

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7177773号

(P7177773)

(45)発行日 令和4年11月24日(2022.11.24)

(24)登録日 令和4年11月15日(2022.11.15)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 4 1 3 / 1 0 (2006.01)

C 0 7 D 4 1 3 / 1 0

C S P

C 0 7 D 4 1 3 / 1 4 (2006.01)

C 0 7 D 4 1 3 / 1 4

A 6 1 K 3 1 / 5 3 6 (2006.01)

A 6 1 K 3 1 / 5 3 6

A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7 (2006.01)

A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7

A 6 1 K 3 1 / 5 3 5 5 (2006.01)

A 6 1 K 3 1 / 5 3 5 5

請求項の数 34 (全83頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-531733(P2019-531733)

(86)(22)出願日 平成29年12月13日(2017.12.13)

(65)公表番号 特表2020-503293(P2020-503293
A)

(43)公表日 令和2年1月30日(2020.1.30)

(86)国際出願番号 PCT/US2017/066177

(87)国際公開番号 WO2018/112081

(87)国際公開日 平成30年6月21日(2018.6.21)

審査請求日 令和2年12月10日(2020.12.10)

(31)優先権主張番号 62/434,711

(32)優先日 平成28年12月15日(2016.12.15)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/570,425

(32)優先日 平成29年10月10日(2017.10.10)

最終頁に続く

(73)特許権者 500049716

アムジエン・インコーポレーテッド

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 1

3 2 0 , サウザンド オークス , ワン ア

ムジエン センター ドライブ

(74)代理人 110001173弁理士法人川口国際特許事
務所

(72)発明者 アレン , ジェニファー・アール

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1

3 2 0 、 ニューベリー・パーク、ピア・

ワニータ・4 4 0 4

(72)発明者 ブルボー , マシュー・ピー

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1

3 6 7 、 ウッドランド・ヒルズ、エトナ

・ストリート・2 3 5 1 0

最終頁に続く

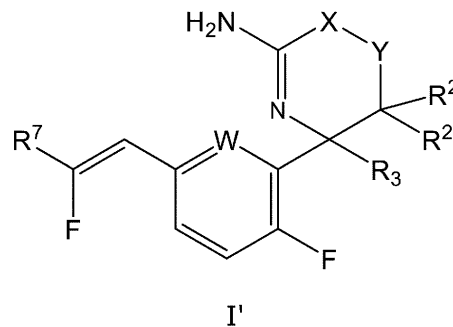
(54)【発明の名称】 - セクレターゼ阻害剤としてのオキサジン誘導体および使用方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I ' :

【化1】



I'

(式中、

Wは、NまたはCHであり；

Xは、OまたはC(R¹R^{1'})であり；Yは、OまたはC(R¹R^{1'})であり；ここで、(1) Xは、Oであり、かつYは、C(R¹R^{1'})であるか、または

(2) Xは、 $C(R^1R^{1'})$ であり、かつYは、Oであり；
 R^1 および $R^{1'}$ は、独立して、Hまたは C_{1-6} アルキルであり、前記 C_{1-6} アルキルは、1~3個のフルオロ置換基で置換されてもよく；
 R^2 および $R^{2'}$ は、独立して、H、ハロゲンまたは C_{1-6} アルコキシであり、前記 C_{1-6} アルコキシは、1~3個のフルオロ置換基で置換されてもよく；
 あるいは、XがOであり、かつYが $C(R^1R^{1'})$ であり、かつ R^1 および R^2 が両方ともHである場合、 R^1 および R^2 は、それらが結合される炭素原子と共にシクロプロピル環を形成し得；

R^3 は、1~3個のフルオロ置換基で置換されてもよい C_{1-4} アルキルであり；

R^7 は、ピリジルまたはピラジニルであり、前記ピリジルまたはピラジニルは、ハロゲン、-CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、2-プロピニルオキシまたは2-ブチニルオキシから選択される1個または2個の置換基で置換されてもよく、前記 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシは、1~5個のフルオロ置換基で置換されてもよく、
 ここで、

(i) XがOである場合、Yは CH_2 であり、かつ R^2 および $R^{2'}$ の少なくとも一方はHではなく；

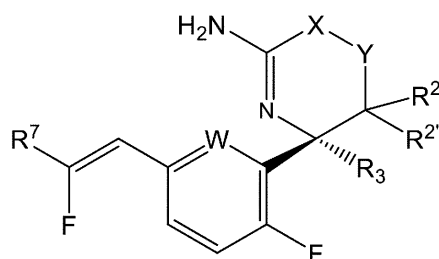
(ii) XがOであり、Yが $C(R^1R^{1'})$ であり、 R^1 および R^2 が両方ともHであり、かつ R^1 および R^2 がそれらが結合される炭素原子と共にシクロプロピル環を形成する場合、 R^3 はジフルオロメチルである)

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

【請求項2】

式Iの前記化合物は、式：

【化2】

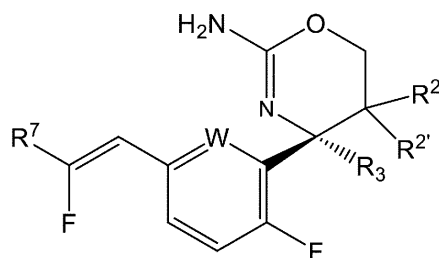


の化合物である、請求項1に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項3】

式Iの前記化合物は、式：

【化3】



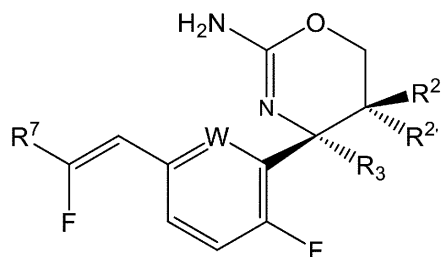
の化合物である、請求項1に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もし

くは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

式 I の前記化合物は、式：

【化 4】



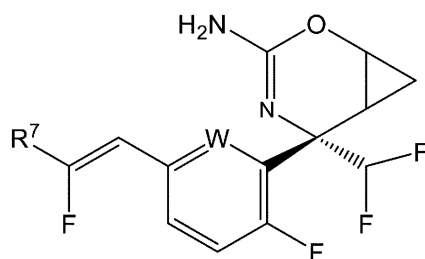
10

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

【請求項 5】

式 I の前記化合物は、式：

【化 5】



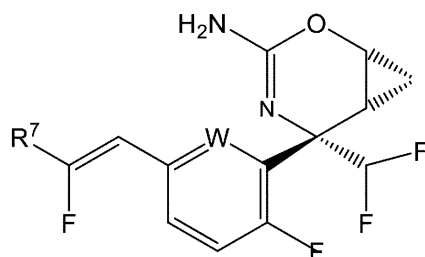
20

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

【請求項 6】

式 I の前記化合物は、式：

【化 6】



40

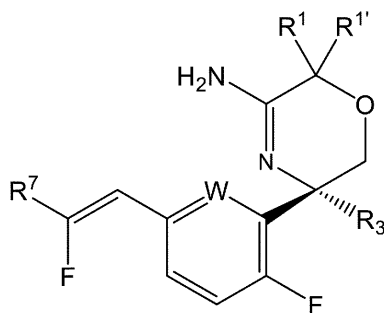
の化合物である、請求項 1 に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

式 I の前記化合物は、式：

50

【化 7】



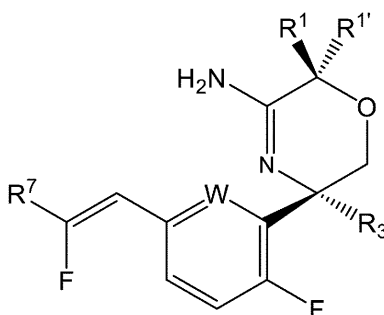
10

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

【請求項 8】

式 I の前記化合物は、式：

【化 8】



20

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

30

【請求項 9】

R^1 または $R^{1'}$ は、独立して、H、メチルまたはトリフルオロメチルである、請求項 1 ~ 2 および 7 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

R^1 および $R^{1'}$ は、H である、請求項 1 ~ 2 および 7 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

R^1 は、メチルであり、かつ $R^{1'}$ は、トリフルオロメチルである、請求項 1 ~ 2 および 7 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

40

【請求項 12】

R^2 および $R^{2'}$ は、独立して、H、F または $-OCH_2CF_3$ である、請求項 1 または 2 に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

R^2 および $R^{2'}$ は、F である、請求項 1 または 2 に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 14】

R^2 は、H であり、かつ $R^{2'}$ は、 $-OCH_2CF_3$ である、請求項 1 または 2 に記載の

50

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

【請求項 15】

R³ は、メチル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチルまたはトリフルオロメチルである、請求項 1 ~ 4 および 7 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 16】

R³ は、メチルまたはジフルオロメチルである、請求項 1 ~ 4 および 7 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 17】

前記ピリジルまたはピラジニルは、Cl、Br、-CN、-CF₃、-OCH₂CF₂CHF₂、2-プロピニルオキシまたは2-ブチニルオキシから選択される1個または2個の置換基で置換されてもよいピリジルまたはピラジニルである、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 18】

前記ピリジルまたはピラジニルは、Cl、Br、-CN、-OCH₂CF₂CHF₂、2-プロピニルオキシまたは2-ブチニルオキシで置換されてもよいピリジルまたはピラジニルである、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

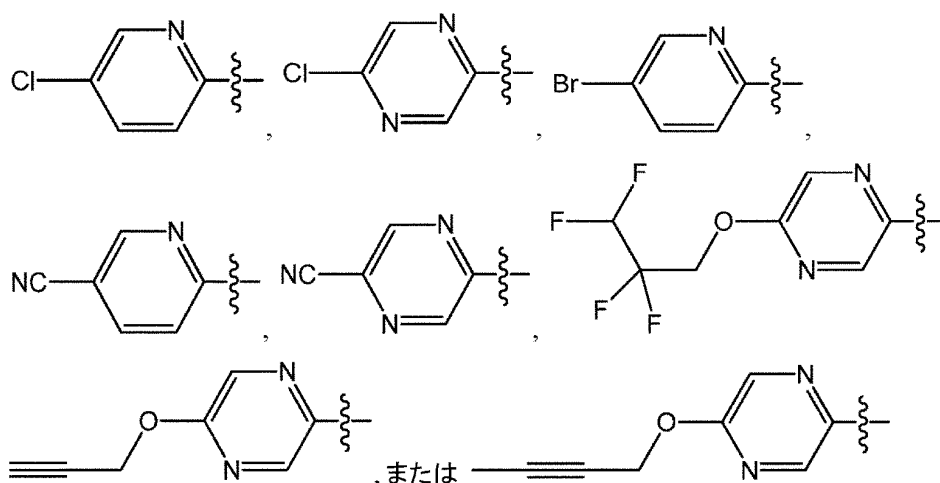
【請求項 19】

前記ピリジルまたはピラジニルは、Br、-CN、-OCH₂CF₂CHF₂、2-プロピニルオキシまたは2-ブチニルオキシで置換されてもよいピリジルまたはピラジニルである、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 20】

R⁷ は、

【化9】



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

【請求項 21】

R⁷ は、

10

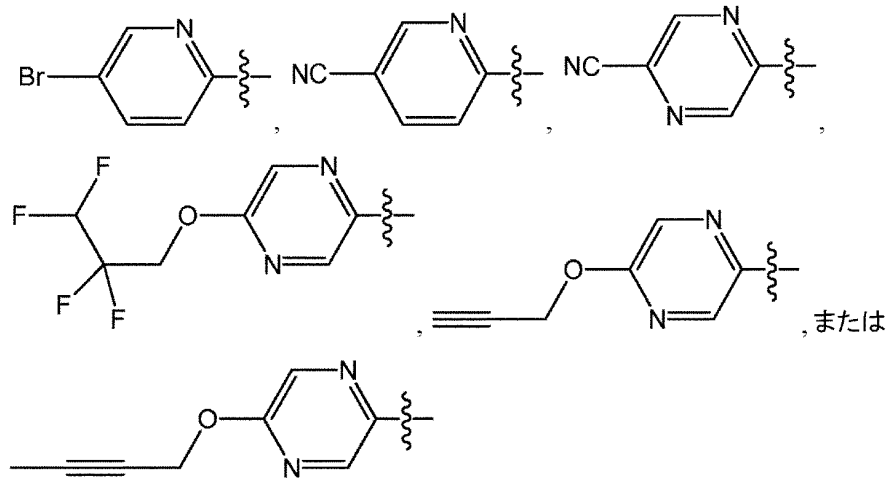
20

30

40

50

【化 1 0】



10

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

【請求項 2 2】

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

20

【請求項 2 3】

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

【請求項 2 4】

(1 R , 5 S , 6 R) - 5 - (5 - ((Z) - 2 - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (ジフルオロメチル) - 2 - オキサ - 4 - アザビシクロ [4 . 1 . 0] ヘプタ - 3 - エン - 3 - アミン ;

(1 R , 5 S , 6 R) - 5 - (5 - ((Z) - 2 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (ジフルオロメチル) - 2 - オキサ - 4 - アザビシクロ [4 . 1 . 0] ヘプタ - 3 - エン - 3 - アミン ;

30

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((1 R , 5 S , 6 R) - 3 - アミノ - 5 - (ジフルオロメチル) - 2 - オキサ - 4 - アザビシクロ [4 . 1 . 0] ヘプタ - 3 - エン - 5 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル ;

(2 R , 5 R) - 5 - (5 - ((Z) - 2 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - オキサジン - 3 - アミン ;

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((3 R , 6 R) - 5 - アミノ - 3 , 6 - ジメチル - 6 - (トリフルオロメチル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル ;

5 - ((Z) - 2 - (3 - ((3 R , 6 R) - 5 - アミノ - 3 , 6 - ジメチル - 6 - (トリフルオロメチル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ピラジン - 2 - カルボニトリル ;

40

(2 R , 5 R) - 5 - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (2 , 2 , 3 , 3 - テトラフルオロプロボキシ) ピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - オキサジン - 3 - アミン ;

(2 R , 5 R) - 5 - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) ピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - オキサジン - 3 - アミン ;

50

(2 R, 5 R) - 5 - (5 - ((Z) - 2 - (5 - クロロピラジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 2, 5 - ジメチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - オキサジン - 3 - アミン;

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 R, 5 R) - 2 - アミノ - 4 - メチル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - 1, 3 - オキサジン - 4 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル;

(4 R, 5 R) - 4 - (5 - ((Z) - 2 - (5 - クロロピラジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - アミン;

(4 R, 5 R) - 4 - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ)ピラジン - 2 - イル)ビニル)フェニル) - 4 - メチル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - アミン;

10

5 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 R, 5 R) - 2 - アミノ - 4 - メチル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - 1, 3 - オキサジン - 4 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル)ピラジン - 2 - カルボニトリル;

(4 R, 5 R) - 4 - (5 - ((Z) - 2 - (5 - (ブタ - 2 - イン - 1 - イルオキシ)ピラジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - アミン;

20

(R, Z) - 6 - (2 - (3 - (2 - アミノ - 5, 5 - ジフルオロ - 4 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - 1, 3 - オキサジン - 4 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル;

(R, Z) - 5, 5 - ジフルオロ - 4 - (2 - フルオロ - 5 - (2 - フルオロ - 2 - (5 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ)ピラジン - 2 - イル)ビニル)フェニル) - 4 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - アミン;

(R, Z) - 6 - (2 - (6 - (2 - アミノ - 5, 5 - ジフルオロ - 4 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - 1, 3 - オキサジン - 4 - イル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル; または

6 - ((Z) - 2 - (6 - ((3 R, 6 R) - 5 - アミノ - 3, 6 - ジメチル - 6 - (トリフルオロメチル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - オキサジン - 3 - イル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル

30

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

【請求項 25】

(1 R, 5 S, 6 R) - 5 - (5 - ((Z) - 2 - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (ジフルオロメチル) - 2 - オキサ - 4 - アザビシクロ [4.1.0]ヘプタ - 3 - エン - 3 - アミン;

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((1 R, 5 S, 6 R) - 3 - アミノ - 5 - (ジフルオロメチル) - 2 - オキサ - 4 - アザビシクロ [4.1.0]ヘプタ - 3 - エン - 5 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル;

40

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((3 R, 6 R) - 5 - アミノ - 3, 6 - ジメチル - 6 - (トリフルオロメチル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル;

5 - ((Z) - 2 - (3 - ((3 R, 6 R) - 5 - アミノ - 3, 6 - ジメチル - 6 - (トリフルオロメチル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル)ピラジン - 2 - カルボニトリル;

(2 R, 5 R) - 5 - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (2, 2, 3, 3 - テトラフルオロプロボキシ)ピラジン - 2 - イル)ビニル)フェニル) - 2, 5 - ジメチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - オキ

50

サジン - 3 - アミン；

(2 R , 5 R) - 5 - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) ピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - オキサジン - 3 - アミン；

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 R , 5 R) - 2 - アミノ - 4 - メチル - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - オキサジン - 4 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル；

(4 R , 5 R) - 4 - (5 - ((Z) - 2 - (5 - クロロピラジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - オキサジン - 2 - アミン；

(4 R , 5 R) - 4 - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) ピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 4 - メチル - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - オキサジン - 2 - アミン；

5 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 R , 5 R) - 2 - アミノ - 4 - メチル - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - オキサジン - 4 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ピラジン - 2 - カルボニトリル；

(4 R , 5 R) - 4 - (5 - ((Z) - 2 - (5 - (プタ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) ピラジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - オキサジン - 2 - アミン；

(R , Z) - 6 - (2 - (3 - (2 - アミノ - 5 , 5 - ジフルオロ - 4 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - オキサジン - 4 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル；

(R , Z) - 5 , 5 - ジフルオロ - 4 - (2 - フルオロ - 5 - (2 - フルオロ - 2 - (5 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) ピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 4 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - オキサジン - 2 - アミン；

(R , Z) - 6 - (2 - (6 - (2 - アミノ - 5 , 5 - ジフルオロ - 4 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - オキサジン - 4 - イル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル；または

6 - ((Z) - 2 - (6 - ((3 R , 6 R) - 5 - アミノ - 3 , 6 - ジメチル - 6 - (トリフルオロメチル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - オキサジン - 3 - イル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル

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

【請求項 2 6】

請求項 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 2 7】

対象の脳脊髄液における アミロイドペプチドのレベルを低減するための、請求項 2 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

対象におけるアルツハイマー病、認知機能障害またはこれらの組み合わせを治療するための、請求項 2 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 9】

対象における軽度の認知機能障害、ダウン症候群、オランダ型のアミロイド症を伴う遺伝性脳出血、脳アミロイド血管症、変性性認知症、パーキンソン病に関連する認知症、核上性麻痺に関連する認知症、大脳皮質基底核変性症に関連する認知症、びまん性レビー小

10

20

30

40

50

体型アルツハイマー病またはこれらの組み合わせから選択される神経障害を治療するための、請求項 2_6 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 0】

対象の脳におけるプラークの形成を低減するための、請求項 2_6 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 1】

対象の脳脊髄液における アミロイドペプチドのレベルを低減するための薬剤の調製における、請求項 1 ~ 2_5 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 3 2】

対象におけるアルツハイマー病、認知機能障害またはこれらの組み合わせを治療するための薬剤の調製における、請求項 1 ~ 2_5 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩の使用。

10

【請求項 3 3】

対象における軽度の認知機能障害、ダウン症候群、オランダ型のアミロイド症を伴う遺伝性脳出血、脳アミロイド血管症、変性性認知症、パーキンソン病に関連する認知症、核上性麻痺に関連する認知症、大脳皮質基底核変性症に関連する認知症、びまん性レビー小体型アルツハイマー病またはこれらの組み合わせから選択される神経障害の治療のための薬剤の調製における、請求項 1 ~ 2_5 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 3 4】

対象の脳におけるプラークの形成の低減のための薬剤の調製における、請求項 1 ~ 2_5 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩の使用。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2016年12月15日に出願された米国仮特許出願第62/434,711号明細書および2017年10月10日に出願された米国仮特許出願第62/570,425号明細書の利益を主張しており、これらの各々は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

30

【0002】

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

【背景技術】

【0003】

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

40

50

【0004】

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

10

【0005】

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

20

【0006】

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

【0007】

Aペプチドの形成は、A D発症の原因となる前兆または要因であると推定されている。より詳細には、認知に関与する脳の領域でのAペプチドの沈着は、A D発症の主要な要因と考えられる。Aプラークは、主としてAペプチドで構成される。Aペプチドは、大きい膜貫通アミロイド前駆体タンパク質（APP）のタンパク質切断から誘導され、約39～42のアミノ酸残基で構成されるペプチドである。A₁₋₄₂（42アミノ酸長）は、A D患者の脳におけるこれらのプラーク沈着の主成分であると考えられている。Citron, *Trends Pharmacol. Sci.* 25 (2): 92 - 97 (2004)。

30

【0008】

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

40

【0009】

-セクレターゼおよび-セクレターゼを含むいくつかのアスパルチルプロテアーゼがAPPのプロセッシングまたは切断に関与し、その結果、Aペプチドが形成される。
-セクレターゼ（BACE、通常、メマプシンとも呼ばれる）は、まずAPPを切断して2つのフラグメント：（1）第1のN末端フラグメント（sAPP）および（2）第2

50

のC-99フラグメントを生成し、その後、 β -セクレターゼによって切断されてA β ペプチドを生じる。APPは、 β -セクレターゼによって切断されて、A β プラーク形成をもたらさないAPPの分泌形態であるsAPPを生成することも判明している。この代替的な経路は、A β ペプチドの形成を妨げる。APPのタンパク質分解プロセッシングフラグメントについての説明は、例えば、米国特許第5,441,870号明細書、同第5,712,130号明細書および同第5,942,400号明細書に見出される。

【0010】

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

【0011】

研究は、BACEの阻害がADの治療と関連し得ることを示している。BACE酵素は、A β ペプチドの生成に必須である。BACEノックアウトマウスは、A β ペプチドを生成せず、神経細胞脱落およびある種の記憶欠損を含むAD関連病理を有しない。Cole et al., Molecular Neurodegeneration 2:22, pages 1-25 (2007)。APPを過剰発現するトランスジェニックマウスと交配させると、BACE欠損マウスの後代は、対照動物と比較して脳抽出物中のA β ペプチド量の減少を示す。Luo et al., Nat. Neurosci. 4(3):231-232 (2001)。BACEがA β ペプチドの形成を開始するという事実およびBACEレベルがこの疾患において上昇するという観察結果は、BACE阻害、したがってA β ペプチドおよびその関連する毒性の低減を目的とする治療法の開発のための直接的かつ有力な理由を提供する。この目的のために、 β -セクレターゼ活性の阻害および対応する脳内A β ペプチドの減少は、ADおよび他のA β ペプチドまたはプラーク関連障害を治療するための治療方法を提供するはずである。

【0012】

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

【0013】

さらに、以下の例示的な特許出願公報の各々は、ADおよび他の β -セクレターゼ介在

10

20

30

40

50

性障害を治療するのに有用なBACEの阻害剤を記載している：国際公開第2014/098831号パンフレット、国際公開第2014/099794号パンフレット、国際公開第2014/099788号パンフレット、国際公開第2014/097038号パンフレット、国際公開第2014/093190号パンフレット、国際公開第2014/066132号パンフレット、国際公開第2014/065434号パンフレット、国際公開第2014/062553号パンフレット、国際公開第2014/062549号パンフレット、国際公開第2014/045162号パンフレット、国際公開第2014/013076号パンフレット、国際公開第2013/182638号パンフレット、国際公開第2013/164730号パンフレット、国際公開第2013/030713号パンフレット、国際公開第2013/028670号パンフレット、国際公開第2013/004676号パンフレット、国際公開第2012/162334号パンフレット、国際公開第2012/162330号パンフレット、国際公開第2012/147762号パンフレット、国際公開第2012/139425号パンフレット、国際公開第2012/138734号パンフレット、米国特許出願公開第2012/0245157号明細書、米国特許出願公開第2012/0245154号明細書、米国特許出願公開第2012/0238557号明細書、国際公開第2011/029803号パンフレット、国際公開第2011/005738号パンフレット、米国特許出願公開第2011/0152253号明細書、国際公開第2010/013794号パンフレット、国際公開第2010/013302号パンフレット、米国特許出願公開第2010/0160290号明細書、米国特許出願公開第2010/0075957号明細書、国際公開第2009/151098号パンフレット、国際公開第2009/134617号パンフレット、米国特許出願公開第2009/0209755号明細書、米国特許出願公開第2009/0082560号明細書、欧州特許第2703401号明細書（国際公開第2012/146762号パンフレットの均等物）および欧州特許第1942105号明細書。

【0014】

リソソームアスパラギン酸プロテアーゼであるカテプシンD (CatD) は、真核生物で普遍的に発現される。CatD活性は、飲食作用、貪食作用または自己貪食作用により送達されたその中のエンドソーム区画内およびリソソーム区画内におけるタンパク質基質の酸依存的な広範囲のタンパク質分解または部分的なタンパク質分解の達成に必須である。CatDは、細胞質ゾルおよび細胞外環境において生理的pHで小さいサイズの基質に作用する場合もある。マウスおよびショウジョウバエのCatDノックアウトモデルにより、組織の恒常性維持と器官発生におけるCatDの多重の病態生理学的役割が目立ってきている。

【0015】

タンパク質CatDの阻害は、望ましくない副作用において関連付けられている。例えば、CatDの阻害は、有害な網膜発生および網膜萎縮症に関連すると考えられている。特に、マウスでは、CatDは、網膜光受容細胞の代謝維持に必須であり、その不足によりその細胞のアポトーシスが誘導される一方、内顆粒層 (INL) 神経細胞の脱落は、ミクログリア細胞からの一酸化窒素放出により媒介されることが判明した。しかしながら、そのまさに同じマウスにおいて、カテプシンBまたはLを欠損するマウスの網膜に萎縮性的変化が検出されなかったことも判明した。Koike et al., Mol. Cell Neurosci. 22 (2) : 146 - 161 (2003)。さらに、CatD欠損の動物モデルは、バッテン病として一括して知られる小児神経変性疾患の群である神経セロイドリポフスチン症 (NCL) において観察される表現型に類似した進行的で過酷な神経変性表現型により特徴付けられる。アポトーシス促進性分子であるBaxの標的欠失によってアポトーシスマーカーが妨げられるが、CatD欠損により誘導される神経細胞死および神経変性は、妨げられないことが示され、これは、マクロオートファジー・リソソーム性分解経路の変化が、アポトーシスが存在しないなかでNCL/バッテン病における神経細胞死を媒介し得ることを示唆する。Shacka et al., Autophagy 3 (5) : 474 - 476 (2007)。最後に、CatDの阻害の有害作用は、Fol

10

20

30

40

50

io et al., PLoS One 6(7): e21908 (2011) に提示されているデータから明らかである。その PLoS One 論文の著者らは、CatD のノックダウンがゼブラフィッシュにおいて網膜色素上皮に影響を与え、浮袋の個体発生を障害し、かつ早期死亡を引き起こすことを見出した。ゼブラフィッシュにおける CatD ノックダウンにより生じた主な表現型の変化は、1. 眼および網膜色素上皮の異常発生; 2. 浮袋の欠如; 3. 皮膚色素沈着過剰; 4. 成長の低下および早期死亡であった。レスキュー実験により、これらの表現型の変化に至る発生過程における CatD の関与が確認された。

【0016】

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

10

【先行技術文献】

【特許文献】

20

【0017】

【文献】米国特許第 5,441,870 号明細書

米国特許第 5,712,130 号明細書

米国特許第 5,942,400 号明細書

国際公開第 2000/017369 号

国際公開第 2014/098831 号

国際公開第 2014/099794 号

国際公開第 2014/099788 号

国際公開第 2014/097038 号

国際公開第 2014/093190 号

30

国際公開第 2014/066132 号

国際公開第 2014/065434 号

国際公開第 2014/062553 号

国際公開第 2014/062549 号

国際公開第 2014/045162 号

国際公開第 2014/013076 号

国際公開第 2013/182638 号

国際公開第 2013/164730 号

国際公開第 2013/030713 号

国際公開第 2013/028670 号

40

国際公開第 2013/004676 号

国際公開第 2012/162334 号

国際公開第 2012/162330 号

国際公開第 2012/147762 号

国際公開第 2012/139425 号

国際公開第 2012/138734 号

米国特許出願公開第 2012/0245157 号明細書

米国特許出願公開第 2012/0245154 号明細書

米国特許出願公開第 2012/0238557 号明細書

国際公開第 2011/029803 号

50

- 国際公開第2011/005738号
 米国特許出願公開第2011/0152253号明細書
 国際公開第2010/013794号
 国際公開第2010/013302号
 米国特許出願公開第2010/0160290号明細書
 米国特許出願公開第2010/0075957号明細書
 国際公開第2009/151098号
 国際公開第2009/134617号
 米国特許出願公開第2009/0209755号明細書
 米国特許出願公開第2009/0082560号明細書 10
 欧州特許第2703401号明細書(国際公開第2012/146762号の均等物)
 欧州特許第1942105号明細書
 【非特許文献】
 【0018】
 【文献】Yan et al., Lancet Neurol. 13(3):319-329(2014)
 Joachim et al., Alzheimer. Dis. Assoc. Disord. 6(1):7-34(1992)
 Selkoe, Neuron 6(4):487-498(1991)
 Seubert et al., Nature 359:325-327(1992) 20
 Citron, Trends Pharmacol. Sci. 25(2):92-97(2004)
 Shankar et al., Nat. Med. 14(8):837-842(2008)
 Sinha et al., Nature 402:537-540(1999)
 Sabbagh et al., Alzheimer's Disease Review 3:1-19(1997)
 Cole et al., Molecular Neurodegeneration 2:22, pages 1-25(2007)
 Luo et al., Nat. Neurosci. 4(3):231-232(2001)
 Henley et al., Expert Opin. Pharmacother. 10(10):1657-1664(2009) 30
 Siemers et al., Clin. Neuropharmacol. 30(6):317-325(2007)
 Siemers et al., Neurology 66(4):602-604(2006)
 Yan et al., Lancet Neurology 13(3):319-329(2014)
 Koike et al., Mol. Cell Neurosci. 22(2):146-161(2003)
 Shacka et al., Autophagy 3(5):474-476(2007) 40
 Folio et al., PLoS One 6(7):e21908(2011)
 Alzheimer's Research Forum News, 3-31-2011 reporting on Martin Citron's presentation at the AD/PD Conference 3-2011 in Barcelona, Spain
 【発明の概要】
 【発明が解決しようとする課題】
 【0019】
 したがって、他のタンパク質または生物学的経路の発現および/または機能による介入あるいはその低減および/または直接的もしくは間接的阻害に場合により起因する望まし 50

くない副作用の問題がなく、BACEの活性を調節し、かつBACEに対して選択的な化合物を提供することが望ましい。

【課題を解決するための手段】

【0020】

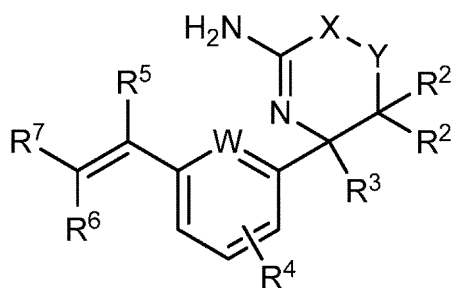
本明細書で開示される化合物は、 β -セクレターゼ活性の調節に有用であり、かつADの治療法として有用である。特に、本明細書で提供される化合物は、A β ペプチドの形成の制御または低減に有用であり、結果として脳およびCNSの両方におけるA β プラークの形成の制御および/または低減に有用である。この目的のために、本化合物は、ADならびに他の β -セクレターゼおよび/またはプラーク関連および/または介在性障害の治療に有用である。例えば、本化合物は、ADならびに脳におけるA β ペプチドの沈着もしくは蓄積およびプラーク形成を伴う他の疾患または病態の急性および/または慢性的の予防および/または治療に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

10

【0021】

第1に、本明細書では、式I

【化1】



I

20

(式中、

Wは、NまたはCHであり；

Xは、OまたはC(R¹R^{1'})であり；

Yは、OまたはC(R¹R^{1'})であり；ここで、

(1) Xは、Oであり、かつYは、C(R¹R^{1'})であるか、または

(2) Xは、C(R¹R^{1'})であり、かつYは、Oであり；

R¹およびR^{1'}は、独立して、HまたはC₁~6アルキルであり、C₁~6アルキルは、1~3個のフルオロ置換基で任意選択的に置換され；

R²およびR^{2'}は、独立して、H、ハロゲンまたはC₁~6アルコキシであり、C₁~6アルコキシは、1~3個のフルオロ置換基で任意選択的に置換され；

あるいは、XがOであり、かつYがC(R¹R^{1'})であり、かつR¹およびR²が両方ともHである場合、R¹およびR²は、それらが結合される炭素原子と共にC₃~6シクロアルキル環を形成し得；

R³は、1~3個のフルオロ置換基で任意選択的に置換されたC₁~4アルキルであり；

R⁴は、ハロゲンであり；

R⁵は、HまたはFであり；および

R⁶およびR⁷の1つは、FまたはHであり、かつR⁶およびR⁷の他方は、6員窒素含有ヘテロアリアルであり、ヘテロアリアルは、ハロゲン、-CN、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、2-プロピニルオキシまたは2-ブチニルオキシから選択される1個または2個の置換基で任意選択的に置換され、C₁~6アルキルまたはC₁~6アルコキシは、1~5個のフルオロ置換基で任意選択的に置換される)

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

【0022】

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

50

物が提供される。

【0023】

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

【0024】

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

【0025】

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

10

【0026】

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

【0027】

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

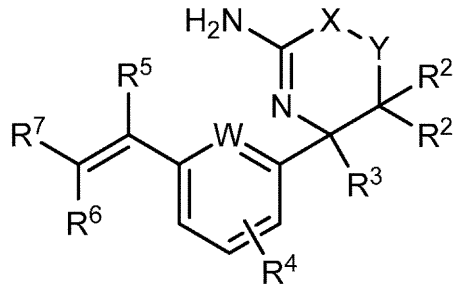
20

【発明を実施するための形態】

【0028】

実施形態1として、本明細書では、式I

【化2】



I

30

(式中、

Wは、NまたはCHであり；

Xは、OまたはC(R¹R^{1'})であり；

Yは、OまたはC(R¹R^{1'})であり；ここで、

(1) Xは、Oであり、かつYは、C(R¹R^{1'})であるか、または

(2) Xは、C(R¹R^{1'})であり、かつYは、Oであり；

R¹およびR^{1'}は、独立して、HまたはC₁~6アルキルであり、C₁~6アルキルは、1~3個のフルオロ置換基で任意選択的に置換され；

R²およびR^{2'}は、独立して、H、ハロゲンまたはC₁~6アルコキシであり、C₁~6アルコキシは、1~3個のフルオロ置換基で任意選択的に置換され；

あるいは、XがOであり、かつYがC(R¹R^{1'})であり、かつR¹およびR²が両方と

40

50

もHである場合、 R^1 および R^2 は、それらが結合される炭素原子と共に $C_3 \sim 6$ シクロアルキル環を形成し得；

R^3 は、1～3個のフルオロ置換基で任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルであり；

R^4 は、ハロゲンであり；

R^5 は、HまたはFであり；および

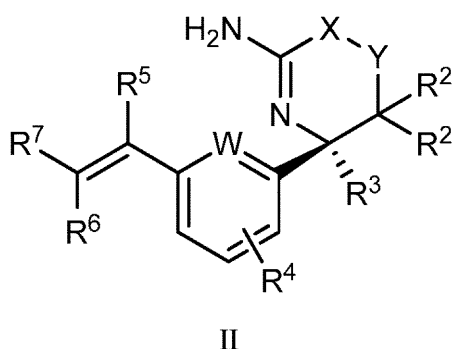
R^6 および R^7 の1つは、FまたはHであり、かつ R^6 および R^7 の他方は、6員窒素含有ヘテロアリアルであり、ヘテロアリアルは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、2-プロピニルオキシまたは2-ブチニルオキシから選択される1個または2個の置換基で任意選択的に置換され、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_1 \sim 6$ アルコキシは、1～5個のフルオロ置換基で任意選択的に置換される)

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

【0029】

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

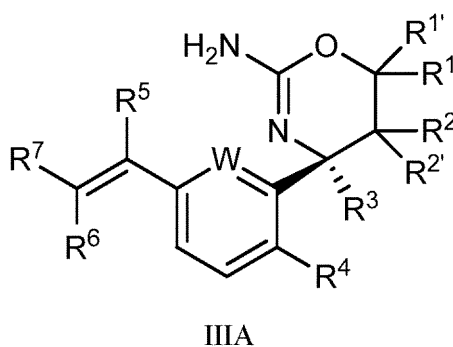
【化3】



【0030】

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

【化4】



【0031】

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

10

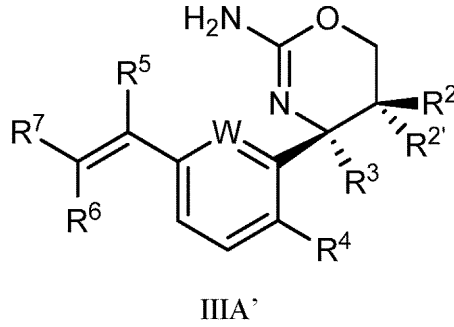
20

30

40

50

【化5】

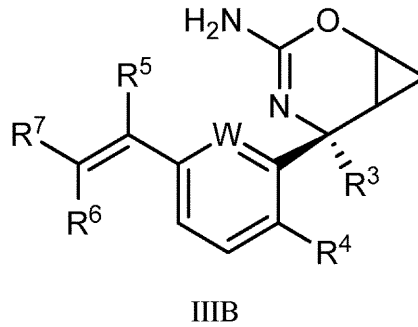


10

【0032】

実施形態5として、本明細書では、実施形態1による化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、式Iの化合物は、式IIIBの化合物である。

【化6】



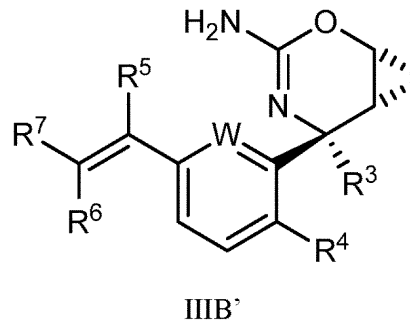
20

【0033】

実施形態6として、本明細書では、実施形態1による化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、式Iの化合物は、式IIIB'の化合物である。

30

【化7】



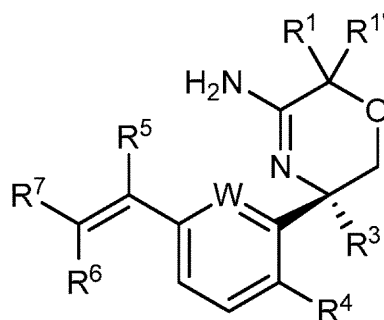
40

【0034】

実施形態7として、本明細書では、実施形態1による化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、式Iの化合物は、式IIICの化合物である。

50

【化 8】



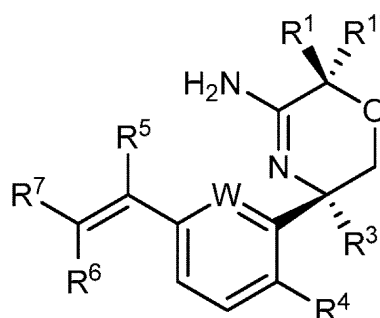
III C

10

【 0 0 3 5】

実施形態 8 として、本明細書では、実施形態 1 による化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、式 I の化合物は、式 I I I C ' の化合物である。

【化 9】



III C'

20

【 0 0 3 6】

実施形態 9 として、本明細書では、実施形態 1 および 2 のいずれか 1 つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、X は、O であり、かつ Y は、C (R ¹ R ¹ ') である。

【 0 0 3 7】

実施形態 10 として、本明細書では、実施形態 1 および 2 のいずれか 1 つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、X は、C (R ¹ R ¹ ') であり、かつ Y は、O である。

【 0 0 3 8】

実施形態 11 として、本明細書では、実施形態 1 および 2 のいずれか 1 つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、

X は、O であり、かつ Y は、C (R ¹ R ¹ ') であり；

R ¹ および R ² は、両方とも H であり；および

R ¹ および R ² は、それらが結合される炭素原子と共にシクロプロピル環を形成する。

【 0 0 3 9】

実施形態 12 として、本明細書では、実施形態 1 ~ 3 および 7 ~ 10 のいずれか 1 つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、R ¹ または R ¹ ' は、独立して、H、メチルまたはトリフルオロメチルである。

【 0 0 4 0】

30

40

50

実施形態 13 として、本明細書では、実施形態 1 ~ 3 および 7 ~ 10 のいずれか 1 つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、 R^1 および R^1 は、H である。

【0041】

実施形態 14 として、本明細書では、実施形態 1 ~ 3 および 7 ~ 10 のいずれか 1 つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、 R^1 は、メチルであり、かつ R^1 は、トリフルオロメチルである。

【0042】

実施形態 15 として、本明細書では、実施形態 1 ~ 4 のいずれか 1 つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、 R^2 および R^2 は、独立して、H、F または $-OCH_2CF_3$ である。

10

【0043】

実施形態 16 として、本明細書では、実施形態 1 ~ 4 のいずれか 1 つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、 R^2 および R^2 は、F である。

【0044】

実施形態 17 として、本明細書では、実施形態 1 ~ 4 のいずれか 1 つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、 R^2 は、H であり、かつ R^2 は、 $-OCH_2CF_3$ である。

20

【0045】

実施形態 18 として、本明細書では、実施形態 1 ~ 17 のいずれか 1 つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、 R^3 は、メチル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチルまたはトリフルオロメチルである。

【0046】

実施形態 19 として、本明細書では、実施形態 1 ~ 17 のいずれか 1 つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、 R^3 は、メチルまたはジフルオロメチルである。

【0047】

実施形態 20 として、本明細書では、実施形態 1 ~ 19 のいずれか 1 つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、 R^4 は、F である。

30

【0048】

実施形態 21 として、本明細書では、実施形態 1 ~ 20 のいずれか 1 つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、 R^6 および R^7 は、F または H であり、かつ R^6 および R^7 の他方は、ピリジルまたはピラジニルであり、ピリジルまたはピラジニルは、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_2CHF_2$ 、2-プロピニルオキシまたは 2-ブチニルオキシから選択される 1 個または 2 個の置換基で任意選択的に置換される。

40

【0049】

実施形態 22 として、本明細書では、実施形態 1 ~ 20 のいずれか 1 つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、 R^6 および R^7 は、F または H であり、かつ R^6 および R^7 の他方は、ピリジルまたはピラジニルであり、ピリジルまたはピラジニルは、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-OCF_2CHF_2$ 、2-プロピニルオキシまたは 2-ブチニルオキシで任意選択的に置換される。

【0050】

実施形態 23 として、本明細書では、実施形態 1 ~ 20 のいずれか 1 つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提

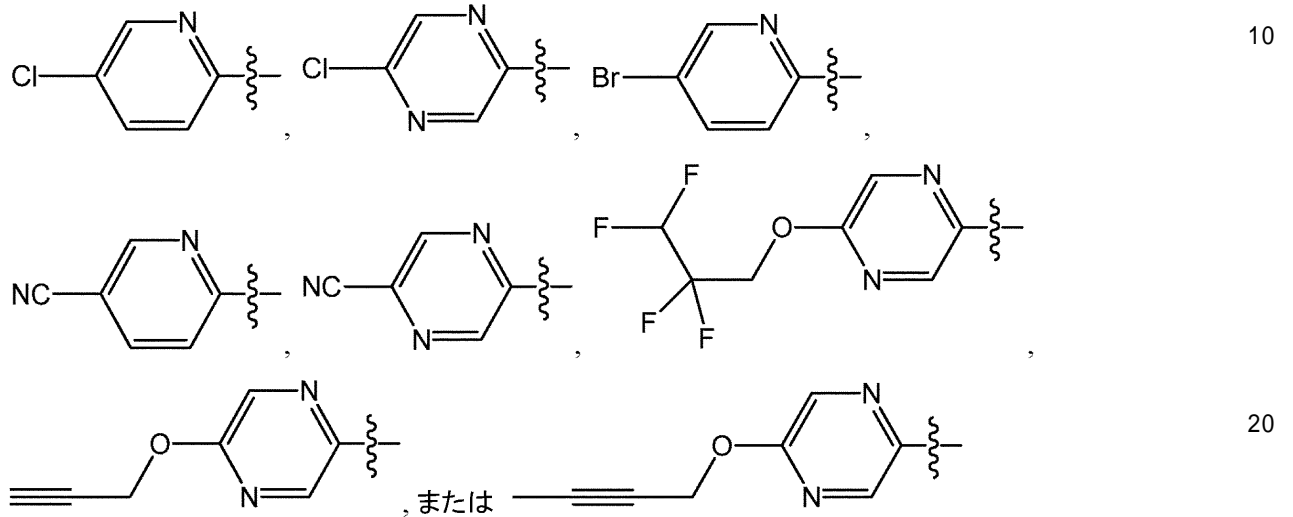
50

供され、ここで、 R^6 および R^7 は、F または H であり、かつ R^6 および R^7 の他方は、ピリジルまたはピラジニルであり、ピリジルまたはピラジニルは、Br、 $-CN$ 、 $-OCF_2CHF_2$ 、2-プロピニルオキシまたは2-ブチニルオキシで任意選択的に置換される。

【0051】

実施形態24として、本明細書では、実施形態1~22のいずれか1つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、 R^6 および R^7 の1つは、

【化10】

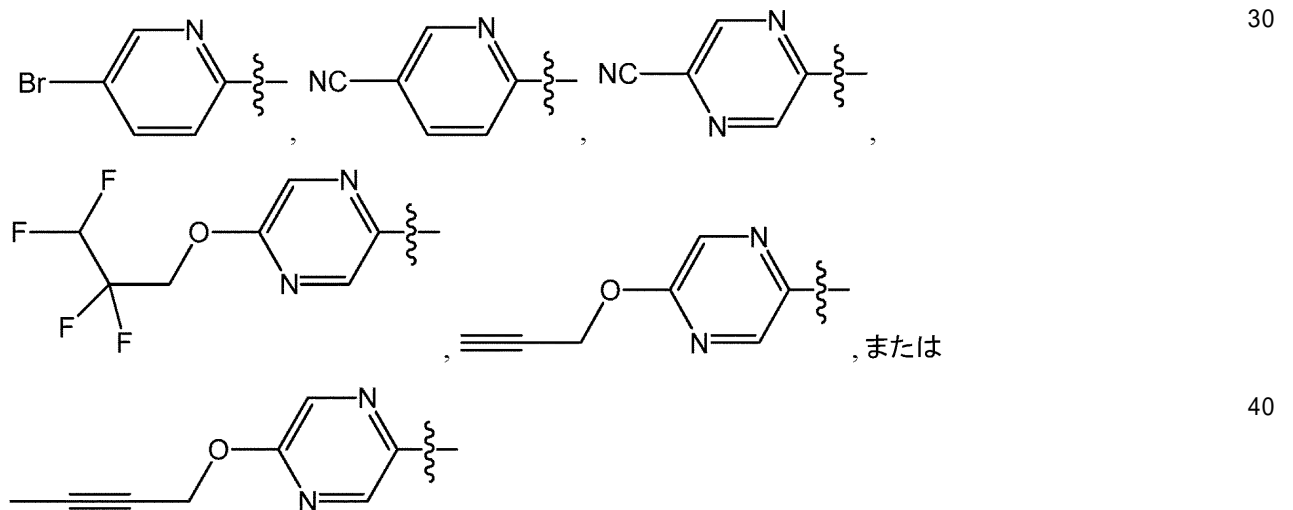


である。

【0052】

実施形態25として、本明細書では、実施形態1~25のいずれか1つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、 R^6 および R^7 の1つは、

【化11】



である。

【0053】

実施形態26として、本明細書では、実施形態1~25のいずれか1つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、Wは、CHである。

【0054】

実施形態 27 として、本明細書では、実施形態 1 ~ 25 のいずれか 1 つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、W は、N である。

【0055】

実施形態 28 として、本明細書では、実施形態 1 ~ 27 のいずれか 1 つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、

R⁵ は、H であり；および

R⁶ は、H である。

【0056】

実施形態 29 として、本明細書では、実施形態 1 ~ 27 のいずれか 1 つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、

R⁵ は、H であり；および

R⁷ は、H である。

【0057】

実施形態 30 として、本明細書では、実施形態 1 ~ 27 のいずれか 1 つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、

R⁵ は、F であり；および

R⁶ は、H である。

【0058】

実施形態 31 として、本明細書では、実施形態 1 ~ 27 のいずれか 1 つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、

R⁵ は、F であり；および

R⁷ は、H である。

【0059】

実施形態 32 として、本明細書では、実施形態 1 ~ 27 のいずれか 1 つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、

R⁵ は、H であり；および

R⁶ は、F である。

【0060】

実施形態 33 として、本明細書では、実施形態 1 ~ 27 のいずれか 1 つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩が提供され、ここで、

R⁵ は、H であり；および

R⁷ は、F である。

【0061】

実施形態 34 として、本明細書では、

(1R, 5S, 6R) - 5 - (5 - ((Z) - 2 - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (ジフルオロメチル) - 2 - オキサ - 4 - アザビシクロ[4.1.0]ヘプタ - 3 - エン - 3 - アミン；

(1R, 5S, 6R) - 5 - (5 - ((Z) - 2 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (ジフルオロメチル) - 2 - オキサ - 4 - アザビシクロ[4.1.0]ヘプタ - 3 - エン - 3 - アミン；

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((1R, 5S, 6R) - 3 - アミノ - 5 - (ジフルオロメチル) - 2 - オキサ - 4 - アザビシクロ[4.1.0]ヘプタ - 3 - エン - 5 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル；

10

20

30

40

50

(2 R, 5 R) - 5 - (5 - ((Z) - 2 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 2, 5 - ジメチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - オキサジン - 3 - アミン;

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((3 R, 6 R) - 5 - アミノ - 3, 6 - ジメチル - 6 - (トリフルオロメチル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル;

5 - ((Z) - 2 - (3 - ((3 R, 6 R) - 5 - アミノ - 3, 6 - ジメチル - 6 - (トリフルオロメチル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ピラジン - 2 - カルボニトリル;

(2 R, 5 R) - 5 - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (2, 2, 3, 3 - テトラフルオロプロボキシ) ピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 2, 5 - ジメチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - オキサジン - 3 - アミン;

(2 R, 5 R) - 5 - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) ピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 2, 5 - ジメチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - オキサジン - 3 - アミン;

(2 R, 5 R) - 5 - (5 - ((Z) - 2 - (5 - クロロピラジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 2, 5 - ジメチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - オキサジン - 3 - アミン;

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 R, 5 R) - 2 - アミノ - 4 - メチル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - 1, 3 - オキサジン - 4 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル;

(4 R, 5 R) - 4 - (5 - ((Z) - 2 - (5 - クロロピラジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - アミン;

(4 R, 5 R) - 4 - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) ピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 4 - メチル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - アミン;

5 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 R, 5 R) - 2 - アミノ - 4 - メチル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - 1, 3 - オキサジン - 4 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ピラジン - 2 - カルボニトリル;

(4 R, 5 R) - 4 - (5 - ((Z) - 2 - (5 - (ブタ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) ピラジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - アミン;

(R, Z) - 6 - (2 - (3 - (2 - アミノ - 5, 5 - ジフルオロ - 4 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - 1, 3 - オキサジン - 4 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル;

(R, Z) - 5, 5 - ジフルオロ - 4 - (2 - フルオロ - 5 - (2 - フルオロ - 2 - (5 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) ピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 4 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - アミン; または

(R, Z) - 6 - (2 - (6 - (2 - アミノ - 5, 5 - ジフルオロ - 4 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - 1, 3 - オキサジン - 4 - イル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル

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

【0062】

第 1 の代替的な実施形態 3 4 として、本明細書では、化合物が (2 R, 5 R) - 5 - (

10

20

30

40

50

6 - ((Z) - 2 - (3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 2 , 5 - ジメチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - オキサジン - 3 - アミンである実施形態が提供される。

【 0 0 6 3 】

第 2 の代替的な実施形態 3 4 として、本明細書では、化合物が 6 - ((Z) - 2 - (6 - ((3 R , 6 R) - 5 - アミノ - 3 , 6 - ジメチル - 6 - (トリフルオロメチル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - オキサジン - 3 - イル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - フルオロビニル) - 5 - クロロニコチノニトリルである実施形態が提供される。

10

【 0 0 6 4 】

第 3 の代替的な実施形態 3 4 として、本明細書では、化合物が (2 R , 5 R) - 5 - (6 - ((Z) - 2 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 2 , 5 - ジメチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - オキサジン - 3 - アミンである実施形態が提供される。

【 0 0 6 5 】

第 4 の代替的な実施形態 3 4 として、本明細書では、

(1 R , 5 S , 6 R) - 5 - (5 - ((Z) - 2 - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (ジフルオロメチル) - 2 - オキサ - 4 - アザビシクロ [4 . 1 . 0] ヘプタ - 3 - エン - 3 - アミン ;

20

(1 R , 5 S , 6 R) - 5 - (5 - ((Z) - 2 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (ジフルオロメチル) - 2 - オキサ - 4 - アザビシクロ [4 . 1 . 0] ヘプタ - 3 - エン - 3 - アミン ;

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((1 R , 5 S , 6 R) - 3 - アミノ - 5 - (ジフルオロメチル) - 2 - オキサ - 4 - アザビシクロ [4 . 1 . 0] ヘプタ - 3 - エン - 5 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル ;

(2 R , 5 R) - 5 - (5 - ((Z) - 2 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - オキサジン - 3 - アミン ;

30

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((3 R , 6 R) - 5 - アミノ - 3 , 6 - ジメチル - 6 - (トリフルオロメチル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル ;

5 - ((Z) - 2 - (3 - ((3 R , 6 R) - 5 - アミノ - 3 , 6 - ジメチル - 6 - (トリフルオロメチル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ピラジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 R , 5 R) - 5 - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (2 , 2 , 3 , 3 - テトラフルオロプロポキシ) ピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - オキサジン - 3 - アミン ;

40

(2 R , 5 R) - 5 - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) ピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - オキサジン - 3 - アミン ;

(2 R , 5 R) - 5 - (5 - ((Z) - 2 - (5 - クロロピラジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - オキサジン - 3 - アミン ;

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 R , 5 R) - 2 - アミノ - 4 - メチル - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - オキサジン - 4 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル ;

50

(4 R, 5 R) - 4 - (5 - ((Z) - 2 - (5 - クロロピラジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - アミン;

(4 R, 5 R) - 4 - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ)ピラジン - 2 - イル)ビニル)フェニル) - 4 - メチル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - アミン;

5 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 R, 5 R) - 2 - アミノ - 4 - メチル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - 1, 3 - オキサジン - 4 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル)ピラジン - 2 - カルボニトリル;

(4 R, 5 R) - 4 - (5 - ((Z) - 2 - (5 - (ブタ - 2 - イン - 1 - イルオキシ)ピラジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - アミン;

(R, Z) - 6 - (2 - (3 - (2 - アミノ - 5, 5 - ジフルオロ - 4 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - 1, 3 - オキサジン - 4 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル)ニコチノニトリル;

(R, Z) - 5, 5 - ジフルオロ - 4 - (2 - フルオロ - 5 - (2 - フルオロ - 2 - (5 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ)ピラジン - 2 - イル)ビニル)フェニル) - 4 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - アミン;

(R, Z) - 6 - (2 - (6 - (2 - アミノ - 5, 5 - ジフルオロ - 4 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - 1, 3 - オキサジン - 4 - イル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - フルオロビニル)ニコチノニトリル; または

6 - ((Z) - 2 - (6 - ((3 R, 6 R) - 5 - アミノ - 3, 6 - ジメチル - 6 - (トリフルオロメチル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - オキサジン - 3 - イル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - フルオロビニル)ニコチノニトリル

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

【0066】

実施形態 35 として、本明細書では、

(1 R, 5 S, 6 R) - 5 - (5 - ((Z) - 2 - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (ジフルオロメチル) - 2 - オキサ - 4 - アザピシクロ [4.1.0]ヘプタ - 3 - エン - 3 - アミン;

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((1 R, 5 S, 6 R) - 3 - アミノ - 5 - (ジフルオロメチル) - 2 - オキサ - 4 - アザピシクロ [4.1.0]ヘプタ - 3 - エン - 5 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル)ニコチノニトリル;

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((3 R, 6 R) - 5 - アミノ - 3, 6 - ジメチル - 6 - (トリフルオロメチル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル)ニコチノニトリル;

5 - ((Z) - 2 - (3 - ((3 R, 6 R) - 5 - アミノ - 3, 6 - ジメチル - 6 - (トリフルオロメチル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル)ピラジン - 2 - カルボニトリル;

(2 R, 5 R) - 5 - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (2, 2, 3, 3 - テトラフルオロプロボキシ)ピラジン - 2 - イル)ビニル)フェニル) - 2, 5 - ジメチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - オキサジン - 3 - アミン;

(2 R, 5 R) - 5 - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ)ピラジン - 2 - イル)ビニル)フェニル) - 2, 5 - ジメチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - オキサジン - 3 - アミン;

10

20

30

40

50

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 R , 5 R) - 2 - アミノ - 4 - メチル - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - オキサジン - 4 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル ;

(4 R , 5 R) - 4 - (5 - ((Z) - 2 - (5 - クロロピラジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - オキサジン - 2 - アミン ;

(4 R , 5 R) - 4 - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) ピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 4 - メチル - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - オキサジン - 2 - アミン ;

10

5 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 R , 5 R) - 2 - アミノ - 4 - メチル - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - オキサジン - 4 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ピラジン - 2 - カルボニトリル ;

(4 R , 5 R) - 4 - (5 - ((Z) - 2 - (5 - (プタ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) ピラジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - オキサジン - 2 - アミン ;

(R , Z) - 6 - (2 - (3 - (2 - アミノ - 5 , 5 - ジフルオロ - 4 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - オキサジン - 4 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル ;

20

(R , Z) - 5 , 5 - ジフルオロ - 4 - (2 - フルオロ - 5 - (2 - フルオロ - 2 - (5 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) ピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 4 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - オキサジン - 2 - アミン ; または

(R , Z) - 6 - (2 - (6 - (2 - アミノ - 5 , 5 - ジフルオロ - 4 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - オキサジン - 4 - イル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル

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

【 0 0 6 7 】

代替的な実施形態 3 5 として、本明細書では、

30

(1 R , 5 S , 6 R) - 5 - (5 - ((Z) - 2 - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (ジフルオロメチル) - 2 - オキサ - 4 - アザピシクロ [4 . 1 . 0] ヘプタ - 3 - エン - 3 - アミン ;

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((1 R , 5 S , 6 R) - 3 - アミノ - 5 - (ジフルオロメチル) - 2 - オキサ - 4 - アザピシクロ [4 . 1 . 0] ヘプタ - 3 - エン - 5 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル ;

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((3 R , 6 R) - 5 - アミノ - 3 , 6 - ジメチル - 6 - (トリフルオロメチル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル ;

40

5 - ((Z) - 2 - (3 - ((3 R , 6 R) - 5 - アミノ - 3 , 6 - ジメチル - 6 - (トリフルオロメチル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ピラジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 R , 5 R) - 5 - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (2 , 2 , 3 , 3 - テトラフルオロプロボキシ) ピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - オキサジン - 3 - アミン ;

(2 R , 5 R) - 5 - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) ピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - オキサジン - 3 - アミン ;

50

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 R , 5 R) - 2 - アミノ - 4 - メチル - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - オキサジン - 4 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル ;

(4 R , 5 R) - 4 - (5 - ((Z) - 2 - (5 - クロロピラジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - オキサジン - 2 - アミン ;

(4 R , 5 R) - 4 - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) ピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 4 - メチル - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - オキサジン - 2 - アミン ;

10

5 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 R , 5 R) - 2 - アミノ - 4 - メチル - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - オキサジン - 4 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ピラジン - 2 - カルボニトリル ;

(4 R , 5 R) - 4 - (5 - ((Z) - 2 - (5 - (プタ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) ピラジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - オキサジン - 2 - アミン ;

(R , Z) - 6 - (2 - (3 - (2 - アミノ - 5 , 5 - ジフルオロ - 4 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - オキサジン - 4 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル ;

20

(R , Z) - 5 , 5 - ジフルオロ - 4 - (2 - フルオロ - 5 - (2 - フルオロ - 2 - (5 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) ピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 4 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - オキサジン - 2 - アミン ;

(R , Z) - 6 - (2 - (6 - (2 - アミノ - 5 , 5 - ジフルオロ - 4 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - オキサジン - 4 - イル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル ; または

6 - ((Z) - 2 - (6 - ((3 R , 6 R) - 5 - アミノ - 3 , 6 - ジメチル - 6 - (トリフルオロメチル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - オキサジン - 3 - イル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル

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

30

【 0 0 6 8 】

実施形態 3 6 として、本明細書では、実施形態 1 ~ 3 5 のいずれかに記載の化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物が提供される。

【 0 0 6 9 】

実施形態 3 7 として、本明細書では、薬剤として使用するための、実施形態 1 ~ 3 5 のいずれか 1 つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩あるいは実施形態 3 6 による医薬組成物が提供される。

【 0 0 7 0 】

実施形態 3 8 として、本明細書では、対象の脳脊髄液における アミロイドペプチドのレベルの低減に使用するための、実施形態 1 ~ 3 5 のいずれか 1 つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩あるいは実施形態 3 6 による医薬組成物が提供される。

40

【 0 0 7 1 】

実施形態 3 9 として、本明細書では、対象におけるアルツハイマー病、認知機能障害またはこれらの組み合わせの治療に使用するための、実施形態 1 ~ 3 5 のいずれか 1 つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩あるいは実施形態 3 6 による医薬組成物が提供される。

【 0 0 7 2 】

50

実施形態40として、本明細書では、対象における軽度の認知機能障害、ダウン症候群、オランダ型のアミロイド症を伴う遺伝性脳出血、脳アミロイド血管症、変性性認知症、パーキンソン病に関連する認知症、核上性麻痺に関連する認知症、大脳皮質基底核変性症に関連する認知症、びまん性レビー小体型アルツハイマー病またはこれらの組み合わせから選択される神経障害の治療に使用するための、実施形態1～35のいずれか1つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩あるいは実施形態36による医薬組成物が提供される。

【0073】

実施形態41として、本明細書では、対象の脳におけるプラークの形成の低減に使用するための、実施形態1～35のいずれか1つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩あるいは実施形態36による医薬組成物が提供される。

10

【0074】

実施形態42として、本明細書では、対象の脳脊髄液におけるアミロイドペプチドのレベルを低減するための薬剤の調製における、実施形態1～35のいずれか1つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩あるいは実施形態36による医薬組成物の使用が提供される。

【0075】

実施形態43として、本明細書では、対象におけるアルツハイマー病、認知機能障害またはこれらの組み合わせを治療するための薬剤の調製における、実施形態1～35のいずれか1つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩あるいは実施形態36による医薬組成物の使用が提供される。

20

【0076】

実施形態44として、本明細書では、対象における軽度の認知機能障害、ダウン症候群、オランダ型のアミロイド症を伴う遺伝性脳出血、脳アミロイド血管症、変性性認知症、パーキンソン病に関連する認知症、核上性麻痺に関連する認知症、大脳皮質基底核変性症に関連する認知症、びまん性レビー小体型アルツハイマー病またはこれらの組み合わせから選択される神経障害の治療のための薬剤の調製における、実施形態1～35のいずれか1つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩あるいは実施形態36による医薬組成物の使用が提供される。

30

【0077】

実施形態45として、本明細書では、対象の脳におけるプラークの形成の低減のための薬剤の調製における、実施形態1～35のいずれか1つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩あるいは実施形態36による医薬組成物の使用が提供される。

【0078】

実施形態46として、本明細書では、アミロイドペプチドのレベルの低減を、それを必要とする対象の脳脊髄液において行う方法であって、治療有効量の実施形態1～35のいずれか1つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩を対象に投与する工程を含む方法が提供される。

40

【0079】

実施形態47として、本明細書では、アルツハイマー病、認知機能障害またはこれらの組み合わせの治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の実施形態1～35のいずれか1つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩を対象に投与する工程を含む方法が提供される。

【0080】

実施形態48として、本明細書では、軽度の認知機能障害、ダウン症候群、オランダ型のアミロイド症を伴う遺伝性脳出血、脳アミロイド血管症、変性性認知症、パーキンソン病に関連する認知症、核上性麻痺に関連する認知症、大脳皮質基底核変性症に関連する認知症、びまん性レビー小体型アルツハイマー病またはこれらの組み合わせから選択される

50

神経障害の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の実施形態 1 ~ 35 のいずれか 1 つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩を対象に投与する工程を含む方法が提供される。

【0081】

実施形態 49 として、本明細書では、プラークの形成の低減を、それを必要とする対象の脳において行う方法であって、治療有効量の実施形態 1 ~ 35 のいずれか 1 つによる化合物もしくはその互変異性体または前記化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩を対象に投与する工程を含む方法が提供される。

【0082】

ある種の実施形態に対して 1 つ以上の代替的な実施形態が提供される場合、ある種の実施形態に対する参照は、提供される前記ある種の実施形態の任意の代替物に対する参照でもあるとみなされる。例えば、実施形態 36 におけるとりわけ実施形態 35 に対する参照は、上記に提供される代替的な実施形態 35 に対する参照も含むものとする。

【0083】

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

【0084】

定義

以下の定義は、本開示の範囲の理解を促進するために提供される。

【0085】

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

【0086】

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

【0087】

立体異性体

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

10

20

30

40

50

n, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions, page 268 (Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)を参照されたい。

【0088】

本明細書で使用される場合、用語「立体異性体」または「立体異性体的に純粋な」化合物は、化合物の他の立体異性体を実質的に含まない、化合物の1種の立体異性体（例えば、幾何異性体、エナンチオマー、ジアステレオマーおよびアトロプ異性体）を指す。例えば、1つのキラル中心を有する立体異性体的に純粋な化合物は、その化合物の鏡像エナンチオマーを実質的に含まないことになり、かつ2つのキラル中心を有する立体異性体的に純粋な化合物は、その化合物の他のエナンチオマーまたはジアステレオマーを実質的に含まないことになる。典型的な立体異性体的に純粋な化合物は、約80重量%を超えるその化合物の1種の立体異性体および約20重量%未満のその化合物の他の立体異性体、約90重量%を超えるその化合物の1種の立体異性体および約10重量%未満のその化合物の他の立体異性体、約95重量%を超えるその化合物の1種の立体異性体および約5重量%未満のその化合物の他の立体異性体、または約97重量%を超えるその化合物の1種の立体異性体および約3重量%未満のその化合物の他の立体異性体を含む。構造の立体化学または構造の一部が例えば太字または破線で示されない場合、構造または構造の一部は、その全ての立体異性体を包含するものとして解釈されるべきである。波線で描かれる結合は、両方の立体異性体が包含されることを示す。これは、分子の残部への基の結合点を示す、結合に垂直に描かれる波線と混同されるべきではない。

10

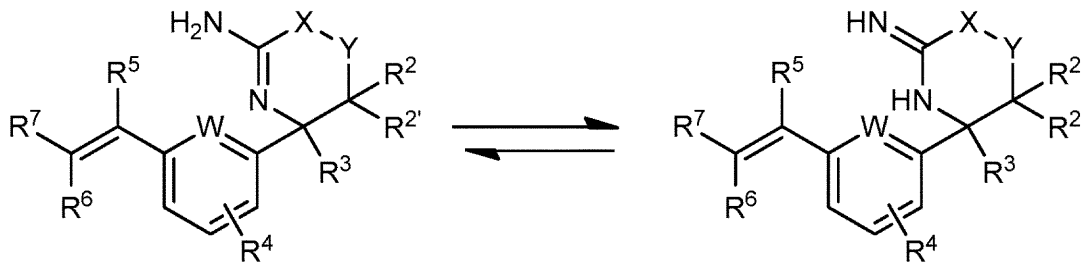
20

【0089】

互変異性体

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

【化12】



30

【0090】

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

【0091】

同位体標識化合物

さらに、本開示の範囲は、式Iの化合物などの本明細書で開示される化合物の全ての薬学的に許容される同位体標識化合物を含み、ここで、1つ以上の原子は、同じ原子番号を有するが自然界で通常見出される原子質量または質量数と異なる原子質量または質量数を有する原子によって置換される。本明細書で開示される化合物への含有に好適な同位体の例としては、²Hおよび³Hなどの水素、¹¹C、¹³Cおよび¹⁴Cなどの炭素、³⁶C₁などの塩素、¹⁸Fなどのフッ素、¹²³Iおよび¹²⁵Iなどのヨウ素、¹³Nおよび¹⁵Nなどの窒素、¹⁵O、¹⁷Oおよび¹⁸Oなどの酸素、³²Pなどのリンならびに³⁵Sなどの硫黄の同位体が挙げられる。式Iのある種の同位体標識化合物、例えば放射性同位体を組み込んだものは、薬物および/または基質の組織分布の研究に有用である。放射性同位体のトリチウム(³H)および炭素-14(¹⁴C)は、組み込みが簡単であり、容易

40

50

な検出手段であることを考慮すると、この目的のために特に有用である。重水素 (^2H) などの同位体による置換は、より大きい代謝安定性の結果としてもたらされる特定の治療上の利点、例えばインビボ半減期の増大または投薬必要量の減少をもたらす得、したがって好ましい場合があり得る。 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O および ^{13}N などのポジトロン放出同位体による置換は、例えば、標的占有率を調べるためのポジトロン放出断層撮影 (PET) 試験において有用であり得る。本明細書で開示される化合物の同位体標識化合物は、通常、当業者に知られる従来の手法により、または従来用いられる非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を用いる添付の一般的合成スキームおよび実施例において記載されるものと類似のプロセスにより調製することができる。

【0092】

溶媒和物

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

【0093】

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

【0094】

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

【0095】

非結晶および結晶形態

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

【0096】

種々の定義

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

【0097】

本明細書で使用する場合、用語「 $\text{C}_x\text{-}y$ アルコキシ」は、Rが本明細書で定義されるとおりの $\text{C}_x\text{-}y$ アルキル基を表す-O-R基を指す。 $\text{C}_x\text{-}y$ アルキル基は、例えば、1~6個の炭素原子 ($\text{C}_1\text{-}6$ アルキル) を含有する。したがって、 $\text{C}_1\text{-}6$ アルコキシ基は、- $\text{OC}_1\text{-}6$ アルキル基を指す。 $\text{C}_1\text{-}6$ アルコキシの代表的な例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシおよびブトキシが挙げられるが、これらに限定されない。

【0098】

本明細書で使用する場合、用語「 $\text{C}_x\text{-}y$ アルキル」は、 $x\text{-}y$ 個の炭素原子、例えば1~4個 ($\text{C}_1\text{-}4$ アルキル) および1~6個 ($\text{C}_1\text{-}6$ アルキル) の炭素原子を含有する直鎖または分岐鎖の炭化水素を指す。 $\text{C}_1\text{-}4$ アルキルの代表的な例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソ-ブチルおよび*tert*-ブチルが挙げられるが、これらに限定されない。 $\text{C}_1\text{-}6$ アルキルの代表的な例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソ-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルおよび*n*-ヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0099】

10

20

30

40

50

本明細書で使用する場合、用語「 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル」は、環状骨格が3～6個の炭素を有する飽和炭素環分子を指す。 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルの代表的な例としては、シクロピロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルは、5, 6 - ジヒドロ - 4 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - アミンなどの別の環と縮合して、二環式環系、例えば2 - オキサ - 4 - アザビシクロ[4.1.0]ヘプタ - 3 - エン - 3 - アミン、2 - オキサ - 4 - アザビシクロ[4.2.0]オクタ - 3 - エン - 3 - アミン、4, 4 a, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロシクロペント[e][1, 3]オキサジン - 2 - アミンおよび4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロ - 4 H - ベンゾ[e][1, 3]オキサジン - 2 - アミンを形成し得る。
【0100】

10

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

【0101】

本明細書で使用する場合、用語「6員窒素含有ヘテロアリアル」は、炭素または窒素から選択される6個の環原子を有するヘテロアリアル環を指し、1～4個の環原子が窒素である。6員窒素含有ヘテロアリアル環の例としては、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニルおよびピリダジニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0102】

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

20

【0103】

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

30

【0104】

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

40

【0105】

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

【0106】

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

50

防するか、または疾患もしくは病態の進行を予防するか、遅らせるか、もしくは逆転させることも指す。

【0107】

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

【0108】

一般的合成手順

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

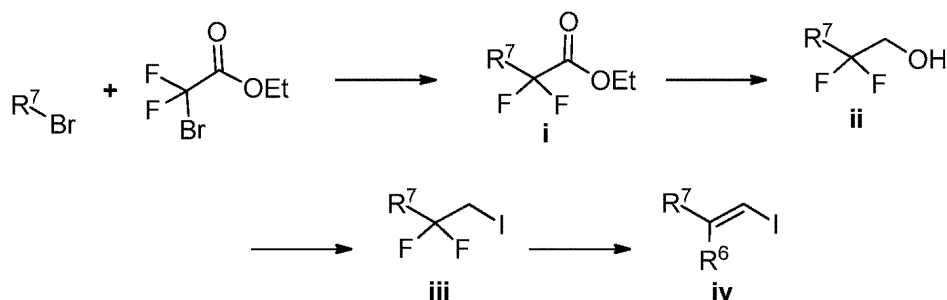
【0109】

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

【0110】

【化13】

スキーム1



R⁶ が F であるアルケン iv は、スキーム 1 に示されるとおりに合成され得る。出発材料 R⁷ - Br を 2 - ブロモ - 2 , 2 - ジフルオロ酢酸エチルと反応させてエステル i を得る。次に、エステル i を例えば水素化ホウ素ナトリウムで還元してアルコール ii を得る。次に、アルコール ii の OH 基を、脱離基中の OH 基の変換後、例えばアルコール ii をピリジンなどの塩基の存在下でトリフルオロメタンスルホン酸無水物と反応させた後、例えばヨウ化ナトリウムから供給される I⁻ と反応させることによる求核置換により、ヨード基に変換して化合物 iii を得る。次に、化合物 iii をカリウム tert - ブトキシドなどの塩基と反応させることによってアルケン iv を得る。

【0111】

10

20

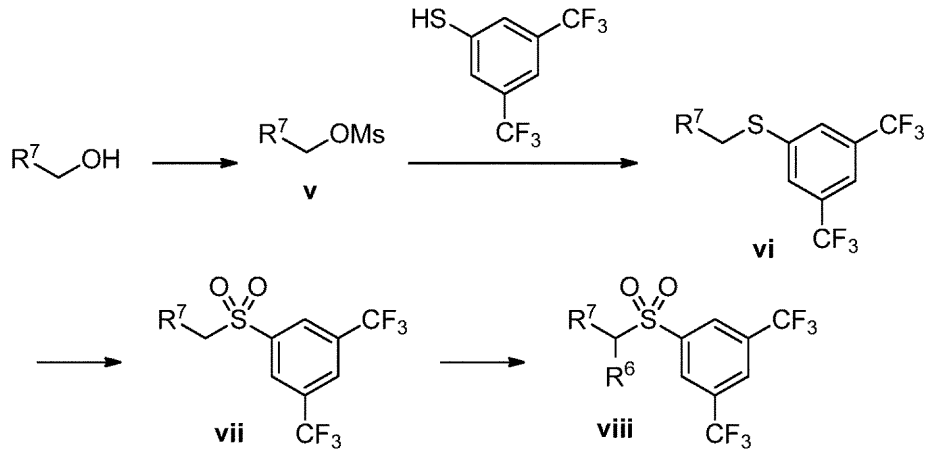
30

40

50

【化14】

スキーム2

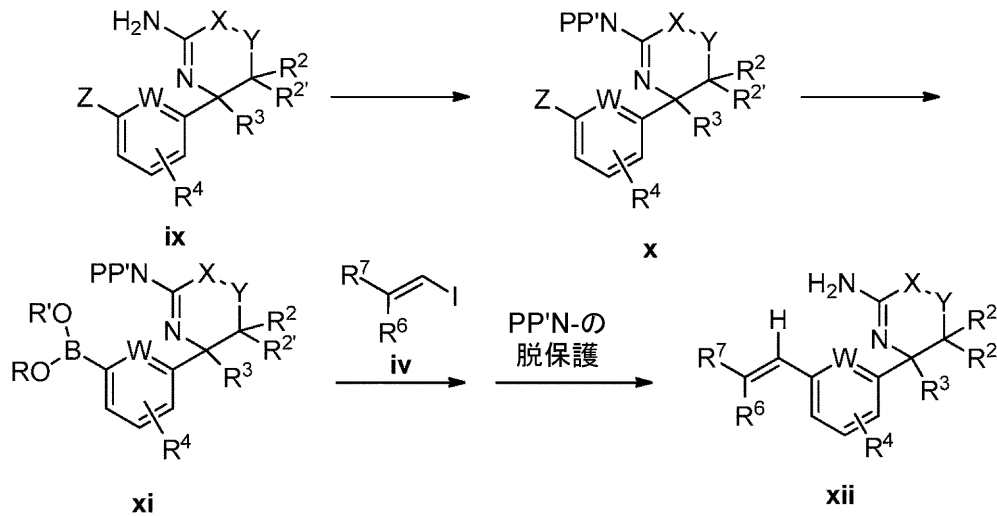


R^6 がFであるスルホンviiiは、スキーム2に示されるとおりに合成され得る。まず、 R^7CH_2OH のOH基を例えばトリメチルアミンなどの塩基の存在下で R^7CH_2OH を塩化メタンスルホニルと反応させることによって脱離基に変換して、化合物vを得る。次に、化合物vを水酸化ナトリウムなどの塩基の存在下で3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゼンチオールと反応させて化合物viを得る。あるいは、XがCl、BrまたはIである R^7CH_2X を炭酸カリウムなどの塩基の存在下で3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゼンチオールと直接反応させて化合物viを得ることができる。スルホンviiは、例えば、過酸化水素を用いる酸化条件下で化合物viを反応させることによって得られる。 R^6 がFであるスルホンviiiは、リチウムジイソプロピルアミドなどの塩基の存在下でスルホンviiをN-フルオロジベンゼンスルホンイミドなどの求電子性フッ素化剤と反応させて得られた。

【0112】

【化15】

スキーム3



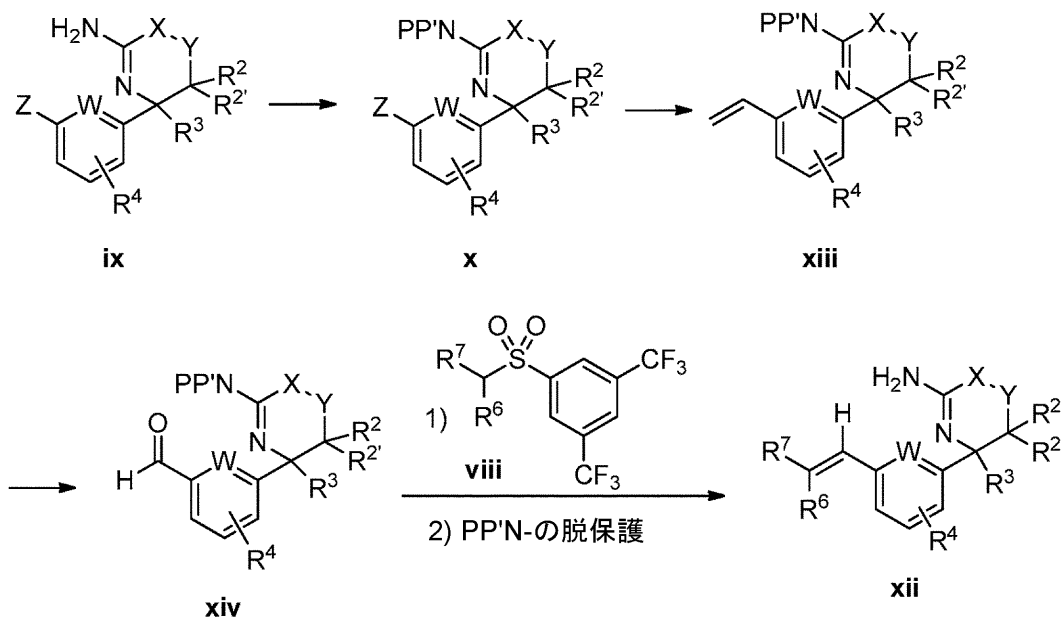
R^6 がHまたはFである最終化合物xiiは、スキーム3に示されるとおりに合成され得る。まず、ZがCl、BrまたはIである化合物ixの遊離アミノ基を例えばN,N-ジイソプロピルエチルアミン(ヒューニツヒ塩基)などの塩基の存在下での二炭酸ジ-tert-ブチルとの反応により適切に保護する。次に、適切に保護された化合物xを例えば酢酸カリウムなどの塩基および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム(II)などの好適なパラジウム触媒の存在下でビス(ピナコラト

) ジボロンを反応させることによってボロン酸 x_i に変換する。最終化合物 x_{ii} は、ジ - B O C 保護戦略が採用された場合、ボロン酸 x_i を鈴木条件下、例えばビス(ジ - t e r t - ブチル(4 - ジメチルアミノフェニル)ホスフィン) - ジクロロパラジウム(II) およびリン酸カリウムなどの塩基の存在下で R^6 が H または F である化合物 i_v と反応させた後、鈴木生成物を例えばトリフルオロ酢酸と反応させることによりアミノ基を脱保護することによって得られる。

【 0 1 1 3 】

【 化 1 6 】

スキーム4



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

【 0 1 1 4 】

10

20

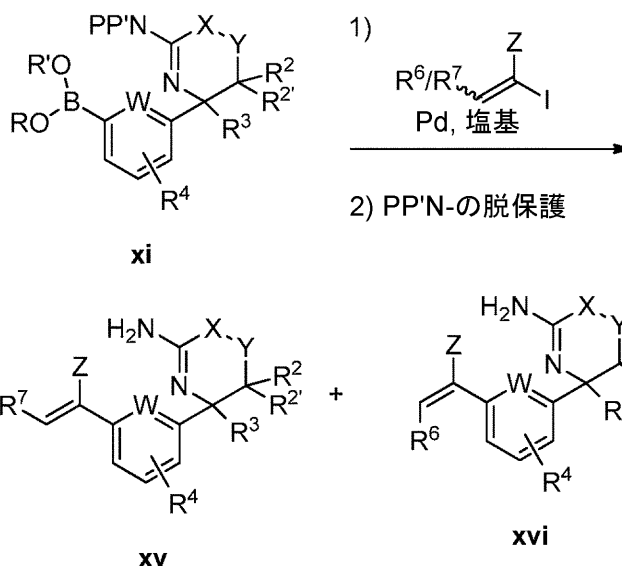
30

40

50

【化 17】

スキーム5



10

ZがHまたはFである最終化合物xvおよびxviは、スキーム5に示されるとおりに合成され得る。適切に保護された化合物xiを例えば酢酸カリウムなどの塩基およびビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)-ジクロロパラジウム(II)などの好適なパラジウム触媒の存在下において、ZがFまたはHである好適なヨウ化ビニルとカップリングする。ベンゾイル保護戦略が採用される場合、例えば1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)を使用するアミノ基から保護基を除去する条件後に最終化合物xvおよび/またはxviを得ることができる。

20

【0115】

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

30

【0116】

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

40

【0117】

本明細書に記載される化合物の合成に有用な合成化学変換および保護基の手法(保護および脱保護)は、当技術分野で知られており、例えばR. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); A. Katritzky and A. Pozharski, Handboo

50

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

【0118】

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

【0119】

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

【0120】

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

【0121】

本開示は、単離され、その場で生成され、かつ単離されないにしても、最終的な所望の化合物を得る前に記載される合成手順により生成される構造を含む「中間体」化合物をさらに包含する。一過性の上記材料からの工程の実施により生じる構造、任意の段階で記載の方法から逸脱した結果生じる構造および反応条件下で出発材料を形成する構造は、全て本開示の範囲に含まれる「中間体」である。

【0122】

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

10

20

30

40

50

【 0 1 2 3 】

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

【 実施例 】

10

【 0 1 2 4 】

本節では、式 I の化合物およびその作製方法の具体例を提供する。

【 0 1 2 5 】

略称の一覧表

【 0 1 2 6 】

20

30

40

50

【表 1】

表 1

ACN	アセトニトリル	
(BPin) ₂	ビス(ピナコラトジボロン)	
Boc	tert-ブチルカルボニル	
Boc ₂ O	二炭酸ジ-tert-ブチル	
Bz ₂ O	ベンゾイル無水物	
DBU	1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン	10
DCM	ジクロロメタン	
DMAP	N,N-ジメチルアミノピリジン	
DMA	ジメチルアセトアミド	
DMF	ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジクロロメタン	
EtOH	エタノール	
LDA	リチウムジイソプロピルアミド	
LiHMDS	リチウム(ビストリメチルシリルアミド)	20
mCPBA	meta-クロロ過安息香酸	
NFSI	N-フルオロジベンゼンスルホンイミド	
NMO	N-メチルモルホリン N-オキシド	
Pd(AmPhos)Cl ₂	ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)	
Pd ₂ (dba) ₃	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)	
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)	
p-TSA	4-トルエンスルホン酸	30
S-Phos	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル	
SEM	[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル	
SEMCI	(2-クロロメトキシエチル)トリメチルシラン	
TFA	トリフルオロ酢酸	
Tf ₂ O	トリフルオロメタンスルホン酸無水物	
THF	テトラヒドロフラン	
TLC	薄層クロマトグラフィー	40

【0127】

一般的な分析方法および精製方法

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

【0128】

クロマトグラフィー：

別段の指示がない限り、粗生成物含有残渣を、粗製材料または濃縮物を B i o t a g e または I s c o ブランドのいずれかのシリカゲルカラム（充填済みまたは S i O₂ を用いて個別に充填）に通過させ、かつ指定されるとおりの溶媒勾配を用いてそのカラムから生

10

20

30

40

50

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

【0129】

分取HPLC法：

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

10

【0130】

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

【0131】

プロトンNMRスペクトル：

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

20

【0132】

¹⁹F NMRスペクトル

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

【0133】

質量スペクトル(MS)

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

30

【0134】

化合物の名称

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

40

【0135】

具体例

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

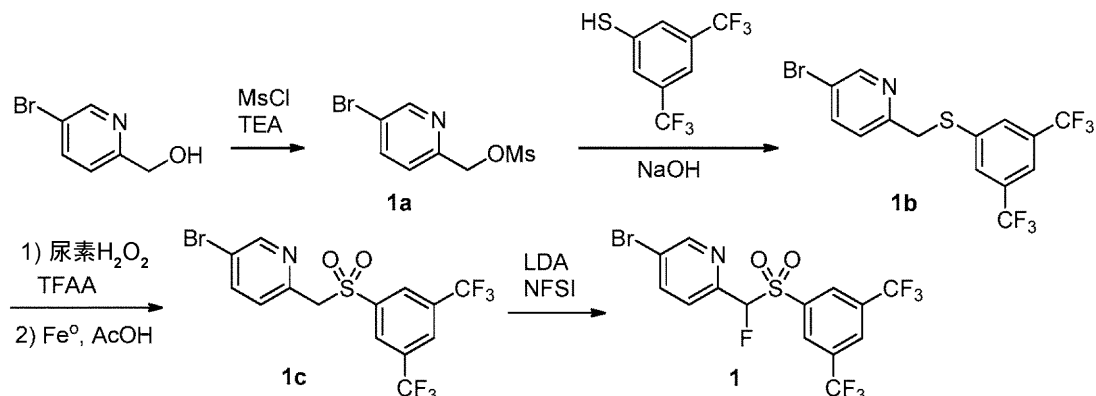
【0136】

50

中間体

中間体 1 : 2 - (((3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) スルホニル) フル
オロメチル) - 5 - ブロモピリジン

【化 1 8】



10

2 - (((3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) チオ) メチル) - 5 - ブロモ
ピリジン (1 b) の調製

塩化メタンスルホニル (5 . 3 mL、69 . 1 mmol) を THF (150 mL) 中の
5 - ブロモ - 2 - ヒドロキシメチルピリジン (Sigma - Aldrich Chemi
cal Company , Inc .、St . Louis、MO、USA) (10 . 0 g、
53 . 2 mmol) および TEA (11 . 1 mL、80 . 0 mmol) の氷冷溶液に滴下
して加えた。混合物を 1 時間攪拌した。次に、水を加え、生成物を EtOAc (2 回) で
抽出した。合わせた有機層を無水 MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、油
としてメシラート 1 a を得た。

20

【 0 1 3 7】

3 , 5 - ビス - トリフルオロメチルベンゼンチオール (Sigma - Aldrich、
8 . 9 mL、53 . 2 mmol) を MeOH (150 mL) 中で溶解させた。水酸化ナト
リウム水溶液 (2 N、31 . 9 mL) を加え、続いて混合物を 5 分間攪拌した。メシラ
ート 1 a を MeOH (40 mL) 中の懸濁液として加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した
後、MeOH を真空中で除去した。得られた残渣を水と EtOAc との間で分配し、層を分
離し、水層を EtOAc で抽出した。合わせた抽出物を無水 MgSO₄ で乾燥させ、濾過
し、真空中で濃縮して、油として 2 - (((3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニ
ル) チオ) メチル) - 5 - ブロモピリジン (1 b) を得た (22 . 3 g、収率 101%)
。MS m/z = 416 / 418 [M+H]⁺ . ¹H NMR (400 MHz , CDCl₃)
ppm 8 . 59 (s , 1 H) 7 . 73 - 7 . 79 (m , 3 H) 7 . 63 (s , 1 H)
7 . 26 (d , J = 8 . 02 Hz , 1 H) 4 . 29 (s , 2 H) .

30

【 0 1 3 8】

2 - (((3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) スルホニル) メチル) - 5 -
ブロモピリジン (1 c) の調製

40

100 mL の二口フラスコを 2 - (((3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル)
チオ) メチル) - 5 - ブロモピリジン (1 b) (1 . 8 g、4 . 3 mmol) で充填し
、アルゴン雰囲気下に置き、CH₃CN (20 mL) 中で溶解させた。混合物を、氷水浴
を使用して 4 の内部温度に冷却し、続いて過酸化水素尿素付加物 (1 . 0 g、11 mm
ol) および TFAA (2 . 3 g、11 mmol) を加えた。混合物を室温に温めながら
3 時間攪拌した。別個のフラスコにおいて、過酸化水素尿素付加物 (1 . 0 g) を CN₃
CN (20 mL) 中に懸濁し、TFAA (2 . 3 g) を加えた。この混合物を全ての過酸
化物錯体が溶液になるまで攪拌し (約 30 分)、次にこれを反応混合物に加えた。反応物
を 1 時間攪拌し、続いて分液漏斗に移した。EtOAc および炭酸水素ナトリウム飽和水
溶液を加えた。層を混合し、続いて分離した。過酸化物試験片が過酸化物について陰性で

50

あることを示すまで、有機層をチオ硫酸ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、続いて真空中で濃縮して、所望のスルホン生成物および対応する N -オキシドの混合物を得て、これを次の工程に直接取り入れた。

【0139】

鉄(0)粉末(0.96 g、17 mmol)、酢酸(2.5 mL、43 mmol)および最初の工程で生成された EtOH (25 mL) 中の材料の混合物を 80 に3時間加熱した。次に、溶液を celite のパッドに通して濾過し、熱いうちに濾液を真空中で濃縮した。残渣を EtOAc と炭酸水素ナトリウム飽和水溶液との間で分配し、層を分離し、有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(2回)で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた固体を 1:1 EtOAc /ヘプタンから再結晶させて、白色固体として 2 - ((3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)メチル) - 5 - プロモピリジン(1c)を得た(1.1 g、2工程で収率58%)。MS $m/z = 448 / 450 [M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 8.61 (s, 1H) 8.54 (d, $J = 2.15$ Hz, 1H) 8.26 (s, 2H) 8.14 (dd, $J = 8.50, 2.35$ Hz, 1H) 7.46 (d, $J = 8.41$ Hz, 1H) 5.14 (s, 2H)。

10

【0140】

2 - ((3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)フルオロメチル) - 5 - プロモピリジン(1)の調製

LDA (THF /ヘプタン/エチルベンゼン中 2.0 M 溶液、4.4 mL、8.8 mmol) を THF (30 mL) 中の 2 - ((3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)メチル) - 5 - クロロピリジン(1c) (3.79 g、8.46 mmol) の溶液に -78 で滴下して加えた。次に、この混合物を15分間攪拌した後、 N -フルオロベンゼンスルホンイミド(2.80 g、8.88 mmol)を一度に加えた。氷浴を取り外し、混合物を室温まで温め、30分間攪拌した。水を加え、生成物を DCM に抽出した。得られた固体を DCM から一度再結晶させて 2.0 g の生成物を得て、次に残留する材料を 1:1 EtOAc /ヘプタンから再結晶させて、さらなる 0.6 g の生成物を得た。まとめると、再結晶により、白色固体として 2.6 g (収率65%) の 2 - ((3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)フルオロメチル) - 5 - プロモピリジン(1)を得た。MS $m/z = 466 / 468 [M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 8.73 (d, $J = 2.15$ Hz, 1H) 8.34 (s, 2H) 8.23 (s, 1H) 7.99 (dd, $J = 8.16, 2.35$ Hz, 1H) 7.50 (d, $J = 8.22$ Hz, 1H) 6.22 (d, $J = 45.97$ Hz, 1H)。

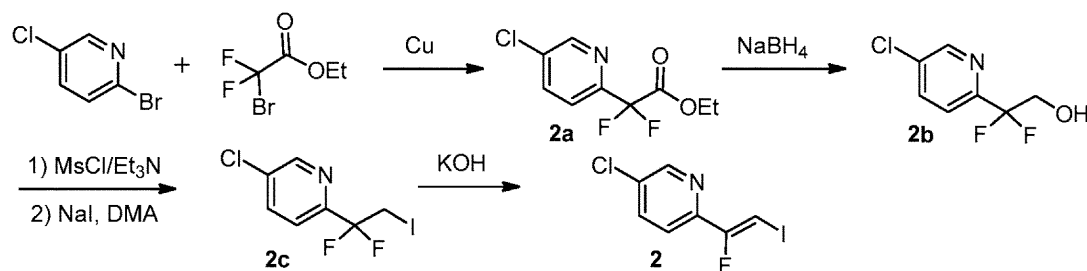
20

30

【0141】

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

【化19】



40

2 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2,2 - ジフルオロ酢酸エチル(2a)の調製
2 - プロモ - 2,2 - ジフルオロ酢酸エチル(105 g、520 mmol)を DMSO (1.2 L) 中の銅(0)粉末(66.0 g、1040 mmol)の懸濁液に窒素雰囲気下において室温でゆっくりと加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、2 - プロモ - 5 - クロロピリジン(Shanghai Fchemicals Technology C

50

o., Ltd., Shanghai, China) (50.0 g, 260 mmol) を一度に加えた。反応混合物を室温で12時間攪拌した。これをceliteのパッドに通して濾過し、濾液を酢酸エチル(1 L)と、塩化アンモニウム飽和水溶液(100 mL)と、水(100 mL)との間で分配した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル(2 x 100 mL)で抽出した。合わせた有機溶液を水(2 x 100 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(0~10%酢酸エチル/ヘキサン)による残渣の精製により、透明な液体として2aを得た(60 g、収率64%)。MS (ESI 陽イオン) m/z: [M+1] = 236.0. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.63-8.59 (m, 1H), 7.85 (dt, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.70 (dt, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 4.11 (q, J = 7.1, 1.0 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.1, 1.0 Hz, 3H). 【0142】

10

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

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

20

【0143】

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

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

30

40

【0144】

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

DMSO(50 mL, 1.66 mL/g)中の2c(30 g, 99 mmol)の溶液に水(50 mL)中のKOH(19.4 g, 346 mmol)の溶液を0 で滴下して加えた。反応混合物を室温で10時間攪拌した。これを水(150 mL)で希釈し、15分間攪拌した。沈殿した固体を濾過により回収し、水(2 x 100 mL)で洗浄し、乾燥させて、白色の結晶性固体として(Z)-5-クロロ-2-(1-フルオロ-2-ヨードビニル)ピリジン(2)を得た(24.7 g、収率87%)。MS (ESI 陽イオン) m/z: [M+1] = 284.0. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.

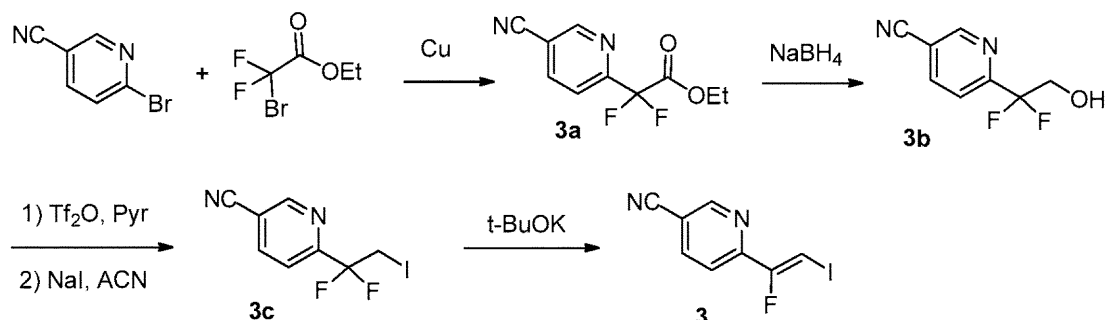
50

5.4 - 8.51 (m, 1H), 7.74 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J = 8.5, 1.8, 0.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 34.3 Hz, 1H).

【0145】

中間体3：(Z)-6-(1-フルオロ-2-ヨードビニル)ニコチノニトリル

【化20】



10

2-(5-シアノピリジン-2-イル)-2,2-ジフルオロ酢酸エチル(3a)の調製

ジメチルスルホキシド(6L)中の銅(0)粉末(Spectrochem PVT, LTD., Mumbai, India)(413g、6560mmol)の懸濁液に2-ブロモ-2,2-ジフルオロ酢酸エチル(Matrix Scientific, Columbia, SC, USA)(665g、3280mmol)を窒素雰囲気下において室温で滴下して加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、2-ブロモ-5-シアノピリジン(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)(300g、1640mmol)を少量ずつ加えた。反応混合物を室温で12時間攪拌した。これをceliteのパッドに通して濾過し、濾液を酢酸エチル(3L)と塩化アンモニウム飽和水溶液(2.5mL)との間で分配した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル(2×2L)で抽出した。合わせた有機層を水(2×2L)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(0~10%酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、無色の油として3aを得た(320g、収率86%)。MS(ESI陽イオン)m/z:[M+1]=227.1.¹H NMR(400MHz,クロロホルム-d) 8.93(d,J=2.0Hz,1H),8.18(dd,J=8.2,2.1Hz,1H),7.90(dd,J=8.1,1.0Hz,1H),4.39(q,J=7.1Hz,2H),1.34(t,J=7.1Hz,3H).

20

30

【0146】

6-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシエチル)ニコチノニトリル(3b)の調製

THF(1.5L)中の3a(105g、464mmol)の溶液に水素化ホウ素ナトリウム(10.5g、279mmol)を-20で少量ずつ加えた。反応混合物を-20で30分間攪拌し、メタノール(525mL)を-20で滴下して加えた。反応混合物を-20で1時間攪拌し、水(500mL)でクエンチした。これを減圧下で濃縮した。残渣を水(0.5L)で希釈し、酢酸エチル(2×1L)で抽出した。合わせた有機溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(0~25%酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、淡黄色固体として3bを得た(43.0g、収率50%)。MS(ESI陽イオン)m/z:[M+1]=185.1.¹H NMR(400MHz,クロロホルム-d) 8.97-8.90(m,1H),8.18(dd,J=8.2,2.1Hz,1H),7.89(dd,J=8.3,0.9Hz,1H),4.29(t,J=12.4Hz,2H)。注記:OHプロトンは、観察されなかった。

40

【0147】

6-(1,1-ジフルオロ-2-ヨードエチル)ニコチノニトリル(3c)の調製

アセトニトリル(1.3L)中の3b(87g、472mmol)の溶液にピリジン(

50

74.7 g、945 mmol)を加えた後、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) (240 g、850 mmol)を窒素雰囲気下において -10 °C で滴下して加えた。反応混合物を室温で5時間撹拌した。これを0 °C に冷却し、ヨウ化ナトリウム (354 g、2362 mmol)を少量ずつ加えた。反応混合物を60 °C で2時間撹拌した。これを室温に冷却し、水 (2 L)で希釈し、酢酸エチル (3 × 3 L)で抽出した。合わせた有機溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製材料をシリカゲルカラム (0 ~ 10 % 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、淡黄色固体として3cを得た (107 g、収率77%)。MS (ESI陽イオン) m/z : [M+1] = 295.0. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.95 (s, 1H), 8.17 - 8.14 (m, 1H), 7.87 - 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 14.4 Hz, 2H).

【0148】

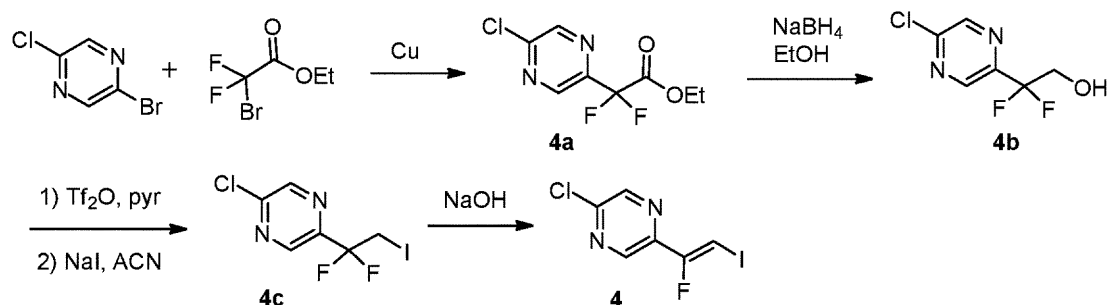
6-(1,1-ジフルオロ-2-ヨードエチル)ニコチノニトリル(3)の調製

THF (580 mL)中の3c (58 g、197 mmol)の溶液にカリウムtert-ブトキシド (26.6 g、237 mmol)を0 °C で少量ずつ加えた。反応混合物を0 °C で2時間撹拌し、続いて飽和NH₄Cl (100 mL)および水 (100 mL)でクエンチした。これを酢酸エチル (3 × 700 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 5 % 酢酸エチル/ヘキサン)による残渣の精製により、淡黄色固体として6-(1,1-ジフルオロ-2-ヨードエチル)ニコチノニトリル(3)を得た (33 g、収率61%)。MS (ESI陽イオン) m/z : [M+1] = 274.9. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.04 (dd, J = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.81 (dt, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 36.4 Hz, 1H).

【0149】

中間体4 : (Z)-2-クロロ-5-(1-フルオロ-2-ヨードビニル)ピラジン

【化21】



2-(5-クロロピラジン-2-イル)-2,2-ジフルオロ酢酸エチル(4a)の調製

DMSO (5 L)中の銅(0)粉末 (244 g、3880 mmol)の懸濁液に2-ブロモ-2,2-ジフルオロ酢酸エチル (394 g、1940 mmol)を室温に加えた。反応混合物を室温で1時間撹拌し、2-ブロモ-5-クロロピラジン (Shanghai Chemicals Technology Co., Ltd., Shanghai, China) (250 g、1290 mmol)を少量ずつ加えた。反応混合物を室温で3時間撹拌し、続いて塩化アンモニウムの飽和溶液 (2.0 L)でクエンチした。混合物をceliteパッドに通して濾過し、濾液を酢酸エチル (2 × 2 L)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 2 % 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、粘着性の無色の液体として4aを得た (215 g、収率70%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.05 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.98 (dd, J = 1.4, 0.7 Hz, 1H), 4.39 - 4.34 (m, 2H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

10

20

30

40

50

【0150】

2 - (5 - クロロピラジン - 2 - イル) - 2, 2 - ジフルオロエタノール (4b) の調製
 エタノール (400 mL) 中の 4a (215 g、909 mmol) の溶液に水素化ホウ
 素ナトリウム (34.4 g、909 mmol) を 0 で少量ずつ加えた。反応混合物を 0
 で 30 分間攪拌した。反応の完了後 (TLC によって観測される)、反応混合物を水 (200 mL) でクエンチし、減圧下で濃縮して粗残渣を得た。粗製材料を水 (750 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 × 1.0 L) で抽出した。合わせた有機溶液を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 10 % 酢酸エチル / ヘキサン) により精製して、無色の液体として 4b を得た (130 g、収率 73 %)。MS (ESI 陽イオン) m/z : [M + 1] = 195.0. ¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 8.97 (dt, J = 1.4, 0.7 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.70 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.01 (td, J = 13.8, 6.4 Hz, 2H).

10

【0151】

2 - クロロ - 5 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヨードエチル) ピラジン (4c) の調製
 アセトニトリル (1.3 L) 中の 4b (130 g、668 mmol) の溶液にピリジン (54.0 mL、668 mmol) を 0 で加えた後、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (147 mL、869 mmol) を滴下して加えた。反応混合物を 0 で 30 分間および室温で 10 分間攪拌した。これを室温においてヨウ化ナトリウム (300 g、2004 mmol) で少量ずつ処理した。反応混合物を 70 で 2 時間攪拌した。これを室温に冷却し、チオ硫酸ナトリウム飽和水溶液 (2.0 L) でクエンチし、酢酸エチル (2 × 2.0 L) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (2.0 L) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 2 % 酢酸エチル / ヘキサン) により精製して、黄色固体として 4c を得た (150 g、収率 71 %)。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 8.96 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 4.07 (t, J = 16.4 Hz, 2H).

20

【0152】

(Z) - 2 - クロロ - 5 - (1 - フルオロ - 2 - ヨードビニル) ピラジン (4) の調製
 DMSO (900 mL) 中の 4c (150 g、493 mmol) の溶液に 5.0 M の NaOH 水溶液 (148 mL、740 mmol) を加えた。反応混合物を 0 で 2 時間攪拌し、水 (100 mL) でクエンチした。これを EtOAc (2 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (300 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 5 % 酢酸エチル / ヘキサン) により精製して、白色固体として (Z) - 2 - クロロ - 5 - (1 - フルオロ - 2 - ヨードビニル) ピラジンを得た (78 g、収率 54 %)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 8.59 (q, J = 1.4 Hz, 1H), 8.54 (q, J = 1.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 34.1, 1.3 Hz, 1H).

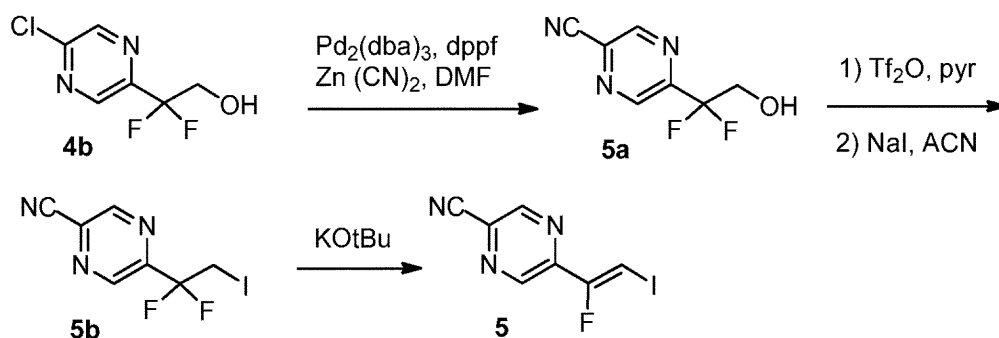
30

【0153】

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

40

【化 2 2】



10

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

DMF (300 mL) 中の 2 - (5 - クロロピラジン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジフルオロエタノール (4 b) (30.0 g、154 mmol) の溶液を窒素で 10 分間脱気した。この溶液に dppf (Strem Chemicals, Inc., Newburyport, MA, USA) (4.2 g、7.7 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (Strem Chemicals, Inc., Newburyport, MA, USA) (7.1 g、7.7 mmol) および $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (36.2 g、308 mmol) を逐次的に加えた。反応混合物を 80 で 5 時間攪拌した。これを室温に冷却し、水 (200 mL) と EtOAc (200 mL) との間で分配した。反応混合物を celite のパッドに通して濾過した。濾液を分液漏斗に移した。層を分離した。水層を酢酸エチル (2 x 500 mL) で抽出した。合わせた有機溶液を塩水 (300 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 20 % 酢酸エチル / ヘキサン) により精製して、透明な油として 5 a を得た (18 g、収率 62 %)。MS (ESI 陽イオン) m/z : $[M+1]$ = 非イオン化。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.39 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 9.16 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 5.77 (t, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 4.04 (td, $J = 13.8, 6.4$ Hz, 2 H)。

20

30

【 0 1 5 4】

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

アセトニトリル (180 mL) 中の 5 - (1 , 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシエチル) ピラジン - 2 - カルボニトリル (5 a) (18 g、97 mmol) の溶液にピリジン (15.7 mL、194 mmol) を 0 で加えた後、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (65.7 mL、389 mmol) を滴下して加えた。反応混合物を 0 で 30 分間攪拌し、ヨウ化ナトリウム (72.9 g、486 mmol) で少量ずつ処理した。これを 70 で 3 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、チオ硫酸ナトリウム飽和水溶液 (100 mL) でクエンチし、酢酸エチル (2 x 200 mL) で抽出した。合わせた有機溶液を塩水 (200 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 2 % 酢酸エチル / ヘキサン) による残渣の精製により、黄色固体として 5 b を得た (10.0 g、収率 35 %)。MS (ESI 陽イオン) m/z : $[M+1]$ = 非イオン化。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 9.10 (t, $J = 1.2$ Hz, 1 H), 8.98 (dd, $J = 1.6, 0.8$ Hz, 1 H), 3.91 (td, $J = 14.3, 1.0$ Hz, 2 H)。

40

【 0 1 5 5】

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

THF (10 mL) 中の 5 b (1.00 g、3.39 mmol) の溶液にカリウム t e

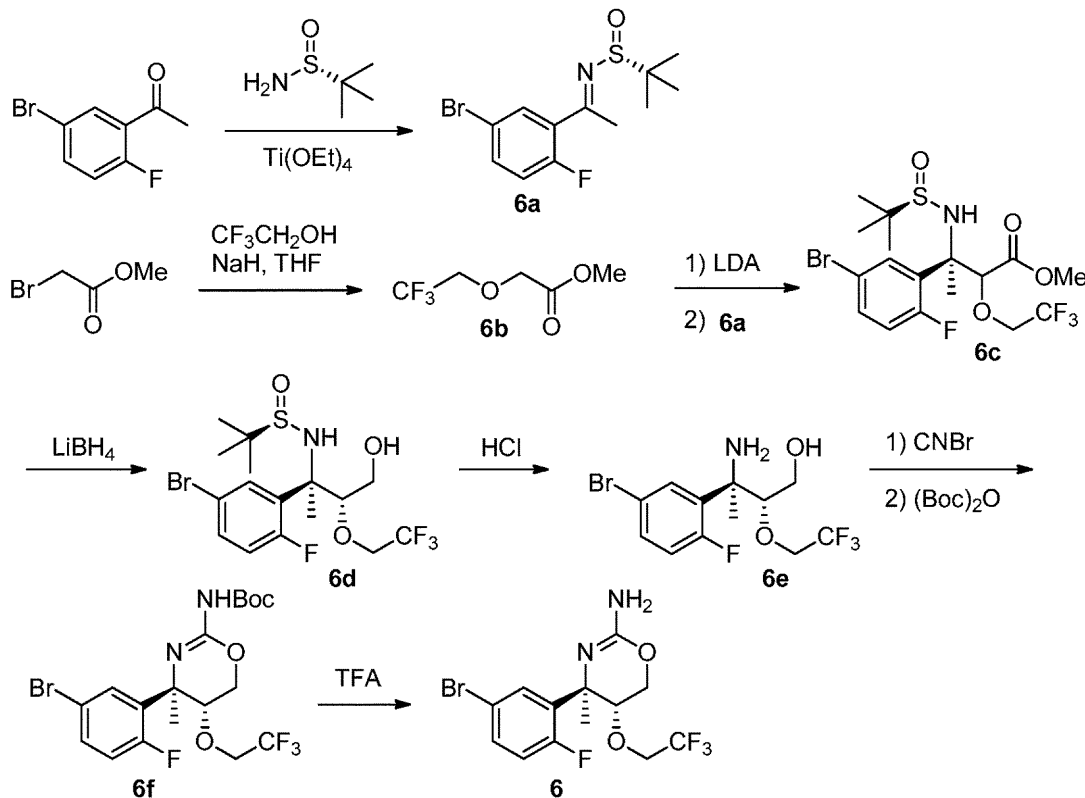
50

rt - ブトキシド (0 . 7 6 g、 6 . 8 m m o l) を - 7 5 で加えた。反応混合物を - 7 5 で 3 0 分間攪拌した。反応混合物を水 (1 0 m L) でクエンチし、酢酸エチル (2 × 2 5 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 5 % 酢酸エチル / ヘキサン) による残渣の精製により、オフホワイトの固体として (Z) - 5 - (1 - フルオロ - 2 - ヨードビニル) ピラジン - 2 - カルボニトリル (5) を得た (0 . 3 4 g、収率 3 6 %)。MS (E S I 陽イオン) m/z : [$M + 1$] = 非イオン化。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) 8 . 9 2 (t , $J = 1 . 4 \text{ Hz}$, 1 H) , 8 . 8 4 (t , $J = 1 . 2 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 3 8 (d , $J = 3 3 . 5 \text{ Hz}$, 1 H) .

【 0 1 5 6 】

中間体 6 : (4 R , 5 R) - 4 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - オキサジン - 2 - アミン

【 化 2 3 】



(R , E) - N - (1 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) エチリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (6 a) の調製

THF (2 5 . 0 L) 中の 1 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) エタノン (2 . 5 k g、 1 1 . 5 m o l) の溶液に (R) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (2 . 1 k g、 1 7 . 3 m o l) およびチタン (I V) エトキシド (7 . 9 L、 3 4 . 6 m o l) を窒素雰囲気下において室温で加えた。反応混合物を 6 5 で 1 2 時間還流した。これを塩水 (5 . 0 L) でクエンチし、酢酸エチル (5 . 0 L) で希釈した。混合物を 3 0 分間攪拌した。粘稠な懸濁液を cel l i t e のベッドに通して濾過し、濾過されたケーキを酢酸エチル (3 × 2 L) で洗浄した。濾液を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗残渣を得て、これをシリカゲルカラム (0 ~ 1 5 % 酢酸エチル / ヘキサン) により精製して、淡黄色固体として 6 a を得た (3 . 0 k g、収率 8 8 %)。MS (E S I 陽イオン) m/z : [$M + 1$] = 3 2 0 / 3 2 2。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) 7 . 7 8 (d d , $J = 6 . 6 , 2 . 6 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 5 4 (d d d , $J = 8 . 9 , 4 . 3 , 2 . 5 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 0 3 (d d , $J = 1 0 . 6 , 8 . 7 \text{ Hz}$, 1 H) .

10

20

30

40

50

z, 1 H), 2.77 (d, J = 3.6 Hz, 3 H), 1.33 (s, 9 H).

【0157】

2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)酢酸メチル(6b)の調製

THF(2500 mL)中のトリフルオロエタノール(Avra Synthesis Private Ltd, Hyderabad, India)(150 g、1.5 mol)の溶液に水酸化ナトリウム(36 g、1.5 mol)を0 で少量ずつ加えた。反応混合物を0 で60分間攪拌し、2-ブロモ酢酸メチル(206 g、1.3 mol)を加えた。反応混合物を室温で60分間攪拌し、冷水(100 mL)でクエンチした。これを酢酸エチル(2×2000 mL)で抽出した。合わせた有機溶液を減圧下で濃縮した。粗生成物を560 mm/Hg下において120 で蒸留により精製して6bを得た(120 g、収率54%)。¹H NMR(300 MHz, クロロホルム-d) 4.24 (s, 2 H), 4.05 - 3.92 (m, 2 H), 3.77 (s, 3 H).

10

【0158】

(3R)-メチル-3-(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-((R)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ブタノアート(6c)の調製

THF(2500 mL)中の6b(129 g、749 mmol)の溶液にLDA(THF中2.0 M、375 mL)を-78 で2時間かけて加え、反応混合物を-78 で60分間攪拌した。THF(300 mL)中の(R,E)-N-(1-(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(6a)(60.0 g、187 mmol)を-78 で加え、反応混合物を-30 で1時間攪拌した。これを塩化アンモニウム飽和水溶液(2000 mL)でクエンチし、酢酸エチル(3×2000 mL)で抽出した。合わせた有機溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(50%の酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、6cを得た(50 g、収率54%)。MS(ESI, 陽イオン) m/z: 492.0 / 494.0 (M+1). ¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) 7.56 (dt, J = 7.2, 2.2 Hz, 1 H), 7.45 (m, 1 H), 7.02 - 6.90 (m, 1 H), 4.99 - 4.91 (m, 1 H), 4.12 (td, J = 7.1, 1.7 Hz, 1 H), 4.02 - 3.89 (m, 2 H), 3.78 (d, J = 1.8 Hz, 3 H), 3.68 (m, 1 H), 1.90 - 1.83 (m, 2 H), 1.28 - 1.20 (m, 9 H).

20

30

【0159】

(R)-N-((2R)-2-(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ブタン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(6d)の調製

THF(1000 mL)中の6c(50 g、102 mmol)の溶液にLiBH₄(Sainor Laboratories Private Ltd., Hyderabad, India)(THF中2.0 M、76 mL)を0 で加え、反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を酢酸(50 mL)と水(1000 mL)との混合物の添加によりクエンチし、続いて酢酸エチル(3×1000 mL)で抽出した。合わせた有機溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(70%の酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、単一のジアステレオマーとして6dを得た(35 g、収率74%)。相対立体化学を6のNMR分析により確認した。MS(ESI, 陽イオン) m/z: 464.0 / 466.0 (M+1). ¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) 7.57 (dd, J = 7.2, 2.5 Hz, 1 H), 7.43 (m, 1 H), 6.97 (dd, J = 12.4, 8.7 Hz, 1 H), 5.15 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 4.03 - 3.91 (m, 3 H), 3.85 - 3.75 (m, 1 H), 3.71 - 3.60 (m, 2 H), 1.89 (s, 3 H), 1.22 (s, 9 H).

40

【0160】

50

(3R) - 3 - アミノ - 3 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ブタン - 1 - オール (6e) の調製

メタノール (500 mL) 中の 6d (35 g, 75 mmol) の溶液にジオキサン (150 mL) 中の 4.0 M の HCl を 0 で加え、反応混合物を室温で 4 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水 (1000 mL) と酢酸エチル (1000 mL) との間で分配した。層を分離し、有機層を捨てた。水層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で pH 約 9.0 に塩基性化し、酢酸エチル (2 × 1000 mL) で抽出した。合わせた有機溶液を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (10% メタノール / DCM) による粗製材料の精製により、単一のジアステレオマーとして 6e を得た (25 g, 収率 92%)。相対立体化学を 6 の NMR 分析により確認した。MS (ESI, 陽イオン) m/z : 360.0 / 362.0 (M+1). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7.80 (dd, J = 7.1, 2.5 Hz, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 4.33 (m, 2H), 4.02 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 12.3, 3.0 Hz, 1H), 3.40 - 3.24 (m, 2H), 1.72 (s, 3H). 注記: NH₂ のプロトンは、観察されなかった。

10

【0161】

tert - ブチル - ((4R) - 4 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 5, 6 - ジヒドロ - 4H - 1, 3 - オキサジン - 2 - イル) カルバマート (6f) の調製

20

密閉されたチューブにおけるエタノール (250 mL) 中の 6e (25.0 g, 69.4 mmol) および臭化シアン (36.8 g, 347 mmol) の溶液を 80 で 3 日間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル (1000 mL) と炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (250 mL) との間で分配した。層を分離し、水層を捨てた。有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (2 × 250 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (80% 酢酸エチル / ヘキサン) により精製してある程度純粋な生成物を得た。ある程度純粋な生成物を THF (250 mL) 中で溶解させ、トリエチルアミン (11.9 mL, 139 mmol) で処理した後、Boc - 無水物 (22.7 g, 104 mmol) で処理した。反応混合物を室温で 4 時間撹拌した。混合物を酢酸エチル (500 mL) で希釈し、水 (2 × 200 mL) で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (20% 酢酸エチル / ヘキサン) により精製して、単一のジアステレオマーとして 6f を得た (15 g, 収率 44%)。相対立体化学を 6 の NMR 分析により確認した。MS (ESI, 陽イオン) m/z : 485.0 / 487.0 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 9.95 (s, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.00 (dd, J = 11.4, 8.5 Hz, 1H), 4.36 - 4.24 (m, 2H), 4.12 (dt, J = 14.9, 7.6 Hz, 2H), 4.03 - 3.94 (m, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).

30

【0162】

(4R) - 4 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 5, 6 - ジヒドロ - 4H - 1, 3 - オキサジン - 2 - アミン (6) の調製

40

DCM (150 mL) 中の 6f (15.0 g, 30.9 mmol) の溶液に TFA (20 mL) を 0 で加え、得られた溶液を室温で 12 時間撹拌した。これを減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル (500 mL) で希釈し、20% の炭酸水素ナトリウム溶液 (3 × 150 mL) で洗浄した。有機層を乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (10% メタノール / DCM) により精製して中間体 6 を得た (9.5 g, 収率 80%)。MS (ESI, 陽イオン) m/z : 385.0 / 387.0 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.53 (dd, J = 7.1, 4.6 Hz, 2H), 7.27 - 7.07 (m, 1H), 5.91 (s, 3H),

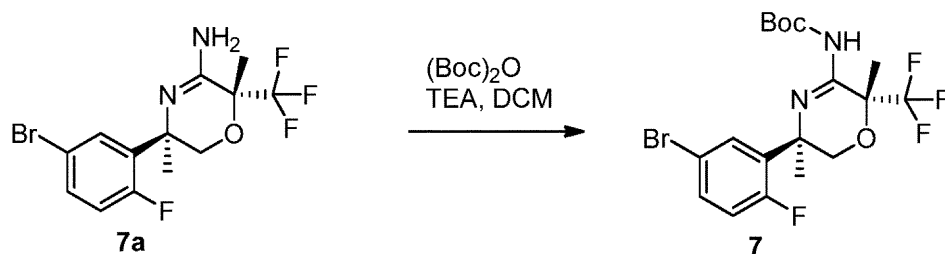
50

4.27 (q, $J = 9.3$ Hz, 2H), 4.17 - 4.07 (m, 1H), 3.56 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 1.44 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H). 6の相対立体化学を2-D NMR分析により確認した。

【0163】

中間体7：((2R, 5R)-5-(5-プロモ-2-フルオロフェニル)-2,5-ジメチル-2-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロ-2H-1,4-オキサジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル

【化24】



10

DCM (120.00 mL) 中の ((3R, 6R)-3-(5-プロモ-2-フルオロフェニル)-3,6-ジメチル-6-(トリフルオロメチル)-2H-1,4-オキサジン-5-アミン (7a, 国際公開第2012095463A1号パンフレットに報告された手順に従って調製される) (12.20 g, 33.05 mmol) の溶液に Boc_2O (8.66 g, 39.7 mmol) および TEA (4.01 g, 39.6 mmol) を加えた。混合物を25℃で20分間攪拌し、続いてDCM (200 mL) と水 (50 mL) との間で分配した。有機相を分離し、塩水 (2 x 30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 50/1 ~ 8:1) により精製して、白色固体として標題の化合物を得た (10.11 g, 収率63%)。MS (ESI 陽イオン) m/z : $[M+1] = 469.1/471.1$. ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 11.00 (br, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.42 - 7.41 (m, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 1H), 4.41 - 4.05 (dd, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.60 (s, 9H), 1.56 (s, 3H).

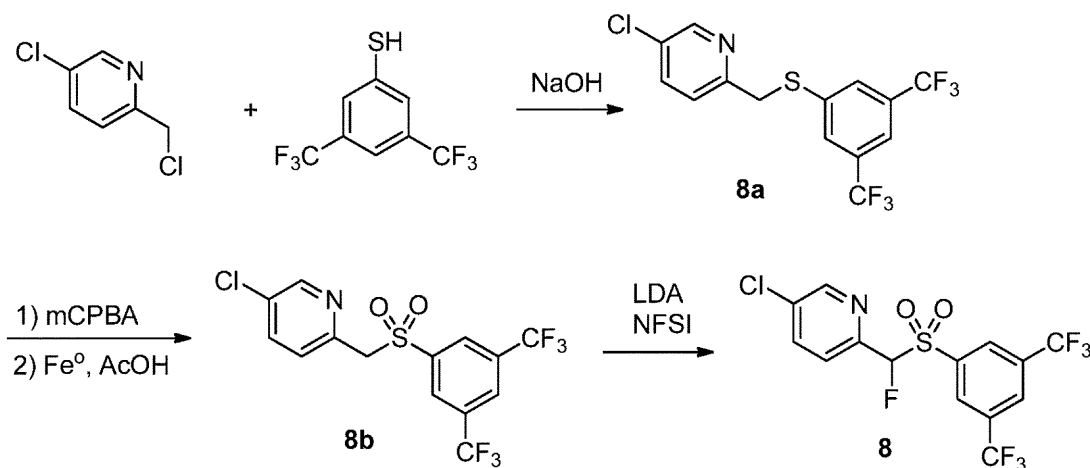
20

30

【0164】

中間体8：2-(((3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)フルオロメチル)-5-クロロピリジン

【化25】



40

2-(((3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)チオ)メチル)-5-クロロピリジン (8a) の調製

50

水酸化ナトリウム (5, 4 mL の 2 N 溶液、10.8 mmol) を MeOH (3 mL) 中の 3, 5 - ビス - トリフルオロメチルベンゼンチオール (Sigma - Aldrich Chemical Company, Inc., St. Louis, MO, USA) (1.8 mL、11 mmol) の溶液に室温で滴下して加えた。この混合物を 5 分間攪拌し、続いて 5 - クロロ - 2 - (クロロメチル)ピリジン (Sigma - Aldrich Chemical Company, Inc., St. Louis, MO, USA) (1.8 g、11 mmol) を MeOH (10 mL) の溶液として加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌し、続いてこれを真空中で濃縮して約半分の体積にした。EtOAc および塩化アンモニウム飽和水溶液を加え、層を分離し、水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を無水 MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、固体として 2 - ((3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル)チオ)メチル) - 5 - クロロピリジン (8a) を得た (4.1 g、収率 101%)。MS $m/z = 372 [M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.49 (d, J = 2.35 Hz, 1H) 7.75 (s, 2H) 7.61 - 7.65 (m, 2H) 7.32 (d, J = 8.08 Hz, 1H) 4.32 (s, 2H)。

10

【0165】

2 - ((3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)メチル) - 5 - クロロピリジン (8b) の調製

mCPBA (Sigma - Aldrich Chemical Company, Inc., St. Louis, MO, USA) (6.2 g、28 mmol) を DCM (40 mL) 中の 2 - ((3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル)チオ)メチル) - 5 - クロロピリジン (8a) (4.1 g、11 mmol) の溶液に加え、混合物を 2 時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム飽和水溶液および DCM を加え、二相の混合物を全ての固体が溶解するまで激しく攪拌した。層を分離し、有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、白色固体として 2 - ((3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)メチル) - 5 - クロロピリジン (8b) および 2 - ((3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)メチル) - 5 - クロロピリジン - N - オキシドの混合物を得て、これをさらに精製することなく次の工程に直接取り入れた。

20

【0166】

鉄粉末 (1.55 g、27.9 mmol) および氷酢酸 (5, 4 mL、93 mmol) を EtOH (50 mL) 中の 2 - ((3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)メチル) - 5 - クロロピリジン (8b) および 2 - ((3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)メチル) - 5 - クロロピリジン - N - オキシドの懸濁液に加えた。この混合物を 75 °C に加熱し、続いて依然として熱いうちに celite のパッドに通して濾過することにより鉄を除去した。濾液を真空中で濃縮し、続いて 1:1 EtOAc / ヘプタン (15 mL) 中で懸濁した。1 時間 0 °C に冷却した後、懸濁液を濾過し、回収した固体を空気乾燥させて、白色固体として 2 - ((3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)メチル) - 5 - クロロピリジン (8b) を得た (2.9 g、2 工程で収率 78%)。MS $m/z = 404 [M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.31 (d, J = 2.35 Hz, 1H) 8.12 (s, 1H) 8.05 (s, 2H) 7.76 (d, J = 8.02 Hz, 1H) 7.50 (d, J = 8.41 Hz, 1H) 4.58 (s, 2H)。

30

40

【0167】

2 - ((3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)フルオロメチル) - 5 - クロロピリジン (8) の調製

LDA (Sigma - Aldrich Chemical Company, Inc., St. Louis, MO, USA) (THF / ヘプタン / エチルベンゼン中 2.0 M 溶液、3.78 mL) を THF (25 mL) 中の 2 - ((3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル) - メチル) - 5 - クロロピリジン (8b) (2.91 g、7

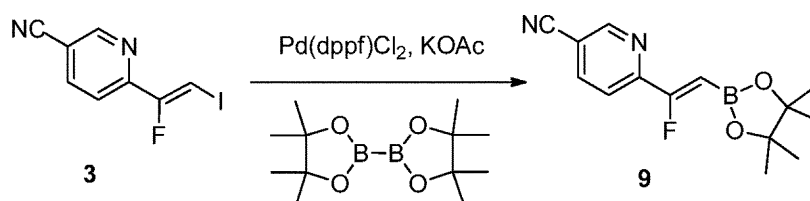
50

. 21 mmol) の溶液に - 78 で滴下して加えた。この混合物を 15 分間攪拌した後、NFSI (Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc., St. Louis, MO, USA) (2.39 g, 7.57 mmol) を固体として加えた。この混合物を - 78 で 30 分間、続いて室温で 30 分間攪拌した。得られた懸濁液を水と EtOAc との間で分配した。層を分離し、有機層を無水 MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して固体を得た。固体をシリカゲルと融合させ、生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 20% EtOAc / ヘプタン) により精製して、白色固体として 2 - ((3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) スルホニル) フルオロメチル) - 5 - クロロピリジン (8) を得た (2.3 g, 収率 76%)。MS m/z = 422 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.60 - 8.66 (m, 1H) 8.34 (s, 2H) 8.23 (s, 1H) 7.84 (d, J = 8.30 Hz, 1H) 7.56 (d, J = 8.22 Hz, 1H) 6.24 (d, J = 45.97 Hz, 1H).

【 0 1 6 8 】

中間体 9 : (Z) - 6 - (1 - フルオロ - 2 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ビニル) ニコチノニトリル

【 化 2 6 】



1, 4 - ジオキサン (20 mL) 中の (Z) - 6 - (1 - フルオロ - 2 - ヨードビニル) ニコチノニトリル (3) (1.00 g, 3.65 mmol)、KOAc (0.71 g, 7.30 mmol) およびビス (ピナコラト) ジボロン (1.39 g, 5.47 mmol) の混合物を窒素で 10 分間パージし、続いて PdCl₂ (dppf) - CH₂Cl₂ 付加物 (0.15 g, 0.18 mmol) で処理した。混合物を窒素で 10 分間パージし、続いて 90 で 16 時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を celite パッドに通して濾過し、酢酸エチル (20 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (20% ~ 30% EtOAc / ヘキサン) により精製して、オフホワイトの固体として (Z) - 6 - (1 - フルオロ - 2 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ビニル) ニコチノニトリル (9) を得た (0.50 g, 1.82 mmol, 収率 50%)。MS (ESI 陽イオン) m/z : 非イオン化. ¹H NMR (300 MHz, クロロホルム - d) 8.99 - 8.63 (m, 1H), 8.20 - 7.84 (m, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 52.8 Hz, 1H), 1.37 - 1.27 (m, 12H). ¹⁹F NMR (376 MHz, クロロホルム - d) - 112.82 (s).

【 0 1 6 9 】

中間体 10 : ((2R, 5R) - 5 - (6 - ブロモ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 2, 5 - ジメチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - オキサジン - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル

10

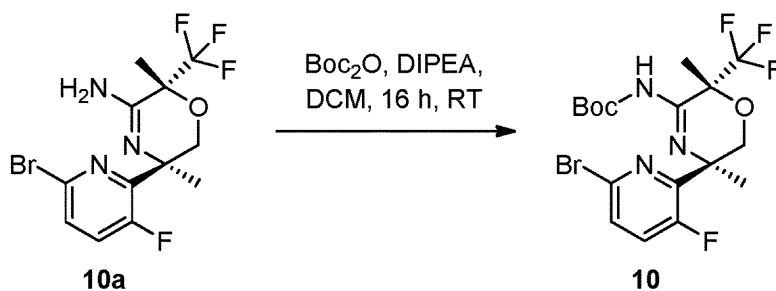
20

30

40

50

【化 27】



0 において、DCM (10 mL) 中の (2R, 5R) - 5 - (6 - ブロモ - 3 - フル
 オロピリジン - 2 - イル) - 2, 5 - ジメチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 5, 6 -
 ジヒドロ - 2H - 1, 4 - オキサジン - 3 - アミン (10a、国際公開第 2012095
 469A1 号パンフレットに報告された手順に従って調製される) (280 mg、0.7
 5 mmol) の溶液をジ - イソプロピルエチルアミン (0.53 mL、3.03 mmol)
) で処理した後、Boc - 無水物 (0.44 mL、1.89 mmol) で処理した。反応
 混合物を室温で 16 時間攪拌した後、これを DCM (50 mL) と水 (50 mL) との間
 で分配した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲル
 クロマトグラフィー (0 ~ 10% 酢酸エチル / ヘキサン) により精製して、オフホワイト
 の固体として化合物 10 を得た (280 mg、収率 79%)。MS (ESI 陽イオン)
 m/z : 471.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 1
 1.25 (br. s, 1H), 7.48 (dd, J = 8.4, 3.1 Hz, 1H), 7.
 35 (dd, J = 10.3, 8.4 Hz, 1H), 4.26 (q, J = 12.1 Hz, 2
 H), 1.63 - 1.49 (m, 15H)。

【0170】

実施例

実施例 100 : (1R, 5S, 6R) - 5 - (5 - ((Z) - 2 - (5 - ブロモピリジン
 - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (ジフルオロメチ
 ル) - 2 - オキサ - 4 - アザビシクロ [4.1.0] ヘプタ - 3 - エン - 3 - アミン

10

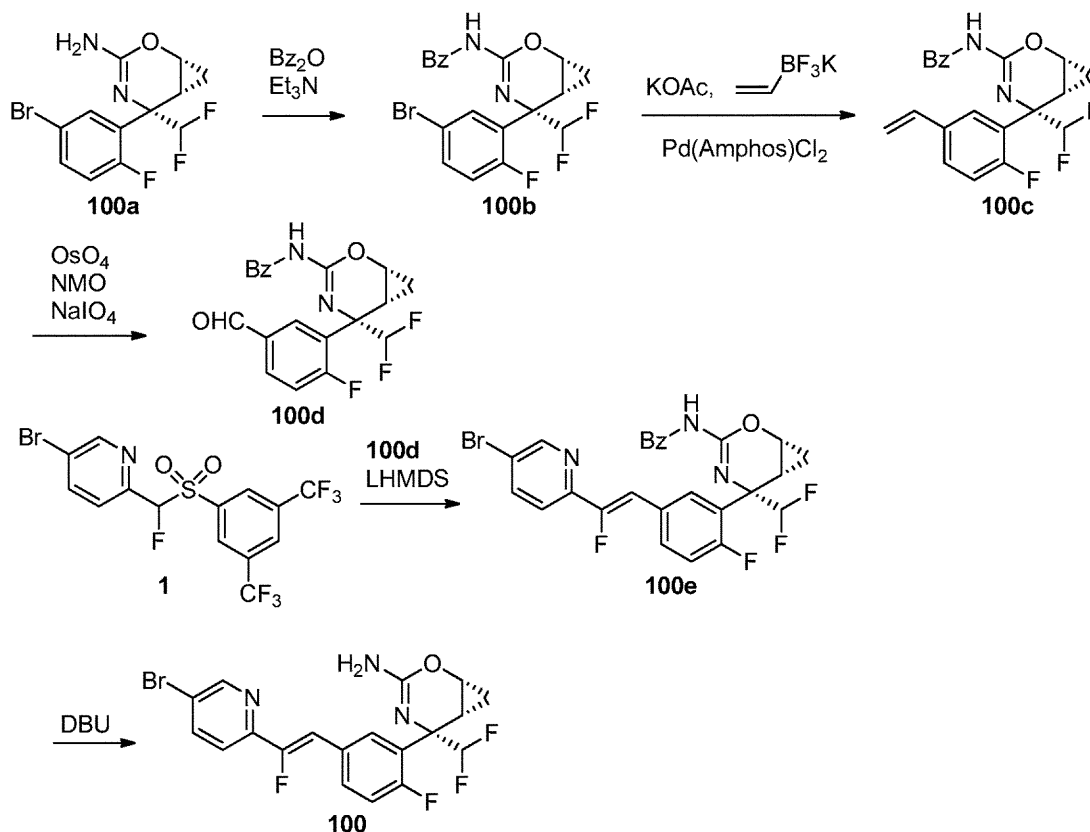
20

30

40

50

【化 2 8】



10

20

N - ((1 R , 5 S , 6 R) - 5 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (ジフルオロメチル) - 2 - オキサ - 4 - アザビシクロ [4 . 1 . 0] ヘプタ - 3 - エン - 3 - イル) ベンズアミド (1 0 0 b) の調製

トリエチルアミン (1 . 0 0 m L 、 7 . 1 6 m m o l) を DMF (1 2 m L) 中の安息香酸無水物 (1 . 2 4 m L 、 6 . 5 6 m m o l) および (1 R , 5 S , 6 R) - 5 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (ジフルオロメチル) - 2 - オキサ - 4 - アザビシクロ [4 . 1 . 0] ヘプタ - 3 - エン - 3 - アミン (1 0 0 a 、 国際公開第 2 0 1 4 1 3 8 4 8 4 A 1 号パンフレットに報告された手順に従って調製される) (2 . 0 g 、 6 . 0 m m o l) の溶液に加えた。混合物を室温で 4 時間攪拌し、次に水 (5 0 m L) をゆっくりと加えた。得られた懸濁液を 3 0 分間攪拌し、濾過し、回収した固体を水で複数回洗浄し、空気乾燥させて、白色固体として 1 0 0 b を得た (2 . 6 1 g 、 収率 9 9 %) 。 MS m / z = 4 3 9 . 0 / 4 4 1 . 0 [M + H] ⁺ .

30

【 0 1 7 1 】

N - ((1 R , 5 S , 6 R) - 5 - (ジフルオロメチル) - 5 - (2 - フルオロ - 5 - ビニルフェニル) - 2 - オキサ - 4 - アザビシクロ [4 . 1 . 0] ヘプタ - 3 - エン - 3 - イル) ベンズアミド (1 0 0 c) の調製

40

N - ((1 R , 5 S , 6 R) - 5 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (ジフルオロメチル) - 2 - オキサ - 4 - アザビシクロ [4 . 1 . 0] ヘプタ - 3 - エン - 3 - イル) ベンズアミド (1 0 0 b) (2 . 6 0 g 、 5 . 9 2 m m o l) 、 カリウムビニルトリフルオロボラート (0 . 9 9 g 、 7 . 4 m m o l) 、 1 , 1 - ビス [(ジ - t - ブチル - p - メチルアミノフェニル) パラジウム (I I) クロリド] (0 . 2 1 g 、 0 . 3 0 m m o l) および酢酸カリウム (1 . 7 4 m g 、 1 7 . 8 m m o l) の混合物を 3 : 1 C H ₃ C N / 水 (2 0 m L) 中で溶解させ、アルゴンで 5 分間曝気した。混合物を 7 5 °C に 4 時間加熱し、続いて室温に冷却した。EtOAc および水を加え、層を分離し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して油を得た。油をシリカゲルクロマトグラフィー (2 0 % EtOAc / ヘプタン) により精製して、固体として N - ((1

50

R, 5 S, 6 R) - 5 - (ジフルオロメチル) - 5 - (2 - フルオロ - 5 - ビニルフェニル) - 2 - オキサ - 4 - アザビシクロ [4 . 1 . 0] ヘプタ - 3 - エン - 3 - イル) ベンズアミド (1 0 0 c) を得た (1 . 0 8 g、収率 4 7 %)。MS m / z = 3 8 7 . 0 [M + H] ⁺ . ¹ H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) p p m 8 . 2 3 - 8 . 2 8 (m , 2 H) 7 . 4 4 (s , 4 H) 7 . 3 4 (d d , J = 7 . 6 3 , 1 . 9 6 H z , 1 H) 7 . 0 8 - 7 . 1 9 (m , 1 H) 6 . 5 4 - 6 . 6 6 (m , 1 H) 6 . 3 9 (t , J = 5 4 . 6 0 H z , 1 H) 5 . 6 0 (d , J = 1 7 . 4 1 H z , 1 H) 5 . 2 0 (d , J = 1 0 . 9 6 H z , 1 H) 4 . 2 1 (t d , J = 6 . 9 4 , 2 . 9 3 H z , 1 H) 2 . 1 3 (d t , J = 9 . 3 4 , 7 . 0 7 H z , 1 H) 1 . 6 8 - 1 . 7 7 (m , 1 H) 1 . 1 6 - 1 . 2 7 (m , 1 H) . NH のピークは、観察されなかった。 ¹⁹ F NMR (3 7 6 M H z , C D C l ₃) - 1 1 3 . 3 8 (s , 1 F) , - 1 2 6 . 4 9 (s , 2 F) .

【 0 1 7 2 】

N - ((1 R , 5 S , 6 R) - 5 - (ジフルオロメチル) - 5 - (2 - フルオロ - 5 - ホルミルフェニル) - 2 - オキサ - 4 - アザビシクロ [4 . 1 . 0] ヘプタ - 3 - エン - 3 - イル) ベンズアミド (1 0 0 d) の調製

四酸化オスミウム (2 - メチル - 2 - プロパノール中の 2 . 5 重量% 溶液、 0 . 2 7 m L、 0 . 0 2 8 m m o l) を T H F (9 m L) および水 (6 m L) 中の N - ((1 R , 5 S , 6 R) - 5 - (ジフルオロメチル) - 5 - (2 - フルオロ - 5 - ビニルフェニル) - 2 - オキサ - 4 - アザビシクロ [4 . 1 . 0] ヘプタ - 3 - エン - 3 - イル) ベンズアミド (1 0 0 c) (1 . 0 8 g、 2 . 8 0 m m o l) および 4 - メチルモルホリン - 4 - オキシド (0 . 6 6 g、 5 . 5 9 m m o l) の混合物に室温で加えた。混合物を室温で 4 時間攪拌し、続いて (メタ) 過ヨウ素酸ナトリウム (1 . 7 9 g、 8 . 3 9 m m o l) を加えた。得られた懸濁液を 1 時間攪拌し、続いて Et O A c とチオ硫酸ナトリウム飽和水溶液との間で分配した。層を分離し、有機層をチオ硫酸ナトリウム飽和水溶液に続いて塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮して油を得た。油をシリカゲルクロマトグラフィー (3 0 ~ 1 0 0 % Et O A c / ヘプタン) により精製して、白色固体として N - ((1 R , 5 S , 6 R) - 5 - (ジフルオロメチル) - 5 - (2 - フルオロ - 5 - ホルミルフェニル) - 2 - オキサ - 4 - アザビシクロ [4 . 1 . 0] ヘプタ - 3 - エン - 3 - イル) ベンズアミド (1 0 0 d) を得た (1 . 0 3 g、収率 9 5 %)。MS m / z = 3 8 9 . 0 [M + H] ⁺ . ¹ H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) p p m 1 2 . 2 0 (b r . s . , 1 H) 9 . 9 2 (s , 1 H) 8 . 2 4 (b r . s . , 2 H) 8 . 0 1 (t d , J = 5 . 3 8 , 2 . 5 4 H z , 1 H) 7 . 9 3 (b r . s . , 1 H) 7 . 4 9 - 7 . 5 7 (m , 1 H) 7 . 3 2 - 7 . 4 7 (m , 3 H) 6 . 3 7 (t , J = 5 5 . 1 6 H z , 1 H) 4 . 2 8 (t d , J = 6 . 7 5 , 2 . 9 3 H z , 1 H) 2 . 1 0 - 2 . 2 0 (m , 1 H) 1 . 7 4 (b r . s . , 1 H) 1 . 2 2 - 1 . 3 2 (m , 1 H) . ¹⁹ F NMR (3 7 6 M H z , C D C l ₃) - 1 0 1 . 9 7 (s , 1 F) , - 1 2 6 . 3 1 (s , 2 F) .

【 0 1 7 3 】

N - ((1 R , 5 S , 6 R) - 5 - (5 - ((Z) - 2 - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (ジフルオロメチル) - 2 - オキサ - 4 - アザビシクロ [4 . 1 . 0] ヘプタ - 3 - エン - 3 - イル) ベンズアミド (1 0 0 e) の調製

リチウムビス(トリメチルシリル)アミド溶液 (T H F 中 1 . 0 M、 1 . 6 0 m L) を T H F (3 m L) 中の N - ((1 R , 5 S , 6 R) - 5 - (ジフルオロメチル) - 5 - (2 - フルオロ - 5 - ホルミルフェニル) - 2 - オキサ - 4 - アザビシクロ [4 . 1 . 0] ヘプタ - 3 - エン - 3 - イル) ベンズアミド (1 0 0 d) (2 8 3 m g、 0 . 7 3 m m o l) および 2 - ((3 , 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)フルオロメチル) - 5 - プロモピリジン (1) (4 4 2 m g、 0 . 9 5 m m o l) の溶液に室温で加えた。混合物を 5 分間攪拌し、続いて D M S O (3 m L) を加えた。この混合物を 3 0 分間攪拌した。次に、 Et O A c および塩化アンモニウム飽和水溶液を加えた。層を

10

20

30

40

50

分離し、有機層を水（2回）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して油を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー（20% EtOAc / ヘプタン）により精製して、白色固体として100eを得た（0.29g、収率71%、オレフィン異性体の7：3混合物）。MS $m/z = 560.0 [M+H]^+$.

【0174】

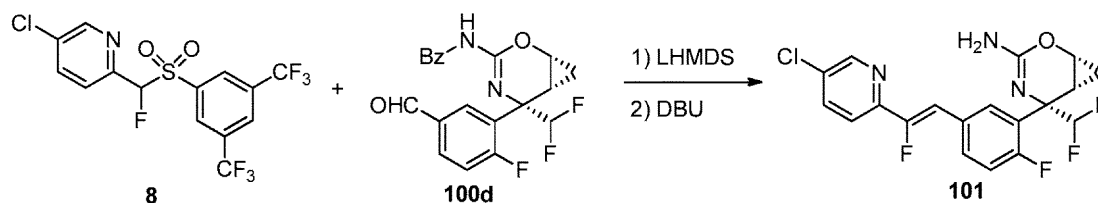
(1R, 5S, 6R) - 5 - (5 - ((Z) - 2 - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (ジフルオロメチル) - 2 - オキサ - 4 - アザビシクロ[4.1.0]ヘプタ - 3 - エン - 3 - アミン(100)の調製

MeOH (2.5 mL) 中の N - ((1R, 5S, 6R) - 5 - (5 - ((Z) - 2 - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (ジフルオロメチル) - 2 - オキサ - 4 - アザビシクロ[4.1.0]ヘプタ - 3 - エン - 3 - イル) ベンズアミド (0.29g、オレフィン異性体の7：3混合物、0.51 mmol) および 1, 8 - ジアザビシクロ - [5.4.0]ウンデカ - 7 - エン (0.23 mL、1.54 mmol) の混合物を 60 に 4 時間加熱し、続いて室温に冷却した。混合物を真空中で濃縮し、得られた油をシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 50% EtOAc / DCM) により精製して、黄色固体として (1R, 5S, 6R) - 5 - (5 - ((Z) - 2 - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (ジフルオロメチル) - 2 - オキサ - 4 - アザビシクロ[4.1.0]ヘプタ - 3 - エン - 3 - アミン(100)を得た(122 mg、収率52%)。MS $m/z = 456.0 [M+H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.56 - 8.61 (m, 1H), 7.79 - 7.87 (m, 2H), 7.55 - 7.63 (m, 1H), 7.36 (dd, J = 8.41, 1.17 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.93, 8.41 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 38.73 Hz, 1H), 6.23 (t, J = 55.20 Hz, 1H), 4.78 (br. s., 2H), 3.86 - 3.93 (m, 1H), 1.78 - 1.87 (m, 1H), 1.39 - 1.47 (m, 1H), 0.89 - 0.99 (m, 1H) .

【0175】

実施例 101 : (1R, 5S, 6R) - 5 - (5 - ((Z) - 2 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 5 - (ジフルオロメチル) - 2 - オキサ - 4 - アザビシクロ[4.1.0]ヘプタ - 3 - エン - 3 - アミン

【化29】

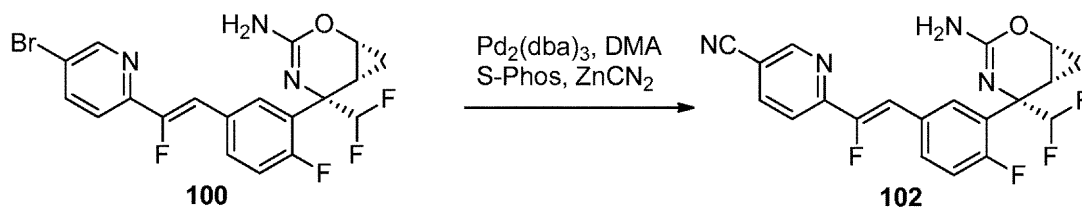


白色固体としての本化合物 (29 mg、0.07 mmol、2 工程で収率32%) を、2 - (((3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)フルオロメチル) - 5 - クロロピリジン (8) (120 mg、0.29 mmol) およびアルデヒド 100d (85 mg、0.22 mmol) で出発して実施例 100 について記載されたものと同様の方法で調製した。MS $m/z = 412.0 [M+H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) ppm 8.50 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 7.73, 2.05 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.41, 2.35 Hz, 1H), 7.57 - 7.64 (m, 1H), 7.44 (dd, J = 8.41, 1.17 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.93, 8.61 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 38.93 Hz, 1H), 6.21 (t, J = 56.70 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.91 (t, J = 5.48 Hz, 1H), 1.77 - 1.88 (m, 1H), 1.43 (br. s., 1H), 0.89 - 0.99 (m, 1H) .

【0176】

実施例102：6-((Z)-2-(3-((1R,5S,6R)-3-アミノ-5-(ジフルオロメチル)-2-オキサ-4-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタ-3-エン-5-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ニコチノニトリル

【化30】



10

トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(8.0 mg、8.2 μmol)およびS-Phos(7.0 mg、16 μmol)をDMA(0.25 mL)中で混合し、次にアルゴン溶液に通して50℃で5分間バブリングした。この溶液をDMA(0.5 mL)中のシアン化亜鉛(14 mg、0.12 mmol)および(1R,5S,6R)-5-(5-((Z)-2-(5-プロモピリジン-2-イル)-2-フルオロビニル)-2-フルオロフェニル)-5-(ジフルオロメチル)-2-オキサ-4-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタ-3-エン-3-アミン(100)(75 mg、0.16 mmol)の溶液にアルゴン下に加え、続いてこの混合物を110℃に16時間加熱した。反応物を室温に冷却し、EtOAcで希釈し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(2回)で洗浄した。有機溶液を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して固体を得た。固体を1:1 DCM/ヘプタン中で懸濁させ、0℃に2時間冷却し、続いて濾過して、オフホワイトの固体として6-((Z)-2-(3-((1R,5S,6R)-3-アミノ-5-(ジフルオロメチル)-2-オキサ-4-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタ-3-エン-5-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ニコチノニトリル(102)を得た(33 mg、収率50%)。MS m/z = 403.0 [M+H]⁺. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 9.10(d, J = 1.96 Hz, 1H) 8.46(dd, J = 8.51, 2.15 Hz, 1H) 7.97(dd, J = 7.73, 2.05 Hz, 1H) 7.78-7.89(m, 2H) 7.25-7.39(m, 2H) 6.20(t, J = 55.90 Hz, 1H) 6.00(s, 2H) 4.00-4.06(m, 1H) 1.76-1.83(m, 1H) 1.16-1.28(m, 1H) 0.92(dt, J = 9.39, 6.55 Hz, 1H).

20

30

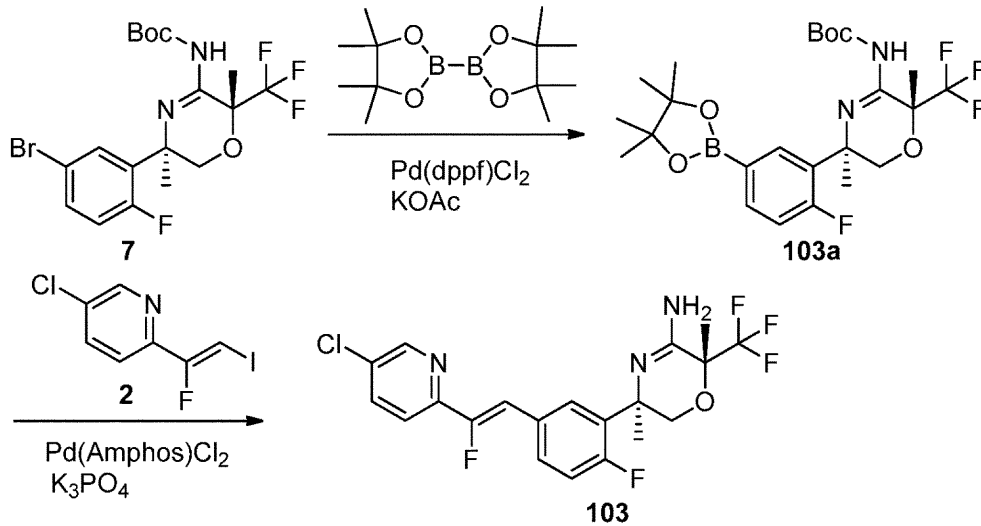
【0177】

実施例103：(2R,5R)-5-(5-((Z)-2-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-フルオロビニル)-2-フルオロフェニル)-2,5-ジメチル-2-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロ-2H-1,4-オキサジン-3-アミン

40

50

【化 3 1】



10

((2R, 5R) - 5 - (2 - フルオロ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 2, 5 - ジメチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - オキサジン - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (103a) の調製

20

1, 4 - ジオキササン (3 mL) 中の ((2R, 5R) - 5 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 2, 5 - ジメチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - オキサジン - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (7) (0.100 g、0.213 mmol)、ビス (ピナコラト) ジボロン (Sigma - Aldrich、St. Louis、MO、USA、0.108 g、0.426 mmol)、酢酸カリウム (Sigma - Aldrich、St. Louis、MO、USA、74 mg、0.75 mmol) および 1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (II) ジクロリドジクロロメタン付加物 (Strem Chemicals, Inc., Newburyport, MA, USA、0.035 g、0.043 mmol) の混合物を 90 で 3 時間加熱した。次に、反応混合物を 23 に冷却し、EtOAc / ヘプタン (1 : 1、20 mL) で希釈し、固体を濾過により除去した。濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ (0 ~ 40 % EtOAc / ヘプタン、次に 0 ~ 30 % EtOAc / ヘプタン) により 2 回精製して、103a を得た (0.042 g、0.081 mmol、収率 38%)。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム - d) ppm 7.75 - 7.83 (m, 1H) 7.72 (d, J = 8.61 Hz, 1H) 7.11 (dd, J = 12.42, 7.92 Hz, 1H) 4.34 (d, J = 12.32 Hz, 1H) 4.09 (d, J = 4.89 Hz, 1H) 1.75 (s, 3H) 1.70 (br s, 3H) 1.56 (s, 9H) 1.33 (s, 12H)。NH のピークは、観察されなかった。

30

【0178】

((2R, 5R) - 5 - (5 - ((Z) - 2 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 2, 5 - ジメチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - オキサジン - 3 - アミン (103) の調製

40

((2R, 5R) - 5 - (2 - フルオロ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 2, 5 - ジメチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - オキサジン - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (103a) (0.042 g、0.081 mmol)、(Z) - 5 - クロロ - 2 - (1 - フルオロ - 2 - ヨードビニル) ピリジン (7) (0.025 g、0.089 mmol)、1, 1 - ビス [(ジ - tert - ブチル - p - メチルアミノフェニル) パラジウム (II) クロリド (Sigma - Aldrich、St. Louis、MO、

50

USA、5.8 mg、8.1 μmol) およびリン酸カリウム (Sigma-Aldrich、St. Louis、MO、USA、0.028 g、0.20 mmol) をバイアル中で合わせ、これをキャップし、続いて排気し、かつ N₂ で再充填した (3 回)。ジオキサン (0.5 mL) および水 (0.1 mL) を加え、混合物を 80 に 18 時間加熱した。次に、混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機溶液を MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (5 ~ 60% (3 : 1 EtOAc / EtOH) / ヘプタン) により精製して、オフホワイトの油として ((2R, 5R) - 5 - (5 - ((Z) - 2 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 2, 5 - ジメチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - オキサジン - 3 - アミン (103) を得た (0.006 g、収率 17%)。MS (ESI +) m/z : [M + 1] = 446.1. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) ppm 8.54 (d, J = 2.15 Hz, 1H) 7.69 - 7.79 (m, 2H) 7.62 - 7.71 (m, 1H) 7.52 - 7.59 (m, 1H) 6.95 - 7.11 (m, 2H) 4.08 - 4.14 (m, 1H) 3.95 (d, J = 11.74 Hz, 1H) 1.96 - 2.26 (m, 2H) 1.58 (s, 3H) 1.49 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, クロロホルム - d) ppm -80.13 - -72.46 (m, 3F) -111.65 (d, J = 1.79 Hz, 1F) -124.11 (s, 1F).

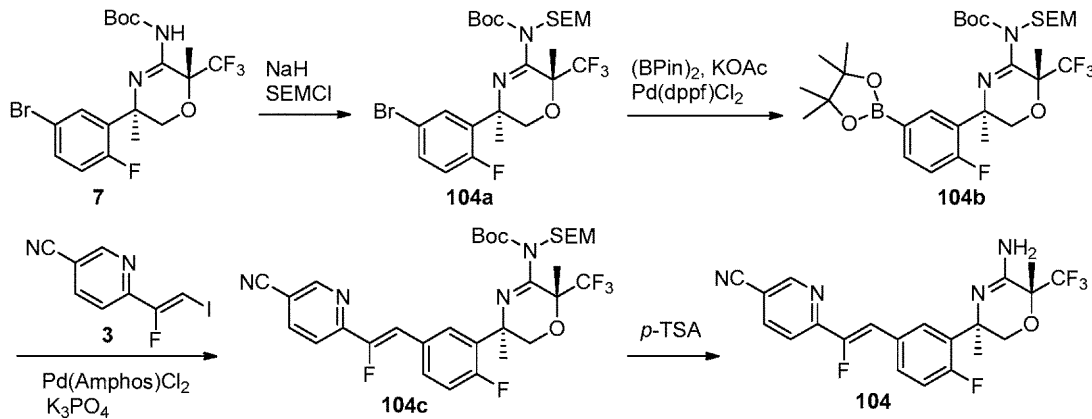
10

【0179】

実施例 104 : 6 - ((Z) - 2 - (3 - ((3R, 6R) - 5 - アミノ - 3, 6 - ジメチル - 6 - (トリフルオロメチル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル

20

【化32】



30

((2R, 5R) - 5 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 2, 5 - ジメチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - オキサジン - 3 - イル) ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) カルバミン酸 tert - ブチル (104a) の調製

40

撹拌子を装填し、ヒートガンで乾燥された 50 mL 丸底フラスコに水素化ナトリウム (51 mg、鉱油中 60 重量%、1.3 mmol) を窒素雰囲気下で加えた。次に、((2R, 5R) - 5 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 2, 5 - ジメチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - オキサジン - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (7) (0.50 g、1.1 mmol) を THF (5.33 mL) 中の冷溶液 (0) として加えた。フラスコを室温に温め、10 分間撹拌し、続いて 0 に冷却して戻し、その時点で 2 - (トリメチルシリル) エトキシメチルクロリド (0.19 mL、1.1 mmol) を、シリンジを介して加えた。混合物をゆっくりと室温に温め、12 時間撹拌した。LCMS により、反応は、不完全であった。反応混合物を 2 - (トリメチルシリル) エトキシメチルクロリド (0.09 mL) で処理し、40 に 3 時間

50

加熱した。これを室温に冷却し、 NH_4Cl 飽和水溶液でクエンチし、 EtOAc (3回)で抽出した。有機溶液を塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0~10% EtOAc / ヘプタン) により精製して、104aを得た (0.14 g、収率22%)。MS (ESI⁺) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 599.2 / 601.2$.

【0180】

((2R, 5R) - 5 - (2 - フルオロ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 2, 5 - ジメチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - オキサジン - 3 - イル) ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) カルバミン酸 tert - ブチル (104b) の調製

ボロン酸エステル104b (82 mg、収率54%) を、出発材料として ((2R, 5R) - 5 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 2, 5 - ジメチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - オキサジン - 3 - イル) ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) カルバミン酸 tert - ブチル (104a) (0.14 g、0.23 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (Sigma - Aldrich、St. Louis、MO、USA、0.12 g、0.47 mmol)、酢酸カリウム (Sigma - Aldrich、St. Louis、MO、USA、69 mg、0.70 mmol) および 1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム (II) ジクロリドジクロロメタン付加物 (Strem Chemicals, Inc., Newburyport, MA, USA) (0.010 g、0.012 mmol) を使用して、ボロン酸エステル103aの調製のために用いられたものと類似の方法においてオフホワイトの非結晶性の固体として調製した。MS (ESI⁺) m/z : $[\text{M} + \text{H} - \text{Boc}] = 547.3$. ^{19}F NMR (376 MHz, クロロホルム - d) ppm - 79.98 - - 74.42 (m, 3F) - 105.61 (s, 1F) - 107.77 (s, 1F).

【0181】

6 - ((Z) - 2 - (3 - ((3R, 6R) - 5 - アミノ - 3, 6 - ジメチル - 6 - (トリフルオロメチル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル (104) の調製

オフホワイトの固体としての中間体104c (0.43 g、0.64 mmol、収率62%) を、出発材料としてボロン酸エステル104b (0.67 g、1.0 mmol)、リン酸カリウム (Sigma - Aldrich、St. Louis、MO、USA、0.35 g、2.6 mmol)、(Z) - 6 - (1 - フルオロ - 2 - ヨードビニル) ニコチノニトリル (3) (0.31 g、1.1 mmol)、1, 1 - ビス[(ジ - t - ブチル - p - メチルアミノフェニル) パラジウム (II) クロリド (Sigma - Aldrich Chemical Company, Inc., St. Louis、MO、USA、0.073 g、0.10 mmol) を使用して、実施例103の調製のために用いられたものと類似のクロスカップリング反応を介して調製した。MS (ESI⁺) m/z : $[\text{M} + \text{H} - \text{Boc}]^+ = 567.3$.

【0182】

1, 4 - ジオキサン (3.4 mL) 中の104c (0.43 g、0.65 mmol) および p - トルエンスルホン酸一水和物 (0.37 g、1.9 mmol) の溶液を 85 で 2時間加熱した。この混合物を NaHCO_3 飽和水溶液でクエンチし、 EtOAc で抽出し、 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗製材料をシリカゲルカラム (10~20% (3:1 EtOAc / EtOH) / ヘプタン) で精製して、オフホワイトの非結晶性の固体として 6 - ((Z) - 2 - (3 - ((3R, 6R) - 5 - アミノ - 3, 6 - ジメチル - 6 - (トリフルオロメチル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル (104) を得た (0.04 g、収率14%)。MS (ESI⁺) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 437.1$. ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) ppm 8.84 (d, $J = 1.17$ Hz

10

20

30

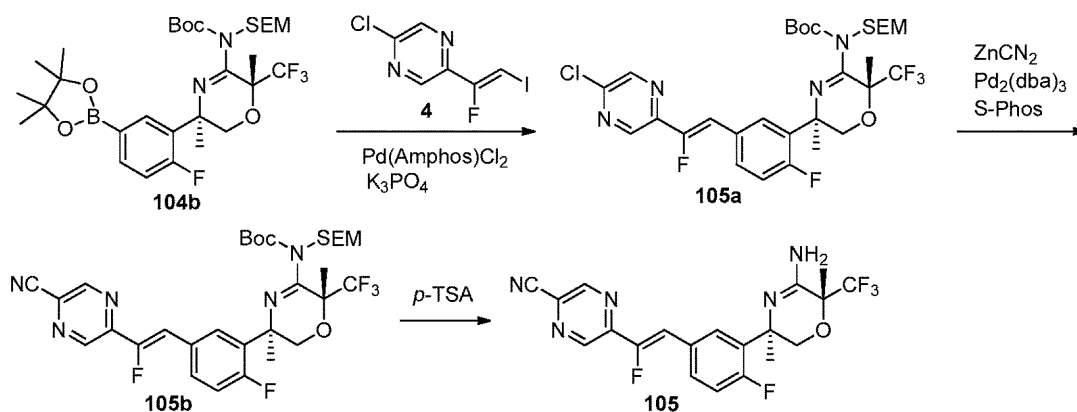
40

50

, 1 H) 8.03 (dd, J = 8.31, 2.05 Hz, 1 H) 7.81 (dd, J = 7.82, 2.15 Hz, 1 H) 7.64 - 7.74 (m, 2 H) 7.18 - 7.33 (m, 1 H) 7.20 (s, 1 H) 7.10 (dd, J = 11.74, 8.41 Hz, 1 H) 3.97 - 4.14 (m, 2 H) 1.59 (s, 3 H) 1.51 (s, 3 H). 1つのNHプロトンは、観察されなかった。¹⁹F NMR (376 MHz, クロロホルム-d) ppm -77.28 - -72.62 (m, 3 F) -110.12 (br s, 1 F) -125.61 (d, J = 38.74 Hz, 1 F).

【0183】

実施例105: 5-((Z)-2-(3-(3R,6R)-5-アミノ-3,6-ジメチル-6-(トリフルオロメチル)-3,6-ジヒドロ-2H-1,4-オキサジン-3-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ピラジン-2-カルボニトリル
【化33】



((2R,5R)-5-(5-((Z)-2-(5-クロロピラジン-2-イル)-2-フルオロビニル)-2-フルオロフェニル)-2,5-ジメチル-2-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロ-2H-1,4-オキサジン-3-イル)((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)カルバミン酸tert-ブチル(105a)の調製

黄色油としての本化合物(0.62g、収率56%)を、出発材料としてリン酸カリウム(0.56g、4.1mmol)、(Z)-2-クロロ-5-(1-フルオロ-2-ヨードビニル)ピラジン(4)(0.51g、1.8mmol)、1,1-ビス[(ジ-tert-ブチル-p-メチルアミノフェニル]パラジウム(II)クロリド(0.12g、0.16mmol)およびボロン酸エステル104b(1.06g、1.64mmol)を使用して、実施例103の合成について記載されたものと同様のクロスカップリング反応を用いて調製した。MS(ESI+)m/z:[M+H-Boc]⁺=577.1。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) ppm 8.66(s, 1H) 8.53 - 8.60(m, 1H) 7.74(ddd, J = 8.41, 4.60, 2.05 Hz, 1H) 7.57 - 7.65(m, 1H) 7.12 - 7.21(m, 1H) 6.98 - 7.12(m, 1H) 5.07(d, J = 10.76 Hz, 1H) 4.35(d, J = 10.76 Hz, 1H) 4.23 - 4.28(m, 1H) 3.82(d, J = 12.32 Hz, 1H) 3.49 - 3.62(m, 2H) 1.96(s, 3H) 1.75(s, 3H) 1.52 - 1.63(m, 2H) 1.50(s, 9H) - 0.01 - 0.01(m, 9H).

【0184】

5-((Z)-2-(3-(3R,6R)-5-アミノ-3,6-ジメチル-6-(トリフルオロメチル)-3,6-ジヒドロ-2H-1,4-オキサジン-3-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ピラジン-2-カルボニトリル(105)の調製

バイアルを((2R,5R)-5-(5-((Z)-2-(5-クロロピラジン-2-イル)-2-フルオロビニル)-2-フルオロフェニル)-2,5-ジメチル-2-(ト

10

20

30

40

50

リフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - オキサジン - 3 - イル) ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) カルバミン酸 tert - ブチル (105 a) (0.072 g, 0.11 mmol), シアン化亜鉛 (Sigma - Aldrich, St. Louis, MO, USA, 0.037 g, 0.32 mmol), 2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) - 2', 6' - ジメトキシ - 1, 1' - ビフェニル (Sigma - Aldrich, St. Louis, MO, USA, 0.013 g, 0.032 mmol), トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (Strem Chemicals, Inc., Newburyport, MA, USA, 0.015 g, 0.016 mmol) および N, N - ジメチルアセトアミド (1.0 mL) で充填した。バイアルを排気し、窒素で再充填した。混合物を 100 で 2 時間加熱した。混合物を冷却し、celite のパッドに通して濾過し、ケーキを EtOAc (2 mL) で洗浄した。濾液を水 (5 mL) および塩水 (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘプタン中における EtOAc の 0 ~ 15 % 勾配) により精製して、黄色固体として ((2R, 5R) - 5 - (5 - ((Z) - 2 - (5 - シアノピラジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 2, 5 - ジメチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - オキサジン - 3 - イル) ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) カルバミン酸 tert - ブチル (105 b) を得た (0.052 g, 収率 73 %)。

10

【 0185 】

オフホワイトの固体としての 5 - ((Z) - 2 - (3 - ((3R, 6R) - 5 - アミノ - 3, 6 - ジメチル - 6 - (トリフルオロメチル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ピラジン - 2 - カルボニトリル (実施例 105) (3.9 mg, 収率 35 %) を、p - トルエンスルホン酸一水和物 (15 mg, 0.076 mmol) および 105 b (17 mg) で出発して実施例 104 について記載されたものと同様の方法で調製した。MS (ESI +) m/z : [M + H] ⁺ = 438.1. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) ppm 9.53 - 9.64 (m, 1H) 8.96 (s, 1H) 8.82 - 8.86 (m, 1H) 7.99 (br s, 1H) 7.84 (dd, J = 7.92, 2.25 Hz, 1H) 7.69 (ddd, J = 8.46, 4.65, 2.35 Hz, 1H) 7.18 - 7.32 (m, 1H) 7.11 (dd, J = 11.64, 8.51 Hz, 1H) 3.99 - 4.11 (m, 2H) 1.58 (d, J = 0.98 Hz, 3H) 1.50 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, クロロホルム - d) ppm - 77.43 - 75.02 (m, 3F) - 108.90 (d, J = 2.38 Hz, 1F) - 128.86 - - 127.80 (m, 1F).

20

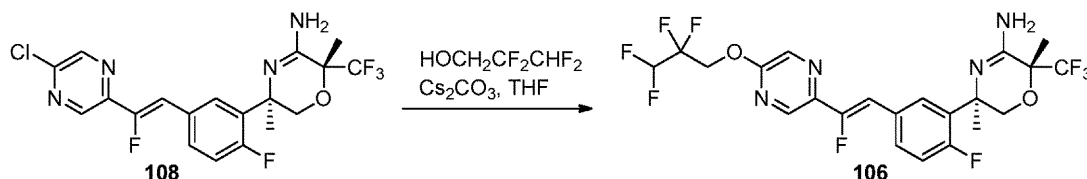
30

【 0186 】

実施例 106 : (2R, 5R) - 5 - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (2, 2, 3, 3 - テトラフルオロプロポキシ) ピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 2, 5 - ジメチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - オキサジン - 3 - アミン

【 化 34 】

40



フラスコを 2, 2, 3, 3 - テトラフルオロプロパノール (Sigma - Aldrich, St. Louis, MO, USA, 0.09 mL, 0.67 mmol), 炭酸セシウム (130 mg, 0.40 mmol) および (2R, 5R) - 5 - (5 - ((Z) - 2 - (5 - クロロピラジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) -

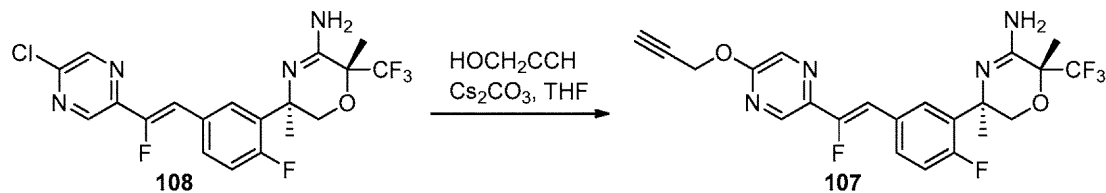
50

2, 5 - ジメチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - オキサジン - 3 - アミン (108) (0.060 g, 0.13 mmol) および THF (2.69 mL) で充填した。混合物を 50 に加熱し、反応の進行を LCMS により観測した。出発材料が消費されてから、混合物を c e l i t e のパッドに通して濾過し、濃縮し、EtOAc / EtOH (3 : 1) / ヘプタン (0 ~ 50 %) の勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、オフホワイトの固体として実施例 106 を得た (58 mg, 収率 80 %)。MS (ESI +) m/z : [M+H]⁺ = 543.2. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) ppm 8.37 (s, 1H) 8.30 (s, 1H) 7.75 (dd, J = 7.82, 2.15 Hz, 1H) 7.60 - 7.69 (m, 1H) 7.06 (dd, J = 11.74, 8.61 Hz, 1H) 6.80 - 6.97 (m, 1H) 5.84 - 6.17 (m, 1H) 4.81 (t, J = 12.62 Hz, 2H) 3.92 - 4.13 (m, 2H) 1.57 (s, 3H) 1.46 - 1.52 (m, 3H)。NH₂ のピークは、観察されなかった。

【0187】

実施例 107 : (2R, 5R) - 5 - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ)ピラジン - 2 - イル)ビニル)フェニル) - 2, 5 - ジメチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - オキサジン - 3 - アミン

【化35】

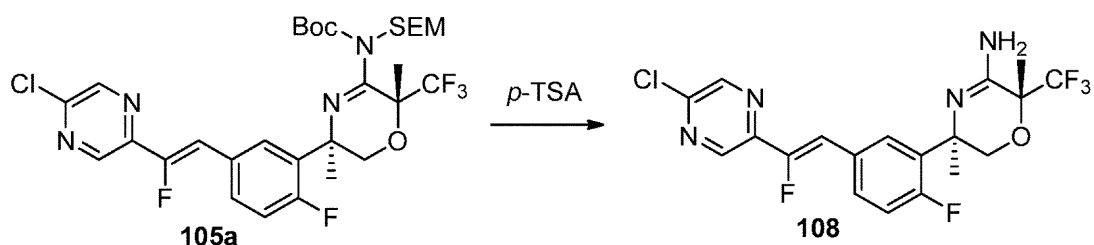


オフホワイトの固体としての本化合物 (32 mg, 収率 50 %) を、出発材料として実施例 108 (62 mg, 0.14 mmol)、炭酸セシウム (136 mg, 0.410 mmol) およびプロパルギルアルコール (Sigma - Aldrich, St. Louis, MO, USA, 39 mg, 0.69 mmol) を使用して実施例 106 の合成で用いられたものと類似のプロトコルを介して調製した。MS (ESI +) m/z : [M+H]⁺ = 467.2. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) ppm 8.37 (s, 1H) 8.25 (s, 1H) 7.74 (dd, J = 7.82, 2.15 Hz, 1H) 7.53 - 7.66 (m, 1H) 7.05 (dd, J = 11.83, 8.51 Hz, 1H) 6.72 - 6.93 (m, 1H) 5.03 (d, J = 2.35 Hz, 2H) 4.21 - 4.86 (m, 1H) 3.89 - 4.12 (m, 2H) 2.47 - 2.59 (m, 1H) 1.57 (s, 3H) 1.45 - 1.53 (m, 3H) 1.45 - 1.53 (m, 1H)。

【0188】

実施例 108 : (2R, 5R) - 5 - (5 - ((Z) - 2 - (5 - クロロピラジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 2, 5 - ジメチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - オキサジン - 3 - アミン

【化36】



10

20

30

40

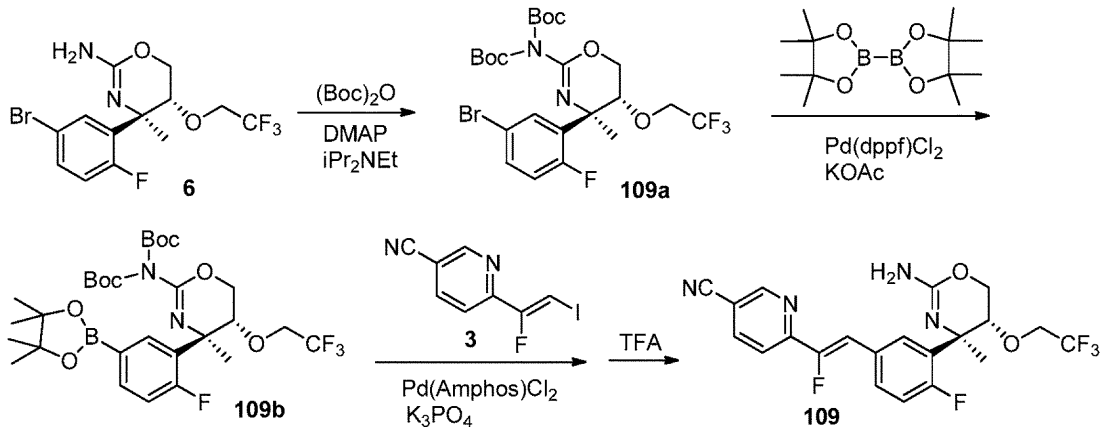
50

オフホワイトの固体としての本化合物 (165 mg、収率72%) を、出発材料として 105a (0.35 mg、0.52 mmol) および p-トルエンスルホン酸一水和物 (295 mg、1.55 mmol) を使用して実施例105の合成について記載されたものと同様の方法で調製した。MS (ESI+) m/z: [M+H]⁺ = 447.0. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 8.64 (s, 1H) 8.55 (s, 1H) 7.80-7.91 (m, 1H) 7.61-7.72 (m, 1H) 6.97-7.13 (m, 3H) 5.33 (br s, 1H) 3.99 (d, J = 8.61 Hz, 1H) 3.70-3.78 (m, 1H) 1.61 (s, 3H) 1.60 (s, 2H) 1.59-1.60 (m, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, クロロホルム-d) ppm -75.00 (s, 3F) -75.90 (br s, 1F) -110.86 (d, J = 115.63 Hz, 1F).

10

【0189】

実施例109: 6-((Z)-2-(3-((4R,5R)-2-アミノ-4-メチル-5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5,6-ジヒドロ-4H-1,3-オキサジン-4-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ニコチノニトリル
【化37】



20

ジ-Boc-(4R,5R)-4-(5-プロモ-2-フルオロフェニル)-4-メチル-5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5,6-ジヒドロ-4H-1,3-オキサジン-2-アミン(109a)の調製

30

DCM (25 mL) 中の (4R,5R)-4-(5-プロモ-2-フルオロフェニル)-4-メチル-5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5,6-ジヒドロ-4H-1,3-オキサジン-2-アミン(6) (2.39 g、6.21 mmol)、二炭酸ジtert-ブチル (3.39 g、15.5 mmol)、N,N-ジメチルピリジン-4-アミン (0.379 g、3.10 mmol) および N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (3.24 mL、18.6 mmol) の混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (0~100% EtOAc/ヘキサン) により精製して、白色固体として109aを得た (2.89 g、収率80%)。MS m/z = 585/587 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.66 (dd, J = 2.54, 7.04 Hz, 1H), 7.36-7.45 (m, 1H), 6.95 (dd, J = 8.71, 11.84 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 2.84, 12.03 Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 4.01 (q, J = 8.41 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 11.74 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.51-1.61 (m, 18H).

40

【0190】

6-((Z)-2-(3-((4R,5R)-2-アミノ-4-メチル-5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5,6-ジヒドロ-4H-1,3-オキサジン-4-イル)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロビニル)ニコチノニトリル(109)の調製

50

ジ - B o c - (4 R , 5 R) - 4 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - オキサジン - 2 - アミン (1 0 9 a) (2 . 0 6 g , 3 . 5 2 m m o l) 、 ビス (ピナコラト) ジボロン (1 . 1 6 g , 4 . 5 7 m m o l) 、 酢酸カリウム (1 . 3 8 g , 1 4 . 1 m m o l) および 1 , 4 - ジオキサン (3 0 m L) の混合物をアルゴンでパージし、続いて D C M との [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] - ジクロロパラジウム (I I) 錯体 (0 . 1 7 g , 0 . 2 1 m m o l) を加えた。混合物を 9 0 ° で 1 時間加熱した。これを c e l i t e に通して濾過し、ケーキを E t O A c で洗浄した。濾液を真空中で濃縮してボロン酸エステル 1 0 9 b を得て、これを精製することなく次に工程で使用した。MS $m/z = 633 [M+H]^+$.

10

【 0 1 9 1 】

ボロン酸エステル 1 0 9 b (0 . 1 0 g , 0 . 1 6 m m o l) 、 (Z) - 6 - (1 - フルオロ - 2 - ヨードビニル) ニコチノニトリル (3) (6 5 m g , 0 . 2 4 m m o l) 、 リン酸カリウム (0 . 1 0 g , 0 . 4 7 m m o l) 、 ビス (ジ - t e r t - ブチル (4 - ジメチルアミノフェニル) ホスフィン) ジクロロパラジウム (I I) (0 . 0 1 1 g , 0 . 0 1 6 m m o l) 、 1 , 4 - ジオキサン (1 . 4 m L) および水 (0 . 2 m L) の混合物をアルゴンでパージし、続いてバイアルを密閉し、8 0 ° で 1 時間加熱した。混合物を水で希釈し、E t O A c で抽出した。有機溶液を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗製物をシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 5 0 % E t O A c / ヘプタン) により精製して、オフホワイトの固体として ((4 R , 5 R) - 4 - (5 - ((Z) - 2 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - オキサジン - 2 - イル) カルバミン酸 t e r t - ブチル を得た。MS $m/z = 453.2 [M+H]^+$. オフホワイトの固体を D C M (2 m L) および T F A (1 m L) で処理し、室温で 3 0 分間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣を E t O A c と N a ₂ C O ₃ 飽和水溶液との間で分配した。有機溶液を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗製物をシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 1 0 0 % E t O A c / E t O H (3 / 1 v / v) / ヘプタン) により精製して、白色固体として 6 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 R , 5 R) - 2 - アミノ - 4 - メチル - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - オキサジン - 4 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル (1 0 9) を得た (5 6 m g 、 収率 7 8 %) 。 MS $m/z = 453.2 [M+H]^+$. ¹H NMR (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) 8 . 8 4 (s , 1 H) , 8 . 0 3 (d , J = 8 . 4 1 H z , 1 H) , 7 . 6 6 - 7 . 8 0 (m , 3 H) , 7 . 2 5 (d , J = 3 8 . 1 5 H z , 1 H) , 7 . 0 9 (d d , J = 8 . 4 1 , 1 1 . 7 4 H z , 1 H) , 3 . 9 9 - 4 . 2 2 (m , 4 H) , 3 . 8 0 (d , J = 1 1 . 9 3 H z , 1 H) , 1 . 6 7 (s , 3 H) . N H ₂ は、NMRにおいて不明確であった。 ¹⁹F NMR (3 7 6 M H z , クロロホルム - d) - 7 4 . 3 2 (t , J = 8 . 2 4 H z , 3 F) , - 1 0 9 . 1 7 (b r . s . , 1 F) , - 1 2 4 . 8 3 (d , J = 3 6 . 4 1 H z , 1 F) .

20

30

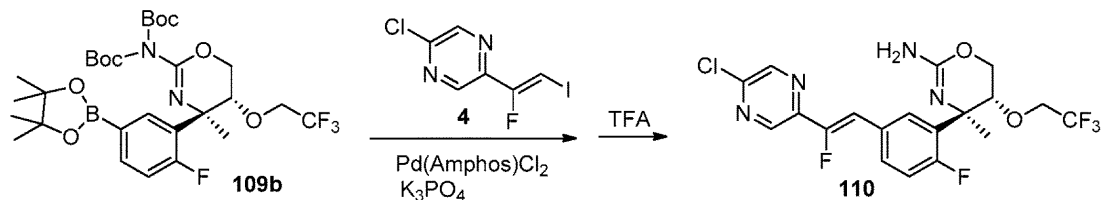
【 0 1 9 2 】

実施例 1 1 0 : (4 R , 5 R) - 4 - (5 - ((Z) - 2 - (5 - クロロピラジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - オキサジン - 2 - アミン

40

50

【化38】

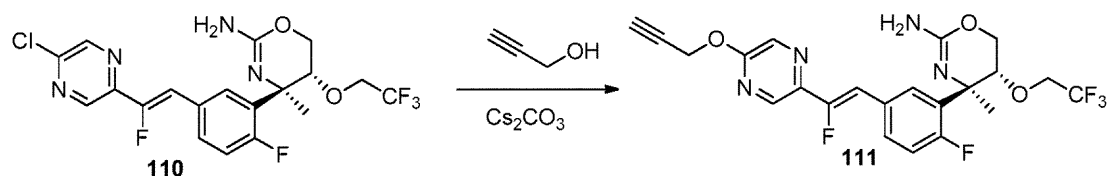


オフホワイトの固体としての本化合物 (0.38 g、全体的な収率52%) を、(Z) - 2 - クロロ - 5 - (1 - フルオロ - 2 - ヨードビニル) ピラジン (4) (0.67 g、2.37 mmol) およびボロン酸エステル109b (1.00 g、1.58 mmol) で出発して実施例109について記載されたものと同様の方法で調製した。MS $m/z = 463 [M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.63 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.65 - 7.77 (m, 2H), 6.94 - 7.16 (m, 2H), 4.19 (s, 1H), 3.98 - 4.16 (m, 3H), 3.79 (d, $J = 11.74$ Hz, 1H), 1.66 (s, 3H)。NH₂は、NMRにおいて不明確であった。 ^{19}F NMR (376 MHz, クロロホルム-d) -74.33 (t, $J = 8.67$ Hz, 3F), -109.52 (br. s., 1F), -126.15 (d, $J = 39.01$ Hz, 1F)。

【0193】

実施例111: (4R, 5R) - 4 - (2 - フルオロ - 5 - ((Z) - 2 - フルオロ - 2 - (5 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ)ピラジン - 2 - イル)ビニル)フェニル) - 4 - メチル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 5, 6 - ジヒドロ - 4H - 1, 3 - オキサジン - 2 - アミン

【化39】



THF (1.5 mL) 中の (4R, 5R) - 4 - (5 - ((Z) - 2 - (5 - クロロピラジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 5, 6 - ジヒドロ - 4H - 1, 3 - オキサジン - 2 - アミン (110) (60 mg、0.13 mmol)、炭酸セシウム (130 mg、0.39 mmol) およびプロパルギルアルコール (TCI America, Portland, OR, USA) (38 μ L、0.65 mmol) の混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗製物をシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 100% EtOAc / EtOH (3 / 3 v / v) / ヘプタン) により精製して、オフホワイトの固体として標題の化合物を得た (52 mg、収率83%)。MS $m/z = 483 [M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.39 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 7.24$ Hz, 2H), 7.05 (dd, $J = 8.90, 11.64$ Hz, 1H), 6.76 - 6.92 (m, 1H), 5.04 (d, $J = 2.35$ Hz, 2H), 4.18 (s, 1H), 4.00 - 4.13 (m, 3H), 3.79 (d, $J = 11.74$ Hz, 1H), 2.49 - 2.57 (m, 1H), 1.65 (s, 3H)。NH₂は、NMRにおいて不明確であった。 ^{19}F NMR (376 MHz, クロロホルム-d) -74.34 (t, $J = 8.67$ Hz, 3F), -110.92 (br. s., 1F), -125.16 (d, $J = 39.88$ Hz, 1F)。

【0194】

10

20

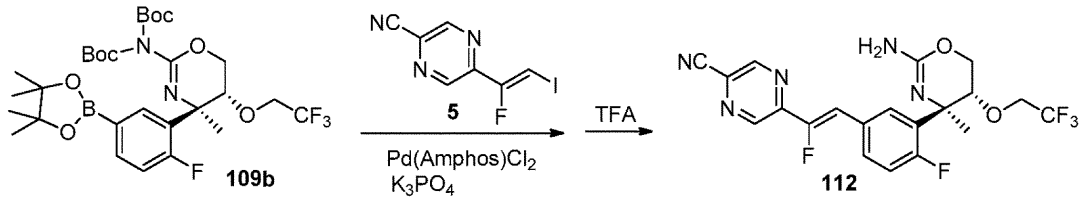
30

40

50

実施例 112 : 5 - ((Z) - 2 - (3 - ((4 R , 5 R) - 2 - アミノ - 4 - メチル - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - オキサジン - 4 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ピラジン - 2 - カルボニトリル

【化 40】



10

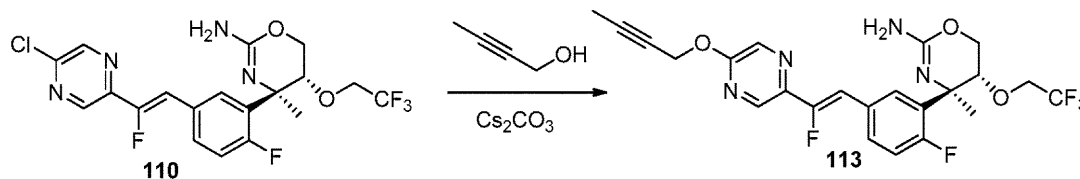
オフホワイトの固体としての本化合物 (45 mg 、 全体的な収率 62%) を、 (Z) - 5 - (1 - フルオロ - 2 - ヨードビニル) ピラジン - 2 - カルボニトリル (5) (65 mg 、 0.23 mmol) およびボロン酸エステル 109b (100 mg 、 0.16 mmol) で出発して実施例 109 について記載されたものと同様の方法で調製した。MS $m/z = 454 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz , クロロホルム - d) 8.96 (s , 1 H) , 8.84 (s , 1 H) , 7.69 - 7.82 (m , 2 H) , 7.26 (d , $J = 38.54$ Hz , 1 H) , 7.11 (dd , $J = 8.51$, 11.84 Hz , 1 H) , 3.98 - 4.23 (m , 4 H) , 3.79 (d , $J = 12.13$ Hz , 1 H) , 1.66 (s , 3 H) . NH_2 は、NMR において不明確であった。 ^{19}F NMR (376 MHz , クロロホルム - d) - 74.31 (t , $J = 8.67$ Hz , 3 F) , - 107.92 (br. s. , 1 F) , - 127.40 (d , $J = 38.15$ Hz , 1 F) .

20

【 0195】

実施例 113 : (4 R , 5 R) - 4 - (5 - ((Z) - 2 - (5 - (ブタ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) ピラジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - オキサジン - 2 - アミン

【化 41】



30

オフホワイトの固体としての本化合物 (40 mg 、 収率 57%) を、ブタ - 2 - イン - 1 - オール (Sigma - Aldrich 、 49 mg 、 0.70 mmol) および実施例 110 (65 mg 、 0.14 mmol) で出発して実施例 111 について記載されたものと同様の方法で調製した。MS $m/z = 497 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz , クロロホルム - d) 8.39 (s , 1 H) , 8.25 (s , 1 H) , 7.67 (d , $J = 10.17$ Hz , 2 H) , 7.05 (dd , $J = 9.29$, 11.64 Hz , 1 H) , 6.75 - 6.93 (m , 1 H) , 4.99 (d , $J = 1.96$ Hz , 2 H) , 4.19 (s , 1 H) , 4.11 (d , $J = 11.93$ Hz , 1 H) , 3.99 - 4.08 (m , 2 H) , 3.80 (d , $J = 11.93$ Hz , 1 H) , 1.89 (s , 3 H) , 1.66 (s , 3 H) . NH_2 は、NMR において不明確であった。 ^{19}F NMR (376 MHz , クロロホルム - d) - 74.34 (t , $J = 8.67$ Hz , 3 F) , - 111.05 (br. s. , 1 F) , - 125.03 (d , $J = 40.75$ Hz , 1 F) .

40

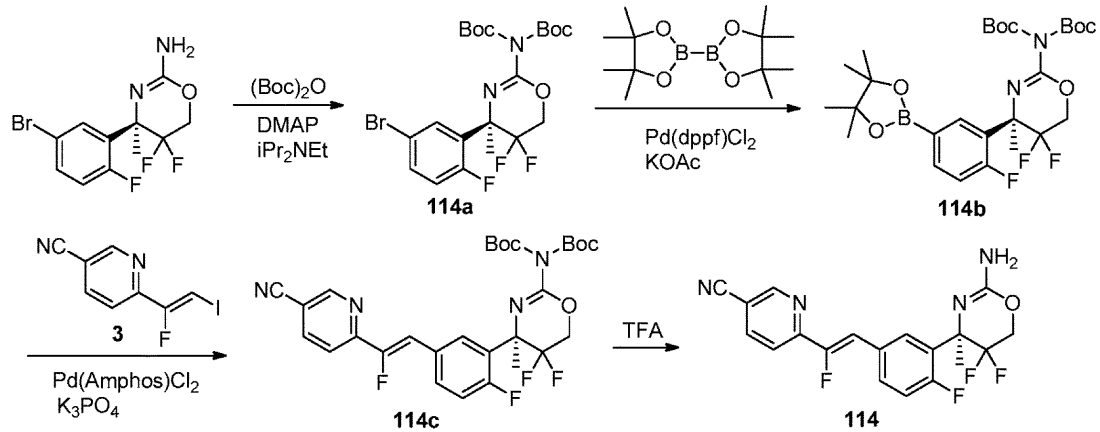
【 0196】

実施例 114 : (R , Z) - 6 - (2 - (3 - (2 - アミノ - 5 , 5 - ジフルオロ - 4 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - オキサジン - 4 - イル) - 4 - フルオロフェ

50

ニル) - 1 - フルオロビニル)ニコチノニトリル

【化 4 2】



10

ジ - B o c - (R) - 4 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 5 , 5 - ジフルオロ - 4 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - オキサジン - 2 - アミン (1 1 4 a) の調製

DCM (1 8 m L) 中の (R) - 4 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 5 , 5 - ジフルオロ - 4 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - オキサジン - 2 - アミン (国際公開第 2 0 1 2 1 5 6 2 8 4 号パンフレットに記載された手順に従って調製される) (1 . 8 0 g 、 5 . 5 7 m m o l) 、 N , N - ジメチルピリジン - 4 - アミン (0 . 3 4 g 、 2 . 8 m m o l) および N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (2 . 9 1 m L 、 1 6 . 7 m m o l) の混合物に二炭酸ジ - tert - ブチル (3 . 0 4 g 、 1 3 . 9 m m o l) を室温で加えた。得られた混合物を一晩攪拌した。これを DCM と N a H C O ₃ 飽和水溶液との間で分配した。水層を DCM (2 回) で逆抽出し、合わせた有機溶液を乾燥させ (N a ₂ S O ₄) 、濃縮して、オフホワイトの固体として 1 1 4 a を得て、これを次の工程において粗製物として使用した。MS (E S I , 陽イオン) m / z : = 5 2 3 . 1 / 5 2 5 . 1 (M + 1) ⁺ .

20

【 0 1 9 7 】

ジ - B o c - (R) - 5 , 5 - ジフルオロ - 4 - (2 - フルオロ - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - オキサジン - 2 - アミン (1 1 4 b) の調製

窒素流を 1 , 4 - ジオキサソ (2 8 m L) 中の 1 1 4 a (2 . 9 2 g 、 5 . 5 8 m m o l) 、 4 , 4 , 4 ' , 4 ' , 5 , 5 , 5 ' , 5 ' - オクタメチル - 2 , 2 ' - ビ (1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン) (2 . 1 2 g 、 8 . 3 7 m m o l) 、 (1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン) ジクロロパラジウム (II) (0 . 4 1 g 、 0 . 5 6 m m o l) および酢酸カリウム (1 . 9 2 g 、 1 9 . 5 m m o l) の混合物に通して 1 0 分間バブリングした。混合物を 9 0 ° で 4 8 時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を c e l l i t e のパッドに通して濾過し、ケーキを 3 : 7 酢酸エチル / ヘプタンで洗浄した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (0 ~ 4 0 % 酢酸エチル / ヘプタン) で精製して、白色固体として 1 1 4 b を得た (1 . 4 0 g 、 収率 4 4 %) 。 MS (E S I , 陽イオン) m / z : = 5 7 1 . 3 (M + 1) .

40

【 0 1 9 8 】

ジ - B o c - (R , Z) - 6 - (2 - (3 - (2 - アミノ - 5 , 5 - ジフルオロ - 4 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - オキサジン - 4 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル (1 1 4 c) の調製

ボロン酸エステル 1 1 4 b (1 8 0 m g 、 0 . 3 1 6 m m o l) 、 (Z) - 6 - (1 - フルオロ - 2 - ヨードビニル) ニコチノニトリル (3) (1 0 4 m g 、 0 . 3 8 m m o l) 、 リン酸三カリウム (1 6 7 m g 、 0 . 7 8 9 m m o l) および 1 , 1 - ビス [(ジ -

50

t - ブチル - p - メチルアミノフェニル]パラジウム (I I) クロリド (2 2 m g 、 0 . 0 3 2 m m o l) の混合物を、3回の排気/再充填サイクルを用いて窒素雰囲気下に置いた。ジオキサン (1 . 8 m L) および水 (0 . 4 m L) を加え、混合物を 8 0 ° に 2 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、EtOAcと水との間で分配した。層を分離し、有機層を乾燥させ (Na₂SO₄) 、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 2 0 % EtOAc / ヘプタン) により精製して、黄褐色のフォームとして 1 1 4 c を得た (1 4 3 m g 、 収率 7 7 %) 。 MS (ESI , 陽イオン) m / z : = 5 9 1 . 2 (M + 1) .

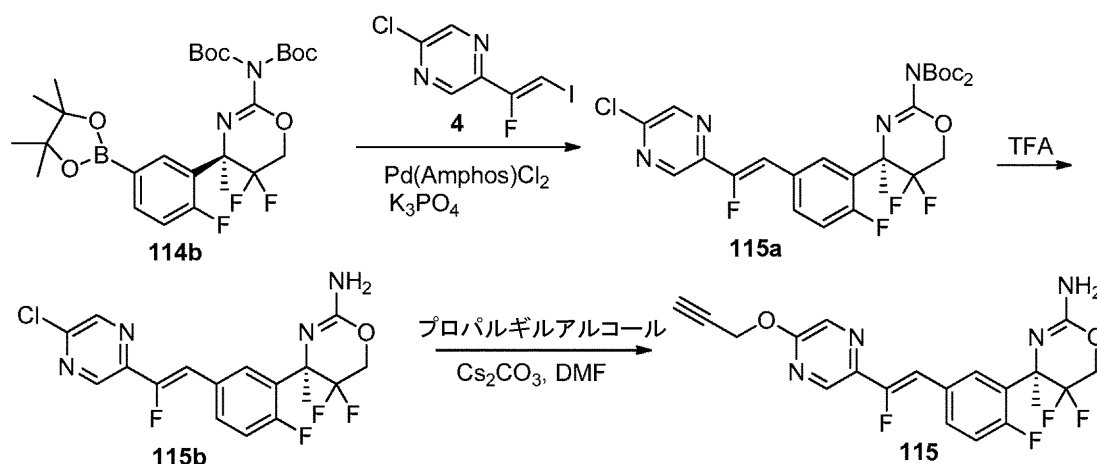
【 0 1 9 9 】

(R , Z) - 6 - (2 - (3 - (2 - アミノ - 5 , 5 - ジフルオロ - 4 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - オキサジン - 4 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル (1 1 4) の調製

DCM (1 . 2 m L) およびトリフルオロ酢酸 (0 . 4 m L) 中の 1 1 4 c (1 4 3 m g 、 0 . 2 4 m m o l) の混合物を室温で 1 時間撹拌した。溶媒を蒸発乾固させ、残渣を DCM (2 回) で共沸し、DCM と飽和 NaHCO₃ との間で分配した。水層を DCM (2 回) で逆抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄) 、濃縮した。粗製材料を Biotage 1 0 g u l t r a カラム (ヘプタン中において 0 ~ 3 0 % 3 : 1 EtOAc / EtOH) によるクロマトグラフィーによって精製して、オフホワイトの固体として (R , Z) - 6 - (2 - (3 - (2 - アミノ - 5 , 5 - ジフルオロ - 4 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - オキサジン - 4 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル (1 1 4) を得た (7 5 m g 、 収率 7 9 %) 。 MS (ESI , 陽イオン) m / z : = 3 9 1 . 1 (M + 1)⁺ . ¹H NMR (4 0 0 M H z , DMSO - d₆) ppm 9 . 0 8 (1 H , s) , 8 . 4 5 (1 H , d d , J = 8 . 3 1 , 2 . 0 5 H z) , 8 . 0 1 (1 H , d d , J = 7 . 7 3 , 2 . 2 5 H z) , 7 . 8 6 (1 H , d , J = 8 . 0 2 H z) , 7 . 7 7 (1 H , d d d , J = 8 . 3 6 , 4 . 3 5 , 2 . 3 5 H z) , 7 . 2 4 - 7 . 2 9 (1 H , m) , 7 . 3 0 (1 H , d , J = 4 0 H z) , 5 . 9 7 (2 H , s) , 4 . 3 2 - 4 . 4 2 (1 H , m) , 4 . 0 6 (1 H , t d , J = 1 2 . 5 2 , 7 . 8 3 H z) , 1 . 6 6 (3 H , s) . ¹⁹F NMR (3 7 6 M H z , DMSO - d₆) ppm - 1 0 6 . 2 4 (1 F , b r d d , J = 3 2 . 0 8 , 1 7 . 3 4 H z) , - 1 1 3 . 2 8 - - 1 1 2 . 0 9 (1 F , m) , - 1 1 6 . 6 8 (1 F , d d , J = 2 4 7 . 9 5 , 3 2 . 0 8 H z) , - 1 2 4 . 4 5 (1 F , s) .

【 0 2 0 0 】

実施例 1 1 5 : (R , Z) - 5 , 5 - ジフルオロ - 4 - (2 - フルオロ - 5 - (2 - フルオロ - 2 - (5 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) ピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 4 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - オキサジン - 2 - アミン
【化 4 3 】



10

20

30

40

50

ジ - B o c - (R , Z) - 4 - (5 - (2 - (5 - クロロピラジン - 2 - イル) - 2 - フルオロビニル) - 2 - フルオロフェニル) - 5 , 5 - ジフルオロ - 4 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - オキサジン - 2 - アミン (1 1 5 a) の調製

1 1 4 b (2 0 0 m g , 0 . 3 5 m m o l) 、 (Z) - 2 - クロロ - 5 - (1 - フルオロ - 2 - ヨードビニル) ピラジン (4) (1 2 0 m g , 0 . 4 2 m m o l) 、 リン酸三カリウム (1 9 0 m g , 0 . 8 8 m m o l) および 1 , 1 - ビス [(ジ - t - ブチル - p - メチルアミノフェニル) パラジウム (I I) クロリド (2 5 m g , 0 . 0 3 5 m m o l)] の混合物を、3回の排気/再充填サイクルを用いて窒素雰囲気下に置いた。ジオキサン (1 . 8 m L) および水 (0 . 3 7 m L) を加え、混合物を 8 0 に 2 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、E t O A c と水との間で分配した。層を分離し、有機層を真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 2 0 % E t O A c / ヘプタン) により精製して、淡黄色のフォームとして 1 1 5 a を得た (1 8 9 m g 、 収率 9 0 %) 。 M S (E S I , 陽イオン) m / z : = 6 2 3 . 2 (M + N a) .

10

【 0 2 0 1 】

(R , Z) - 5 , 5 - ジフルオロ - 4 - (2 - フルオロ - 5 - (2 - フルオロ - 2 - (5 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) ピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 4 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - オキサジン - 2 - アミン (1 1 5) の調製

D C M (1 . 6 m L) 中で溶解した 1 1 5 a (1 9 0 m g , 0 . 3 1 m m o l) にトリフルオロ酢酸 (0 . 5 m L) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。溶媒を蒸発乾固させ、残渣を D C M (2 回) で共沸し、D C M と飽和 N a H C O ₃ との間で分配した。水層を D C M (2 回) で逆抽出し、合わせた有機層を濃縮して、1 1 5 b を含有した橙色の油を得て、これを粗製物として使用した。D M F (0 . 8 m L) 中の 1 1 5 b (1 3 0 m g , 0 . 3 1 m m o l) の粗製材料にプロパルギルアルコール (9 4 μ L , 1 . 6 m m o l) を加えた後、炭酸セシウム (2 5 6 m g , 0 . 7 9 0 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で 1 6 時間撹拌した。これを E t O A c と塩水との間で分配した。水層を E t O A c (2 回) で逆抽出し、合わせた有機物を M g S O ₄ で乾燥させ、濃縮した。粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘプタン中において 0 ~ 4 0 % 3 : 1 E t O A c / E t O H) により精製して、淡黄色固体として (R , Z) - 5 , 5 - ジフルオロ - 4 - (2 - フルオロ - 5 - (2 - フルオロ - 2 - (5 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) ピラジン - 2 - イル) ビニル) フェニル) - 4 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - オキサジン - 2 - アミン (1 1 5) を得た (6 1 m g 、 収率 4 6 %) 。 M S (E S I , 陽イオン) m / z : = 4 2 1 . 1 (M + 1) . ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m 8 . 5 1 (1 H , s) , 8 . 4 6 (1 H , s) , 7 . 9 3 (1 H , d d , J = 7 . 6 3 , 2 . 1 5 H z) , 7 . 6 9 (1 H , d d d , J = 8 . 3 6 , 4 . 4 5 , 2 . 4 5 H z) , 7 . 2 3 (1 H , d d , J = 1 2 . 0 3 , 8 . 5 1 H z) , 6 . 9 2 (1 H , d , J = 4 0 H z) , 5 . 9 5 (2 H , s) , 5 . 0 8 (2 H , d , J = 2 . 5 4 H z) , 4 . 3 0 - 4 . 4 2 (1 H , m) , 4 . 0 0 - 4 . 1 0 (1 H , m) , 2 . 5 1 (1 H , s) , 1 . 6 5 (3 H , s) . ¹⁹ F N M R (3 7 6 M H z , D M S O - d ₆) p p m - 1 0 7 . 6 3 (1 F , d d , J = 3 1 . 2 1 , 1 8 . 2 1 H z) , - 1 1 3 . 5 0 - - 1 1 2 . 2 1 (1 F , m) , - 1 1 6 . 7 0 (1 F , d d , J = 2 4 7 . 9 6 , 3 1 . 2 1 H z) , - 1 2 4 . 7 3 (1 F , s) .

20

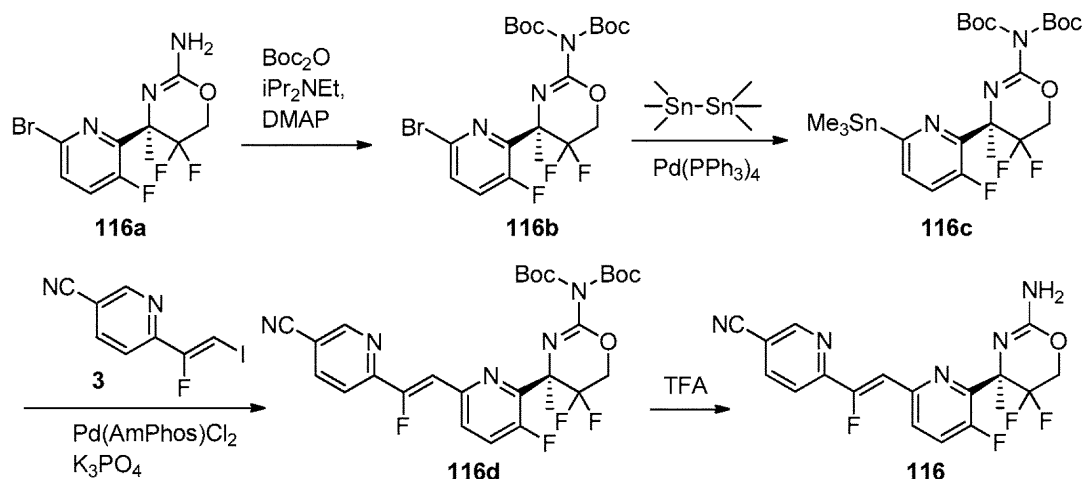
30

40

【 0 2 0 2 】

実施例 1 1 6 : (R , Z) - 6 - (2 - (6 - (2 - アミノ - 5 , 5 - ジフルオロ - 4 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - オキサジン - 4 - イル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル

【化 4 4】



10

ジ - B o c - (R) - 4 - (6 - プロモ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 5 , 5 - ジフルオロ - 4 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - オキサジン - 2 - アミン (1 1 6 b) の調製

DCM (3 1 m L) 中の (R) - 4 - (6 - プロモ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 5 , 5 - ジフルオロ - 4 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - オキサジン - 2 - アミン (1 1 6 a 、 国際公開第 2 0 1 3 0 2 7 1 8 8 号パンフレットに記載された方法に従って調製される) (3 . 0 g 、 9 . 3 m m o l) 、 N , N - ジメチルピリジン - 4 - アミン (5 6 5 m g 、 4 . 6 m m o l) および N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (4 . 8 3 m l 、 2 7 . 8 m m o l) の混合物に二炭酸ジ - t e r t - ブチル (5 . 0 g 、 2 3 . 1 m m o l) を加えた。得られた混合物を室温で 3 時間攪拌し、続いて D C M (1 0 0 m L) と N a H C O ₃ 飽和水溶液 (5 0 m L) との間で分配した。水層を D C M (1 0 0 m L) で逆抽出し、合わせた有機溶液を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濃縮した。粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘプタン中において 0 ~ 3 0 % の (3 : 1) E t O A c / E t O H) により精製して、白色固体として 1 1 6 b を得た (4 . 4 g 、 収率 9 1 %) 。 M S (E S I , 陽イオン) m / z : = 5 2 4 . 0 / 5 2 6 . 0 (M + 1) ⁺ .

20

30

【 0 2 0 3 】

ジ - B o c - (R) - 5 , 5 - ジフルオロ - 4 - (3 - フルオロ - 6 - (トリメチルスタンニル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - オキサジン - 2 - アミン (1 1 6 c) の調製

1 , 2 - ジメトキシエタン (1 . 7 m L) 中の 1 1 6 b (1 8 3 m g 、 0 . 3 5 m m o l) およびヘキサメチルニスズ (7 3 μ L 、 0 . 3 5 m m o l) の溶液をアルゴン流下で 5 分間脱気し、続いてテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (2 0 m g 、 0 . 0 2 m m o l) で処理し、 8 0 ° で 1 6 時間攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物を c e l i t e に通して濾過し、フィルターケーキを D M E (2 × 3 m L) で洗浄した。濾液を濃縮して、黄色固体として 1 1 6 c を得て、これを次の工程において直接使用した。 M S (E S I , 陽イオン) m / z : = 6 1 0 . 1 (M + 1) ⁺ .

40

【 0 2 0 4 】

ジ - B o c - (R , Z) - 6 - (2 - (6 - (2 - アミノ - 5 , 5 - ジフルオロ - 4 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - オキサジン - 4 - イル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル (1 1 6 d) の調製

1 1 6 c (2 1 2 m g 、 0 . 3 5 m m o l) 、 (Z) - 6 - (1 - フルオロ - 2 - ヨードビニル) ニコチノニトリル (1 1 5 m g 、 0 . 4 2 m m o l) 、 リン酸三カリウム (1 8 5 m g 、 0 . 8 7 m m o l) および 1 , 1 - ビス [(ジ - t - ブチル - p - メチルアミノフェニル) パラジウム (i i) クロリド (2 5 m g) の混合物を、 2 回の排気 / 再充填

50

サイクルを用いて窒素雰囲気下に置いた。ジオキサン (1 . 8 m L) および水 (0 . 4 m L) を加え、混合物を 8 0 に 5 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、E t O A c と水との間で分配した。層を分離し、水層を E t O A c (2 回) で抽出した。有機溶液を N a₂S O₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた油をシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 2 5 % E t O A c / ヘプタン) により精製して、淡桃色の固体として 1 1 6 d を得た (7 7 m g 、 収率 3 7 %) 。 M S (E S I , 陽イオン) m / z : = 5 9 2 . 3 (M + 1)⁺ .

【 0 2 0 5 】

(R , Z) - 6 - (2 - (6 - (2 - アミノ - 5 , 5 - ジフルオロ - 4 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - オキサジン - 4 - イル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル (1 1 6) の調製

10

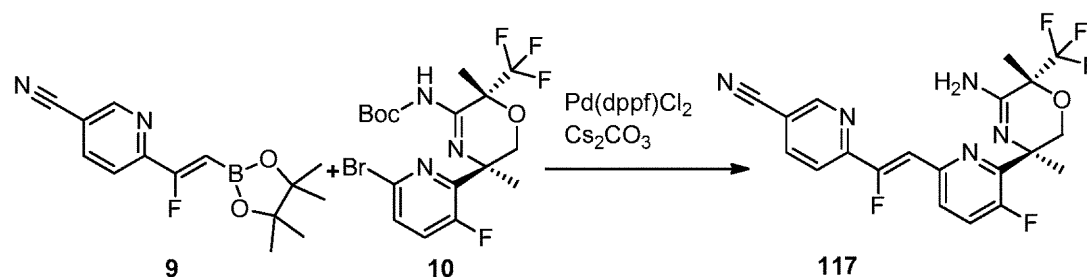
D C M (1 . 2 m L) およびトリフルオロ酢酸 (0 . 4 m L) 中の 1 1 6 d (7 7 m g 、 0 . 1 3 m m o l) の溶液を室温で 1 時間撹拌した。混合物を蒸発させ、残渣に D C M を加え、再度蒸発させた。このプロセスを 2 回繰り返した。残渣を D C M と N a H C O₃ 飽和水溶液との間で分配した。水層を D C M (2 回) で抽出し、合わせた有機溶液を濃縮した。粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘプタン中において 0 ~ 5 0 % の (3 : 1) E t O A c / E t O H) により精製して、オフホワイトの固体として (R , Z) - 6 - (2 - (6 - (2 - アミノ - 5 , 5 - ジフルオロ - 4 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 3 - オキサジン - 4 - イル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル (1 1 6) を得た (3 0 m g 、 収率 5 9 %) 。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d₆) p p m 9 . 1 2 (1 H , s) , 8 . 4 9 (1 H , d d , J = 8 . 3 1 , 2 . 0 5 H z) , 7 . 9 3 (2 H , t , J = 7 . 5 6 H z) , 7 . 7 6 (1 H , d d , J = 1 1 . 3 5 , 8 . 6 1 H z) , 7 . 3 2 (1 H , d , J = 4 0 H z) , 5 . 7 7 (2 H , s) , 4 . 1 6 - 4 . 3 9 (2 H , m) , 1 . 7 0 (3 H , s) .¹ F N M R (3 7 6 M H z , D M S O - d₆) p p m - 1 1 4 . 5 6 (2 F , d , J = 1 1 . 2 7 H z) , - 1 1 5 . 3 2 (1 F , b r t , J = 1 1 . 2 7 H z) , - 1 2 0 . 5 7 (1 F , s) . M S (E S I , 陽イオン) m / z : = 3 9 2 . 1 (M + 1)⁺ .

20

【 0 2 0 6 】

実施例 1 1 7 : 6 - ((Z) - 2 - (6 - ((3 R , 6 R) - 5 - アミノ - 3 , 6 - ジメチル - 6 - (トリフルオロメチル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - オキサジン - 3 - イル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - フルオロビニル) ニコチノニトリル
【化 4 5 】

30



40

ガラスチューブをボロン酸エステル 9 (8 7 m g 、 0 . 3 1 9 m m o l) 、 ((2 R , 5 R) - 5 - (6 - ブロモ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 2 , 5 - ジメチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - オキサジン - 3 - イル) カルバミン酸 t e r t - ブチル (1 0) (1 0 0 m g 、 0 . 2 1 m m o l) 、 炭酸セシウム (2 0 8 m g 、 0 . 6 4 m m o l) 、 1 , 4 - ジオキサン (0 . 6 m L) および水 (0 . 2 m L) で充填した。混合物を窒素で 5 分間パージし、続いて P d C l₂ (d p p f) - C H₂C l₂ 付加物 (1 7 m g 、 0 . 0 2 m m o l) で処理した。チューブを密閉し、続いて 8 0 で 1 6 時間加熱した。反応混合物を水 (2 m L) で希釈し、酢酸エチル (5

50

mL × 2) で抽出した。合わせた有機溶液を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を質量トリガー分取 HPLC [カラム: water X-bridge (19 × 50 mm)] : 移動相 A : NH_4OAc 水溶液; 移動相 B : 100% ACN; 流速: 15 mL / 分] により精製して、褐色固体として標題の化合物 117 を得た (15 mg、収率 16%)。MS (ESI 陽イオン) m/z : 438.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 8.01 - 7.85 (m, 2H), 7.81 - 7.69 (m, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 1H), 5.92 (br.s, 2H), 4.17 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 5.1 Hz, 6H) .

10

【0207】

生物学的評価

本節では、本明細書で提供される具体例の生物学的評価が提供される。特に、表 2 は、生物活性のデータを含有する。表 2 に提示されるデータは、BACE1 酵素アッセイ、BACE1 細胞アッセイ、BACE2 酵素アッセイおよび CatD アッセイにおいて得られる具体例についての IC₅₀ (μM) を提供する。

【0208】

【表 2】

表 2

実施例番号	BACE1 酵素 IC ₅₀ (μM)	BACE1 細胞 IC ₅₀ (μM)	BACE2 酵素 IC ₅₀ (μM)	CatD 酵素 IC ₅₀ (μM)
100	0.257	0.948	0.564	63.9
101	0.954	1.120	0.421	215.1
102	0.152	0.344	1.62	222.4
103	0.065	0.693	0.017	19.2
104	0.026	0.152	0.095	204
105	0.046	0.130	0.273	414.9
106	0.666	4.13	1.59	88.4
107	0.050	0.112	0.375	82.5
108	0.118	0.663	0.033	39.3
109	0.125	0.014	3.87	1186.5
110	0.341	0.090	1.505	524.2
111	0.152	0.059	16	664.3
112	0.119	0.027	6.355	970.5
113	0.052	0.048	17.05	233
114	0.256	2.66	2.73	>400.0
115	0.283	4.665	5.84	119
116	1.05	0.676	11.4	>400.0
117	0.149	0.090	0.853	121

20

30

40

【0209】

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

【0210】

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

C 末端に 6-His タグを有するヒト組換え体 BACE1 および BACE2 の両方に関

50

する cDNA を一過性タンパク質発現ベクターにクローン化し、続いて哺乳動物細胞株にトランスフェクトした。これらの組換え体タンパク質を、Ni-NTA 親和性クロマトグラフィー (Qiagen) を用いてさらに精製した。これらの選別で使用されるアッセイ緩衝液は、0.05 M 酢酸塩、pH 4.5、最終濃度 8% の DMSO、100 μM ゲナポール (その臨界ミセル濃度未満の非イオン性界面活性剤である) であった。通常、段階希釈に従う約 1 μL の DMSO 中において試験化合物と 1 時間ブレインキュベートされた -セクレターゼ酵素 (BACE1 に関して 0.02 nM、BACE2 に関して 0.64 nM) をそれに加えた。FRET 基質 (50 nM) の添加によりアッセイを効率的に開始し、その複合物を 1 時間インキュベートした。pH を中性に上げるトリス緩衝液の添加により FRET アッセイを終了させ、蛍光を測定した。FRET 基質は、BACE 切断部位の反対側に市販のフルオロフォアおよびクエンチャーを有するペプチドであった。このアッセイに用いられる特定の FRET 基質は、Amgen の社内で作製された。市販の FRET 基質、例えば ThermoFisher Scientific によって販売される BACE1 FRET アッセイキット (カタログ番号 P2985) と共に提供される FRET 基質を当業者の技量の範囲内で適切に変更して本アッセイに使用し得る。FRET 基質のタンパク質切断により、蛍光の消光を解除した (励起 488 nm および発光 590 nm)。

10

【0211】

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

20

【0212】

インビトロの BACE1 細胞ベースアッセイ

細胞ベースアッセイにより、試験化合物で処理されたアミロイド前駆体タンパク質を発現する細胞の馴化培地における A_β40 の阻害または減少を測定する。アミロイド前駆体タンパク質 (APP) を安定に発現する細胞を 45 K 細胞/ウェルの密度で 384 ウェルプレート (Corning/BioCoat 354663) に蒔いた。次に、試験化合物を、開始濃度が 62.5 μM である 22 段階の用量反応濃度で細胞に加えた。化合物を DMSO 中の原液から希釈し、細胞に対する試験化合物の最終 DMSO 濃度は、0.625% であった。10% FBS を加えた DMEM 中において、37 °C および 5% CO₂ で細胞を一晩培養した。試験化合物との 24 時間のインキュベーション後、馴化培地を回収し、HTRF (ホモジニアス時間分解蛍光法) を用いて A_β40 レベルを測定した。化合物の IC₅₀ を、試験化合物の濃度の関数として対照のパーセントまたは A_β40 の阻害パーセントから算出した。

30

【0213】

A_β40 を検出する HTRF を 384 ウェルプレート (Costar 3658) において実施した。細胞上清から A_β40 を検出するために使用された抗体ペアは、ConfAb40 抗体 (Amgen 内製) およびビオチン化 6E10 (BIOLEGEND) であった。ConfAb40 に代えて、市販の抗体である Abcam、Cambridge、MA 02139-1517 からの抗アミロイド 1-40 抗体 [BDI350] (製品コード: ab20068) を本アッセイで使用し得る。濃度は、HTRF 緩衝液 (1 M ヘプス pH 7.5、1 M NaCl、1% BSA、0.5% Tween 20) 中において、0.35 μg/mL の ConfAb40 抗体および 1.33 μg/mL の 6E10 ビオチン化抗体ならびに 4.5 μg/mL のストレプトアビジンアロフィコシアニンコンジュゲート (ThermoFisher Scientific) であった。

40

【0214】

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

【0215】

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

50

れる。

【0216】

インビトロでの酵素的カテプシンD (CatD) FRETアッセイ

組換え体CatDは、CHO細胞で発現された。CatDのためのアッセイ緩衝液は、0.05 Mのクエン酸塩pH 3.5、最終濃度10% DMSO、5 mMのCHAPSであった。通常、段階希釈に従う約1 uLのDMSO中において阻害剤と1時間プレインキュベートされたCatD酵素(9 nM)をそれに加える。様々なFRET基質(CatDに関して20 nM)の添加によりアッセイを効率的に開始し、その複合物を1時間インキュベートした。pHを中性に上げるトリス緩衝液の添加によりFRETアッセイを終了させ、蛍光を測定した。FRET基質は、CatD切断部位の反対側に市販のフルオロフォアおよびクエンチャーを有するペプチドであった。CatD基質のペプチド配列は、Gulnik et al., FEBS Lett. 413(2): 379-384 (1997)の表1の配列番号1に基づいた。FRET基質のタンパク質切断により、蛍光の消光を解除した(CatD励起500 nmおよび発光580 nm)。

10

【0217】

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

20

【0218】

実施例の各々についてのインビトロでのCatD FRETアッセイデータは、表2に提供され、上記の1つ目の手順で実施された。高マイクロモル濃度のCatDのデータ(CatDに対して非常に低活性または不活性)によって示されるとおり、本明細書で開示される化合物は、CatDの活性を阻害する能力がほとんど乃至全くないという予期しない特性を有する。したがって、この驚くべき選択性プロファイルにより、本明細書で提供される化合物は、網膜萎縮症ならびに眼および網膜色素上皮の異常発生の任意のリスクがCatDの正常な機能および活性に関連するため、そのリスクを最小化、低減化または完全に排除すると考えられる。

【0219】

- セクレターゼのインビボでの阻害

マウス、ラット、イヌおよびサルを含むいくつかの動物モデルを使用して、試験化合物投与後にインビボでの - セクレターゼ活性の阻害を検査し得る。本手順を使用して、本明細書で提供される化合物が、脳内だけでなく脳脊髄液(CSF)中におけるAペプチドの形成および/または沈着を低減することが示され得る。本実験で使用される動物は、野生型動物、トランスジェニック動物または遺伝子ノックアウト動物であり得る。例えば、Hsiao et al., Science 274: 99-102 (1996)において記載されるとおりに作製および実施されるTg2576マウスモデルおよび他の非トランスジェニック動物または遺伝子ノックアウト動物は、試験化合物の存在下でのAペプチド産生のインビボ阻害を解析するのに有用である。

30

【0220】

一般に、2ヶ月齢~18ヶ月齢のTg2576マウス、遺伝子ノックアウトマウスまたは非トランスジェニック動物に対し、シクロデキストラン、リン酸緩衝液、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたは他の好適なビヒクルなどのビヒクル中に製剤化された試験化合物を投与する。化合物の投与から1時間~24時間後に動物を殺処理し、脳ならびに脳脊髄液(CSF)および血漿をAレベルおよび試験化合物の濃度の分析のために取り出す(Dovey et al., J. Neurochem., 76(1): 173-181 (2001))。0時点より、標準的な従来の製剤、例えば2%ヒドロキシプロピルメチルセルロース、1% Tween 80中の最大で100 mg/kgの阻害性試験化合物を強制経口投与または静脈内注射などの他の送達手段によって動物に投与する。別の群の動物は、試験化合物を含有しない2%ヒドロキシプロピルメチルセルロース、1% Twe

40

50

en 80のみを受容し、ピヒクル対照群としての役割を果たす。試験期間の最後に動物を殺処理し、脳組織、血漿または脳脊髄液を回収する。脳を10倍体積の50mMのNaCl中0.2%のジエチルアミン(DEA)(w/v)(Best et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 313(2):902-908(2005))または10倍体積のトリス-緩衝生理食塩水(約7.6のpH)中の0.5% Triton X-100のいずれかにおいてホモジナイズする。ホモジネートを355,000g、4分で30分間遠心分離する。次に、CSFまたは脳上清をECL(電気化学発光)技術に基づく特異的サンドイッチELISAアッセイによりA β の存在について分析する。例えば、ラットA β 40は、捕捉抗体としてのピオチン化-4G8(Signet)および検出抗体としてのFab40(A β 40のC末端に特異的な内製の抗体)を使用して測定される。例えば、200gの雄スプラーグドローラットへの2%ヒドロキシプロピルメチルセルロース、1%Tween 80(pH2.2)中の30mg/kgの経口用量の試験化合物の投与から4時間後、A β ペプチドレベルは、ピヒクル処理、すなわち対照マウスで測定されたレベルと比較する場合、脳脊髄液および脳においてそれぞれX%およびY%の減少と測定される。あるいは、Meso Scale Diagnostics(MSD)、Rockville, Maryland 20850-3173から市販されているV-PLEX β 40ペプチド(4G8)キット(カタログ番号K150SJE-1)と共に販売される抗体を本アッセイに使用し得る。

10

【0221】

本手順を使用して、本明細書で提供される化合物は、4時間後に3mpk、10mpkまたは30mpk(mpk=動物のkg体重当たりのmg化合物)の投与濃度のいずれかでマウスまたはラットの脳脊髄液(CSF)および脳におけるA β ペプチドの形成および/または沈着を低減することが示され得る。

20

【0222】

使用方法

アミロイドカスケード仮説によれば、アミロイド-(A β)ペプチドの脳沈着は、アルツハイマー病(AD)の病因にとって重大な意味を有する。A β ペプチドの生成は、 β -セクレターゼ(BACE1)がアミロイド前駆体タンパク質を切断するときを開始される。De Meyerらは、対象の脳脊髄液(CSF)におけるA β ペプチドの蓄積が最初に軽度の認知機能障害として明らかになり、最終的にADにつながる症状の進行における推定上の役割を再確認している。Arch Neurol. 67(8):949-956(2010)。 β -セクレターゼ(BACE)および γ -セクレターゼを含む、例えばアスパルチルプロテアーゼ酵素によるタンパク質切断によってアミロイド前駆体タンパク質(APP)から生成されるA β ペプチドは、ADの病因において原因となる役割を果たしている可能性がある(Tanzi et al., Cell 120(4):545-555(2005); Walsh et al., Neuron 44(1):181-193(2004))。A β の毒性の詳細な機構は、不明であるが、A β のオリゴマー形態がシナプス構造およびシナプス機能を変えることによって認知の低下に寄与している可能性がある(Palop et al., Nat. Neurosci. 13(7):812-818(2010); Selkoe, Behav. Brain Res. 192(1):106-113(2008); Shankar et al., Nat. Med. 14(8):837-842(2008))。変異体APPを過剰発現し、かつ高レベルのA β を生成するトランスジェニックマウスモデルは、アミロイドプラークの沈着、シナプス欠損、学習および記憶障害ならびに他の行動異常を示す(Games et al., Nature 373:523-527(1995); Goetz et al., Mol. Psychiatry 9(7):664-683(2004); Hsiao et al., Proc. Natl. Academy of Science USA(96):3228-3233, 1999; Hsiao et al., Science(274):99-102, 1996, citing Harris et al., Neuron(68):428-441, 2010)。

30

40

50

【0223】

長年にわたり、BACE1は、ADを予防または治療するための薬剤を設計するための主要な標的であった。Vassar et al., Lancet Neurol. 13: 319 - 329 (2014)。いくつかの製薬企業は、現在、ヒト臨床試験においてBACE1阻害剤を追求している。同文献の要約書。

【0224】

例えば、BACE1の小分子阻害剤であるMK-8931は、第I相臨床試験に入った最初の分子であった。Yan, Transl. Neurodegener. 5(13): 1-11(2016)4頁。MK-8931は、直ちに顕著な副作用がなく優れた安全性プロファイルを有することが示された。同文献。Merckは、MK-8931が持続的かつ用量依存的にCSFのAβペプチド濃度を有意に低減したことを示すことにより、MK-8931が脳に入り、β-セクレターゼを遮断することを示すことができた。Vassar et al., Lancet Neurol. 13: 319 - 329 (2014) 323頁。MK-8931は、現在、健忘性の軽度の認知機能障害(前駆AD)を有するAD患者の治療のための化合物の効力および安全性を評価するために第II/III相臨床試験において評価されている。Yan, Transl. Neurodegener. 5(13): 1-11(2016)4頁。

10

【0225】

さらに、Eisaiによって同定されたBACE阻害剤であるE2609は、非ヒト霊長類のCSFおよび血漿中のAβペプチドレベルにおいて有意な低減を示した。Yan, Transl. Neurodegener. 5(13): 1-11(2016)7頁。E2609は、第I相臨床試験において、最大200mgの用量を繰り返した後に臨床上有意な安全性への懸念を示さなかった。同文献。14日の投与後、CSF中のAβペプチドレベルの低減は、ベースラインと比較して統計的に有意であった(46.2%(25mg)、61.9%(50mg)、73.8%(100mg)、79.9%(200mg))。同文献。2014年11月、Eisaiは、ADまたは前駆ADに起因する軽度の認知機能障害(MCI)および陽性のアミロイドPET-スキャンを有する患者における第II相用量設定試験をBiogenと共同で実施することを表明した。

20

【0226】

加えて、企業は、無症候性の患者を標的とする療法も開発している。日本の塩野義製薬株式会社によって最初に開発され、後にJanssenと共同で開発されたJNJ-54861911は、血液脳関門を通過し、かつAβペプチドの濃度を用量依存的に低減する能力を実証した。Yan, Transl. Neurodegener. 5(13): 1-11(2016)5-7頁。例えば、1日1回の95mgの経口用量により、CSFにおいて最大95%のAβペプチドの減少を達成した。同文献。2015年10月、Janssenおよび塩野義製薬は、アルツハイマー型認知症を発症するリスクのある無症候性の対象を標的とする第II/III相試験に着手した。同文献。

30

【0227】

同様に、AmgenおよびNovartisは、2015年末にNovartisのBACE阻害剤CNP520を共同開発するための提携を発表した。Yan, Transl. Neurodegener. 5(13): 1-11(2016)8頁。この研究は、とりわけ、CNP520が「参加者の年齢および遺伝子型に基づいて臨床症状を発症するリスクのある参加者のアルツハイマー病(AD)と関連する臨床症状の発症および進行を遅延させることができる」ことを示すことを目指している。https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02565511(最終アクセス日2016年10月23日)。

40

【0228】

本明細書で開示される化合物は、本明細書で開示される具体例に関する表2に示されるとおり、β-セクレターゼ酵素の活性を調節し、かつ特異的に阻害して、それによりAβペプチドの生成を低減することが示された。したがって、本明細書で提供される化合物は

50

、例えば、ADを含むが、これに限定されない - セクレターゼ関連疾患の予防または治療に有用である。本明細書で提供される化合物は、 - セクレターゼ酵素の活性を調節し、それにより脳脊髄液および脳の両方におけるAβペプチドの生成を制御し、かつAβペプチドの形成および沈着を低減して、脳におけるAβプラークの減少をもたらす能力を有する。

【0229】

より具体的には、本明細書で開示される化合物のための以下の使用が提供される。

【0230】

対象の脳脊髄液におけるアミロイドペプチドのレベルを低減するのに使用するのための、本明細書で開示される化合物が提供される。

10

【0231】

対象におけるAD、認知機能障害またはこれらの組み合わせを治療するのに使用するのための、本明細書で開示される化合物が提供される。一実施形態において、本明細書で提供される化合物は、軽度、中等度および重度のADを含むが、これらに限定されない、ADの様々な段階および程度を治療するのに有用である。別の実施形態において、本明細書で提供される化合物は、発症前AD、ADに起因する軽度の認知機能障害(MCI)およびADに起因する認知症を治療するのに有用である。さらに別の実施形態において、本明細書で提供される化合物は、前駆対象を治療するために使用され得る。

【0232】

対象における軽度の認知機能障害、ダウン症候群、オランダ型のアミロイド症を伴う遺伝性脳出血、脳アミロイド血管症、変性性認知症、パーキンソン病に関連する認知症、核上性麻痺に関連する認知症、大脳皮質基底核変性症に関連する認知症、びまん性レビー小体型ADまたはこれらの組み合わせから選択される神経障害を治療するのに使用するのための、本明細書で開示される化合物が提供される。

20

【0233】

対象の脳におけるプラークの形成を低減するのに使用するのための、本明細書で開示される化合物が提供される。

【0234】

前述したとおり、ある種の実施形態では、本明細書で記載される化合物は、その全ての立体異性体、互変異性体、同位体標識形態、または前述のものいずれかの薬学的に許容される塩、または前述のものいずれかの溶媒和物、または前述のものいずれかの非結晶形態および結晶形態(多形)を含むものと理解されるべきである。したがって、本開示において提供される方法および使用の範囲は、全てのこのような形態を用いる方法および使用も包含するものと理解されるべきである。

30

【0235】

ヒトの治療に有用である他に、本明細書で提供される化合物は、哺乳類、齧歯類などを含むコンパニオンアニマル、エキゾチックアニマルおよび家畜の獣医学的治療に有用であり得る。例えば、ウマ、イヌおよびネコを含む動物を本明細書で提供される化合物で治療し得る。

【0236】

用量、処方および投与経路

投与される化合物の量、ならびに本明細書で開示される化合物および/または組成物による神経障害および - セクレターゼ介在性疾患の治療のための投与計画は、対象の年齢、体重、性別および医学的状態、疾患の種類、疾患の重症度、投与の経路および頻度ならびに使用される特定の化合物を含む様々な要因に依存する。約0.01~500mg/kg、またはいくつかの実施形態では約0.01~約50mg/kg、およびさらに他の実施形態では約0.01~約30mg/kg体重の1日用量が適切であり得る。さらに他の実施形態では、約0.1~約10mg/kg体重の1日用量が適切である場合があり、かつ本明細書で開示される全ての使用に有用であるはずである。1日用量は、1日当たり1~4回の投与など1日に複数回投与され得る。

40

50

【 0 2 3 7 】

開示される使用において、本明細書で開示される化合物を単独で投与することも可能であろうが、投与される化合物は、通常、医薬組成物中の活性成分として存在することになる。したがって、別の実施形態において、本明細書では、本明細書で開示される化合物を希釈剤、担体、アジュバントなどの薬学的に許容される賦形剤および必要に応じて他の活性成分と併せて含む医薬組成物が提供される。一実施形態では、医薬組成物は、治療有効量の明細書で開示される化合物を含み得る。

【 0 2 3 8 】

本明細書で開示される化合物は、任意の好適な投与経路により、そのような経路に適合した医薬組成物の形態および目的の治療に有効な用量で投与され得る。本明細書の化合物および組成物は、担体、アジュバントおよびビヒクルなどの通常の薬学的に許容される賦形剤を含有する投与単位製剤で、例えば経口的に、粘膜的に、局所的に、直腸的に、例えば吸入スプレーによって肺的に、または血管内、静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、胸骨内および点滴技術などによって非経口的に投与され得る。

10

【 0 2 3 9 】

経口投与のために、医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル、懸濁液または液体の形態であり得る。医薬組成物は、通常、特定量の活性成分を含有する投与単位の形態で作製される。このような投与単位の例は、錠剤またはカプセルである。例えば、これらは、約 1 ~ 2 0 0 0 m g、約 1 ~ 5 0 0 m g および約 5 ~ 1 5 0 m g の活性分量を含有し得る。

【 0 2 4 0 】

治療目的のため、本明細書で提供される化合物は、通常、1つ以上の希釈剤または指定の投与経路に適切な他の「賦形剤」と組み合わせられる。

20

【 0 2 4 1 】

1用量基準で経口投与される場合、本明細書で提供される化合物をラクトース、スクロース、デンプン粉末、アルカン酸のセルロースエステル、セルロースアルキルエステル、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸および硫酸のナトリウム塩およびカルシウム塩、ゼラチン、アカシアゴム、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドンならびにノまたはポリビニルアルコールと混合して最終製剤を形成し得る。例えば、活性化合物および賦形剤は、簡便な投与のための既知の許容される方法により、打錠またはカプセル化され得る。好適な製剤の例には、丸剤、錠剤、軟質および硬質シェルゲルカプセル、トローチ、経口的に溶解可能な形態ならびにそれらの遅延放出製剤もしくは徐放製剤などがあるが、これらに限定されるものではない。特に、カプセルまたは錠剤製剤は、活性化合物と共に分散剤としてヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの1つ以上の徐放剤を含み得る。

30

【 0 2 4 2 】

非経口投与用の製剤は、水系もしくは非水系等張性無菌注射溶液または懸濁液の形態であり得る。これらの溶液および懸濁液は、経口投与用の製剤での使用に関して言及される担体もしくは希釈剤の1つ以上を用いるか、または他の好適な分散剤もしくは湿潤剤および懸濁剤を用いることにより、無菌の粉末または顆粒から調製され得る。本化合物は、水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、トウモロコシ油、綿実油、落花生油、ごま油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウム、トラガカントゴムおよびノまたは各種緩衝液中で溶解され得る。他の賦形剤および投与方法は、製薬業界で十分かつ広く知られている。活性成分は、生理食塩水、デキストロースまたは水などの好適な賦形剤と共に、プロピレングリコールなどの共溶媒または例えば T w e e n 8 0 などの乳化剤の1つ以上を任意選択的に含む組成物として注射によっても投与され得る。このような製剤は、シクロデキストリン（例えば、C a p t i s o l）などの化合物も含み得る。

40

【 0 2 4 3 】

無菌注射製剤は、無毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒、例えば 1, 3 - ブタンジオール中の溶液としての無菌注射溶液または懸濁液でもあり得る。使用され得る許容されるビヒクルおよび溶媒の中には、水、リンゲル液および等張塩化ナトリウム溶液が

50

ある。加えて、溶媒または懸濁媒体として無菌の固定油が通常使用される。この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意のブランドの固定油が使用され得る。加えて、オレイン酸などの脂肪酸が注射剤の調製に使用される。

【0244】

活性成分は、生理食塩水、デキストロースまたは水などの好適な担体との組成物として注射によっても投与され得る。1日の非経口の投与計画は、約0.1～約30mg/総体重kgとなり、いくつかの実施形態では約0.1～約10mg/kgであり得る。

【0245】

経肺投与のために、医薬組成物は、エアロゾルの形態においてまたは乾燥粉末エアロゾルを含む吸入器で投与され得る。

10

【0246】

医薬組成物は、滅菌などの従来の製薬操作にかけられ得、かつ/または保存剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、緩衝剤などの従来の賦形剤を含有し得る。錠剤および丸剤は、腸溶性コーティングを用いてさらに調製することができる。このような組成物は、湿潤剤、甘味剤、香味剤および芳香剤などの賦形剤も含み得る。したがって、本開示のさらに別の実施形態では、ある量の式Iによる化合物を薬学的に許容される希釈剤と組み合わせて薬剤を製造する工程を含む、薬剤の製造方法が提供される。

【0247】

さらに別の実施形態において、本明細書では、ある量の本明細書で提供される化合物を薬学的に許容される賦形剤と組み合わせて薬剤を製造する工程を含む、ADの治療のための薬剤の製造方法が提供される。

20

【0248】

併用

本明細書で開示される化合物は、単独の活性医薬品として服用または投与することができるが、それらは、1つ以上の本明細書で提供される化合物と併用するか、または他の薬剤と組み合わせて用いることができる。併用剤として投与する場合、治療剤は、同時または異なる時点で逐次的に投与される別個の組成物として製剤化され得るか、または治療剤を単一の組成物として与え得る。

【0249】

本明細書で提供される化合物および別の医薬品の使用を定義する上での「併用療法 (co-therapy)」(または「併用療法 (combination-therapy)」) という語句は、薬剤の組み合わせの有益な効果を提供することになる投与計画で逐次的な各薬剤の投与を包含するものであり、かつこれらの活性薬剤の固定比を有する単一カプセル中または各薬剤についての複数の別個のカプセル中などにおける実質的に同時のこれら薬剤の同時投与を包含するものでもある。

30

【0250】

具体的には、本明細書で提供される化合物の投与は、 α -セクレターゼ、 β -セクレターゼの予防もしくは治療において当業者に知られるさらなる療法ならびに/またはA β ペプチドの形成および/もしくは沈着に影響を及ぼすか、そうでなければ脳でのプラークの形成に關与することが知られる他の試薬と併用され得る。

40

【0251】

固定用量として製剤化される場合、そのような組み合わせ品は、許容される投与量範囲内で本明細書に開示される化合物を用いる。本明細書で提供される化合物は、他の既知の医薬と共に逐次的にも投与され得る。本開示は、投与の順序において限定されず、本明細書で提供される化合物は、既知の抗炎症剤の投与前、それと同時、またはその後投与され得る。

【0252】

前述の説明は、例示に過ぎず、本開示に記載された化合物、組成物および方法に限定することを意図するものではない。当業者にとって明らかである変形形態および変更形態は、添付の特許請求の範囲で定義されるとおりの本発明の範囲および性質に含まれるもので

50

ある。以上の説明から、当業者は、本発明の本質的特徴を容易に確認することができ、その趣旨および範囲から逸脱することなく本発明の種々の変更形態および改変形態を行って本発明を各種の用途および条件に適合させることができる。

【 0 2 5 3 】

本明細書で引用された全ての参考文献、例えば科学論文または特許出願公報は、各参考文献があらゆる目的のためにその全体が参照により組み込まれると具体的かつ個別に示されるのと同程度に、あらゆる目的のためにそれらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 43/00 (2006.01)
A 6 1 P 25/28 (2006.01)

F I

A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 25/28

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

前置審査

(72)発明者

チェン, ニン

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 6 2、サウザンド・オークス、ギリングム・サークル・2 3 4 2

(72)発明者

フローン, マイケル・ジェイ

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 6 2、サウザンド・オークス、シーダー・ウッド・プレイス・2 8 0 8

(72)発明者

ハリントン, ポール・イー

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 6 2、サウザンド・オークス、ギリングム・サークル・2 3 3 0

(72)発明者

リウ, チンイエン

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 3 0 1 2、カマリロ、パセオ・ジラソル・4 6 3 1

(72)発明者

リーブス, コウリー

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 4 0 3、シェルマン・オークス、ディケンズ・ストリート・1 4 9 4 8、アパートメント・ナンバー・5

審査官

谷尾 忍

(56)参考文献

再公表特許第2 0 0 7 / 0 4 9 5 3 2 (J P , A 1)

再公表特許第2 0 1 1 / 0 7 1 1 3 5 (J P , A 1)

特許第7 1 4 8 5 1 8 (J P , B 2)

特許第7 1 4 9 2 7 1 (J P , B 2)

特許第7 1 4 9 2 7 2 (J P , B 2)

特表2 0 1 5 - 5 1 4 0 7 3 (J P , A)

特表2 0 1 6 - 5 1 0 7 5 8 (J P , A)

特表2 0 1 4 - 5 0 5 6 8 8 (J P , A)

特表2 0 1 4 - 5 2 4 4 6 3 (J P , A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 1 3 / 1 0

C 0 7 D 4 1 3 / 1 4

A 6 1 K 3 1 / 5 3 6

A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7

A 6 1 K 3 1 / 5 3 5 5

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