 mL) およびジメチルアセトアミド (40 mL) 中、ステップ3の生成物 (5.3 g, 10 mmol) を、トリエチルアミン (3.4 mL, 24 mmol) により処理し、次いで塩化N,N-ジメチルスルファモイル (1.6 mL, 14.5 mmol) で処理した。72時間後、この混合物を水 (200 mL) の添加によりクエンチした。この混合物をジクロロメタン (2 x 100 mL) で抽出し、有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、蒸発させて油を得、これを、シリカを通してろ過し、スルファミド体 (4 g) を得た。<sup>1</sup>H NMR CDCl<sub>3</sub> 7.38~7.31 (4H, m)、7.07~7.04 (2H, m)、6.85~6.79 (1H, m)、5.24 (1H, d, J = 11 Hz)、3.79~3.65 (2H, m)、3.58~3.50 (1H, m)、2.98~2.92 (1H, m)、2.83 (6H, s)、2.58~2.20 (3H, m)、2.09~1.98 (2H, m)、および1.56~1.52 (1H, m)。

10

## 【0135】

## ステップ5

ジクロロメタン (3 mL) 中、ステップ4の生成物 (0.1 g, 0.2 mmol) を、Desse-Martinのペリオジナン (89 mg, 0.22 mmol) で処理し、1時間後、混合物を、10%メタ重亜硫酸ナトリウム水 (2 mL) の添加によってクエンチした。10分間攪拌後、各層を分離し、水層をジクロロメタン (2 x 10 mL) で抽出し、有機層を合わせて、飽和重炭酸ナトリウム水、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、蒸発させ、ヘプタンと共沸して、固体アルデヒド体 (0.1 g) を得た。粗製アルデヒドを、エタノール (3 mL) に溶解し、エタノール中2Mエチルアミン (10当量、1 mL) で処理し、オープン乾燥アルミナ (100 mg) を加えた。この混合物を16時間攪拌してからろ過した。水素化ホウ素ナトリウム (36 mg, 1 mmol) を加え、1時間後、溶媒を減圧留去した。残渣を、酢酸エチル (5 mL) と飽和重炭酸ナトリウム水 (5 mL) とに分配した。有機層を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、蒸発させ、残渣をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、一晚還流した。溶媒を減圧留去し、残渣をヘキサン中25%酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフを行って、所望の環式スルファミド体 (50 mg) を得た。<sup>1</sup>H NMR CDCl<sub>3</sub> 7.39~7.30 (4H, m)、7.11~7.06 (2H, m)、6.90~6.83 (1H, m)、4.44 (1H, d, J = 11 Hz)、3.86~3.83 (1H, m)、3.46 (1H, dd, J = 12.5および3.5 Hz)、3.40 (1H, m)、3.00~2.93 (2H, m)、2.72~2.67 (1H, m)、2.62~2.45 (2H, m)、2.17~2.11 (1H, m)、1.96~1.92 (1H, m)、1.68~1.55 (2H, m) および1.33~1.30 (3H, m)。MS ES<sup>-</sup> 503, 505。

20

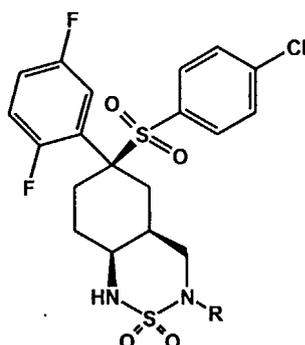
30

## 【0136】

以下のものは、ステップ5におけるエチルアミンの代わりに適切なアミンを用いて調製した：

## 【0137】

## 【化42】



40

## 【0138】

50

【表 2】

実施例	R	MS (ES-)
2	n-プロピル	517, 519
3	n-ブチル	531, 533
4	シクロプロピル	515, 517
5	シクロペンチル	543, 545
6	s-ブチル	531, 533
7	シクロプロピルメチル	529, 531
8	t-ブチル	531, 533
9	2, 2, 2-トリフルオロエチル	557, 559
10	2-ヒドロキシエチル	519, 521
11	メチル	489, 491
12	イソプロピル	517, 519
13	シクロブチル	529, 531
14	2-フルオロエチル	521, 523

10

20

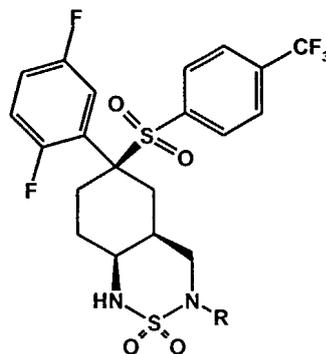
【0139】

(実施例15~25)

実施例1の手法に従って、中間体2を出発し、ステップ4における適切なアミンを用いて調製した：

【0140】

【化43】



30

【0141】

40

【表 3】

実施例	R	MS (ES-)
15	エチル	537
16	メチル	523
17	i-プロピル	551
18	シクロプロピル	549
19	シクロブチル	563
20	t-ブチル	565
21	2, 2, 2-トリフルオロエチル	591
22	2-ヒドロキシエチル	553
23	2-フルオロエチル	555
24	2-シアノエチル	562
25	2-メトキシエチル	567

10

20

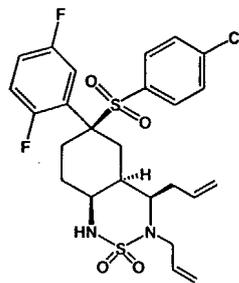
## 【0142】

(実施例 26)

(4RS, 4aRS, 6RS, 8aSR) - 3, 4 - ジアリル - 6 - [(4 - クロロフェニル)スルホニル] - 6 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)オクタヒドロ - 1H - 2, 1, 3 - ベンゾチアジアジン 2, 2 - ジオキシド

## 【0143】

【化 44】



30

## 【0144】

ジクロロメタン (10 mL) 中、実施例 1 ステップ 4 の生成物 (0.25 g, 0.5 mmol) を、Des - Martin のペリオジナン (243 mg, 0.57 mmol) で処理し、1 時間後、混合物を、10%メタ重亜硫酸ナトリウム水 (5 mL) の添加によってクエンチした。10 分間攪拌後、各層を分離し、水層をジクロロメタン (2 x 25 mL) で抽出し、有機層を合わせて、飽和重炭酸ナトリウム水、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、蒸発させ、ヘプタンと共沸して、アルデヒド体を固体 (0.25 g) として得た。粗製アルデヒドを、アセトニトリル (5 mL) に溶解し、アリルアミン (75 μL, 1 mmol) およびアルミナ (100 mg) を加えた。2 時間後、混合物をろ過し、蒸発させ、残渣を乾燥テトラヒドロフラン (8 mL) に溶解した。この溶液を、0 に冷却してから、テトラヒドロフラン中の 1 M 臭化アリルマグネシウム (1 mL, 1 mmol) を加えた。16 時間後、混合物を酢酸 (1 滴) で処理し、次いで飽和炭酸水素ナトリウム水 (10 mL) で洗浄した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、濃縮した。次に残渣をテトラヒドロフランに溶解し、16 時間還流して環化を実施した。溶媒を減圧留去し、生成物をヘキサン類中 15% 酢

40

50

酸エチルで溶出するシリカカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物 (195 mg) を得た。<sup>1</sup>H NMR CDCl<sub>3</sub> 7.39 (2H, d, J = 9 Hz)、7.30 (2H, d, J = 9 Hz)、7.11 ~ 6.92 (2H, m)、6.90 ~ 6.83 (1H, m)、5.85 ~ 5.78 (1H, m)、5.59 ~ 5.49 (1H, m)、5.34 ~ 5.31 (2H, m)、5.02 ~ 4.92 (2H, m)、4.53 (1H, d, J = 11 Hz)、4.26 ~ 4.19 (1H, m)、3.99 ~ 3.96 (1H, m)、3.58 ~ 3.52 (1H, m)、3.16 ~ 3.14 (1H, m)、2.72 ~ 2.18 (6H, m)、1.96 ~ 1.92 (1H, m) および 1.68 ~ 1.55 (1H, m)。MS ES<sup>-</sup> 555、557。

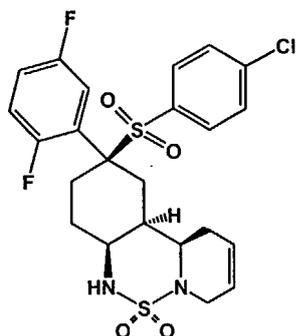
【0145】

(実施例 27)

(2RS, 4aSR, 11aRS, 11bRS) - 2 - [(4-クロロフェニル)スルホニル] - 2 - (2, 5-ジフルオロフェニル) - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 8, 11, 11a, 11b - デカヒドロピリド[1, 2-c][2, 1, 3]ベンゾチアジアジン6, 6-ジオキシド

【0146】

【化45】



【0147】

ジクロロメタン (5 mL) 中、実施例 26 の生成物 (190 mg、0.34 mmol) を、Grubbs 触媒 (第二世代) (1 mg) で処理した。この混合物を 24 時間攪拌し、次いで蒸発させ、残渣をヘキサン類中 20% 酢酸エチルで溶出するシリカカラムクロマトグラフィーにより精製して、実施例 27 (150 mg) を得た。<sup>1</sup>H NMR CDCl<sub>3</sub> 7.39 (2H, d, J = 9 Hz)、7.31 (2H, d, J = 9 Hz)、7.11 ~ 7.01 (2H, m)、6.90 ~ 6.83 (1H, m)、5.83 ~ 5.79 (1H, m)、5.61 ~ 5.55 (1H, m)、4.89 (1H, d, J = 11 Hz)、4.32 ~ 4.28 (1H, m)、4.08 ~ 4.05 (1H, m)、3.71 ~ 3.64 (1H, m)、3.49 ~ 3.46 (1H, m)、2.78 ~ 2.25 (5H, m)、2.06 ~ 2.01 (2H, m)、1.82 ~ 1.75 (1H, m) および 1.50 ~ 1.45 (1H, m)。MS ES<sup>-</sup> 527、529。

【0148】

(実施例 28)

(2RS, 4aSR, 11aRS, 11bRS) - 2 - [(4-クロロフェニル)スルホニル] - 2 - (2, 5-ジフルオロフェニル)ドデカヒドロピリド[1, 2-c][2, 1, 3]ベンゾチアジアジン6, 6-ジオキシド

【0149】

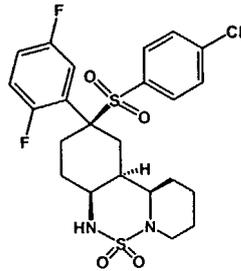
10

20

30

40

## 【化46】



## 【0150】

10

酢酸エチル (2 mL) 中、実施例 27 の生成物 (16 mg、0.03 mmol) を、10% パラジウム炭素 [1 mg] と水素ガス (1 気圧) とで処理した。混合物を 2 時間攪拌してからろ過し、蒸発させて実施例 28 (15 mg) を得た。<sup>1</sup>H NMR CDCl<sub>3</sub> 7.39 (2H, d, J = 9 Hz)、7.32 (2H, d, J = 9 Hz)、7.11 ~ 7.01 (2H, m)、6.90 ~ 6.83 (1H, m)、5.03 (1H, d, J = 11 Hz)、4.02 ~ 3.98 (2H, m)、3.20 ~ 3.15 (1H, m)、2.95 ~ 2.88 (1H, m)、2.72 ~ 2.18 (5H, m)、2.03 ~ 1.95 (2H, m)、1.90 ~ 1.81 (2H, m) および 1.65 ~ 1.49 (4H, m)。MS ES<sup>-</sup> 529、531。

## 【0151】

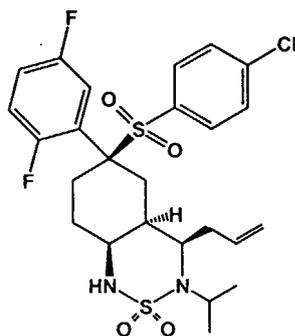
20

(実施例 29)

(4RS, 4aRS, 6RS, 8aSR) - 4 - アリル - 6 - [(4-クロロフェニル)スルホニル] - 6 - (2,5-ジフルオロフェニル) - 3 - イソプロピルオクタヒドロ - 1H - 2,1,3 - ベンゾチアジアジン 2,2 - ジオキシド

## 【0152】

## 【化47】



30

## 【0153】

アリルアミンの代わりにイソプロピルアミンを用いて、実施例 26 の手法により調製した。<sup>1</sup>H NMR CDCl<sub>3</sub> 7.39 (2H, d, J = 8 Hz)、7.30 (2H, d, J = 8 Hz)、7.10 ~ 7.01 (2H, m)、6.89 ~ 6.85 (1H, m)、5.59 ~ 5.49 (1H, m)、5.02 ~ 4.90 (2H, m)、4.36 (1H, d, J = 11 Hz)、4.16 ~ 4.13 (1H, m)、3.97 ~ 3.95 (1H, m)、3.14 ~ 3.12 (1H, m)、2.77 ~ 2.70 (1H, m)、2.56 ~ 2.15 (5H, m)、1.96 ~ 1.92 (1H, m)、1.68 ~ 1.55 (2H, m) および 1.34 ~ 1.24 (6H, m)。MS ES<sup>-</sup> 557、559。

40

## 【0154】

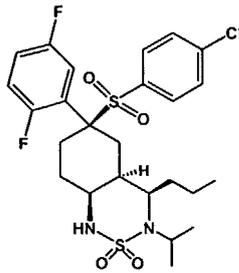
(実施例 30)

(4RS, 4aRS, 6RS, 8aSR) - 6 - [(4-クロロフェニル)スルホニル] - 6 - (2,5-ジフルオロフェニル) - 3 - イソプロピル - 4 - プロピルオクタヒドロ - 1H - 2,1,3 - ベンゾチアジアジン 2,2 - ジオキシド

50

【 0 1 5 5 】

【 化 4 8 】



10

【 0 1 5 6 】

実施例 29 の生成物 ( 16 mg、0.03 mmol ) を、酢酸エチル ( 2 mL ) に溶解し、10%パラジウム炭素 ( 1 mg ) で処理した。この混合物を、水素雰囲気下で2時間攪拌してからろ過し、蒸発させて実施例 30 ( 15 mg ) を得た。<sup>1</sup>H NMR CDCl<sub>3</sub> 7.39 ( 2H, d, J = 8 Hz )、7.30 ( 2H, d, J = 8 Hz )、7.12 ~ 7.05 ( 2H, m )、6.89 ~ 6.85 ( 1H, m )、4.30 ( 1H, d, J = 11 Hz )、4.15 ~ 4.10 ( 1H, m )、3.97 ~ 3.95 ( 1H, m )、3.04 ~ 3.02 ( 1H, m )、2.56 ~ 2.15 ( 3H, m )、1.98 ~ 1.92 ( 2H, m )、1.72 ~ 1.58 ( 4H, m )、1.34 ~ 1.24 ( 6H, m )、1.21 ~ 1.10 ( 2H, m ) および 0.94 ~ 0.86 ( 3H, m )。MS ES<sup>+</sup> 559、561。

20

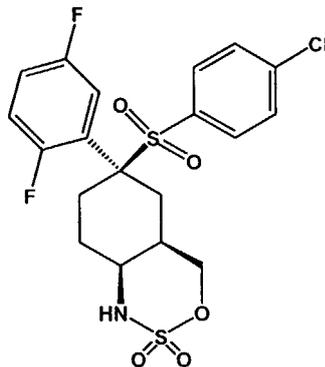
【 0 1 5 7 】

( 実施例 31 )

( 4aRS, 6RS, 8aSR ) - 6 - [ ( 4 - クロロフェニル ) スルホニル ] - 6 - ( 2, 5 - ジフルオロフェニル ) オクタヒドロ - 3, 2, 1 - ベンゾキサチアジン 2, 2 - ジオキシド

【 0 1 5 8 】

【 化 4 9 】



30

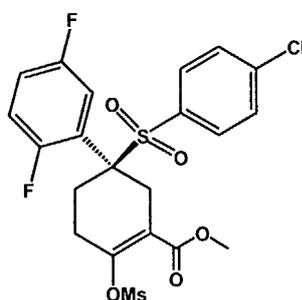
【 0 1 5 9 】

ステップ 1

40

【 0 1 6 0 】

【 化 5 0 】



50

## 【0161】

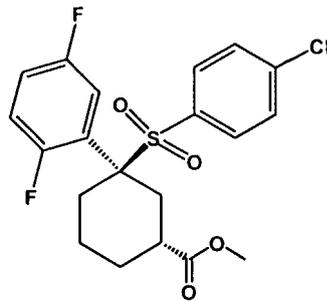
ジクロロメタン(100 mL)中、WO02/081435の実施例1のエノール体(18.4 g、420 mmol)を、0 でトリエチルアミン(8.7 mL、620 mmol)で処理し、0.25時間後、塩化メタンスルホニル(4.0 mL、0.530 mmol)で処理した。室温で1時間攪拌後、水を加え、有機層をジクロロメタン(3x)に抽出した。有機抽出液を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、溶媒を減圧留去し、粗製物を30%酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、生成物を白色泡状物(19.5 g、90%)として得た。

## 【0162】

ステップ2:

## 【0163】

## 【化51】



## 【0164】

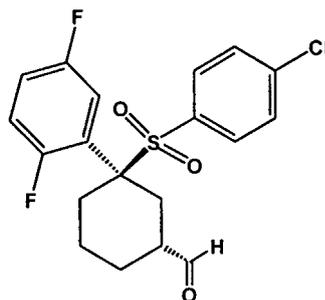
ステップ1のメシレート体(200 mg、0.35 mmol)を、メタノール/ジクロロメタン(10 mL)(5:1)に溶解し、-10 に冷却した。塩化ニッケル六水和物(82 mg、0.35 mmol)を加え、次いで水素化ホウ素ナトリウム(67 mg、1.8 mmol)を一度に加えた。-10 で2時間攪拌後、反応液を、Celite(商標)を通してろ過し、メタノールで洗浄した。溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、2M塩酸(2x)、水(2x)およびブライン(2x)で洗浄した。有機抽出液を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、溶媒を減圧留去した。粗製物を20%酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物(31 mg、21%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz CDCl<sub>3</sub>) 1.63~1.65(1H, m)、1.84~1.89(2H, m)、2.00~2.18(2H, m)、2.50~2.56(1H, m)、2.70(1H, m)、2.93~2.95(1H, m)、3.22~3.24(1H, m)、3.55(3H, s)、6.73~6.80(1H, m, Ar-H)、6.97~7.01(1H, m, Ar-H)、7.07~7.12(1H, m, Ar-H)、7.28~7.37(4H, m, Ar-H)。

## 【0165】

ステップ3:

## 【0166】

## 【化52】



## 【0167】

前述のエステル(3.0 g、7 mmol)を、トルエン(50 mL)に溶解し、-78

10

20

30

40

50

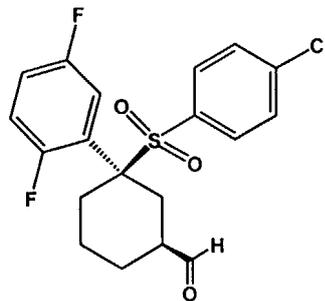
に冷却した。水素化ジイソブチルアルミニウム（トルエン中 1.0 M）（8.7 mmol、8.7 mL）を、0.5 時間かけて加え、反応液を -78 °C で 1.5 時間攪拌してから、メタノール（0.5 mL）、2 N 水酸化ナトリウム（1 mL）および水（2 mL）でクエンチした。反応混合物を室温に温め、Celite（商標）を通してろ過し、酢酸エチル（500 mL）で洗浄した。有機抽出液を、水（2 x）、ブライン（2 x）で洗浄してから乾燥（MgSO<sub>4</sub>）し、溶媒を減圧留去した。粗製物を 10% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、アルデヒド体を白色固体（1.86 g、67%）として得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz CDCl<sub>3</sub>） 1.62 ~ 1.74（2H, m）、1.80（1H, m）、2.01 ~ 2.08（1H, m）、2.16 ~ 2.22（1H, m）、2.61 ~ 2.75（2H, m）、2.94 ~ 2.99（1H, m）、3.06 ~ 3.12（1H, m）、6.77 ~ 6.83（1H, m, Ar-H）、6.98 ~ 7.06（2H, m, Ar-H）、7.29 ~ 7.38（4H, m, Ar-H）、9.57（1H, s, CHO）。

【0168】

ステップ 4 :

【0169】

【化 5 3】



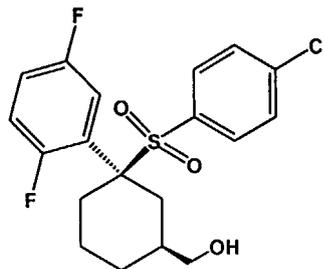
【0170】

ジクロロメタン/メタノール（45 mL）（1 : 2）中、ステップ 3 のアルデヒド体（1.86 g、4.3 mmol）を、炭酸カリウム（6.1 g、43 mmol）と処理し、この混合物を室温で 2 時間攪拌し、ジクロロメタン（50 mL）で希釈し、水（3 x）で洗浄した。有機抽出液を乾燥（MgSO<sub>4</sub>）し、溶媒を減圧留去し、エピマー化アルデヒドを白色結晶性固体（1.8 g、97%）として得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz CDCl<sub>3</sub>） 1.27 ~ 1.39（2H, m）、1.96 ~ 2.07（4H, m）、2.16 ~ 2.19（1H, m）、2.71 ~ 3.1（2H, m）、6.83 ~ 6.90（1H, m, Ar-H）、7.03 ~ 7.09（2H, m, Ar-H）、7.35 ~ 7.40（4H, m, Ar-H）、9.61（1H, s, CHO）。

ステップ 5 :

【0171】

【化 5 4】



【0172】

前記アルデヒド体（1.0 g、2.5 mmol）をメタノール（20 mL）に懸濁し、0 °C に冷却した。水素化ホウ素ナトリウム（48 mg、1.25 mmol）を一度に加え、反応液を 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、粗製物を 20% 酢酸エチル/ヘキサンで

10

20

30

40

50

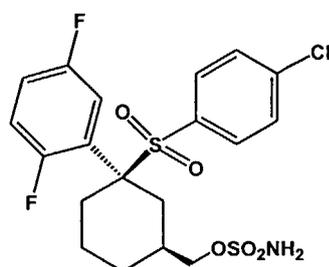
溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。アルコール体を無色油 (0.9 g、90%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz CDCl<sub>3</sub>) 1.3~1.5 (2H, m)、1.70 (1H, m)、1.83~1.90 (2H, m)、2.07 (1H, m)、2.60~3.0 (2H, m)、3.50~3.53 (2H, m)、6.80~6.87 (1H, m, Ar-H)、7.01~7.11 (2H, m, Ar-H)、7.36~7.39 (4H, m, Ar-H)。

【0173】

ステップ6:

【0174】

【化55】



10

【0175】

前記アルコール体 (150 mg、0.13 mmol) を、N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解し、塩化スルファモイル (150 mg、0.39 mmol) を加えた。反応液を室温で4時間攪拌してから、酢酸エチル (50 mL) に溶解し、水 (3x) で洗浄した。有機層を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、溶媒を減圧留去した。残渣を40%酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、白色固体 (90 mg、50%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz CDCl<sub>3</sub>) 1.19~1.27 (2H, m)、1.70~1.72 (2H, m)、1.86~1.97 (2H, m)、2.04 (1H, s)、2.5~3.0 (2H, m)、4.03~4.1 (2H, m)、5.0 (2H, s, NH<sub>2</sub>)、6.85 (1H, s, Ar-H)、7.02~7.08 (2H, m, Ar-H)、7.35~7.39 (4H, m, Ar-H)。MS ES<sup>-</sup> 478。

20

30

【0176】

ステップ7:

ステップ6のスルファメート体 (90 mg、0.19 mmol) に、ジクロロメタン (3 mL) および酸化マグネシウム (17 mg、0.43 mmol) を加え、次いで二酢酸ヨードベンゼン (7 mg、0.2 mmol) および酢酸ロジウム (II) ダイマー (1 mg) を加えた。この混合物を40°Cで0.5時間で加熱し、溶媒を減圧留去し、粗製物を40%酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーに次いで分取HPLCより精製し、9:1混合物のジアステレオマーを得、主要成分は標題化合物 (7 mg、8%) であった。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz CDCl<sub>3</sub>) 1.51~1.53 (1H, m)、1.71~1.74 (1H, m)、1.93~1.96 (1H, m)、2.28~2.30 (1H, m)、2.55~2.65 (2H, m)、2.72~2.76 (1H, m)、3.92 (1H, s)、4.30~4.32 (1H, d, J=11.6 Hz)、4.64~4.66 (1H, d, J=8.8 Hz, NH)、4.99~5.01 (1H, d, J=10.7 Hz)、6.84~6.89 (1H, m, Ar-H)、7.07~7.12 (2H, m, Ar-H)、7.32~7.41 (4H, m, Ar-H)。MS ES<sup>-</sup> 476/478。

40

【0177】

(実施例32)

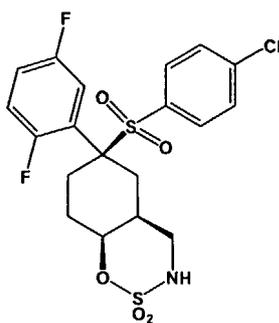
(4aSR, 6RS, 8aSR) - 6 - [(4-クロロフェニル)スルホニル] - 6 - (2,5-ジフルオロフェニル)オクタヒドロ-1,2,3-ベンゾキサチアジン2,2-

50

ジオキシド

【0178】

【化56】



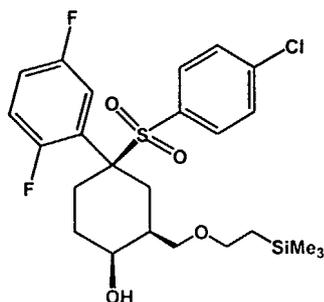
10

【0179】

ステップ1

【0180】

【化57】



20

【0181】

- 78 に冷却された乾燥THF (500 mL) 中、中間体1 (14.8 g、28.7 mmol) を、L-Selectride (THF中1M、34.5 mL、34.5 mmol) により滴下しながら処理した。この混合物を、この温度で1.5時間攪拌してから、塩酸 (2M、50 mL) でクエンチし、室温に温め、半分の容量に濃縮した。残渣を水で希釈し、酢酸エチル (3 x 100 mL) で抽出した。有機層を、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、ろ過し、蒸発させた。粗製物をフラッシュクロマトグラフィー (イソヘキサン/酢酸エチル5:1から2:1) により精製し、白色固体 (12.1 g) を得た。

30

【0182】

<sup>1</sup>H NMR CDCl<sub>3</sub> - 0.03 (9H, s)、0.98~0.82 (4H, m)、1.45~1.29 (4H, m)、1.91~1.84 (1H, brs)、2.61~2.57 (2H, m)、3.18 (1H, br)、3.55~3.41 (3H, m)、6.91~6.80 (1H, m)、7.14~6.98 (2H, m)、7.35 (4H, s)。

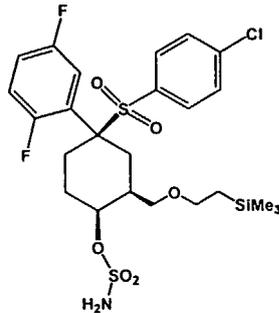
【0183】

ステップ2

【0184】

40

## 【化58】



10

## 【0185】

ステップ1の生成物(980 mg、1.9 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(15 mL)に溶解し、塩化スルファモイル(875 mg、7.6 mmol)を一度に加えた。反応液を50℃で一晩加熱し、冷却し、水(150 mL)で希釈した。酢酸エチル(3×50 mL)で抽出後、有機層をブラインで洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、ろ過して蒸発させた。粗製物をフラッシュクロマトグラフィー(イソヘキサン/酢酸エチル5:1から2:1)により精製し、白色泡状物(720 mg)を得た。

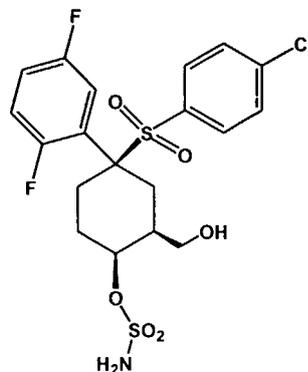
MS MH-594

## ステップ3

## 【0186】

## 【化59】

20



30

## 【0187】

実施例1ステップ3の手法によりステップ2の生成物から調製した。

MS ES-494

## 【0188】

## ステップ4

乾燥ピリジン(5 mL)中、ステップ3のアルコール体(900 mg、1.81 mmol)を、N,N-ジメチルアミノピリジン(110 mg、0.6 mmol)および塩化p-トルエンスルホン(1.0 g、5.4 mmol)で処理し、この反応液を40℃で一晩撹拌した。この混合物を、水(50 mL)で希釈した。酢酸エチル(3×50 mL)で抽出した。有機層を、2 M塩酸(×2)、水、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、ろ過して蒸発させた。粗製物をフラッシュクロマトグラフィー(イソヘキサン/酢酸エチル4:1から1:1)により精製し、白色固体(910 mg)を得た。乾燥THF(8 mL)中のこのトシレート体(660 mg、1.15 mmol)に、水素化ナトリウム(60%分散液、60 mg、1.5 mmol)を加えた。反応液を一晩撹拌してから、飽和塩化アンモニウム水(5 mL)でクエンチし、水(50 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×50 mL)で抽出した。有機層を、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、ろ過して蒸発させた。粗製物をフラッシュクロマトグラフィー(9:1ジクロロメタン/メタノール)により精製し、所望の精製物を白色泡状物(520 mg)として得た。<sup>1</sup>H NMR(MeOD) 0.82~0.91(3H, m)、1.52~1.72(2H, m)、2

40

50

. 03 ~ 2.08 (1H, m)、2.34 ~ 2.74 (4H, m)、3.72 (1H, d,  $J = 3.4, 14.7$  Hz)、6.97 ~ 7.04 (1H, m)、7.18 ~ 7.23 (2H, m)、7.40 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz)、7.51 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz)。

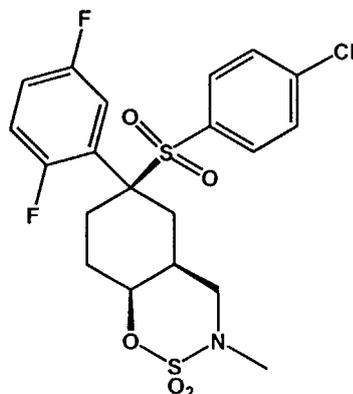
【0189】

(実施例33)

(4aSR, 6RS, 8aSR) - 6 - [(4-クロロフェニル)スルホニル] - 6 - (2,5-ジフルオロフェニル) - 3 - メチルオクタヒドロ - 1,2,3-ベンゾキサチアジン2,2-ジオキソド

【0190】

【化60】



【0191】

乾燥THF(2mL)中、実施例32の生成物(40mg、0.083mmol)に、水素化ナトリウム(60%分散液、4mg、0.1mmol)を加え、次いでヨードメタン(8 $\mu$ l、0.17mmol)を加えた。この混合物を一晩攪拌し、飽和塩化アンモニウム水(10mL)でクエンチし、酢酸エチル(3x50mL)で抽出した。有機層を、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、ろ過して蒸発させた。粗製物をフラッシュクロマトグラフィー(2:1イソヘキサン/酢酸エチル)により精製して白色固体(34mg)を得た。

【0192】

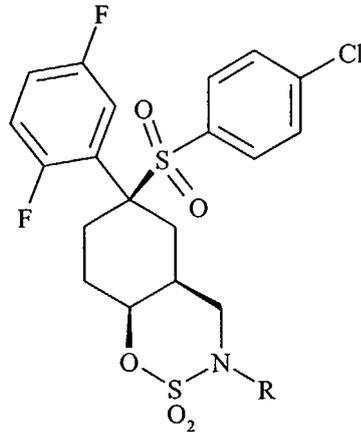
<sup>1</sup>H NMR CDCl<sub>3</sub> 1.43 (1H, s)、1.67 ~ 1.75 (1H, m)、2.20 (1H, dd,  $J = 2.9, 15.4$  Hz)、2.44 ~ 2.64 (3H, m)、2.86 (3H, s)、2.89 ~ 2.99 (2H, m)、3.55 (1H, dd,  $J = 3.2, 12.7$  Hz)、4.90 (1H, s)、6.85 ~ 6.91 (1H, m)、7.02 ~ 7.12 (2H, m)、7.35 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz)、7.37 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz)。

【0193】

(実施例34~37)

【0194】

【化 6 1】



10

【 0 1 9 5 】

実施例 3 3 の手法に従って、ヨードメタンの代わりに適切なハロゲン化アルキルを用いて、この反応混合物を 5 時間還流して以下のものを調製した：

【 0 1 9 6 】

【表 4】

実施例	R
34	エチル
35	n-プロピル
36	アリル
37	シクロプロピルメチル

20

30

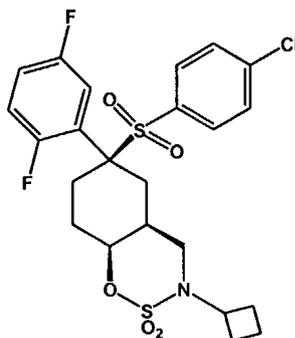
【 0 1 9 7 】

( 実施例 3 8 )

( 4 a S R , 6 R S , 8 a S R ) - 6 - [ ( 4 - クロロフェニル ) スルホニル ] - 3 - シクロブチル - 6 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) オクタヒドロ - 1 , 2 , 3 - ベンゾキサチアジン 2 , 2 - ジオキソド

【 0 1 9 8 】

【化 6 2】



40

【 0 1 9 9 】

実施例 3 2 のステップ 1 ~ 4 を、ステップ 2 における塩化スルファモイルの代わりに塩化シクロブチルスルファモイルを用いて繰り返した。環化は、反応が還流で実施されること以外、実施例 3 2 のステップ 5 と同じく実施された。

50

## 【0200】

$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  1.55 (2H, m)、1.65~1.89 (2H, m)、2.14~2.17 (2H, m)、2.17 (1H, m)、2.27~2.99 (6H, m)、3.00~3.09 (1H, m)、3.34~3.37 (1H, m)、3.86~3.93 (1H, m)、4.84 (1H, s)、6.80~7.09 (3H, m)、7.35 (2H, d,  $J = 8\text{ Hz}$ )、7.39~7.41 (2H, d,  $J = 8\text{ Hz}$ )。

## 【0201】

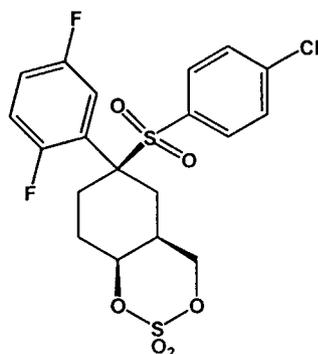
(実施例39)

(4aSR, 6RS, 8aSR) - 6 - [(4-クロロフェニル)スルホニル] - 6 - (2, 5-ジフルオロフェニル)ヘキサヒドロ - 4H - 1, 3, 2-ベンゾジオキサチン2, 2-ジオキシド

10

## 【0202】

【化63】



20

## 【0203】

実施例32のステップ4を、塩化トルエンシルホニルの代わりに塩化メタンスルホニルを用いて繰り返した。実施例32のステップ5の手法による粗製メシレート体の処理によりスルファメート体よりもサルフェート体を得た。

## 【0204】

$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  1.45~1.52 (1H, m)、1.94 (1H, s)、2.55~2.67 (4H, m)、3.02~3.10 (1H, m)、3.95 (1H, dd,  $J = 1.2, 5.6\text{ Hz}$ )、4.73 (1H, t,  $J = 4.6\text{ Hz}$ )、4.79 (1H, t,  $J = 5.3\text{ Hz}$ )、6.83~6.88 (1H, m)、6.99~7.07 (2H, m)、7.38~7.42 (4H, m)。

30

## 【0205】

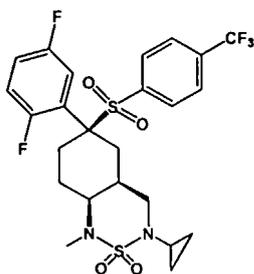
(実施例40)

(4aSR, 6RS, 8aSR) - 3 - シクロプロピル - 6 - (2, 5-ジフルオロフェニル) - 1 - メチル - 6 - {[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}オクタヒドロ - 1H - 2, 1, 3-ベンゾチアジアジン2, 2-ジオキシド

## 【0206】

【化64】

40



## 【0207】

実施例18の生成物(7mg、0.012mmol)を、ジメチルホルムアミド(1m

50

L) に溶解し、水素化ナトリウム ( 鉱油中 60% 分散液、3 mg ) を加えた。この混合物を 90 に 2 時間加熱後、ヨウ化メチル ( 8  $\mu$  L ) を加え、50 で 3 時間加熱してから、酢酸エチル ( 20 mL ) に注ぎ、水洗した ( 3 x 30 mL ) 。有機相を乾燥し、蒸発させて油を得、分取 t . l . c . により精製して所望の生成物を得た。<sup>1</sup> H NMR CDCl<sub>3</sub> 7 . 69 ~ 7 . 52 ( 4 H , m )、7 . 12 ~ 7 . 07 ( 2 H , m )、6 . 87 ~ 6 . 80 ( 1 H , m )、3 . 78 ~ 3 . 72 ( 1 H , m )、3 . 49 ~ 3 . 48 ( 1 H , m )、3 . 13 ~ 3 . 07 ( 2 H , m )、2 . 76 ( 3 H , s )、2 . 68 ~ 2 . 63 ( 1 H , m )、2 . 60 ~ 2 . 35 ( 3 H , m )、2 . 21 ~ 2 . 17 ( 1 H , m )、1 . 65 ~ 1 . 59 ( 1 H , m )、1 . 45 ~ 1 . 35 ( 1 H , m )、0 . 95 ~ 0 . 83 ( 2 H , m ) および 0 . 78 ~ 0 . 72 ( 2 H , m )。

10

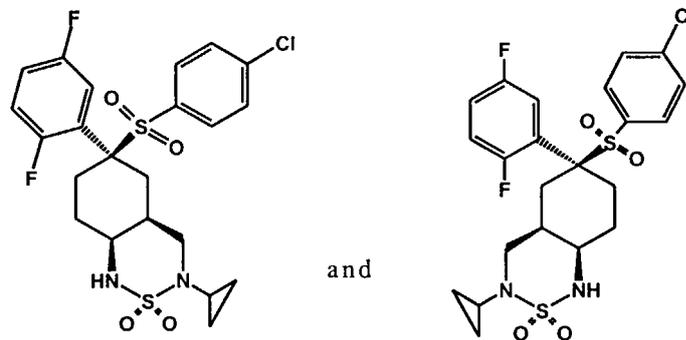
【 0 2 0 8 】

( 実施例 4 1 ) および ( 実施例 4 2 )

( 4 a S , 6 R , 8 a S ) - 6 - [ ( 4 - クロロフェニル ) スルホニル ] - 3 - シクロプロピル - 6 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) オクタヒドロ - 1 H - 2 , 1 , 3 - ベンゾチアジアジン 2 , 2 - ジオキシド および ( 4 a R , 6 S , 8 a R ) - 6 - [ ( 4 - クロロフェニル ) スルホニル ] - 3 - シクロプロピル - 6 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) オクタヒドロ - 1 H - 2 , 1 , 3 - ベンゾチアジアジン 2 , 2 - ジオキシド

【 0 2 0 9 】

【 化 6 5 】



20

【 0 2 1 0 】

実施例 4 の生成物 ( 5 mg ) は、イソヘキサン類中 15% エタノールで溶出する ( 2 mL / 分 ) CHIRACEL OD - H ( 250 x 4 . 5 mm ) カラムを用いて、その構成エナンチオマーに、キラル HPLC により分離し、実施例 4 1 ( 2 mg ) および実施例 4 2 ( 2 mg ) を得た。MS ( ES<sup>-</sup> ) 515 , 517 。

30

【 0 2 1 1 】

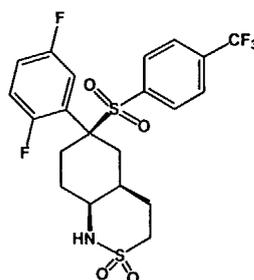
( 実施例 4 3 )

( 4 a R S , 6 R S , 8 a S R ) - 6 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) - 6 - { [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] スルホニル } オクタヒドロ - 1 H - 2 , 1 - ベンゾチアジアジン 2 , 2 - ジオキシド

【 0 2 1 2 】

【 化 6 6 】

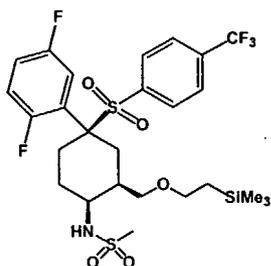
40



【 0 2 1 3 】

50

ステップ 1  
【0214】  
【化67】



10

【0215】

トリエチルアミン (175  $\mu$ L、1.26 mmol) を、実施例 15 ステップ 1 の生成物 (230 mg、0.419 mmol) および塩化メタンスルホニル (65  $\mu$ L、0.838 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に加えた。この混合物を室温で 3 時間攪拌し、蒸発乾固し、残渣を酢酸エチルと 2 M 塩酸とに分配した。有機層を、2 M 塩酸に次いで 4 M 水酸化ナトリウムで洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、ろ過し、溶媒を留去して所望のメタンスルホンアミドを淡黄色泡状物として得た。

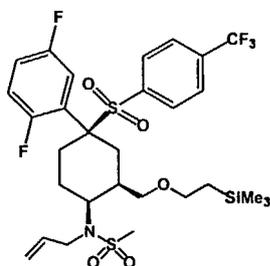
【0216】

ステップ 2

20

【0217】

【化68】



30

【0218】

ジメチルホルムアミド (5 mL) 中、ステップ 1 の生成物 (263 mg、0.419 mmol) を、水素化ナトリウム (鉱油中 60% 分散液、90 mg、2.25 mmol) で処理し、反応混合物を室温で 30 分間攪拌してから、臭化アリル (382  $\mu$ L、4.51 mmol) を加えた。次に、この反応混合物を 65  $^{\circ}$ C に加熱して一晩攪拌した。冷却反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機抽出液を水洗し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、ろ過し、溶媒を留去した。残渣を、25% 酢酸エチル : 75% イソヘキサンで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、N-アリル誘導体を黄色泡状物として得た。収量 150 mg。

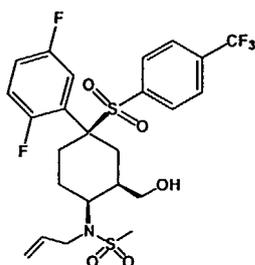
【0219】

ステップ 3

40

【0220】

## 【化69】



## 【0221】

ステップ2の生成物(150 mg、0.225 mmol)を、実施例1ステップ3に記載されたとおり三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート(250  $\mu$ L、1.99 mmol)と処理してアルコール体(115 mg)を得た。

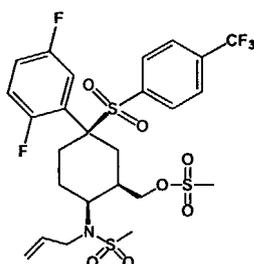
10

## 【0222】

ステップ4

## 【0223】

## 【化70】



20

## 【0224】

ジクロロメタン(5 mL)中、ステップ3のアルコール体(115 mg、0.203 mmol)および塩化メタンスルホニル(47  $\mu$ L、0.609 mmol)を、トリエチルアミン(141  $\mu$ L、1.01 mmol)で処理し、この混合物を室温で3時間撹拌した。溶媒を減圧留共去し、残渣を酢酸エチルと2 M塩酸とに分配した。有機層を採取し、2 M塩酸に次いで4 M水酸化ナトリウムで洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、ろ過し、溶媒を留去し、微量の酢酸エチルの全てを除去するためにトルエンと共沸させ、メシレート体を白色泡状物として得た。収量130 mg。

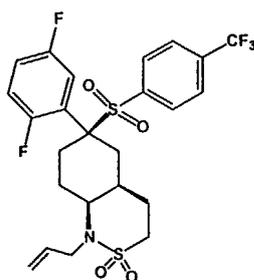
30

## 【0225】

ステップ5

## 【0226】

## 【化71】



40

## 【0227】

窒素ガス下、テトラヒドロフラン(5 mL)中、ステップ4のメシレート体(130 mg、0.202 mmol)を、-30℃でブチルリチウム(ヘキサン中1.6 M、252  $\mu$ L)と処理し、この反応混合物を室温にゆっくりと温めてから、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機抽出液を水洗し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、ろ過し、蒸発させた。

50

残渣を、25%酢酸エチル：75%イソヘキサンで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、所望の環式スルホンアミド体を白色粉末として得た。収量15mg(14%)。

【0228】

ステップ6

トルエン中(2mL)、ステップ5の生成物(12mg、0.022mmol)を、[1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン]ジクロロニックル(II)(1.2mg、0.0022mmol)に次いで水素化ジイソブチルアルミニウム(トルエン中1.5M溶液、30μL)で処理した。混合物を室温で3時間攪拌してから、4M水酸化ナトリウムでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機抽出液を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、酢酸エチルで溶出するシリカゲルプラグを通してろ過し、蒸発乾固した。残渣をジエチルエーテル中粉砕し、固体を採取して標題化合物を白色固体として得た。収量6mg(55%)

10

【0229】

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.67(2H, d, J 8.1Hz)、7.53(2H, d, J 8.1Hz)、7.12~7.07(2H, m)、6.90~6.78(1H, m)、4.45~4.37(1H, m)、3.76~3.71(1H, m)、3.20~3.11(1H, m)、3.10~3.04(1H, m)、2.71~2.61(1H, m)、2.55~2.42(2H, m)、2.40~2.29(1H, m)、2.10~1.98(1H, m)、1.91~1.84(1H, m)、1.72~1.60(2H, m)、0.98~0.91(1H, m)。m/z(ES<sup>-</sup>)(M-1)508。

20

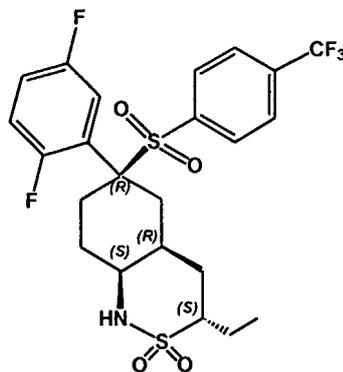
【0230】

(実施例44)

(3S, 4aR, 6R, 8aS)-6-(2,5-ジフルオロフェニル)-3-エチル-6-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}オクタヒドロ-1H-2,1-ベンゾチアジン2,2-ジオキシド

【0231】

【化72】



30

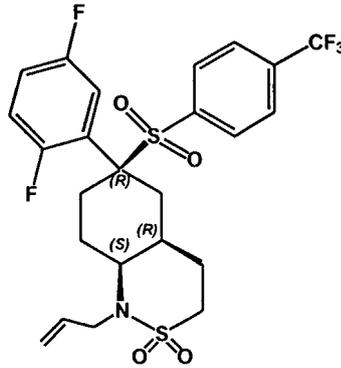
【0232】

ステップ1

【0233】

40

## 【化73】



10

## 【0234】

中間体3 (830 mg、1.29 mmol) を、実施例15ステップ1および実施例43に記載されたとおり処理し、キラルN-アリルスルホンアミド体を白色固体として得た。収量300 mg (42%)。

## 【0235】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.67 (2H, d,  $J$  8.1 Hz)、7.53 (2H, d,  $J$  8.1 Hz)、7.12~7.06 (2H, m)、6.88~6.77 (1H, m)、6.07~5.98 (1H, m)、5.28 (1H, dd,  $J$  0.5および17.6 Hz)、5.23 (1H, dd,  $J$  0.5および10.5 Hz)、4.41~4.31 (1H, m)、3.71~3.61 (1H, m)、3.28~3.20 (1H, m)、3.10~3.02 (1H, m)、2.91~2.80 (1H, m)、2.56~2.25 (5H, m)、1.98~1.90 (1H, m)、1.81~1.66 (1H, m)、1.45~1.30 (2H, m)。

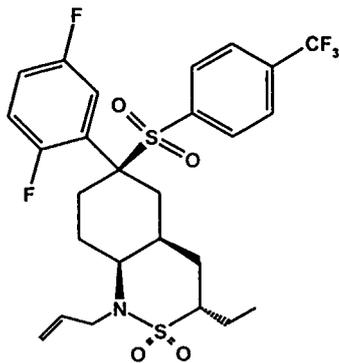
20

## 【0236】

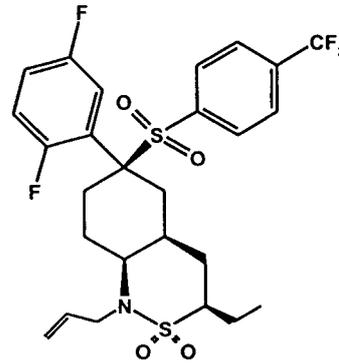
ステップ2

## 【0237】

## 【化74】



and



30

## 【0238】

テトラヒドロフラン (5 mL) 中、ステップ1の生成物 (80 mg、0.146 mmol) を、0 でリチウムビス(トリメチルシリル)アミド (テトラヒドロフラン中1 M溶液、292  $\mu\text{L}$ ) と処理し、この混合物を0 で30分間攪拌してから、ヨードメタン (15  $\mu\text{L}$ 、0.188 mmol) を添加した。生じた混合物を一晩ゆっくりと温め、水でクエンチしてから酢酸エチルで抽出した。有機抽出液を乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) し、ろ過し、溶媒を留去した。残渣を、10%から15%酢酸エチル: イソヘキサンで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、極性のより低い生成物 (白色固体、収量28 mg、33%) を得た:

40

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OH}$ ) 7.81 (2H, d,  $J$  8.3 Hz)、7.66 (2H, d,  $J$  8.3 Hz)、7.24~7.15 (2H, m)、7.02~6.93 (1H, m)、6.04~5.93 (1H, m)、5.32 (1H, d,  $J$

50

17.2 Hz)、5.19 (1H, d, J 10.1 Hz)、4.26 (1H, dd, J 5.1 & 17.2 Hz)、3.77 (1H, dd, J 7.0 & 17.2 Hz)、3.54 (1H, brs)、3.16~3.11 (1H, m)、2.83~2.68 (1H, m)、2.61~2.39 (2H, m)、2.33~2.02 (2H, m)、2.08~1.85 (2H, m)、1.55~1.28 (3H, m)、1.11~0.98 (3H, m)、0.93~0.82 (1H, m) ;

また、極性のより高い生成物 (白色固体、収量 23 mg、27%) を得た :

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OH) 7.83 (2H, d, J 8.3 Hz)、7.66 (2H, d, J 8.3 Hz)、7.24~7.14 (2H, m)、7.04~6.94 (1H, m)、5.92~5.81 (1H, m)、5.24 (1H, dd, J 1.1 & 17.2 Hz)、5.13 (1H, dd, J 1.1 & 10.3 Hz)、4.13~4.05 (1H, dd, m)、3.75 (1H, dd, J 6.8 & 16.7 Hz)、3.59~3.53 (1H, m)、3.00~2.93 (1H, m)、2.70~2.55 (2H, m)、2.48~2.22 (4H, m)、2.13~2.03 (1H, m)、1.93~1.85 (1H, m)、1.75~1.66 (1H, m)、1.59~1.47 (1H, m)、1.17~1.07 (3H, m)、0.95~0.84 (1H, m)。

【0239】

ステップ3

ステップ2の極性のより低い生成物 (25 mg、0.0433 mmol) を、実施例43ステップ6に記載されたとおり処理し、所望のキラルスルホンアミド体を白色固体として得た。収量 20 mg (86%)。

【0240】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OH) 7.82 (2H, d, J 8.2 Hz)、7.64 (2H, d, J 8.2 Hz)、7.23~7.08 (2H, m)、7.01~6.93 (1H, m)、3.57~3.52 (1H, m)、3.06~2.98 (1H, m)、2.75~2.56 (2H, m)、2.51~2.37 (2H, m)、2.00~1.91 (2H, m)、1.90~1.82 (1H, m)、1.74~1.55 (2H, m)、1.51~1.42 (1H, m)、1.23~1.20 (1H, m)、1.15~1.07 (3H, m)、0.97~0.84 (1H, m)。m/z (ES<sup>-</sup>) (M-1) 536。

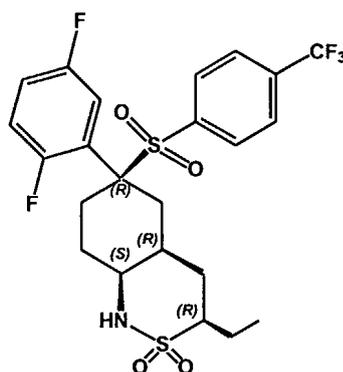
【0241】

(実施例45)

(3R, 4aR, 6R, 8aS) - 6 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - エチル - 6 - { [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニル ] スルホニル } オクタヒドロ - 1H - 2, 1 - ベンゾチアジン 2, 2 - ジオキシド

【0242】

【化75】



【0243】

実施例44ステップ2の極性のより高い異性体 (23 mg、0.0433 mmol) を

、実施例 43 ステップ 6 に記載されたとおり処理し、所望のキラルスルホンアミド体を白色固体として得た。収量 10 mg (46%)。

【0244】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OH) 7.84 (2H, d, J 8.2 Hz)、7.65 (2H, d, J 8.2 Hz)、7.27 ~ 7.08 (2H, m)、7.04 ~ 6.94 (1H, m)、3.62 ~ 3.57 (1H, m)、2.93 ~ 2.86 (1H, m)、2.75 ~ 2.63 (1H, m)、2.56 ~ 2.49 (2H, m)、2.48 ~ 2.41 (1H, m)、2.40 ~ 2.32 (1H, m)、2.17 ~ 2.07 (1H, m)、2.00 ~ 1.93 (1H, m)、1.91 ~ 1.84 (1H, m)、1.79 ~ 1.70 (1H, m)、1.68 ~ 1.55 (1H, m)、1.32 ~ 1.25 (1H, m)、1.20 ~ 1.14 (3H, m)、0.98 ~ 0.85 (1H, m)。m/z (ES<sup>-</sup>) (M - 1) 536。

10

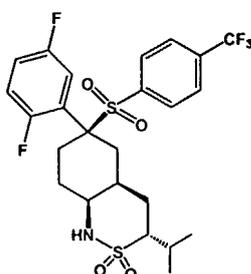
【0245】

(実施例 46)

(3RS, 4aRS, 6RS, 8aSR) - 6 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - イソプロピル - 6 - { [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニル ] スルホニル } オクタヒドロ - 1H - 2, 1 - ベンゾチアジン 2, 2 - ジオキシド

【0246】

【化 76】



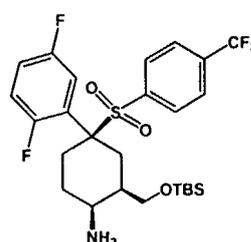
20

【0247】

ステップ 1

【0248】

【化 77】



30

【0249】

ジクロロメタン (25 mL) 中、実施例 15 ステップ 2 の生成物 (2 g、3.1 mmol) を、トリエチルアミン (1.7 mL、12.4 mmol)、4 - ジメチルアミノピリジン (触媒量) および塩化 t - ブチルジメチルシリル (1.16 g、7.75 mmol) により処理した。16 時間後、混合物を、10% クエン酸 (10 mL)、重炭酸ナトリウム (飽和水 20 mL) およびブライン (飽和水 15 mL) により洗浄した。有機層を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、蒸発させ、残渣を、酢酸エチル中 1% アンモニアで溶出するシリカを通してろ過し、所望の t - ブチルジメチルシリルエーテル体を白色固体 (1.8 g) として得た。MSES + 564。

40

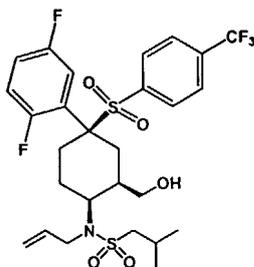
【0250】

ステップ 2

【0251】

50

## 【化78】



## 【0252】

10

ステップ1のシリルエーテル体(1.8g、3.2mmol)および塩化イソブタンズルホニル(1.12g、8mmol)を、ジクロロメタン(20mL)中攪拌し、トリエチルアミン(1.34mL、9.5mmol)を加えた。室温で16時間攪拌後、この混合物を蒸発乾固し、残渣を酢酸エチルと2M塩酸とに分配した。有機層を採取し、2M塩酸に次いで4M水酸化ナトリウムで洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、ろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣を、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン中20%酢酸エチルで溶出する)により精製し、スルホンアミド体(900mg)を得た。この生成物を、ジメチルホルムアミド(6mL)に溶解し、水素化ナトリウム(鉱油中60%分散液、132mg、3.3mmol)を加えた。この混合物を室温で30分間攪拌してから、臭化アリル(1.1mL、13mmol)を加え、この混合物を65℃に72時間加熱した。室温に冷却後、水でクエンチし、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出液を水洗し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、ろ過し、溶媒を留去した。残渣を、20%酢酸エチル：80%イソヘキサンで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、N-アリル誘導体(400mg)を得た。

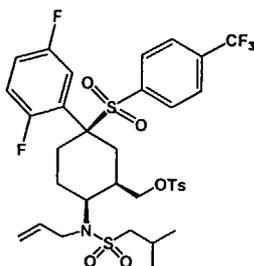
20

## 【0253】

ステップ3

## 【0254】

## 【化79】



30

## 【0255】

実施例32ステップ4の手法により、ステップ2の生成物(0.2g)および塩化p-トルエンズルホニルから調製した。ヘキサン類中30%酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、トシレート体(185mg)を得た。

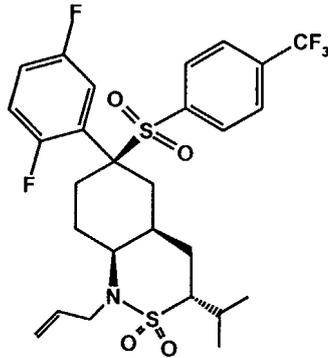
40

## 【0256】

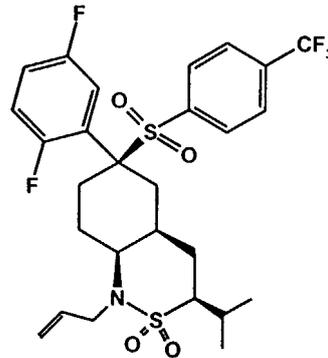
ステップ4

## 【0257】

## 【化80】



and



10

## 【0258】

窒素下、テトラヒドロフラン（5 mL）中、ステップ3のトシレート体（186 mg、0.24 mmol）を、-40℃でリチウムヘキサメチルジシラジド（テトラヒドロフラン中1.0 M溶液、480 μL）と処理し、反応混合物を室温に一晩ゆっくりと温めてから、飽和塩化アンモニウム水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機抽出液を水洗し、乾燥（MgSO<sub>4</sub>）し、ろ過して溶媒を留去した。残渣を、15%酢酸エチル：85%イソヘキサンで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、極性のより低い生成物を白色固体（48 mg）を得た：

<sup>1</sup>H NMR（500 MHz, CDCl<sub>3</sub>） 7.66（2H, d, J = 8 Hz）、7.52（2H, d, J = 8 Hz）、7.11~7.07（1H, m）、6.93~6.75（2H, m）、6.06~5.96（1H, m）、5.29~5.22（2H, m）、4.41~4.33（1H, m）、3.69~3.48（2H, m）、3.07~2.99（1H, m）、2.89~2.72（1H, m）、2.61~2.20（5H, m）、1.90~1.73（2H, m）、1.48~1.30（2H, m）、1.17（3H, d, J = 7 Hz）および1.05（3H, d, J = 7 Hz）；

20

また、極性のより高い生成物を白色固体（67 mg）を得た：

<sup>1</sup>H NMR（500 MHz, CDCl<sub>3</sub>） 7.65（2H, d, J = 8 Hz）、7.54（2H, d, J = 8 Hz）、7.07~7.03（2H, m）、6.86~6.78（1H, m）、5.75~5.65（1H, m）、5.04~4.99（2H, m）、3.95（1H, dd, J = 15.5および4.5 Hz）、3.63（1H, dd, J = 15.5および6.5 Hz）、3.29~3.24（1H, m）、2.76~2.72（1H, m）、2.61~2.52（4H, m）、2.49~2.42（1H, m）、2.40~2.18（3H, m）、2.09~2.00（1H, m）、1.75~1.68（1H, m）、1.17（3H, d, J = 6.8 Hz）および1.09（3H, d, J = 6.8 Hz）。

30

## 【0259】

## ステップ5

ステップ4の極性のより低い生成物（40 mg、0.067 mmol）を、実施例43ステップ6に記載されたとおり処理し、標題化合物を白色固体として得た。23 mg。<sup>1</sup>H NMR（500 MHz, CDCl<sub>3</sub>） 7.67（2H, d, J = 8.3 Hz）、7.53（2H, d, J = 8.0 Hz）、7.25~6.88（2H, m）、7.11~7.06（1H, m）、4.68~4.50（1H, br s）、3.69~3.68（1H, m）、3.00~2.96（1H, m）、2.71~2.65（1H, m）、2.60~2.27（3H, m）、2.18~2.13（1H, m）、2.02~1.87（2H, m）、1.80~1.52（3H, m）、1.22（3H, d, J = 6.9 Hz）、1.07（3H, d, J = 6.9 Hz）。m/z（ES<sup>-</sup>）（M-1）550。

40

## 【0260】

## （実施例47）

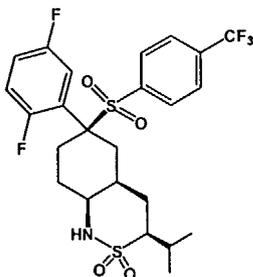
（3SR, 4aRS, 6RS, 8aSR）-6-（2,5-ジフルオロフェニル）-3-

50

イソプロピル - 6 - { [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニル ] スルホニル } オクタヒドロ - 1 H - 2 , 1 - ベンゾチアジン 2 , 2 - ジオキシド

【 0 2 6 1 】

【 化 8 1 】



10

【 0 2 6 2 】

実施例 46 のステップ 5 を、ステップ 4 の極性のより高い異性体 ( 40 mg、0.067 mmol ) を用いて繰り返し、標題化合物を白色固体として得た。( 23 mg )。<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 7.68 ( 2H, d, J 8.3 Hz )、7.54 ( 2H, d, J 8.2 Hz )、7.10 ~ 7.06 ( 2H, m )、6.87 ~ 6.82 ( 1H, m )、4.47 ( 1H, d, J 8.9 Hz )、3.60 ~ 3.57 ( 1H, m )、2.82 ~ 2.77 ( 1H, m )、2.71 ~ 2.52 ( 2H, m )、2.40 ~ 2.20 ( 4H, m )、1.98 ( 1H, dd, J 15.1 および 2 Hz )、1.81 ~ 1.77 ( 2H, m )、1.76 ~ 1.74 ( 1H, m )、1.26 ( 3H, d, J 6.4 Hz )、1.11 ( 3H, d, J 6.8 Hz )。m/z ( ES<sup>-</sup> ) ( M - 1 ) 550。

20

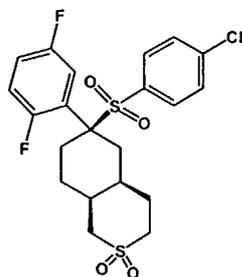
【 0 2 6 3 】

( 実施例 48 )

( 4aRS, 6RS, 8aSR ) - 6 - [ ( 4 - クロロフェニル ) スルホニル ] - 6 - ( 2,5 - ジフルオロフェニル ) オクタヒドロ - 1 H - イソチオクロメン 2,2 - ジオキシド

【 0 2 6 4 】

【 化 8 2 】



30

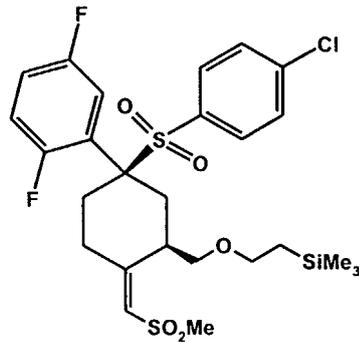
【 0 2 6 5 】

ステップ 1

【 0 2 6 6 】

40

## 【化83】



10

## 【0267】

乾燥テトラヒドロフラン(10 mL)中、ジエチル(メチルスルホニルメチル)ホスホネート[J. Org. Chem. 1972年、37(22)、3547~9ページ](0.49 g、2.1 mmol)を、-78 で1.0 Mブチルリチウム(1.25 mL、2 mmol)により滴下して処理した。この混合物を、1時間かけて-50 に温めてから、中間体1(1.0 g、1.9 mmol)を加え、次いで混合物を16時間かけて室温に温める。この混合物を酢酸エチル(10 mL)で希釈し、水(10 mL)で洗浄し、有機相を分離し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、蒸発乾固した。残渣を、[7:3]ヘキサン-酢酸エチルで溶出するシリカにより精製し、ビニルスルホン体(0.7 g)を得た。

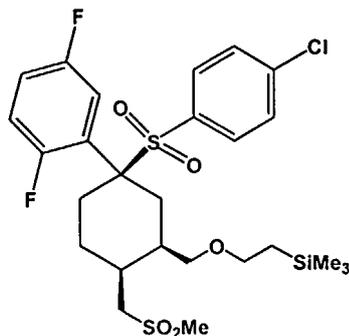
20

## 【0268】

ステップ2

## 【0269】

## 【化84】



30

## 【0270】

乾燥テトラヒドロフラン(90 mL)中、ステップ1の生成物(0.7 g、1.2 mmol)を、-40 で1.0 M L-Selectride(1.8 mL、1.8 mmol)により滴下して処理した。この混合物を2時間この温度で保持し、次いで1時間かけて0 に温めてから、エタノール(3滴)を加えた。反応混合物を、酢酸エチル(10 mL)で希釈し、水(10 mL)で洗浄し、有機相をブライン(飽和)で洗浄し、分離し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)して蒸発乾固した。残渣を、[3:1]ヘキサン-酢酸エチルで溶出するシリカにより精製し、所望の生成物(0.7 g)を得た。<sup>1</sup>H NMR CDCl<sub>3</sub> 7.35~7.28(4H, m)、7.11~6.79(2H, m)、7.06~7.02(1H, m)、3.47~3.11(6H, m)、2.92(3H, s)、2.70~2.20(5H, m)、1.97~1.79(2H, m)、1.49~1.38(1H, m)、0.91~0.84(2H, m)および0.03(9H, s)。

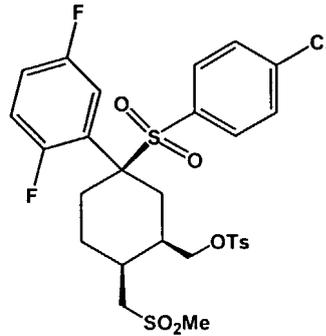
40

## 【0271】

ステップ3

## 【0272】

## 【化 8 5】



10

## 【 0 2 7 3 】

実施例 1 のステップ 3 の手法に従って  $\text{BF}_3$  エーテラートとの処理により、次いで実施例 3 2 のステップ 4 の手法によるトシル化により、ステップ 2 の生成物から調製した。収量 0.425 g。

## 【 0 2 7 4 】

## ステップ 4

ステップ 3 のトシレート体 (106 mg、0.16 mmol) を用い、実施例 4 3 のステップ 5 の手法に従って、所望の環式スルホン体 (75 mg) を得た。

## 【 0 2 7 5 】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.38 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz)、7.30 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz)、7.15 ~ 6.80 (2H, m)、7.09 ~ 7.06 (1H, m)、3.37 (1H, t,  $J = 14$  Hz)、3.08 ~ 3.02 (1H, m)、2.96 ~ 2.90 (1H, m)、2.80 (1H, dt,  $J = 14.5$  および 3.5 Hz)、2.70 ~ 2.15 (6H, m)、2.02 ~ 1.93 (1H, m)、および 1.87 ~ 1.62 (3H, m)。

20

## 【 0 2 7 6 】

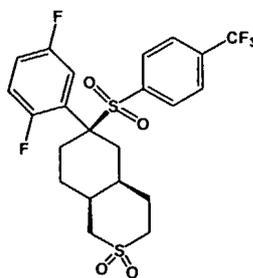
(実施例 4 9)

(4aRS, 6RS, 8aSR) - 6 - (2,5-ジフルオロフェニル) - 2,2-ジオキシドオクタヒドロ - 1H - イソチオクロメン - 6 - イル 4 - (トリフルオロメチル)フェニルスルホン

30

## 【 0 2 7 7 】

## 【化 8 6】



40

## 【 0 2 7 8 】

最初のステップにおける中間体 1 の代わりに中間体 2 を用いて、実施例 4 8 に記載されたとおり調製した。

## 【 0 2 7 9 】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.66 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz)、7.51 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz)、7.25 ~ 6.78 (2H, m)、7.10 ~ 7.07 (1H, m)、3.38 (1H, t,  $J = 13.9$  Hz)、3.08 ~ 3.02 (1H, m)、2.96 ~ 2.90 (1H, m)、2.80 (1H, dt,  $J = 14.5$  および 3.5 Hz)、2.70 ~ 2.19 (6H, m)、2.02 ~ 1.93 (1H, m)、および 1.87 ~ 1.62 (3H, m)。

50

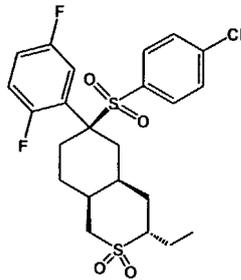
【0280】

(実施例50)

(3SR, 4aRS, 6RS, 8aSR) - 6 - [(4-クロロフェニル)スルホニル] - 6 - (2,5-ジフルオロフェニル) - 3 - エチルオクタヒドロ - 1H - イソチオクロメン2,2-ジオキシド

【0281】

【化87】



10

【0282】

ステップ1におけるジエチル(メタンスルホニルメチル)ホスホネートの代わりにジエチル(プロパンスルホニルメチル)ホスホネートを用いて、実施例48に記載されたとおり調製した。

【0283】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.39 ~ 7.37 (2H, m)、7.31 ~ 7.29 (2H, m)、7.22 ~ 6.78 (2H, m)、7.09 ~ 7.05 (1H, m)、3.37 (1H, t,  $J = 13.9$  Hz)、2.86 ~ 2.82 (1H, m)、2.80 (1H, dd,  $J = 14.3$  および  $3.7$  Hz)、2.68 ~ 2.13 (6H, m)、2.02 ~ 1.49 (6H, m)、および 1.11 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz)。

20

【0284】

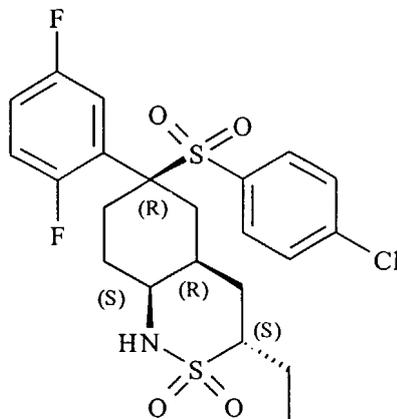
(実施例51)

(3S, 4aR, 6R, 8aS) - 6 - [(4-クロロフェニル)スルホニル] - 6 - (2,5-ジフルオロフェニル) - 3 - エチルオクタヒドロ - 1H - 2,1-ベンゾチアジン2,2-ジオキシド

30

【0285】

【化88】



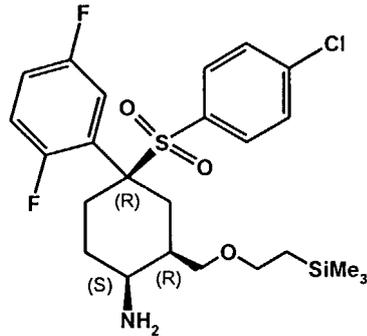
40

【0286】

ステップ1

【0287】

## 【化 89】



10

## 【0288】

中間体 4 は、実施例 1 ステップ 1 および 2 に記載されたとおり処理した。生じた生成物 (80% e. e) (3.6 g、6.96 mmol) をイソプロパノール (34 mL) に溶解し、(1S) - (+) - カンファースルホン酸 (1.37 g、5.91 mmol) を加えた。この混合物を加熱還流し、室温にゆっくりと冷却してから、冷蔵庫に一晩置いた。生じた固体を採取し、予め冷却 (~5 ) したイソプロパノールで洗浄してから、酢酸エチルに懸濁させ、4 M 水酸化ナトリウムで洗浄した。有機層を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、ろ過し、溶媒を留去してキラルアミン体 (98% e. e) を得た。収量 3 g、NMR データは、実施例 1 ステップ 2 の生成物に見られたものと同一であった。

20

## 【0289】

## ステップ 2

ステップ 1 のアミン体 (3 g) を、実施例 43 ステップ 1 ~ 5 に記載されたとおり合成し、所望のホモキラルスルホンアミド体 (60 mg) を得た。

## 【0290】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OH) 7.51 (2H, d, J 8.7 Hz)、7.40 (2H, d, J 7.9 Hz)、7.25 ~ 7.11 (2H, m)、7.04 ~ 6.94 (1H, m)、3.55 ~ 3.51 (1H, m)、3.03 ~ 2.97 (1H, m)、2.75 ~ 2.32 (4H, m)、2.17 ~ 2.07 (1H, m)、2.01 ~ 1.93 (2H, m)、1.91 ~ 1.84 (1H, m)、1.75 ~ 1.57 (2H, m)、1.50 ~ 1.44 (1H, m) および 1.11 (3H, t, J 7.6 Hz)。

30

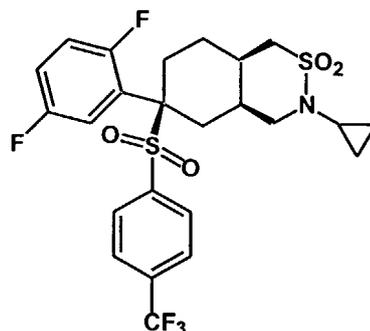
## 【0291】

## (実施例 52)

(4aRS, 6RS, 8aSR) - 3 - シクロプロピル - 6 - (2,5 - ジフルオロフェニル) - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル} オクタヒドロ - 1H - 2,3 - ベンゾチアジン 2,2 - ジオキシド

## 【0292】

## 【化 90】



40

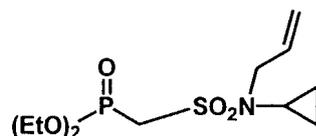
## 【0293】

## ステップ 1

50

【 0 2 9 4 】

【 化 9 1 】



【 0 2 9 5 】

シクロプロピルアミンのメタンスルホニル誘導体は、臭化アリルを用いて実施例 43 ステップ 2 に記載された手法により N - アルキル化された。窒素雰囲気下、THF (40 mL) 中、生じた生成物 (3.6 g、0.021 mol) を、-78 でヘキサン類中ブチルリチウムの 1.6 M 溶液 (14.1 mL、0.023 mol) で処理した。20 分後、ジエチルクロロホスホネート (3.9 g、0.023 mol) を加え、2 時間撹拌を続けた。反応をクエンチ (水) し、抽出 (酢酸エチル) し、抽出液を洗浄 (水、ブライン) し、乾燥 (硫酸マグネシウム) して減圧蒸発させた。40% 酢酸エチル / イソヘキサンを用いて溶出するフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物 (2.9 g、収率 44%) を得た。

10

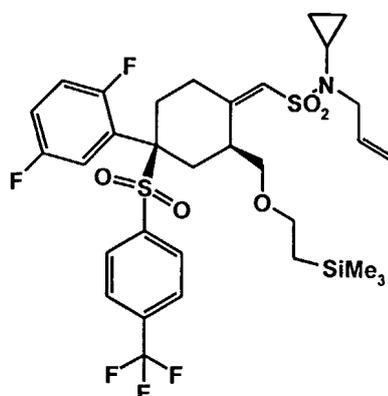
【 0 2 9 6 】

ステップ 2

【 0 2 9 7 】

【 化 9 2 】

20



30

【 0 2 9 8 】

窒素雰囲気下、THF (10 mL) 中、ステップ 1 の生成物 (1.0 g、3.2 mmol) を、-78 でブチルリチウム (ヘキサン類中 1.6 M、2.2 mL、3.5 mmol) で処理し、次いで 10 分間熟成してから、THF (10 mL) 中の中間体 2 (1.76 g、3.2 mmol) を添加した。16 時間撹拌後、反応液を水でクエンチし、エーテルに抽出し、洗浄 (ブライン) し、乾燥 (硫酸マグネシウム) して減圧蒸発させた。残渣を、10~20% 酢酸エチル / イソヘキサンを用いて溶出するフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製して、ビニルスルホンアミド体、0.6 g、収率 27% を得た。

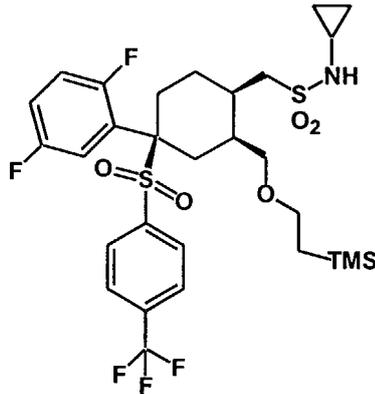
40

【 0 2 9 9 】

ステップ 3

【 0 3 0 0 】

## 【化93】



10

## 【0301】

$N_2$ 下、メタノール(10 mL)中、ステップ2の生成物(0.4 g、0.56 mmol)を、0 で塩化ニッケル(II)(0.02 g、0.112 mmol)で処理し、次いで水素化ホウ素ナトリウム(0.22 g、5.6 mmol)を少量ずつ添加した。3時間後、反応混合物をろ過し、減圧蒸発させ、残渣を酢酸エチルと水とに分配した。有機層を洗浄(ブライン)し、乾燥(硫酸マグネシウム)して減圧蒸発させた。20%酢酸エチル/イソヘキサンを用いて溶出するフラッシュシリカクロマトグラフィーにより残渣を精製して、所望の生成物を得た。(0.031 g、収率8%)。

20

## 【0302】

## ステップ4

ステップ3の生成物を、 $BF_3$ エーテラートを用いて実施例1ステップ3の手法により処理した。ジクロロメタン(0.6 mL)中、生じたアルコール体(0.042 g、0.079 mmol)を、0 でジクロロメタン(0.2 mL)中のトリエチルアミン(0.012 g、0.12 mmol)に続いてジクロロメタン(0.2 mL)中の塩化メタンスルホニル(0.011 g、0.095 mmol)で処理した。この混合物を60分間攪拌し、ジクロロメタン(2 mL)で希釈し、洗浄(ブライン)し、乾燥(硫酸マグネシウム)し、シリカプラグ(酢酸エチルで溶出)を通し、減圧蒸発させた。窒素下、 $N,N$ -ジメチルホルムアミド(1.0 mL)中、生じた粗製メシレート体を、0 で鉱油中60%分散液の水素化ナトリウム(0.004 mg、0.093 mmol)で処理し、60分間攪拌した。反応液をクエンチ(0.5 Mクエン酸溶液)し、酢酸エチルに抽出し、洗浄(水、ブライン)し、乾燥(硫酸マグネシウム)して減圧蒸発させた。酢酸エチル/イソヘキサン混液を用いて溶出するフラッシュシリカクロマトグラフィーにより残渣を精製して、所望の環式スルホンアミド体、0.006 g、収率18%を得た。

30

## 【0303】

$^1H$  NMR(400 MHz,  $CDCl_3$ ) 0.45(1H, vbrs)、0.70~0.78(1H, m)、0.85~0.96(1H, m)、1.08~1.15(1H, m)、1.60~1.75(2H, m)、2.14~2.61(7H, m)、2.83~3.06(1H, m)、3.04~3.39(1H, m)、3.32~3.39(1H, m)、3.59~3.63(1H, m)、6.84(1H, vbrs)、7.06~7.12(2H, m)、7.50(2H, d,  $J=8.2$  Hz)、7.67(2H, d,  $J=8.2$  Hz)。MS( $ES^+$ ) $MH^+=550$ 。

40

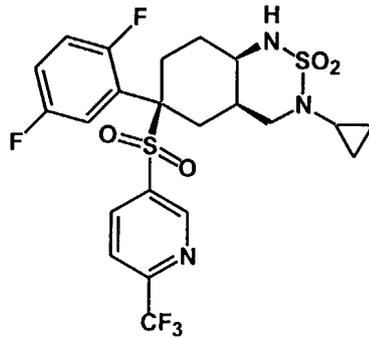
## 【0304】

## (実施例53)

(4aSR, 6RS, 8aSR) - 3 - シクロプロピル - 6 - (2,5-ジフルオロフェニル) - 6 - { [6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル]スルホニル} オクタヒドロ - 1H - 2,1,3 - ベンゾチアジジン2,2 - ジオキシド

## 【0305】

【化94】



10

【0306】

実施例4に詳述された手法を用いて中間体5(100mg、0.17mmol)から調製した。収量6.9mg(7.1%)。

【0307】

$^1\text{H}$  NMR(360MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.39~0.50(1H, m)、0.65~0.74(1H, m)、0.71~0.93(3H, m)、1.58~1.75(2H, m)、1.98(1H, bd,  $J=14.4\text{Hz}$ )、2.14~2.22(1H, m)、2.26~2.33(1H, m)、2.45~2.70(2H, m)、3.04~3.15(1H, m)、3.55(1H, bd,  $J=14.4\text{Hz}$ )、3.84(1H, bd,  $J=14.4\text{Hz}$ )、4.45(1H, d,  $J=10.8\text{Hz}$ )、6.78~6.92(1H, m)、7.10~7.20(2H, m)、7.74(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ )、7.84~7.90(1H, m)、8.60(1H, bs)。

20

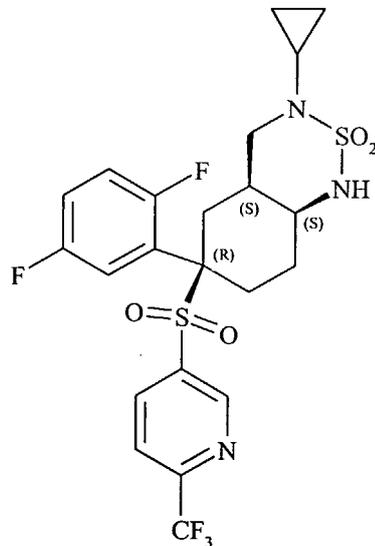
【0308】

(実施例54)

(4aS, 6R, 8aS) - 3 - シクロプロピル - 6 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 6 - { [ 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル ] スルホニル } オクタヒドロ - 1H - 2, 1, 3 - ベンゾチアジアジン2, 2 - ジオキシド

【0309】

【化95】



30

40

【0310】

実施例53の生成物は、キラルHPLC(Chiralpak AD、カラム寸法250×21.0mm内径)によりその構成的鏡像異性体に分離した。ラセミ体(70mg)を、2mLエタノールに溶解し、50μl注入を用いて、1.75mgのカラム充填は、イソヘキサン類中30%エタノールで溶出して達成された。第2の溶出ピークは、実施例

50

54 (12 mg) であり、NMRデータは、実施例53に特定されたものと同一であった。

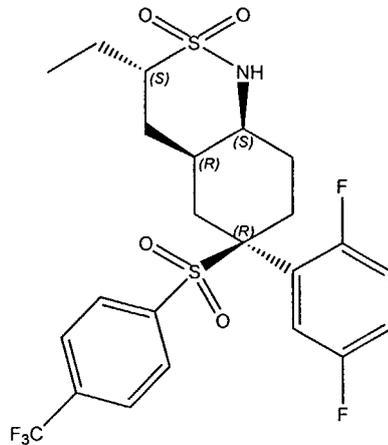
【0311】

(実施例55)

(3S, 4aR, 6R, 8aS) - 6 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - エチル - 6 - { [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニル ] スルホニル } オクタヒドロ - 1H - 2, 1 - ベンゾチアジン 2, 2 - ジオキシド

【0312】

【化96】



10

20

【0313】

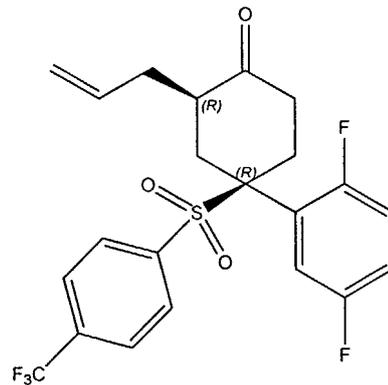
- 代替経路。

【0314】

ステップ1

【0315】

【化97】



30

【0316】

(1S) - 1 - フェニル - N - [ (1S) - 1 - フェニルエチル ] エタナミン (10.8 g、47.85 mmol) およびオープン乾燥塩化リチウム (3.0 g、71.80 mmol) のテトラヒドロフラン (200 ml) 溶液を、窒素下脱気した。この反応混合物を、-78 (内温) に冷却し、n - ブチルリチウム (ヘキサン中 1.6 M、30 ml、47.85 mmol) を25分かけた滴下により処理した。添加後、反応液を-20 に温めてから-100 に冷却し、2時間攪拌した。4 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 4 - [ [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニル ] スルホニル ] - シクロヘキサノン (20 g、47.85 mmol) のテトラヒドロフラン (100 ml) (-78 に冷却された) 溶液を、20分かけて反応容器にカニューレにより挿入した。-100 でさらに30分後、ヨウ化アリル (8.80 ml、95.60 mmol) を加え、反応混合物を、18時間室温に温めた。この反応混合物を、クエン酸溶液 (200 ml) で酸性にし、酢酸

40

50

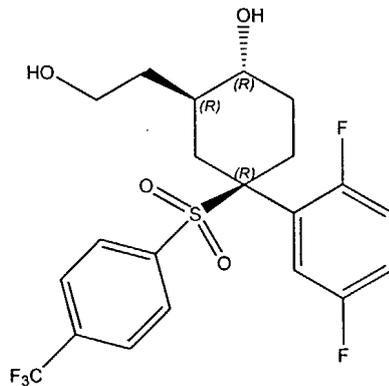
エチル (300 ml) で希釈した。酢酸エチル層を、分離し、クエン酸溶液 (200 ml)、10%アンモニア溶液 (200 ml)、ブラインで再度洗浄し、 $MgSO_4$  で乾燥し、ろ過して減圧蒸発させた。カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を白色固体として (8.97 g、41%、70% e. e) を得た。この物質 (73.1 g、61% e. e) のトルエン (181 ml) 溶液を、70 で攪拌しながら45分かけてイソヘキサン (760 ml) に滴下により加えた。この反応混合物を、ラセミ生成物 (100 mg) で接種し、2.5時間かけてゆっくりと冷却した。生じた固体をろ過し、ろ液を減圧蒸発させると、透明なガム状油 (49 g、95% e. e) を生成した。

【0317】

ステップ2

【0318】

【化98】



【0319】

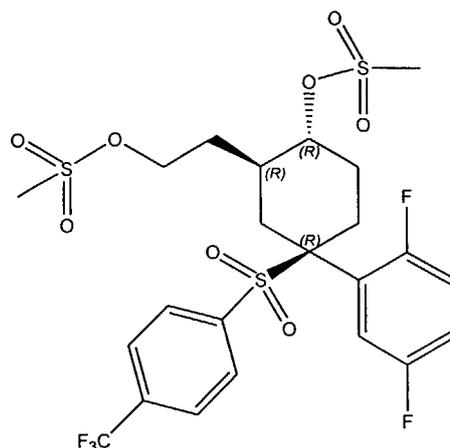
酸素を、ステップ1の生成物 (67.8 g、148 mmol) のジクロロメタン (750 ml) およびメタノール (150 ml) 攪拌溶液中に -78 で10分間通気させた。オゾン、青い着色が持続するまで反応混合物中に通気させ (3.5時間)、続いて酸素、次いで青色が消失するまで窒素を通気させた。水素化ホウ素ナトリウム (14 g、370 mmol) を、この反応混合物に加えてから、室温にゆっくりと温めた。この混合物を、pH2になるまでクエン酸溶液 (200 ml) と2N塩酸で酸性にし、ジクロロメタン (800 ml) で希釈した。ジクロロメタン層を分離し、水、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$  で乾燥し、ろ過して減圧蒸発させた。エーテルおよびイソヘキサン (50:50) からの再結晶により精製して、ジオール体を白色固体 (50 g、73%、97% e. e) として得た。

【0320】

ステップ3

【0321】

【化99】



10

20

30

40

50

## 【0322】

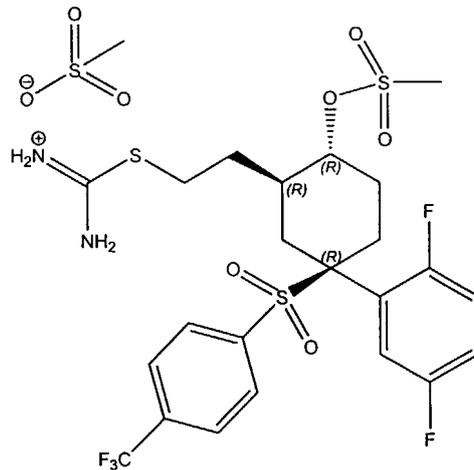
塩化メタンスルホニル(20 ml、259 mmol)を、ステップ2の生成物(50 g、108 mmol)のジクロロメタン(700 ml)およびトリエチルアミン(45 ml、324 mmol)の溶液に徐々に加え、-10 で攪拌した。反応混合物を-10 で2時間攪拌した。この反応液を、クエン酸溶液(500 ml)で酸性にし、ジクロロメタン(500 ml)で希釈した。ジクロロメタン層を分離し、炭酸水素ナトリウム溶液(500 ml)、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、減圧蒸発させて、ビスメシレート体を白色泡状物(67.7 g、>100%)として得、これをさらに精製することなく用いた。

## 【0323】

ステップ4

## 【0324】

【化100】



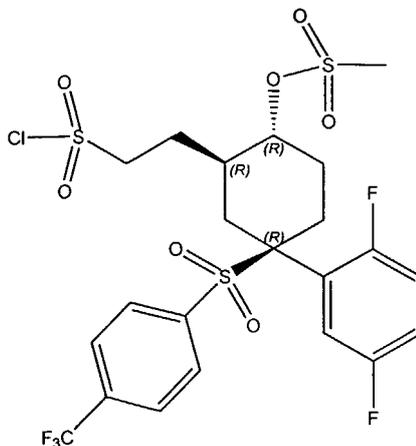
## 【0325】

ステップ3の生成物(67.7 g、109 mmol)のエタノール溶液を、チオ尿素(8.7 g、115 mmol)で処理した。この反応混合物を、80 で18時間攪拌し、室温に冷却し、減圧蒸発させて、所望の生成物を黄色泡状物(80.6 g、>100%)として得た。

ステップ5

## 【0326】

【化101】



## 【0327】

酢酸(500 ml)を、ステップ4の生成物(80.7 g)の水(100 ml)溶液に室温で加えた。塩素ガス(凡そ55 g)を、反応混合物が暗黄色になるまで30分間通気

10

20

30

40

50

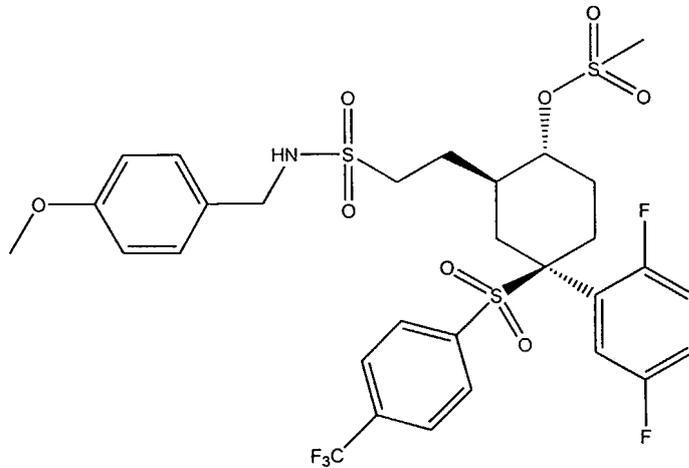
させた。反応混合物を、ジエチルエーテル(1000 ml)と水(1000 ml)とで希釈した。エーテル層を分離し、さらに水(1000 ml)の部分、亜硫酸ナトリウム溶液(500 ml)、炭酸水素ナトリウム(3×500 ml)、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、減圧蒸発させて、塩化スルホニルを白色泡状物65.7 g(>100%)として得た。

【0328】

ステップ6

【0329】

【化102】



10

20

【0330】

4-メトキシベンジルアミン(35 ml、263 mmol)を、窒素下、0℃で攪拌された、ステップ5の生成物(65.7 g、105 mmol)のジクロロメタン(500 ml)溶液に10分かけて滴下により加えた。反応混合物を、90分かけて室温に温め、ジクロロメタン(500 ml)で希釈し、クエン酸溶液(500 ml)で酸性にした。ジクロロメタン層を分離し、ブライン、水(700 ml)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、減圧蒸発させた。カラムクロマトグラフィーにより精製して、標題中間体を淡褐色泡状物(59.3 g、4ステップの全収率88%)として得た。

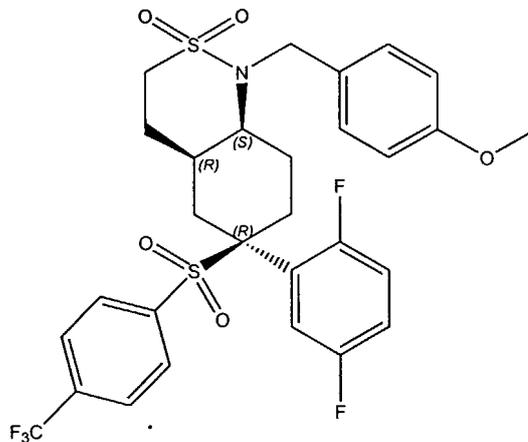
30

【0331】

ステップ7

【0332】

【化103】



40

【0333】

水素化ナトリウム(4.90 g、127 mmol)を、ステップ6の生成物(59.3 g、82 mmol)のジメチルホルムアミド(700 ml)に溶解された溶液に加えた。室温で10分間攪拌後、反応混合物を75℃に加熱した。2時間後、反応混合物を室温に

50

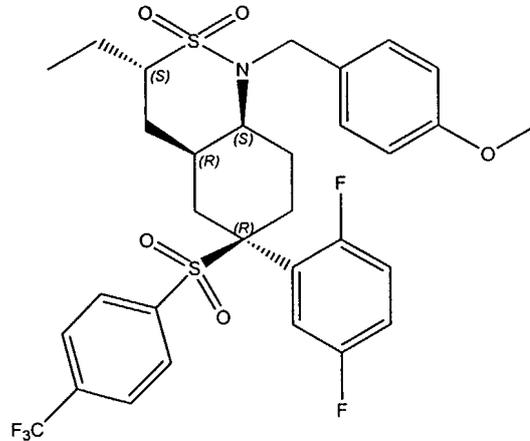
冷却し、クエン酸溶液 (500 ml) で酸性にし、酢酸エチル (800 ml) で希釈した。酢酸エチル層を分離し、水 (3 x 500 ml)、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、ろ過し、減圧蒸発させた。カラムクロマトグラフィーにより精製して、環化中間体を白色固体 (28.7 g、56%) として得た。

【0334】

ステップ8

【0335】

【化104】



10

20

【0336】

リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (THF中1M、114 ml、114 mmol) を、-2 (内温) で攪拌しながら、ステップ7の生成物 (28.7 g、45.5 mmol) のテトラヒドロフラン (300 ml) 溶液に滴下により加えた。窒素下、反応混合物を、0 で1時間攪拌してから、-78 に冷却し、ヨウ化エチル (4.7 ml、59.2 mmol) で処理した。この反応混合物を、-25 で18時間攪拌してから、-8 に温め、次いで室温に2時間かけて温めた。反応液を、酢酸エチル (500 ml) と水 (500 ml) とで希釈し、クエン酸溶液 (500 ml) で酸性にした。酢酸エチル層を分離し、水層を酢酸エチル (3 x 500 ml) で抽出した。有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、ろ過し、減圧蒸発させた。カラムクロマトグラフィーにより精製して、アルキル化中間体を白色泡状物 (23.1 g、77%) として得た。

30

【0337】

ステップ9: (3S, 4aR, 6R, 8aS) - 6 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - エチル - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル } オクタヒドロ - 1H - 2, 1 - ベンゾチアジン 2, 2 - ジオキシド

ステップ8の生成物 (23.1 g) のジクロロメタン (115 ml) 溶液を、トリフルオロ酢酸 (60 ml) により5分間かけて滴下して加え、窒素下、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧蒸発させ、カラムクロマトグラフィーにより精製して、白色泡状物 (17 g、90%、98.5% ee) として得た。

【0338】

この白色泡状物 (17 g、98.5% ee) を酢酸エチル (34 ml) に溶解し、70 に加熱した。窒素下、ヘプタン (136 ml) を、この攪拌溶液に少量ずつ加えた。2時間後、反応溶液を、標題化合物のホモキラルサンプルにより接種し、さらに1時間攪拌してから、室温に冷却した。生じた白色固体をろ過により採取した (12 g、99.5% ee)。

40

【0339】

<sup>1</sup>H NMR (ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 7.67 (2H, d, J = 8.3 Hz)、7.56 (2H, s)、7.11 ~ 7.07 (1H, m)、6.98 ~ 6.83 (2H, m)、4.71 ~ 4.58 (1H, m)、3.68 (1H, s)、3.12 (1H, q, J = 9.8 Hz)、2.73 (1H, t, J = 13.5 Hz)、2.54 ~ 2.40 (

50

3 H, m)、2.17 ~ 1.91 (4 H, m)、1.65 ~ 1.48 (3 H, m)、1.14 (3 H, t, J = 7.5 Hz)。

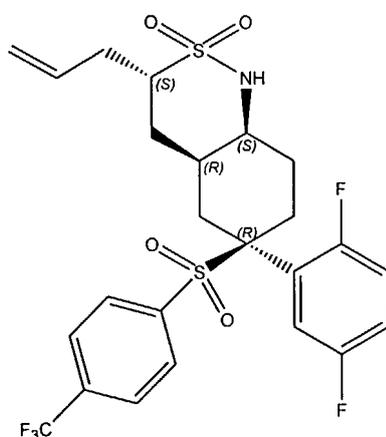
【0340】

(実施例56)

(3S, 4aR, 6R, 8aS) - 6 - (2,5-ジフルオロフェニル) - 3 - (2-プロピル) - 6 - {[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル} - オクタヒドロ - 1H - 2,1-ベンゾチアジン2,2-ジオキソド

【0341】

【化105】



10

20

【0342】

ステップ8におけるヨウ化エチルの代わりにヨウ化アリルを用いて、実施例55の方法により調製した。

【0343】

<sup>1</sup>H NMR (ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 7.72 ~ 7.58 (4 H, m)、7.20 ~ 6.75 (3 H, m)、5.90 ~ 5.80 (1 H, m)、5.37 ~ 5.16 (3 H, m)、3.70 (1 H, s)、3.37 (1 H, s)、2.90 ~ 2.70 (2 H, m)、2.54 ~ 2.40 (3 H, m)、2.33 ~ 2.15 (1 H, m)、2.00 ~ 1.94 (3 H, m)、1.80 ~ 1.52 (2 H, m)。

30

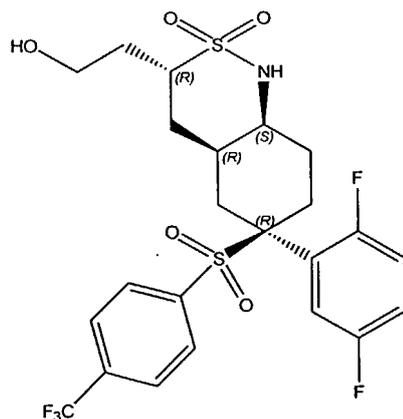
【0344】

(実施例57)

(3R, 4aR, 6R, 8aS) - 6 - (2,5-ジフルオロフェニル) - 3 - (2-ヒドロキシエチル) - 6 - {[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル} - オクタヒドロ - 1H - 2,1-ベンゾチアジン2,2-ジオキソド

【0345】

【化106】



40

【0346】

50

実施例 5 6 の生成物のオゾン処理に次いで、実施例 5 5 ステップ 2 に記載された手法を用いて、水素化ホウ素ナトリウムにより調製した。

【 0 3 4 7 】

$^1\text{H}$  NMR (ppm) ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.81 (2H, d,  $J = 8.2\text{ Hz}$ )、7.64 (2H, d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ )、7.19 (2H, t,  $J = 7.9\text{ Hz}$ )、7.00 ~ 6.94 (1H, m)、3.82 ~ 3.70 (2H, m)、3.57 (1H, s)、3.35 (2H, s)、2.80 ~ 2.40 (4H, m)、2.21 ~ 2.13 (2H, m)、2.01 (2H, s)、1.88 (1H, d,  $J = 14.6\text{ Hz}$ )、1.63 ~ 1.53 (3H, m)。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
C 0 7 D 335/06	(2006.01)	C 0 7 D 335/06
C 0 7 D 417/12	(2006.01)	C 0 7 D 417/12
A 6 1 K 31/549	(2006.01)	A 6 1 K 31/549
A 6 1 K 31/5415	(2006.01)	A 6 1 K 31/5415
A 6 1 K 31/39	(2006.01)	A 6 1 K 31/39
A 6 1 K 31/382	(2006.01)	A 6 1 K 31/382
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 デインネル, ケビン

イギリス国、エセツクス・シー・エム・20・2・キュー・アール、ハーロウ、イーストウイツク  
・ロード、ターリングス・パーク

(72)発明者 ハリソン, テイモシー

イギリス国、エセツクス・シー・エム・20・2・キュー・アール、ハーロウ、イーストウイツク  
・ロード、ターリングス・パーク

(72)発明者 ギブソン, カール・リチャード

イギリス国、エセツクス・シー・エム・20・2・キュー・アール、ハーロウ、イーストウイツク  
・ロード、ターリングス・パーク

(72)発明者 ジエリー, リチャード・アレクサンダー

イギリス国、エセツクス・シー・エム・20・2・キュー・アール、ハーロウ、イーストウイツク  
・ロード、ターリングス・パーク

(72)発明者 ナデイン, アラン・ジョン

イギリス国、エセツクス・シー・エム・20・2・キュー・アール、ハーロウ、イーストウイツク  
・ロード、ターリングス・パーク

(72)発明者 オークレイ, ポール・ジヨウゼフ

イギリス国、エセツクス・シー・エム・20・2・キュー・アール、ハーロウ、イーストウイツク  
・ロード、ターリングス・パーク

(72)発明者 オーエンズ, アンドリユー・ペイト

イギリス国、エセツクス・シー・エム・20・2・キュー・アール、ハーロウ、イーストウイツク  
・ロード、ターリングス・パーク

(72)発明者 ショー, ダンカン・エドワード

イギリス国、エセツクス・シー・エム・20・2・キュー・アール、ハーロウ、イーストウイツク  
・ロード、ターリングス・パーク

(72)発明者 ウィリアムズ, ブライアン・ジョン

イギリス国、エセツクス・シー・エム・20・2・キュー・アール、ハーロウ、イーストウイツク  
・ロード、ターリングス・パーク

審査官 砂原 一公

(56)参考文献 国際公開第02/081435(WO, A1)

国際公開第02/081433(WO, A1)

特開2002-080479(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 279/02

C07D 285/16  
C07D 291/08  
C07D 327/10  
C07D 335/06  
C07D 417/12  
C07D 513/04  
A61K 31/382  
A61K 31/39  
A61K 31/5415  
A61K 31/549  
A61P 1/00-43/00  
CA/REGISTRY(STN)