

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6872550号
(P6872550)

(45) 発行日 令和3年5月19日(2021.5.19)

(24) 登録日 令和3年4月21日(2021.4.21)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04	(2006.01)	C O 7 D 471/04	1 O 1
A 6 1 K 31/437	(2006.01)	C O 7 D 471/04	C S P
C O 7 D 487/04	(2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/4985	(2006.01)	C O 7 D 487/04	1 4 0
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/4985	

請求項の数 28 (全 180 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-529006 (P2018-529006)
 (86) (22) 出願日 平成28年12月6日 (2016.12.6)
 (65) 公表番号 特表2018-536671 (P2018-536671A)
 (43) 公表日 平成30年12月13日 (2018.12.13)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2016/079816
 (87) 国際公開番号 W02017/097728
 (87) 国際公開日 平成29年6月15日 (2017.6.15)
 審査請求日 令和1年11月1日 (2019.11.1)
 (31) 優先権主張番号 15199260.9
 (32) 優先日 平成27年12月10日 (2015.12.10)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 591003013
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチ-4070バーゼル・
 グレンツアーヘルストラツセ124
 (74) 代理人 110001508
 特許業務法人 津国
 (72) 発明者 バルテルス, ビョルン
 スイス国、4070 バーゼル、グレンツ
 アッハーシュトラーセ 124、ツュー/
 オー・エフ. ホフマン-ラ・ロシュ・アー
 ゲー

最終頁に続く

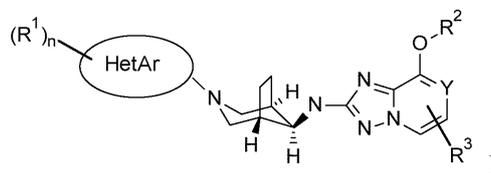
(54) 【発明の名称】 架橋されたピペリジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式

【化1】



(式中、

HetArは、N、S又はOから選択される1個、2個又は3個のヘテロ原子を含有する5員又は6員のヘタリール基であり；

R¹は、水素、低級アルキル、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、ハロゲン、又は低級アルコキシであり；

R²は、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、ハロゲンによって置換されている低級アルキル若しくはハロゲンから選択される1個若しくは2個の置換基によって置換されている -CH₂-C₃₋₆-シクロアルキルであるか、又はハロゲンによって置換されている低級アルケニルであり；

R³は、水素、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、低級アルキル、ハロゲ

ン、 C_{3-6} -シクロアルキル、又はヒドロキシによって置換されている低級アルキルであり；

n は、1又は2であり； $n = 2$ の場合には、 R^1 は、互いに独立していてもよく；

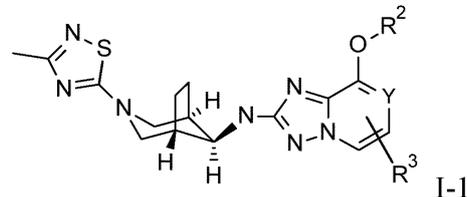
Y は、 CH 又は N である）

で示される化合物、或いはその薬学的に活性な酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応する鏡像異性体及び/若しくは光学異性体及び/若しくはその立体異性体。

【請求項2】

式 I - 1

【化2】

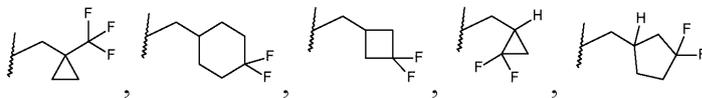


10

(式中、

R^2 は、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、以下

【化3】



20

であるか、又はハロゲンによって置換されている低級アルケニルであり；

R^3 は、水素、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、低級アルキル、ハロゲン、 C_{3-6} -シクロアルキル、又はヒドロキシによって置換されている低級アルキルであり；

Y は、 CH 又は N である）

で示される請求項1記載の化合物、或いはその薬学的に活性な酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応する鏡像異性体及び/若しくは光学異性体及び/若しくはその立体異性体。

30

【請求項3】

N - (8エンド) - 3 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル - 8 - (4, 4, 4 - トリフルオロプロトキシ) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン

N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル] - 8 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロボキシ) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン

N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル] - 8 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン

40

N - [(8 - エンド) 3 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル] - 8 - [(2R/S) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル]オキシ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン

N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル] - 8 - [(2R又は2S) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル]オキシ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン

N - [(8エンド) - 3 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル] - 8 - [(2S又は2R) - 1,

50

1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] オキシ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - [[1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] メトキシ] - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

8 - [(4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メトキシ] - N [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - [(4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メトキシ] - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

10

8 - [(3, 3 - ジフルオロシクロブチル) メトキシ] - N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (1, 2, 2, 2 - テトラフルオロエトキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

8 - [2, 2 - ジフルオロシクロプロピル] メトキシ] - N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

20

8 - ((3, 3 - ジフルオロシクロペンチル) メトキシ) - N - [(8 エンド) 3 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロポキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

5 - メチル - N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

30

6 - メチル - N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン、又は

6 - クロロ - N - [8 - エンド - 3 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

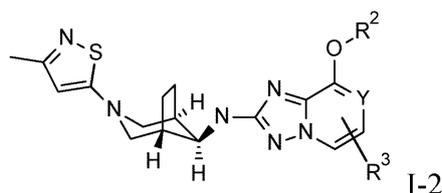
40

である請求項 2 記載の式 I - 1 で示される化合物。

【請求項 4】

式 I - 2

【化4】

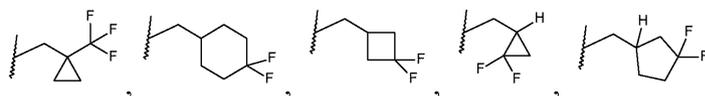


(式中、

R²は、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、以下

10

【化5】



であるか、又はハロゲンによって置換されている低級アルケニルであり；

R³は、水素、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、低級アルキル、ハロゲン、C₃-₆-シクロアルキル、又はヒドロキシによって置換されている低級アルキルであり；

Yは、CH又はNである)

20

で示される請求項1記載の化合物、或いはその薬学的に活性な酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応する鏡像異性体及び/若しくは光学異性体及び/若しくはその立体異性体。

【請求項5】

N-[(8-エンド)-3-(3-メチル-1,2-チアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

N-[(8-エンド)-3-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロポキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

N-[(8-エンド)-3-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

30

N-[(8-エンド)-3-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-((1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

N-[(8-エンド)-3-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-((2R又は2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

N-[(8-エンド)-3-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-((2S又は2R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

40

N-[(8-エンド)-3-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-(トリフルオロメトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

N-[(8-エンド)-3-(3-メチル-1,2-チアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-[[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]メトキシ]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

50

- 8 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メトキシ] - N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 - チアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン
- 8 - [(3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) メトキシ] - N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 - チアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン
- N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 - チアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - [1 , 2 , 2 , 2 - テトラフルオロエトキシ] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン
- 8 - [2 , 2 - ジフルオロシクロプロピル] メトキシ] - N [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル)] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン 10
- 8 - [3 , 3 - ジフルオロシクロペンチル] メトキシ] - N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 - チアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン
- N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 - チアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロポキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン
- N - [(8 エンド) (3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル)] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン 20
- N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル)] - 8 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロポキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 2 - アミン
- 8 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 2 - アミン
- N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロポキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 2 - アミン 30
- 8 - ((1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) - N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 2 - アミン
- N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - ((1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) メトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 2 - アミン
- N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 2 - アミン 40
- N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - ((2 R 又は 2 S) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 2 - アミン
- N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - ((2 S 又は 2 R) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 2 - アミン
- N - [8 - エンド - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ 50

[3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N - [(8 - エンド - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - [[1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] メトキシ] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン、又は

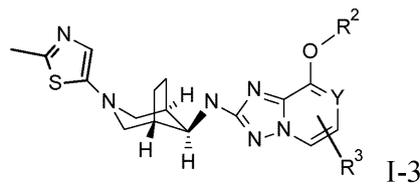
6 - フルオロ - N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

である請求項 4 記載の式 I - 2 で示される化合物。

【請求項 6】

式 I - 3

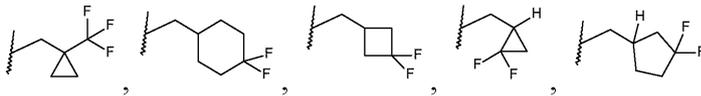
【化 6】



(式中、

R² は、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、以下

【化 7】



であるか、又はハロゲンによって置換されている低級アルケニルであり；

R³ は、水素、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、低級アルキル、ハロゲン、C₃ - 6 - シクロアルキル、又はヒドロキシによって置換されている低級アルキルであり；

Y は、CH 又は N である)

で示される請求項 1 記載の化合物、或いはその薬学的に活性な酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応する鏡像異性体及び / 若しくは光学異性体及び / 若しくはその立体異性体。

【請求項 7】

N - [(8 エンド) - 3 - (2 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロプロトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N - [(8 エンド) - 3 - (2 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロボキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N - [8 エンド - 3 - (2 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン、又は

N - [8 エンド - 3 - (2 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - [1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] オキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

である請求項 6 記載の式 I - 3 で示される化合物。

【請求項 8】

式 I - 4

10

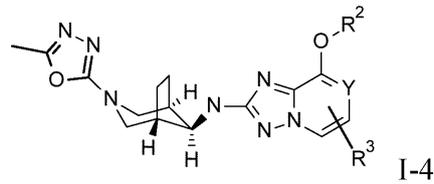
20

30

40

50

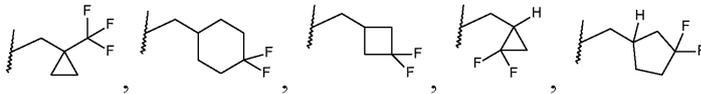
【化 8】



(式中、

R² は、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、以下

【化 9】



であるか、又はハロゲンによって置換されている低級アルケニルであり；

R³ は、水素、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、低級アルキル、ハロゲン、C₃ - 6 - シクロアルキル、又はヒドロキシによって置換されている低級アルキルであり；

Y は、CH 又は N である)

で示される請求項 1 記載の化合物、或いはその薬学的に活性な酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応する鏡像異性体及び/若しくは光学異性体及び/若しくはその立体異性体。

【請求項 9】

N - [(8 エンド) - 3 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N - [8 - エンド - 3 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N - [(8 - エンド) - 3 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N - [(8 - エンド) - 3 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - [(1 R 又は 1 S) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキシ] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン、又は

N - [(8 - エンド) - 3 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - [(1 S 又は 1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキシ] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

である請求項 8 記載の式 I - 4 で示される化合物。

【請求項 10】

式 I - 5

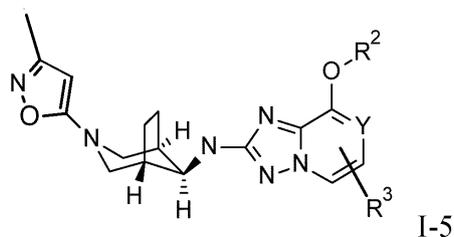
10

20

30

40

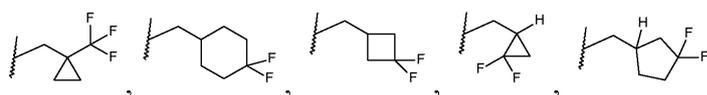
【化10】



(式中、

R²は、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、以下

【化11】



であるか、又はハロゲンによって置換されている低級アルケニルであり；

R³は、水素、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、低級アルキル、ハロゲン、C₃-6-シクロアルキル、又はヒドロキシによって置換されている低級アルキルであり；

Yは、CH又はNである)

で示される請求項1記載の化合物、或いはその薬学的に活性な酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応する鏡像異性体及び/若しくは光学異性体及び/若しくはその立体異性体。

【請求項11】

N-[(8-エンド)-3-(3-メチル-1,2-オキサゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-[1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

N-[(8-エンド)-3-(3-メチル-1,2-オキサゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-[(2R又は2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

N-[(8-エンド)-3-(3-メチル-1,2-オキサゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-[[1(トリフルオロメチル)シクロプロピル]メトキシ]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

N-[(8-エンド)-3-(3-メチル-1,2-オキサゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロポキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

N-[(8-エンド)-3-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン、又は

N-[(8-エンド)-3-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-5-(トリフルオロメチル)-8-[2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

である請求項10記載の式I-5で示される化合物。

【請求項12】

式I-6

10

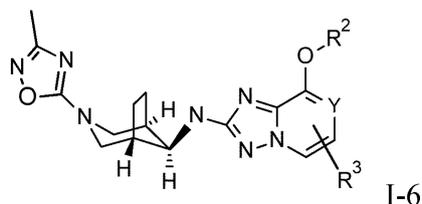
20

30

40

50

【化 1 2】

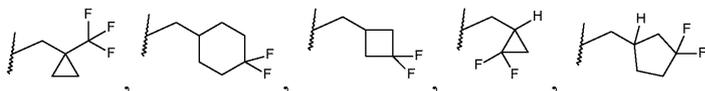


(式中、

R² は、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、以下

10

【化 1 3】



であるか、又はハロゲンによって置換されている低級アルケニルであり；

R³ は、水素、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、低級アルキル、ハロゲン、C₃-6-シクロアルキル、又はヒドロキシによって置換されている低級アルキルであり；

Y は、CH 又は N である)

20

で示される請求項 1 記載の化合物、或いはその薬学的に活性な酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応する鏡像異性体及び/若しくは光学異性体及び/若しくはその立体異性体。

【請求項 1 3】

N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イルオキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロポキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

30

N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - [(Z) - 2 , 3 , 3 , 3 - テトラフルオロプロパ - 1 - エノキシ] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロポキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 2 - アミン

N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

40

N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - [(1 R 又は 1 S) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキシ] - [

50

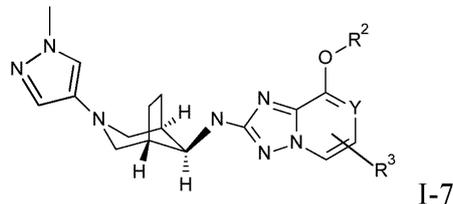
1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-アミン、又は
 5-メチル-N-[8-エンド-3-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-(2, 2, 3, 3-ペンタフルオロプロポキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-アミン

である請求項12記載の式I-6で示される化合物。

【請求項14】

式I-7

【化14】

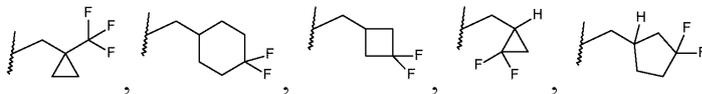


10

(式中、

R²は、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、以下

【化15】



20

であるか、又はハロゲンによって置換されている低級アルケニルであり；

R³は、水素、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、低級アルキル、ハロゲン、C₃-₆-シクロアルキル、又はヒドロキシによって置換されている低級アルキルであり；

Yは、CH又はNである)

で示される請求項1記載の化合物、或いはその薬学的に活性な酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応する鏡像異性体及び/若しくは光学異性体及び/若しくはその立体異性体。

30

【請求項15】

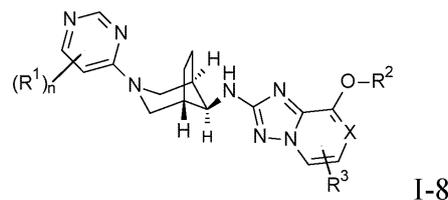
N-[(8-エンド)-3-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-アミン

である請求項14記載の式I-7で示される化合物。

【請求項16】

式I-8

【化16】



40

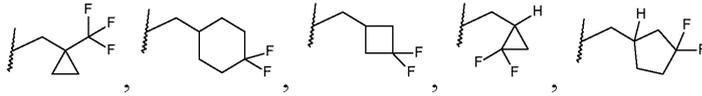
(式中、

R¹は、水素、低級アルキル、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、ハロゲン、又は低級アルコキシであり；

R²は、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、以下

50

【化 17】



であるか、又はハロゲンによって置換されている低級アルケニルであり；

R³ は、水素、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、低級アルキル、ハロゲン、C₃ - 6 - シクロアルキル、又はヒドロキシによって置換されている低級アルキルであり；

Y は、CH又はNであり；

n は、1又は2である）

で示される請求項1記載の化合物、或いはその薬学的に活性な酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応する鏡像異性体及び/若しくは光学異性体及び/若しくはその立体異性体。

【請求項17】

N - [(8 エンド) - 3 - (6 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロボキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N - [(8 エンド) - 3 - (6 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N - [(8 エンド) - 3 - (6 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル オキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N [(8 エンド) - 3 - (6 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロボキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N - [(8 エンド) - 3 - (2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロプトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N - [(8 エンド) - 3 - (2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル オキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

8 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロボキシ) - N - [(8 エンド) - 3 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル] - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N - [(8 エンド) - 3 - (5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロボキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N - [(8 エンド) - 3 - (5 - フルオロ - 6 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロボキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N - [(8 エンド) - 3 - (5 - フルオロ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N - [(8 エンド) - 3 - (6 - クロロピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N - [(8 - エンド) - 3 - (6 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5

10

20

30

40

50

ロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン
 5 - シクロプロピル - N - [(1 R , 5 S , 8 s) - 3 - (6 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン、又は

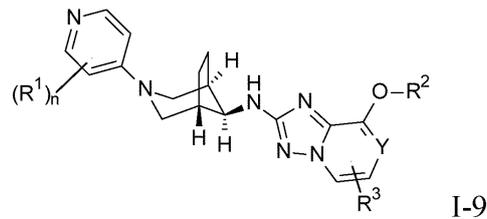
N - [(1 R , 5 S , 8 s) - 3 - (6 - クロロピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 5 - シクロプロピル - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

である請求項 16 記載の式 I - 8 で示される化合物。

【請求項 18】

式 I - 9

【化 18】



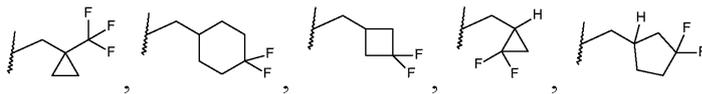
I-9

(式中、

R¹ は、水素、低級アルキル、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、ハロゲン、又は低級アルコキシであり；

R² は、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、以下

【化 19】



であるか、又はハロゲンによって置換されている低級アルケニルであり；

R³ は、水素、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、低級アルキル、ハロゲン、C₃ - 6 - シクロアルキル、又はヒドロキシによって置換されている低級アルキルであり；

Y は、CH 又は N であり；

n は、1 又は 2 である)

で示される請求項 1 記載の化合物、或いはその薬学的に活性な酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応する鏡像異性体及び / 若しくは光学異性体及び / 若しくはその立体異性体。

【請求項 19】

8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - N - [(8 エンド) - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

8 - [1 , 2 , 2 , 2 - テトラフルオロエトキシ] - N - [(8 エンド) - 3 - [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

8 - ((1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) メトキシ) - N - [(8 エンド) - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

8 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロポキシ) - N - [(8 エンド) - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1]

10

20

30

40

50

- オクタン - 8 - イル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン
 N - ((8 エンド) - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 3 -
 アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 8 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロ
 プロパン - 2 - イル) オキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 2
 - アミン
 8 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロポキシ) - N - ((8 エンド) - 3 -
 (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1]
 オクタン - 8 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 2 - アミン
 N - [(8 エンド) - 3 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3
 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1
 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン
 N - [(8 エンド) - 3 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3
 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 ,
 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン
 N - [(8 エンド) - 3 - (5 - フルオロ - 2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 3 - ア
 ザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフ
 ルオロプロポキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン
 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - N - [(8
 - エンド) - 3 - [2 - (トリフルオロメチル) - 4 - ピリジル] - 3 - アザビシクロ
 [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジ
 ン - 2 - アミン
 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキ
 シ) - N - [8 - エンド - 3 - [2 - (トリフルオロメチル) - 4 - ピリジル] - 3 - ア
 ザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 -
 a] ピリジン - 2 - アミン
 N - [(8 - エンド) - 3 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - ピリジル) - 3 - アザ
 ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキ
 シ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン
 - 2 - アミン
 N - [(8 - エンド) - 3 - (2 - クロロ - 4 - ピリジル) - 3 - アザビシクロ [3 .
 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 - (ト
 リフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン
 N - [(8 エンド) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ピリジル) - 3 - アザビシクロ [3 .
 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 - (ト
 リフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン
 N - [(8 エンド) - 3 - (2 - クロロ - 6 - メチル - 4 - ピリジル) - 3 - アザビシ
 クロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ)
 - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2
 - アミン
 N - [(8 - エンド) - 3 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - ピリジル) - 3 - アザ
 ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキ
 シ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン
 - 2 - アミン
 5 - メチル - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - N - [(8 - エンド) - 3
 - [2 - (トリフルオロメチル) - 4 - ピリジル] - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オ
 クタン - 8 - イル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン
 2 - [8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 2 - [[(8 エンド) - 3 - [2
 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オク
 タン - 8 - イル] アミノ] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イ
 ル] プロパン - 2 - オール

10

20

30

40

50

2 - [2 - [[(8 エンド) - 3 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] アミノ] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル] プロパン - 2 - オール

2 - [2 - [[(8 エンド) - 3 - (2 - クロロ - 5 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] アミノ] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル] プロパン - 2 - オール

N - [(8 エンド) - 3 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N - [(8 エンド) - 3 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 - フルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

2 - [2 - [[(1 R , 5 S , 8 s) - 3 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - ピリジル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] アミノ] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル] プロパン - 2 - オール

2 - [2 - [[(1 R , 5 S , 8 s) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ピリジル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] アミノ] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル] プロパン - 2 - オール、又は

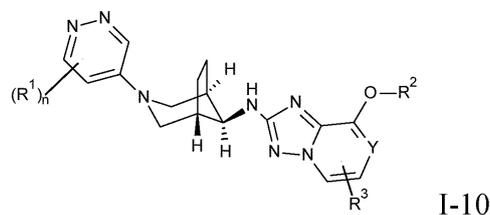
N - [(1 R , 5 S , 8 s) - 3 - (2 - クロロ - 4 - ピリジル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 5 - シクロプロピル - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

である請求項 18 記載の式 I - 9 で示される化合物。

【請求項 20】

式 I - 10

【化 20】

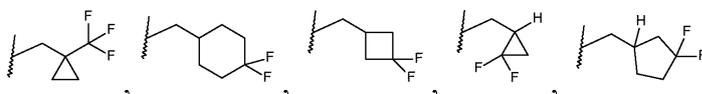


(式中、

R¹ は、水素、低級アルキル、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、ハロゲン、又は低級アルコキシであり；

R² は、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、以下

【化 21】



であるか、又はハロゲンによって置換されている低級アルケニルであり；

R³ は、水素、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、低級アルキル、ハロゲン、C₃ - 6 - シクロアルキル、又はヒドロキシによって置換されている低級アルキルであり；

Y は、CH又はNであり；

n は、1 又は 2 であり；n = 2 の場合には、R¹ は、互いに独立していてもよい）
 で示される請求項 1 記載の化合物、或いはその薬学的に活性な酸付加塩、ラセミ混合物、
 又はその対応する鏡像異性体及び／若しくは光学異性体及び／若しくはその立体異性体。

【請求項 2 1】

N - [(1 R , 5 S , 8 s) - 3 - (6 - クロロピリダジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 5 - シクロプロピル - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

5 - シクロプロピル - N - [(1 R , 5 S , 8 s) - 3 - (6 - メトキシピリダジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N - [(1 R , 5 S , 8 s) - 3 - (6 - クロロピリダジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン、又は

N - [(1 R , 5 S , 8 s) - 3 - (6 - メトキシピリダジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

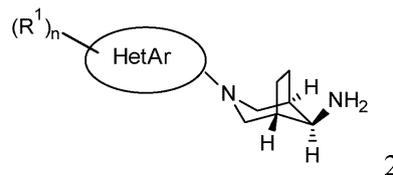
である請求項 2 0 記載の式 I - 1 0 で示される化合物。

【請求項 2 2】

請求項 1 ~ 2 1 のいずれか一項記載の式 I で示される化合物を調製するためのプロセスであって、

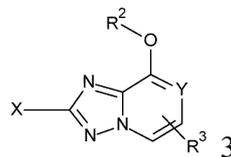
a) 式

【化 2 2】



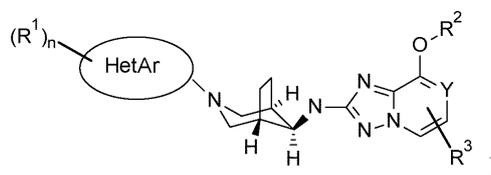
で示される化合物を、式 3

【化 2 3】



で示される化合物と反応させて、式

【化 2 4】



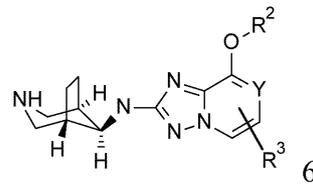
(式中、置換基は、請求項 1 に記載されるとおりの意味を有し、そして、X は、ハロゲンである)

で示される化合物にし、そして、

所望により、得られた化合物を薬学的に許容し得る酸付加塩に変換すること、
又は

b) 式

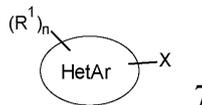
【化 2 5】



10

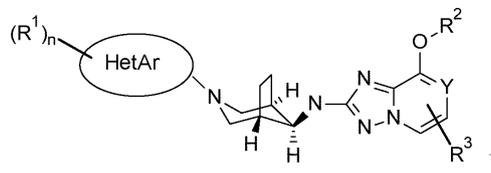
で示される化合物を、式

【化 2 6】



で示される化合物と反応させて、式

【化 2 7】



20

(式中、基は、請求項 1 に記載されるとおりの意味を有する)

で示される化合物にするか、若しくは

所望により、得られた化合物を薬学的に許容し得る酸付加塩に変換すること
を含む、プロセス。

30

【請求項 2 3】

請求項 1 ~ 2 1 のいずれか一項に請求される 1 つ以上の化合物と、薬学的に許容し得る賦形剤とを含む医薬。

【請求項 2 4】

アルツハイマー病、脳アミロイド血管症、オランダ型の遺伝性アミロイド性脳出血 (HCHWA-D)、多発脳梗塞性認知症、拳闘家認知症、又はダウン症候群を処置するための請求項 2 3 記載の医薬。

【請求項 2 5】

アルツハイマー病、脳アミロイド血管症、オランダ型の遺伝性アミロイド性脳出血 (HCHWA-D)、多発脳梗塞性認知症、拳闘家認知症、又はダウン症候群を処置するための医薬を製造するための、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか一項記載の化合物の使用。

40

【請求項 2 6】

治療活性物質として用いるための、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか一項記載の化合物を有効成分として含む医薬組成物。

【請求項 2 7】

アルツハイマー病、脳アミロイド血管症、オランダ型の遺伝性アミロイド性脳出血 (HCHWA-D)、多発脳梗塞性認知症、拳闘家認知症、又はダウン症候群を処置するための請求項 1 ~ 2 1 のいずれか一項記載の化合物を有効成分として含む医薬組成物。

【請求項 2 8】

アルツハイマー病、脳アミロイド血管症、オランダ型の遺伝性アミロイド性脳出血 (H

50

C H W A - D)、多発脳梗塞性認知症、拳闘家認知症、又はダウン症候群を処置するための方法であって、有効量の請求項 1 ~ 2 1 のいずれか一項記載の化合物を含む医薬組成物を投与することを含む方法に用いられる請求項 1 ~ 2 1 のいずれか一項記載の化合物を有効成分として含む医薬組成物。

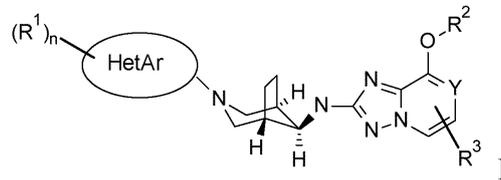
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、式：

【化1】



10

(式中、

H e t A r は、N、S 又は O から選択される 1 個、2 個又は 3 個のヘテロ原子を含有する 5 員又は 6 員のヘタリール基であり；

R¹ は、水素、低級アルキル、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、ハロゲン、又は低級アルコキシであり；

20

R² は、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、ハロゲンによって置換されている低級アルキル若しくはハロゲンから選択される 1 個若しくは 2 個の置換基によって置換されている - C H₂ - C₃ -₆ - シクロアルキルであるか、又はハロゲンによって置換されている低級アルケニルであり；

R³ は、水素、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、低級アルキル、ハロゲン、C₃ -₆ - シクロアルキル、又はヒドロキシによって置換されている低級アルキルであり；

n は、1 又は 2 であり；n = 2 の場合には、R¹ は、互いに独立していてもよく；

Y は、C H 又は N である)

で示される化合物に、或いはその薬学的に活性な酸付加塩に、ラセミ混合物に、又はその対応する鏡像異性体及び / 若しくは光学異性体及び / 若しくはその立体異性体に関する。

30

【0002】

ここに、式 I で示される本化合物は、 β -セクレターゼのモジュレーターであり、それらは、脳における β -アミロイドの沈着に関連する疾患（特に、アルツハイマー病、並びに脳アミロイド血管症、オランダ型の遺伝性アミロイド性脳出血（H C H W A - D）、多発脳梗塞性認知症、拳闘家認知症、及びダウン症候群等のその他の疾患）を処置又は予防するために有用であり得ることが見出されている。

【背景技術】

【0003】

アルツハイマー病（A D）は、晩年における認知症の最も一般的な原因である。病理生理学的には、A D は、細胞外斑におけるアミロイドの沈着、及び脳における細胞内神経原線維変化により特徴付けられる。アミロイド斑は、一連のタンパク質分解的切断工程によって β -アミロイド前駆体タンパク質（A P P）に由来するアミロイドペプチド（A ペプチド）で主に構成される。A P P の幾つかの形態が同定されており、そのうち最も量が多いのは、695、751 及び 770 アミノ酸長のタンパク質である。これらは全て、ディファレンシャルプライシングを通して単一の遺伝子から生じる。A ペプチドは、A P P の同じドメインに由来する。

40

【0004】

A ペプチドは、 β -及び γ -セクレターゼと呼ばれる 2 つのタンパク質分解酵素が逐次作用することを通して A P P から生成される。 β -セクレターゼは、まず、膜貫通ドメ

50

イン (T M) の直ぐ外側の A P P の細胞外ドメインを切断して、 T M 及び細胞質のドメインを含有する A P P の C 末端断片 (C T F) を生成する。 C T F は、 T M 内の幾つかの隣接する位置を切断して A - ペプチド及び細胞質断片を生成する - セクレターゼの基質である。 - セクレターゼによって媒介される様々なタンパク質分解的切断は、異なる鎖長の A ペプチド (例えば、 A 38、 A 40 及び A 42) を生じさせる。後者は、神経毒性凝集体を形成するその強い傾向から、より病原的なアミロイドペプチドであると考えられる。

【 0 0 0 5 】

- セクレターゼは、典型的なアスパルチルプロテアーゼである。 - セクレターゼは、 4 つの必須サブユニット (プレセニリン (P S (P S 1 及び P S 2 を含む))、ニカストリン、 anterior pharynx defective 1 (A P H - 1)、及びプレセニリンエンハンサー 2 (P E N - 2)) からなる高分子量複合体である。解像度 3 . 4 におけるヒト - セクレターゼの原子構造は、既に公開されている (非特許文献 1)。プレセニリンは、触媒部位を有しており、そして、 T M 内のそれらの基質を切断し、かつ、それら自体がポリトピックな膜タンパク質である、非定型アスパルチルプロテアーゼの群を表す。 - セクレターゼのその他の必須成分であるニカストリン、並びに a p h 1 及び p e n - 2 遺伝子の産物は、基質の認識及び動員に関与していると考えられる。

- セクレターゼについての証明されている基質は、 A P P 及び N o t c h 受容体ファミリーのタンパク質であるが、 - セクレターゼは、緩い基質特異性を有し、そして、 A P P 及び N o t c h に無関係の多くの更なる膜タンパク質が、インビトロで - セクレターゼによって切断されると報告されている。

【 0 0 0 6 】

- セクレターゼ活性は、 A ペプチドの生成に絶対的に必要である。これは、遺伝的手段 (即ち、プレセニリン遺伝子の除去) によって及び低分子量阻害性化合物によつての両方で示されている。 A D についてのアミロイドカスケード仮説によれば、 A の生成及び沈着は、該疾患の根本的な原因である。したがって、 - セクレターゼの選択的かつ強力な阻害は、 A D の予防及び処置に有用であり得ると考えられた。

【 0 0 0 7 】

代替的な処置方法は、 - セクレターゼ活性を調節し、その結果、 A 42 生成を選択的に低減することである。これによって、凝集及び斑形成の能力がないか又は低く、そして、神経毒性がないか又は低い、より短い A アイソフォーム (例えば、 A 38、 A 37 又はその他) が増加する。 - セクレターゼ活性の調節に対してこの効果を示す化合物は、ある非ステロイド性抗炎症薬 (N S A I D) 及び関連するアナログを含む (非特許文献 2)。

【 先行技術文献 】

【 非特許文献 】

【 0 0 0 8 】

【 非特許文献 1 】 X. Bai, C. Yan, G. Yang, P. Lu, D. Ma, L. Sun, R. Zhou, S. H. W. Scheres, Y. Shi, Nature 2015, doi:10.1038/nature14892

【 非特許文献 2 】 Weggen et al. Nature, 414 (2001) 212-16

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 9 】

したがって、本発明の化合物は、脳における - アミロイドの沈着に関連する疾患 (特に、アルツハイマー病、並びに脳アミロイド血管症、オランダ型の遺伝性アミロイド性脳出血 (H C H W A - D)、多発脳梗塞性認知症、拳闘家認知症、及びダウン症候群等のその他の疾患) の処置又は予防に有用である。

【 0 0 1 0 】

多数の文献、例えば、以下の刊行物に、 - セクレターゼの調節に関する最近の知見が記載されている：

10

20

30

40

50

Morihara et al, J. Neurochem., 83 (2002) 1009-12
 Jantzen et al, J. Neuroscience, 22 (2002) 226-54
 Takahashi et al, J. Biol.Chem., 278 (2003) 18644-70
 Beher et al, J. Biol.Chem.279 (2004) 43419-26
 Lleo et al, Nature Med.10 (2004) 1065-6
 Kukar et al, Nature Med.11 (2005) 545-50
 Perretto et al, J. Med.Chem.48 (2005) 5705-20
 Clarke et al, J. Biol.Chem.281 (2006) 31279-89
 Stock et al, Bioorg.Med.Chem.Lett.16 (2006) 2219-2223
 Narlawar et al, J. Med.Chem.49 (2006) 7588-91
 Ebke et al, J. Biol.Chem., 286 (2011) 37181-86
 Hall et al, Progress in Med.Chem., 53 (2014) 101-145

10

【課題を解決するための手段】

【0011】

式Iで示される化合物については、以下の定義を使用する：

【0012】

本明細書中で使用する場合、用語「低級アルキル」は、1～7個の炭素原子を含有する飽和の直鎖又は分枝鎖の基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、i-ブチル、2-ブチル、t-ブチル等）を意味する。好ましいアルキル基は、1～4個の炭素原子を有する基である。

20

【0013】

本明細書中で使用する場合、用語「ハロゲンによって置換されている低級アルキル」は、少なくとも1個の水素原子がハロゲンによって置き換えられている、上に定義したとおりのアルキル基（例えば、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 CHF_2CF_3 、 CH_2CHF_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ 、 CH_2CF_3 、 $(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_3\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 CF_2CF_3 等）を意味する。

【0014】

本明細書中で使用する場合、「ハロゲンによって置換されている低級アルケニル」は、少なくとも1個の水素原子がハロゲンによって置き換えられているアルケニル基（例えば、 $\text{CH}=\text{CF}_2$ ）を意味する。

30

【0015】

本明細書中で使用する場合、用語「ヒドロキシによって置換されている低級アルキル」は、少なくとも1個の水素原子がヒドロキシによって置き換えられている、上に定義したとおりのアルキル基（例えば、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ）を意味する。

【0016】

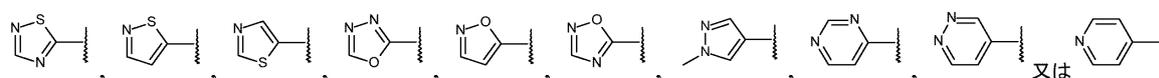
用語「ハロゲン」は、塩素、ヨウ素、フッ素及び臭素を意味する。

【0017】

用語「N、S又はOから選択される1個、2個又は3個のヘテロ原子を含有する5員又は6員のヘタリール基」は、

40

【化2】



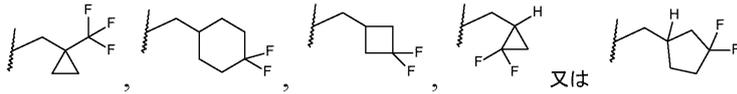
からなる群から選択される；

【0018】

用語「ハロゲンによって置換されている低級アルキル若しくはハロゲンから選択される1個若しくは2個の置換基によって置換されている - CH_2 - C_3 - C_6 -シクロアルキル」は、

50

【化3】



からなる群から選択される；

【0019】

用語「薬学的に許容し得る酸付加塩」は、無機酸及び有機酸（例えば、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、ギ酸、フマル酸、マレイン酸、酢酸、コハク酸、酒石酸、メタン
スルホン酸、p-トルエンスルホン酸等）との塩を包含する。

10

【発明を実施するための形態】

【0020】

本発明の目的は、式Iで示される化合物、アルツハイマー病、脳アミロイド血管症、オランダ型の遺伝性アミロイド性脳出血（HCHWA-D）、多発脳梗塞性認知症、拳闘家認知症、又はダウン症候群を処置するための医薬を調製するためのこのような化合物の使用、それらの製造、及び本発明による式Iで示される化合物に基づく医薬である。

【0021】

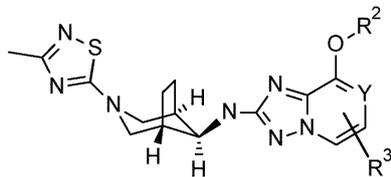
本発明の更なる目的は、式Iで示される化合物についての光学的に純粋な鏡像異性体、ラセミ体、又はジアステレオ混合物の全ての形態である。

【0022】

本発明の一目的は、式I-1

20

【化4】



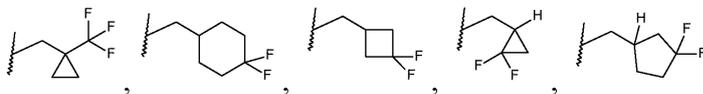
I-1

（式中、

R² は、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、以下

30

【化5】



であるか、又はハロゲンによって置換されている低級アルケニルであり；

R³ は、水素、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、低級アルキル、ハロゲン、C₃-₆-シクロアルキル、又はヒドロキシによって置換されている低級アルキルであり；

40

Yは、CH又はNである）

で示される化合物、或いはその薬学的に活性な酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応する鏡像異性体及び/若しくは光学異性体及び/若しくはその立体異性体、例えば、以下の化合物

N-[(8-エンド)-3-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-(4,4,4-トリフルオロプロトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

N-[(8-エンド)-3-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

50

N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル)
- 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフル
オロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N - [(8 - エンド) 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) -
3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - [(2 R / S) - 1 , 1 ,
1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] オキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a
] ピリジン - 2 - アミン

N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル)
- 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - [(2 R 又は 2 S) - 1
 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] オキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 ,
5 - a] ピリジン - 2 - アミン

10

N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) -
3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - [(2 S 又は 2 R) - 1 ,
1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] オキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5
 - a] ピリジン - 2 - アミン

N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) -
3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - [[1 - (トリフルオロメ
チル) シクロプロピル] メトキシ] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン
 - 2 - アミン

8 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メトキシ] - N [(8 - エンド) - 3 -
(3 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 .
1] オクタン - 8 - イル] - 8 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メトキシ] -
[1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

20

8 - [(3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) メトキシ] - N - [(8 エンド) - 3 - (3
 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1
] オクタン - 8 - イル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミ
ン

N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) -
3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (1 , 2 , 2 , 2 - テトラ
フルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

30

8 - [2 , 2 - ジフルオロシクロプロピル] メトキシ] - N - [(8 エンド) - 3 - (3
 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1
] オクタン - 8 - イル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミ
ン

8 - ((3 , 3 - ジフルオロシクロペンチル) メトキシ) - N - [(8 エンド) 3 - (3
 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1
] オクタン - 8 - イル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミ
ン

N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル)
- 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (3 , 3 , 3 - トリフル
オロ - 2 , 2 - ジメチルプロポキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジ
ン - 2 - アミン

40

5 - メチル - N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール
 - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 ,
2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 -
アミン

6 - メチル - N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール
 - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 ,
2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 -
アミン、又は

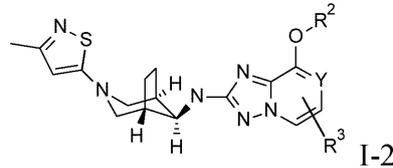
50

6 - クロロ - N - [8 - エンド - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン
である。

【 0 0 2 3 】

本発明の一目的は、式 I - 2 :

【 化 6 】

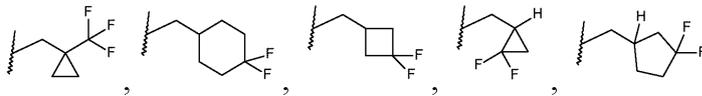


10

(式中、

R² は、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、以下

【 化 7 】



20

であるか、又はハロゲンによって置換されている低級アルケニルであり；

R³ は、水素、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、低級アルキル、ハロゲン、C₃ - 6 - シクロアルキル、又はヒドロキシによって置換されている低級アルキルであり；

Y は、CH又はNである)

で示される化合物、或いはその薬学的に活性な酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応する鏡像異性体及び/若しくは光学異性体及び/若しくはその立体異性体、例えば、以下の化合物

N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 - チアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロポキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

30

N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロポキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N - [(8 エンド) 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル)] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

40

N - ((8 エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 8 - ((2 R 又は 2 S) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル)] - 8 - ((2 S 又は 2 R) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシク

50

ロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (トリフルオロメトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N [(8 エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 - チアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - [[1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] メトキシ] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

8 - [(4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メトキシ] - N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 - チアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

8 - [(3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) メトキシ] - N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 - チアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 - チアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - [1 , 2 , 2 , 2 - テトラフルオロエトキシ] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

8 - [2 , 2 - ジフルオロシクロプロピル] メトキシ] - N [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

8 - [3 , 3 - ジフルオロシクロペンチル] メトキシ] - N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 - チアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 - チアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロポキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N - [(8 エンド) (3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル)] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル)] - 8 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロポキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 2 - アミン

8 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 2 - アミン

N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロポキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 2 - アミン

8 - ((1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) - N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 2 - アミン

N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - ((1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) メトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 2 - アミン

N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 2 - アミン

N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - ((2 R 又は 2 S) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジ

10

20

30

40

50

ン - 2 - アミン

N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ
口 [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - ((2 S 又は 2 R) - 1 , 1 , 1 - トリフ
ルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジ
ン - 2 - アミン

N - [8 - エンド - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ
口 [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5
- (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - ア
ミン

N - [(8 - エンド - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシク
口 [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - [[1 - (
トリフルオロメチル) シクロプロピル] メトキシ] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5
- a] ピリジン - 2 - アミン、又は

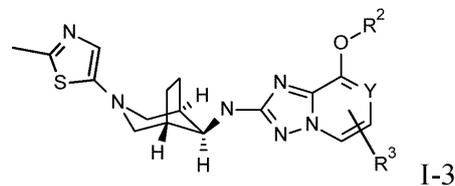
6 - フルオロ - N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル)
- 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフル
オロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

である。

【 0 0 2 4 】

本発明の一目的は、式 I - 3

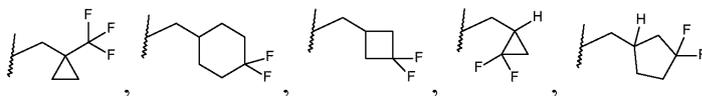
【 化 8 】



(式中、

R² は、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、以下

【 化 9 】



であるか、又はハロゲンによって置換されている低級アルケニルであり；

R³ は、水素、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、低級アルキル、ハロゲ
ン、C₃ - 6 - シクロアルキル、又はヒドロキシによって置換されている低級アルキルで
あり；

Y は、CH 又は N である)

で示される化合物、或いはその薬学的に活性な酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応す
る鏡像異性体及び / 若しくは光学異性体及び / 若しくはその立体異性体、例えば、以下の
化合物

N - [(8 エンド) - 3 - (2 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) - 3 - アザ
ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロプロトキ
シ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N - [(8 エンド) - 3 - (2 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) - 3 - アザ
ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロボ
キシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N - [8 エンド - 3 - (2 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシ
クロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ)
- [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン、又は

10

20

30

40

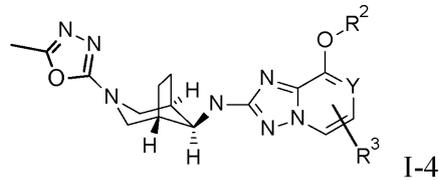
50

N - [(8 エンド - 3 - (2 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - [1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] オキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン
である。

【 0 0 2 5 】

本発明の一目的は、式 I - 4 :

【 化 1 0 】

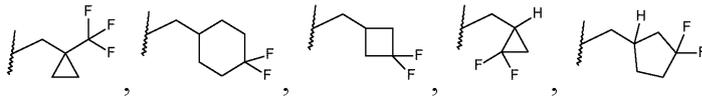


10

(式中、

R² は、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、以下

【 化 1 1 】



20

であるか、又はハロゲンによって置換されている低級アルケニルであり；

R³ は、水素、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、低級アルキル、ハロゲン、C₃ - 6 - シクロアルキル、又はヒドロキシによって置換されている低級アルキルであり；

Y は、CH 又は N である)

で示される化合物、或いはその薬学的に活性な酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応する鏡像異性体及び/若しくは光学異性体及び/若しくはその立体異性体、例えば、以下の化合物

N - [(8 エンド) - 3 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロプロトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

30

N - [8 - エンド - 3 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N - [(8 - エンド) - 3 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N - [(8 - エンド) - 3 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - [(1 R 又は 1 S) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキシ] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン、又は

40

N - [(8 - エンド) - 3 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - [(1 S 又は 1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキシ] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

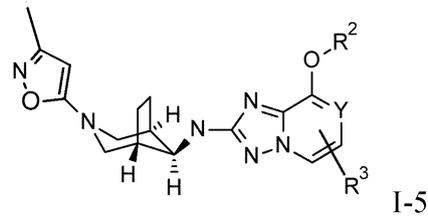
である。

【 0 0 2 6 】

本発明の一目的は、式 I - 5

50

【化 1 2】

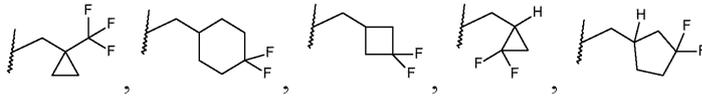


(式中、

R² は、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、以下

10

【化 1 3】



であるか、又はハロゲンによって置換されている低級アルケニルであり；

R³ は、水素、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、低級アルキル、ハロゲン、C₃-₆-シクロアルキル、又はヒドロキシによって置換されている低級アルキルであり；

Y は、CH 又は N である)

20

で示される化合物、或いはその薬学的に活性な酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応する鏡像異性体及び/若しくは光学異性体及び/若しくはその立体異性体、例えば、以下の化合物

N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - [1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] オキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - [(2 R 又は 2 S) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] オキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a]

30

N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - [[1 (トリフルオロメチル) シクロプロピル] メトキシ] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロポキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン、又は

40

N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - [2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキシ] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

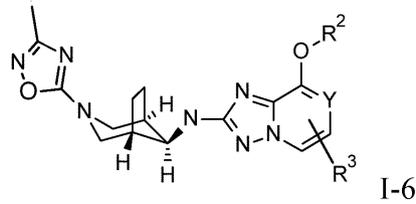
である。

【 0 0 2 7 】

本発明の一目的は、式 I - 6

50

【化14】

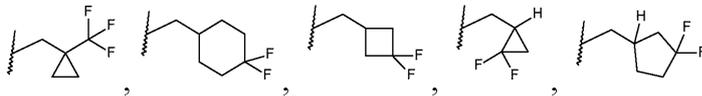


(式中、

R²は、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、以下

10

【化15】



であるか、又はハロゲンによって置換されている低級アルケニルであり；

R³は、水素、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、低級アルキル、ハロゲン、C₃₋₆-シクロアルキル、又はヒドロキシによって置換されている低級アルキルであり；

Yは、CH又はNである)

20

で示される化合物、或いはその薬学的に活性な酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応する鏡像異性体及び/若しくは光学異性体及び/若しくはその立体異性体、例えば、以下の化合物

N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イルオキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロポキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

30

N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - [(Z) - 2 , 3 , 3 , 3 - テトラフルオロプロパ - 1 - エノキシ] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロポキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 2 - アミン

N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

40

N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - [(1 R 又は 1 S) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキシ] - [

50

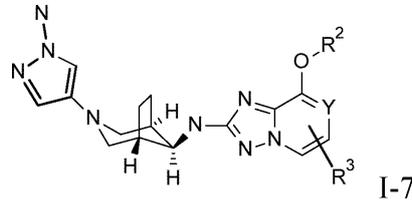
1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-アミン、又は
 5-メチル-N-[8-エンド-3-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-(2, 2, 3, 3-ペンタフルオロプロポキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-アミン

である。

【0028】

本発明の一目的は、式 I - 7

【化16】

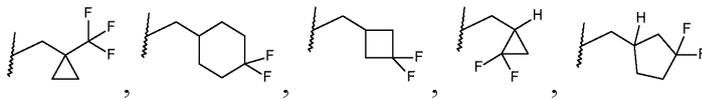


10

(式中、

R²は、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、以下

【化17】



20

であるか、又はハロゲンによって置換されている低級アルケニルであり；

R³は、水素、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、低級アルキル、ハロゲン、C₃-₆-シクロアルキル、又はヒドロキシによって置換されている低級アルキルであり；

Yは、CH又はNである)

で示される化合物、或いはその薬学的に活性な酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応する鏡像異性体及び/若しくは光学異性体及び/若しくはその立体異性体、例えば、以下の化合物

30

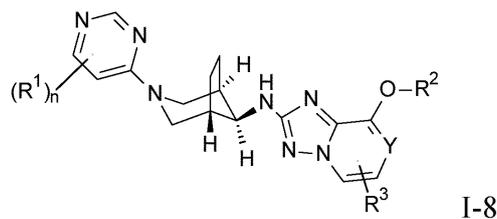
N-[(8-エンド)-3-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-アミン

である。

【0029】

本発明の一目的は、式 I - 8

【化18】



40

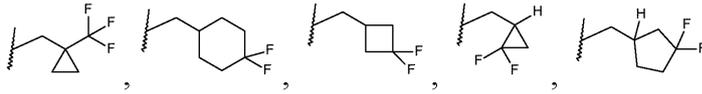
(式中、

R¹は、水素、低級アルキル、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、ハロゲン、又は低級アルコキシであり；

R²は、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、以下

50

【化 19】



であるか、又はハロゲンによって置換されている低級アルケニルであり；

R³ は、水素、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、低級アルキル、ハロゲン、C₃ - 6 - シクロアルキル、又はヒドロキシによって置換されている低級アルキルであり；

Y は、CH又はNであり；

n は、1又は2であり；n = 2の場合には、R¹ は、互いに独立していてもよい）
で示される化合物、或いはその薬学的に活性な酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応する鏡像異性体及び/若しくは光学異性体及び/若しくはその立体異性体、例えば、以下の化合物

N - [(8 エンド) - 3 - (6 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロボキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N - [(8 エンド) - 3 - (6 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N - [(8 エンド) - 3 - (6 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イルオキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N [(8 エンド) - 3 - (6 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロボキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N - [(8 エンド) - 3 - (2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロプロトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N - [(8 エンド) - 3 - (2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イルオキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

8 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロボキシ) - N - [(8 エンド) - 3 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル] - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N - [(8 エンド) - 3 - (5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロボキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N - [(8 エンド) - 3 - (5 - フルオロ - 6 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロボキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N - [(8 エンド) - 3 - (5 - フルオロ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N - [(8 エンド) - 3 - (6 - クロロピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

N - [(8 - エンド) - 3 - (6 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5

10

20

30

40

50

ロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン
 5 - シクロプロピル - N - [(1 R , 5 S , 8 s) - 3 - (6 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン、又は

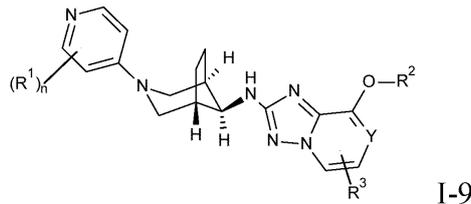
N - [(1 R , 5 S , 8 s) - 3 - (6 - クロロピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 5 - シクロプロピル - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

である。

【 0 0 3 0 】

本発明の一目的は、式 I - 9

【 化 2 0 】



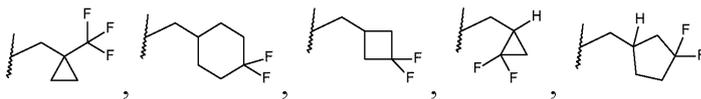
I-9

(式中、

R¹ は、水素、低級アルキル、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、ハロゲン、又は低級アルコキシであり；

R² は、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、以下

【 化 2 1 】



であるか、又はハロゲンによって置換されている低級アルケニルであり；

R³ は、水素、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、低級アルキル、ハロゲン、C₃ - 6 - シクロアルキル、又はヒドロキシによって置換されている低級アルキルであり；

Y は、CH又はNであり；

n は、1又は2であり；n = 2の場合には、R¹ は、互いに独立していてもよい）

で示される化合物、或いはその薬学的に活性な酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応する鏡像異性体及び/若しくは光学異性体及び/若しくはその立体異性体、例えば、以下の化合物

8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - N - [(8 エンド) - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

8 - [1 , 2 , 2 , 2 - テトラフルオロエトキシ] - N - [(8 エンド) - 3 - [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

8 - ((1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) メトキシ) - N - [(8 エンド) - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 3 アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

8 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロポキシ) - N - [(8 エンド) - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1]

10

20

30

40

50

- オクタン - 8 - イル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン
 N - ((8 エンド) - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 3 -
 アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 8 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロ
 プロパン - 2 - イル) オキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 2
 - アミン
 8 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロポキシ) - N - ((8 エンド) - 3 -
 (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1]
 オクタン - 8 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 2 - アミン
 N - [(8 エンド) - 3 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3
 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1
 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン
 N - [(8 エンド) - 3 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3
 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 ,
 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン
 N - [(8 エンド) - 3 - (5 - フルオロ - 2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 3 - ア
 ザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフ
 ルオロプロポキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン
 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - N - [(8
 - エンド) - 3 - [2 - (トリフルオロメチル) - 4 - ピリジル] - 3 - アザビシクロ
 [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジ
 ン - 2 - アミン
 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキ
 シ) - N - [8 - エンド - 3 - [2 - (トリフルオロメチル) - 4 - ピリジル] - 3 - ア
 ザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 -
 a] ピリジン - 2 - アミン
 N - [(8 - エンド) - 3 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - ピリジル) - 3 - アザ
 ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキ
 シ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン
 - 2 - アミン
 N - [(8 - エンド) - 3 - (2 - クロロ - 4 - ピリジル) - 3 - アザビシクロ [3 .
 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 - (ト
 リフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン
 N - [(8 エンド) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ピリジル) - 3 - アザビシクロ [3 .
 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 - (ト
 リフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン
 N - [(8 エンド) - 3 - (2 - クロロ - 6 - メチル - 4 - ピリジル) - 3 - アザビシ
 クロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ)
 - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2
 - アミン
 N - [(8 - エンド) - 3 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - ピリジル) - 3 - アザ
 ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキ
 シ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン
 - 2 - アミン
 5 - メチル - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - N - [(8 - エンド) - 3
 - [2 - (トリフルオロメチル) - 4 - ピリジル] - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オ
 クタン - 8 - イル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン
 2 - [8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 2 - [[(8 エンド) - 3 - [2
 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オク
 タン - 8 - イル] アミノ] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イ
 ル] プロパン - 2 - オール

10

20

30

40

50

2 - [2 - [[(8 エンド) - 3 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] アミノ] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル] プロパン - 2 - オール

2 - [2 - [[(8 エンド) - 3 - (2 - クロロ - 5 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] アミノ] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル] プロパン - 2 - オール

N - [(8 エンド) - 3 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

10

N - [(8 エンド) - 3 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 - フルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

2 - [2 - [[(1 R , 5 S , 8 s) - 3 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - ピリジル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] アミノ] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル] プロパン - 2 - オール

2 - [2 - [[(1 R , 5 S , 8 s) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ピリジル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] アミノ] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル] プロパン - 2 - オール、又は

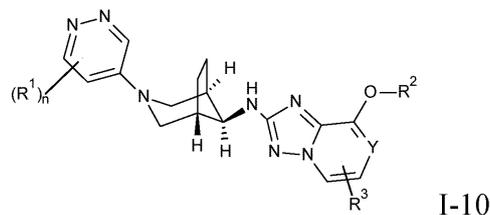
20

N - [(1 R , 5 S , 8 s) - 3 - (2 - クロロ - 4 - ピリジル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 5 - シクロプロピル - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミンである。

【 0 0 3 1 】

本発明の一目的は、式 I - 1 0

【 化 2 2 】



30

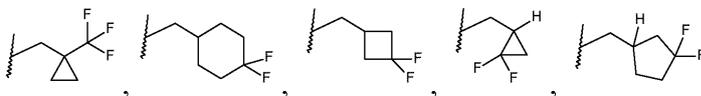
(式中、

R¹ は、水素、低級アルキル、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、ハロゲン、又は低級アルコキシであり；

R² は、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、以下

40

【 化 2 3 】



であるか、又はハロゲンによって置換されている低級アルケニルであり；

R³ は、水素、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、低級アルキル、ハロゲン、C₃ - 6 - シクロアルキル、又はヒドロキシによって置換されている低級アルキルであり；

Y は、C H 又は N であり；

50

n は、1 又は 2 であり； $n = 2$ の場合には、 R^1 は、互いに独立していてもよい）
 で示される化合物、或いはその薬学的に活性な酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応する鏡像異性体及び/若しくは光学異性体及び/若しくはその立体異性体、例えば、以下の化合物

$N - [(1 R , 5 S , 8 s) - 3 - (6 - \text{クロロピリダジン} - 4 - \text{イル}) - 3 - \text{アザピシクロ} [3 . 2 . 1] \text{オクタン} - 8 - \text{イル}] - 5 - \text{シクロプロピル} - 8 - (2 , 2 , 2 - \text{トリフルオロエトキシ}) - [1 , 2 , 4] \text{トリアゾロ} [1 , 5 - a] \text{ピリジン} - 2 - \text{アミン}$

$5 - \text{シクロプロピル} - N - [(1 R , 5 S , 8 s) - 3 - (6 - \text{メトキシピリダジン} - 4 - \text{イル}) - 3 - \text{アザピシクロ} [3 . 2 . 1] \text{オクタン} - 8 - \text{イル}] - 8 - (2 , 2 , 2 - \text{トリフルオロエトキシ}) - [1 , 2 , 4] \text{トリアゾロ} [1 , 5 - a] \text{ピリジン} - 2 - \text{アミン}$

$N - [(1 R , 5 S , 8 s) - 3 - (6 - \text{クロロピリダジン} - 4 - \text{イル}) - 3 - \text{アザピシクロ} [3 . 2 . 1] \text{オクタン} - 8 - \text{イル}] - 8 - (2 , 2 , 2 - \text{トリフルオロエトキシ}) - 5 - (\text{トリフルオロメチル}) - [1 , 2 , 4] \text{トリアゾロ} [1 , 5 - a] \text{ピリジン} - 2 - \text{アミン}$ 、又は

$N - [(1 R , 5 S , 8 s) - 3 - (6 - \text{メトキシピリダジン} - 4 - \text{イル}) - 3 - \text{アザピシクロ} [3 . 2 . 1] \text{オクタン} - 8 - \text{イル}] - 8 - (2 , 2 , 2 - \text{トリフルオロエトキシ}) - 5 - (\text{トリフルオロメチル}) - [1 , 2 , 4] \text{トリアゾロ} [1 , 5 - a] \text{ピリジン} - 2 - \text{アミン}$

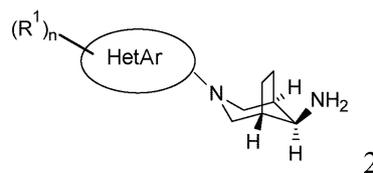
である。

【 0 0 3 2 】

式 I で示される本化合物及びそれらの薬学的に許容し得る塩は、当技術分野において公知の方法、例えば、下記プロセスによって調製することができ、該プロセスは、

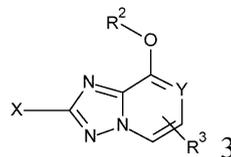
a) 式

【 化 2 4 】



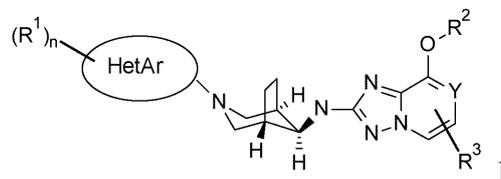
で示される化合物を、式 3

【 化 2 5 】



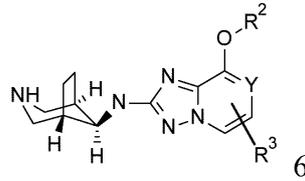
で示される化合物と反応させて、式

【 化 2 6 】



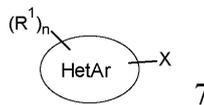
(式中、置換基は、上記されるとおりの意味を有し、そして、 X は、ハロゲンである)
 で示される化合物にし、そして、

所望により、得られた化合物を薬学的に許容し得る酸付加塩に変換すること；
 又は
 b) 式
 【化 2 7】

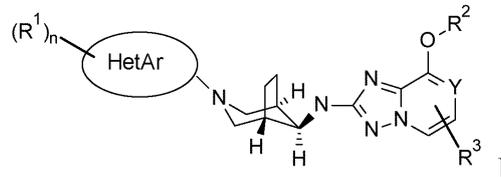


10

で示される化合物を、式
 【化 2 8】



で示される化合物と反応させて、式
 【化 2 9】



20

(式中、基は、上記されるとおりの意味を有する)

で示される化合物にするか、若しくは

所望により、得られた化合物を薬学的に許容し得る酸付加塩に変換すること
 を含む。

【0033】

本発明の式 I で示される化合物の調製は、逐次的又は収束的の合成経路で実施され得る。本発明の化合物の合成を以下のスキームに示す。該反応及び得られる生成物の精製を実施するのに必要な能力は、当業者に知られている。以下のプロセスの記載において使用される置換基及び添え字は、そうではないと指示されない限り、本明細書中において先に与えられた意味を有する。

30

【0034】

より詳細には、式 I で示される化合物は、以下に与えられる方法によって、実施例に与えられる方法によって、又は類似の方法によって製造することができる。個別の反応工程についての適切な反応条件は、当業者に知られている。しかし、反応順序は、スキームに示すものに限定されず、出発物質及びそれらのそれぞれの反応性に依存して、反応工程の順序を自由に変えることができる。出発物質は、市販されているか、又は以下に与えられる方法に類似する方法によって、実施例に記載する方法によって、若しくは当技術分野において公知の方法によって調製することができるかのいずれかである。

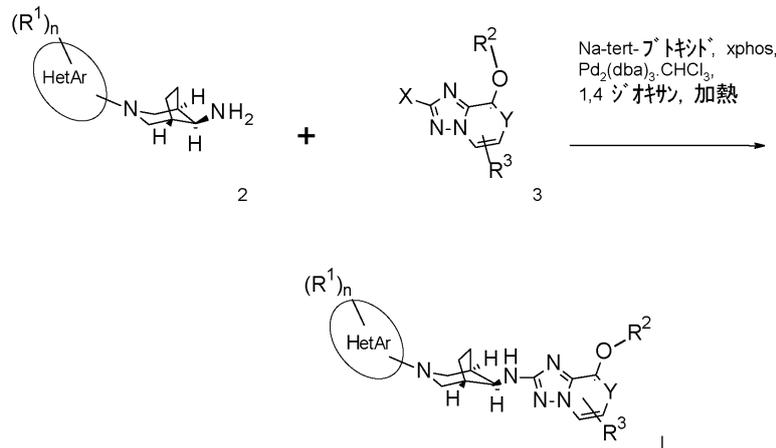
40

【0035】

特に、式 I で示される化合物は、スキーム 1 ~ 8 のいずれかによる標準的な方法に従って調製することができる。

【化30】

スキーム1



10

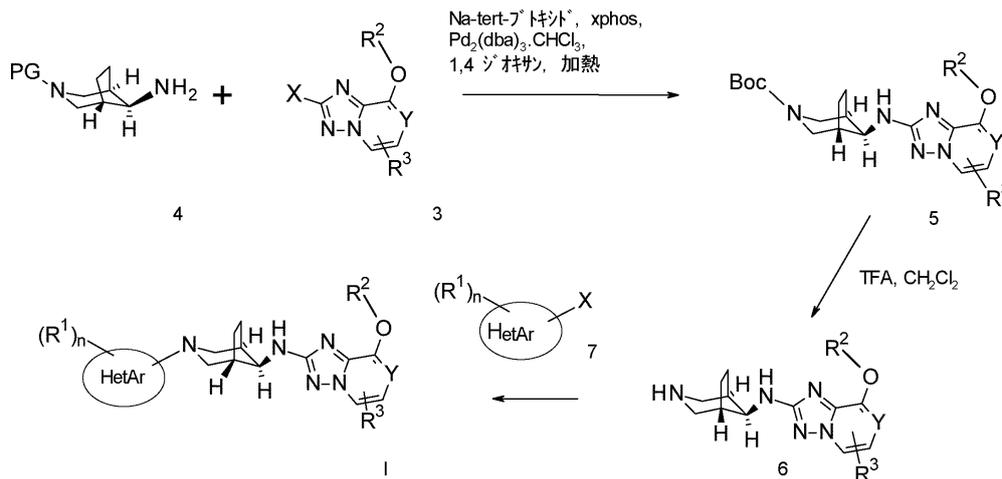
【0036】

スキーム1により、一般式2で示されるアミンと一般式3で示されるハロゲン化物とのカップリングによって、式Iで示される本化合物及びそれらの薬学的に許容し得る塩を調製することができる。この反応は、一般的に知られている手順（例えば、熱条件下又はBuchwaldカップリング（X = ハロゲン）等の触媒条件下（例えば、パラジウム(0)触媒のような）における置換反応）を使用して達成することができる。

20

【化31】

スキーム2



30

【0037】

或いは、ハロ-トリアゾロピリジン3を、ピペリジン窒素に保護基PG（例えば、Boc）を保有する一般式4で示されるアミンと上記されるとおりの条件下で反応させてもよい（スキーム2参照）。例えばトリフルオロ酢酸を用いて脱保護した後、ピペリジン6を式7で示されるヘタリールハロゲン化物とカップリングさせて、式Iで示される化合物を得ることができる。

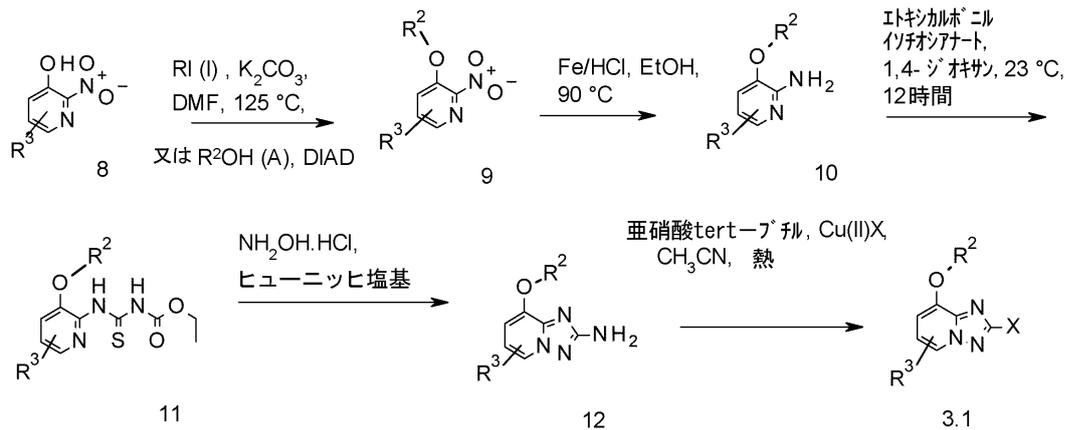
40

【0038】

式Iで示される化合物を調製するための出発物質として使用することができる一般式3で示されるハロ-トリアゾロピリジン中間体は、下記のとおり調製することができる。

【化32】

スキーム3



10

【0039】

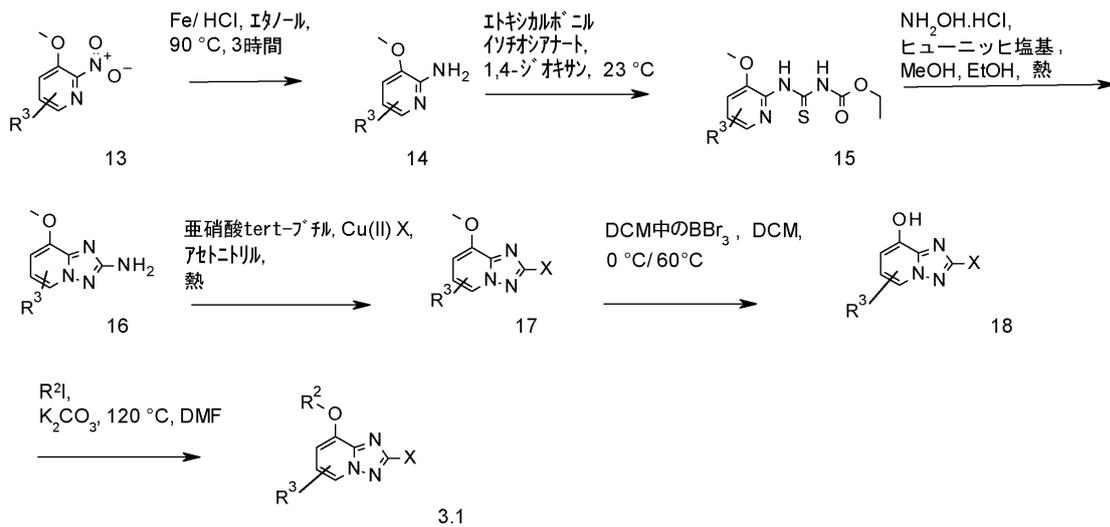
式 3 . 1 で示される化合物は、スキーム 3 に記載のとおり調製することができる。非プロトン性溶媒 (DMF 等) 中、 $\text{S}_{\text{N}}2$ 型反応で、適切に置換された 2 - ニトロピリジン - 3 - オールをアルキルハロゲン化物と反応させる。或いは、このような転換において一般的に使用される溶媒 (テトラヒドロフラン (THF)、トルエン、ジクロロメタン等) 中、トリアルキルホスフィン (トリブチルホスフィン ($(n\text{-Bu})_3\text{P}$) 等) 又はトリアリールホスフィン (トリフェニルホスフィン (Ph_3P) 等)、及びアゾジカルボン酸ジエチル (DEAD)、ジアゾ化合物 (アゾジカルボン酸ジイソプロピル (DIAD) (場合により、ポリマーが結合している)、テトラメチルアゾジカルボキサミド等) を使用する「光延」条件下で、2 - ニトロピリジン - 3 - オールをアルコール A (R^2OH) と反応させてもよい。例えば、Fe 及び HCl を使用するニトロ化合物 9 の Bechamp 反応によって、アミン 10 を得る。また、Pd/C 触媒及び H_2 との水素化反応を通じてニトロ基を還元することも可能である。トリアゾール 12 の形成は、M. Nettkovenら (Synthesis, 2003, 11, 1649-1652) によって報告されている 2 段階手順によって達成した。アミンとエトキシカルボニルイソチオシアナートとの反応によって、カルバマート 11 を得、これを、溶媒 (メタノール等) 中、塩基 (ジイソプロピルエチルアミン等) の存在下、水性ヒドロキシルアミンで処理する際に CO_2 の除去下で環化し、式 12 で示されるアミノトリアゾロピリジンが得られる。Sandmeyer 反応 (即ち、対応するジアゾニウム塩の形成、及びそれに続く、臭化銅 (II) 等のハロゲン化物源の存在下での分解) によって、アミノトリアゾール 12 をハロトリアゾール 3.1 に変換することができる。

20

30

【化33】

スキーム4



10

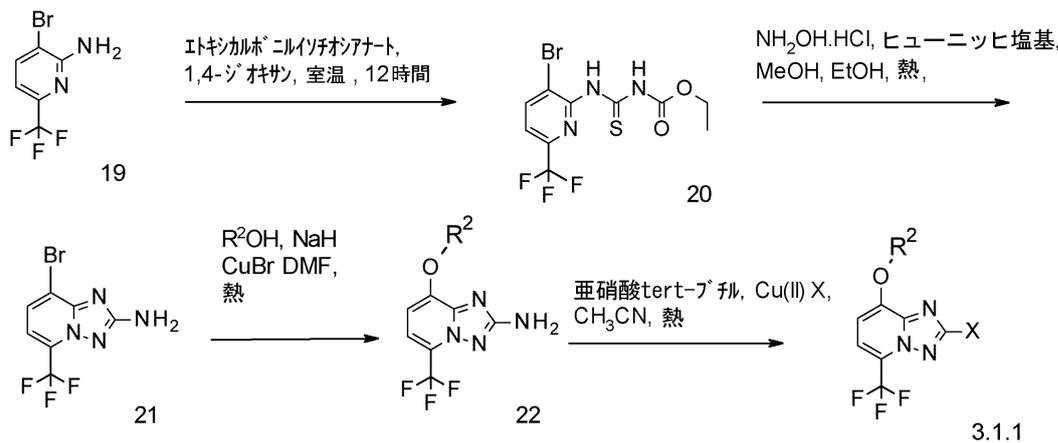
【0040】

反応工程の順序は、自由に変更してもよく（スキーム4）、保護された2-ニトロピリジンアルコールアナログ（例えば、メチルエーテルとして保護）で出発し、続いて、スキーム3の記載と同様に転換してハロアナログ17を得てもよい。適切な溶媒（ジクロロメタン等）中、酸（例えば、 BBr_3 等）を用いてメチル保護基を除去して、アルコール18を得、これを、スキーム3の最初の工程で既に記載したとおり「アルキル化」又は「光延」反応によって式3で示されるアルコキシ誘導体に変換することができる。

20

【化34】

スキーム5



30

【0041】

一般式3.1.1で示される置換ハロアルコキシトリアゾロピリジンは、パラ位に電子求引基（ CF_3 等）を保有している置換プロモアミノピリジン19から出発し、続いて、スキーム3の記載と同様の合成工程で、スキーム5に記載のとおり調製することができる。重要な中間体である式21で示される8-プロモ-5-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミンを、様々なアルコール R^2OH とUllmannカップリングさせて、式22で示されるアルコキシ誘導体を得る。Sandmeyer反応によって、置換ハロトリアゾール3.1.1を得る。

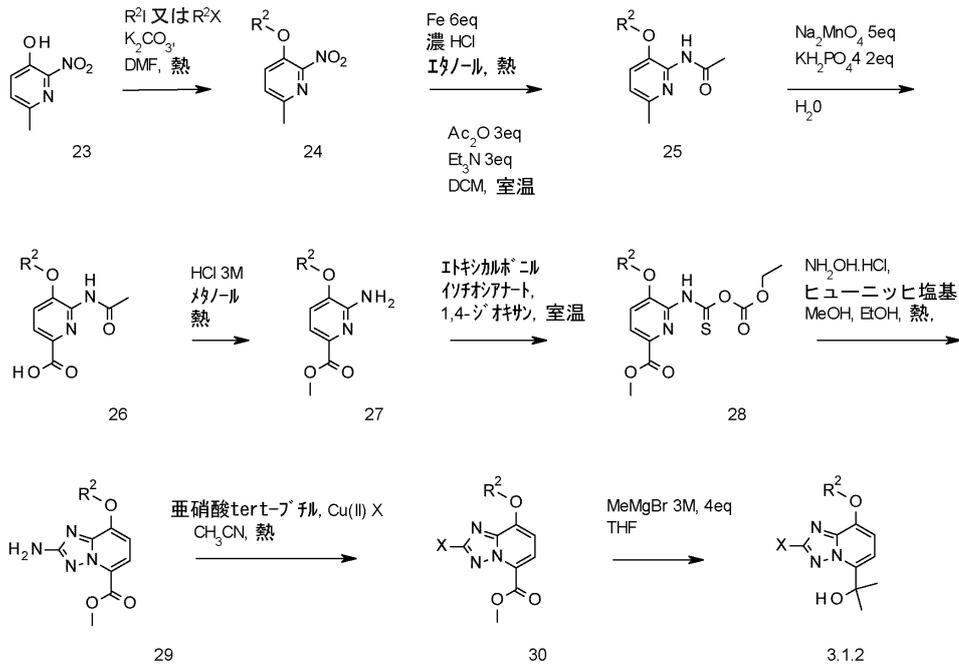
40

【0042】

一般式3.1.2で示されるイソプロアノリル中間体の合成をスキーム6に概説する。

【化35】

スキーム6



10

20

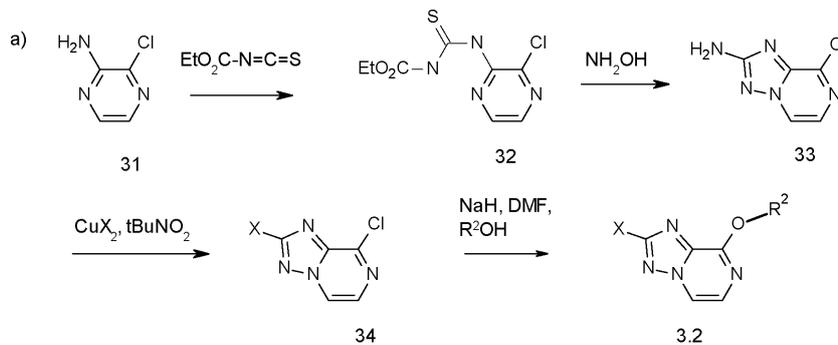
【0043】

6 - メチル - 2 - ニトロ - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン をアルキル化してアナログ 24 を得ることを介して、化合物 3 . 1 . 2 を得る。24 のニトロ基を Bechamp 還元し、続いて、アセチル化することによって中間体 25 を得る。メチル基を、Na₂MnO₄ を用いて酸化し、続いて、メタノールを用いてエステル化して、カルボン酸中間体 26 を単離することなくワンポット反応でメチルエステル 27 を得る。スキーム 3 に既に記載したとおりの環化についての同様の合成工程後、式 29 で示されるメトキシカルボニル置換トリアゾロ - ピリジンを得る。Sandmeyer 反応によって置換ハロトリアゾール 30 をもたらし、次いで、Grignard 付加を介して所望の中間体 3 . 1 . 2 に変換する。

30

【化36】

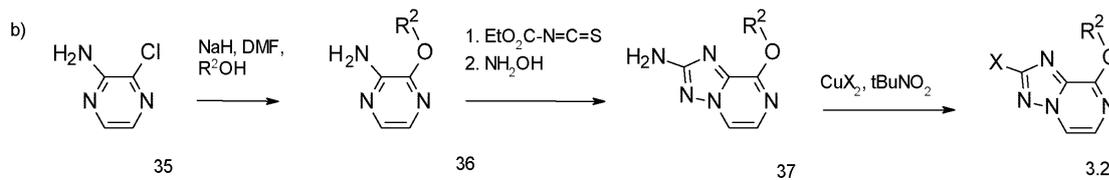
スキーム7a



40

【化37】

スキーム7b



【0044】

一般式 3.2 で示されるハロ - ピラゾロピラジンは、3 - クロロピラジン - 2 - アミン 3.1 から調製することができる (スキーム 7a)。エトキシカルボニルイソチオシアナートとの反応によってチオウレア誘導体 3.2 を得、これは、二酸化炭素の放流下、塩基の存在下、ヒドロキシルアミンで処理した際に環化反応を受けて縮環トリアゾール 3.3 になる (例えば、M. Nettekoven et al., Synthesis 2003, 11, 1649-1652 によって記載されるとおり)。Sandmeyer 条件下でアミンを変換してハロゲン 3.4 を得、次いで、脱プロトン化アルコールを用いて塩化物を置換して、中間体 3.2 を得る。

10

【0045】

或いは、スキーム 7b に概説したとおり反応工程の順序を自由に変更して、式 3.2 で示される同じ中間体化合物を得ることができる。例えば、最初にアルコキシ基を導入して 36 を得、次いで、環化を実施して、3.2 の前駆体として化合物 37 を得る。

20

【0046】

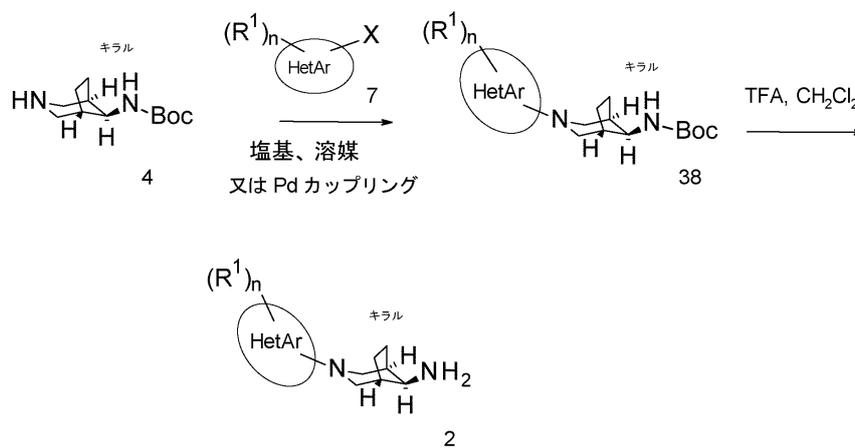
異なるタイプ of 中間体 3 は、スキーム 1 及び 2 に記載したとおり、式 2 又は 4 で示されるアミンとの Pd 触媒カップリング反応 (例えば、Buchwald カップリング反応) を受ける。

【0047】

中間体 2 への様々な合成アクセスをスキーム 8 に記載する。

【化38】

スキーム8



30

40

【0048】

スキーム 8 における式 2 で示される化合物は、メソ [(8 - エンド) - 3 - アザ - ビシクロ [3, 2, 1] オクタ - 8 - イル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル 4 (CAS 847862 - 26 - 4) から出発して合成することができる。化合物 4 は、国際公開第 2012 / 116965 号の 37 ~ 38 ページに記載されているもの等の保護基修飾によって (メソ) - 8 - エンド - 3 - ベンジル - 3 - アザビシクロ [3, 2, 1] オクタン - 8 - アミン (国際公開第 2012 / 116965 号、33 ページ) から得ることができる。塩基 (Et₃N 等) の存在下、溶媒 (エタノール又は NMP 等) 中、熱条件下で、又は触媒条件 (例えば、パラジウム (0) 又は銅 (I) の触媒等) 下で置換反応を使用す

50

ることによって、4と一般式7で示される複素環式ハロゲン化物とのカップリングを達成して、式38で示される化合物を得ることができる。酸（例えば、トリフルオロ酢酸）による脱保護後、式2で示される化合物をスキーム1に記載のとおりカップリング反応に供して、式Iで示される化合物を得ることができる。

【0049】

複素環ハロゲン化物は、市販されているか、文献において公知であるので当技術分野において公知の方法によってそれらを調製することができるか、又は、代替的に、本明細書中に記載のとおり調製することができるかのいずれかである。

【0050】

本明細書中に後述される試験により、該化合物について試験した。

10

【0051】

- セクレターゼアッセイの説明

細胞 - セクレターゼアッセイ

Swedish二重突然変異(K595N/M596L)を有するヒトAPP695を過剰発現しているヒト神経膠腫H4細胞を、10% FCS、0.2mg/l ハイグロマイシンBを含有しているIMDM培地中、96ウェルプレートに30,000細胞/ウェル/100µLで播種し、そして、37、5% CO₂でインキュベートした。

【0052】

播種の3~4時間後、化合物を培地で希釈し、そして、1.5倍濃縮物として50µLを添加し、最終濃度にする。化合物のインキュベーションを24時間実施する。最終用量は、典型的には、1/2対数ステップ(half-log steps)において4µMから0.0013µM至るまでの範囲であり、その結果、8点の用量応答曲線が得られる。

20

【0053】

ビヒクルのみ及び参照化合物を使用する適切な対照を、このアッセイに適用した。Me₂SOの最終濃度は、0.4%であった。

【0054】

37、5% CO₂でインキュベートした後、上清を、AlphaLisアッセイキット(Human Amyloid beta 1-42 Kit:カタログ番号AL203C、Perkin Elmer)の手段によって、分泌されたA₄₂の定量に供した。細胞培養上清20µLをアッセイプレートに移した。次いで、AlphaLisカップリング捕捉抗体及びビオチン化検出抗体の混合物10µLを添加し、そして、アッセイプレートを穏やかに振盪しながら室温で3時間インキュベートした。ドナービーズ20µLを更に添加した後、アッセイプレートを、室温で30分間インキュベートし、直接光に曝露することなく一定振盪した。次いで、内臓プログラム(680nmで励起、そして、570nmで発光)を使用して、Paradigm AlphaLis Readerでアッセイプレートを読み取った。

30

【0055】

次いで、測定されたシグナルを使用して、XLFIT 5.3ソフトウェア(IDBS)を使用して非線形回帰フィッティング分析によって、A₄₂分泌の阻害についてのIC₅₀値を計算した。

40

【0056】

以下のリストに、A₄₂分泌の阻害に対する全ての化合物のデータ(nM)を記載する：

【表 1】

実施例番号	EC ₅₀ Aβ 42 (nM)	実施例番号	EC ₅₀ Aβ 42 (nM)
1	14	63	37
2	16	64	21
3	23	65	16
4	27	66	49
5	27	67	21
6	16	68	43
7	24	69	14
8	13	70	12
9	26	71	1
10	18	72	2
11	37	73	46
12	28	74	25
13	21	75	26
14	13	76	16
15	9	77	20
16	4	78	21
17	7	79	19
18	7	80	36
19	5	81	43
20	20	82	36
21	2	83	20
22	8	84	39
23	11	85	19
24	7	86	28
25	22	87	17
26	11	88	17
27	9	89	5
28	34	90	9
29	16	91	22.5
30	34	92	24
31	5	93	13
32	39	94	34
33	8	95	33.6
34	15	96	10.5
35	6	97	19.7

10

20

30

40

36	6	98	24
37	23	99	44
38	21	100	22
39	32	101	49
40	21	102	5
41	45	103	41
42	28	104	28
43	27	105	47
44	37	106	16.9
45	4	107	31
46	36	108	15.6
47	30	109	5
48	40	110	27
49	28	111	24
50	21	112	
51	59	113	26
52	30	114	8
53	40	115	16
54	14	116	12
55	37	117	12
56	45	118	15
57	47	119	14
58	24	120	16
59	8.9	121	16
60	38	122	19
61	15.8	123	
62	25		

10

20

30

【 0 0 5 7 】

式 I で示される化合物及び式 I で示される化合物の薬学的に許容し得る塩は、医薬として（例えば、医薬製剤の形態で）使用され得る。医薬製剤は、例えば、錠剤、コーティング錠剤、糖衣錠、硬ゼラチンカプセル剤及び軟ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤、又は懸濁剤の形態で、経口投与され得る。しかし、投与はまた、直腸的に（例えば、坐剤の形態で）、非経口的に（例えば、注射液剤の形態で）達成することもできる。投与はまた、局所的に（例えば、経皮投与、又は点眼剤若しくは点耳剤の形態で）達成することができる。

40

【 0 0 5 8 】

式 I で示される化合物は、医薬製剤を製造するために、薬学的に不活性な無機の又は有機の担体と共に加工され得る。乳糖、トウモロコシデンプン又はそれらの誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩等が、例えば、錠剤、コーティング錠剤、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセル剤のためのそのような担体として使用され得る。軟ゼラチンカプセル剤のための好適な担体は、例えば、植物油、ロウ、脂肪、半固体の及び液体のポリオール等である。しかし、軟ゼラチンカプセル剤の場合は、活性物質の性質に応じて、通常、担体を必要としない。液剤及びシロップ剤の製造に好適な担体は、例えば、水、ポリオール、グリセ

50

リン、植物油等である。坐剤に好適な担体は、例えば、天然油又は硬化油、ロウ、脂肪、半液体の又は液体のポリオール等である。

【0059】

医薬製剤は更に、保存料、可溶化剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、甘味料、着色料、香味料、浸透圧を変化させるための塩、緩衝剤、マスク剤又は酸化防止剤を含有することができる。これらはまた、更に他の治療上価値のある物質を含有することができる。

【0060】

式Iで示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩と治療上不活性な担体とを含有する医薬はまた、1種以上の式Iで示される化合物及び/又は薬学的に許容し得る酸付加塩と、所望により、1種以上の他の治療上価値のある物質とを、1種以上の治療上不活性な担体と共に、ガレナス投与形態にすることを含み、それらの製造のためのプロセスと同様に、本発明の目的である。

【0061】

本発明によると、式Iで示される化合物、並びにそれらの薬学的に許容し得る塩は、A42分泌の抑制に基づき、疾患（例えば、アルツハイマー病）の制御又は防止において有用である。

【0062】

投与量は、広い範囲内で変化させることができ、そして、当然ながら、各特定の症例における個々の要求に適合させる必要がある。経口投与の場合には、成人に対する投与量は、約0.01mg～約1000mg/日の一般式Iで示される化合物又は対応する量のその薬学的に許容し得る塩に変化させることができる。1日投与量は、1回用量として又は分割用量において投与されてもよく、加えて、その必要性が示される場合には、上限を超えることもできる。

【実施例】

【0063】

錠剤の処方（湿式造粒）

アイテム	成分	mg / 錠剤			
		5	25	100	500
1.	式Iで示される化合物	5	25	100	500
2.	乳糖無水物DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	微結晶性セルロース	30	30	30	150
5.	ステアリン酸マグネシウム	1	1	1	1
	合計	167	167	167	831

製造手順

1. アイテム1、2、3及び4を混合して、精製水と共に造粒する。
2. 顆粒を50 で乾燥する。
3. 顆粒を適切な粉碎装置に通す。
4. アイテム5を加えて、3分間混合する；好適なプレス機で圧縮する。

【0064】

カプセル剤の処方

アイテム	成分	mg / カプセル剤			
		5	25	100	500
1.	式Iで示される化合物	5	25	100	500
2.	乳糖水和物	159	123	148	- - -
3.	トウモロコシデンプン	25	35	40	70
4.	タルク	10	15	10	25
5.	ステアリン酸マグネシウム	1	2	2	5
	合計	200	200	300	600

製造手順

10

20

30

40

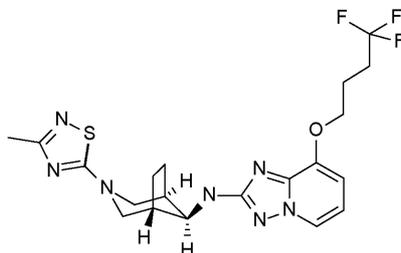
50

1. アイテム 1、2 及び 3 を好適なミキサーで 30 分間混合する。
2. アイテム 4 及び 5 を加えて、3 分間混合する。
3. 好適なカプセルに充填する。

【0065】

実施例 1

N - (8 エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 8 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロブトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン
【化 39】

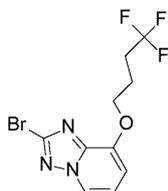


10

【0066】

中間体 3

2 - ブロモ - 8 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロブトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン
【化 40】

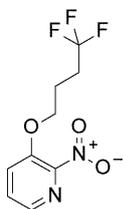


20

【0067】

工程 1

2 - ニトロ - 3 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロブトキシ) ピリジン
【化 41】



30

0 で、トリフェニルホスフィン (8 . 42 g、32 . 1 mmol) の THF (100 ml) 中溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (6 . 5 g、6 . 25 ml、32 . 1 mmol) を滴下して加えた。30 分後、2 - ニトロピリジン - 3 - オール (3 g、21 . 4 mmol) 及び 4 , 4 , 4 - トリフルオロブタン - 1 - オール (4 . 11 g、32 . 1 mmol) の THF (15 ml) 中溶液を滴下して加えた。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒をエバポレートした。残留物を少量の AcOEt 中に溶解し、沈殿が開始するまでヘプタンを加えた。12 時間後、沈殿物を濾別し、溶媒をエバポレートした。残留物を、ヘキサン中 0% ~ 100% EtOAc の勾配を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製した。

40

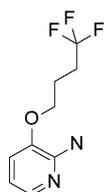
標題化合物 (5 . 29 g、99%) を、淡黄色の液体として得た。MS ES+ (m/z) : 251 . 1 (100%) [(M + H) +]

【0068】

50

工程 23 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロプロトキシ) ピリジン - 2 - アミン

【化 4 2】



2 - ニトロ - 3 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロプロトキシ) ピリジン (実施例 A - 1 a 、 2 . 5 g 、 9 . 9 9 mmol) のエタノール (1 5 0 ml) 及び塩酸 (5 5 . 4 g 、 4 6 . 2 ml 、 3 8 0 mmol) 中溶液に、鉄 (3 . 3 5 g 、 6 0 . 0 mmol) を加えた。反応混合物を 2 時間、9 0 まで加熱した。粗反応混合物を濾過し、溶媒を減圧下で除去した。飽和 Na H C O ₃ 溶液を加えた。水相を分離し、A c O E t (1 0 0 ml) で 4 回で抽出した。合わせた有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥し、溶媒を減圧下で除去した。粗物質を、ヘプタン中 0 % ~ 7 0 % E t O A c の勾配を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製した。標題化合物 (2 . 0 5 g 、 9 3 %) を、淡黄色の固体として得た。M S E S + (m / z) : 2 2 1 . 1 [(M + H) ⁺]

【 0 0 6 9 】

工程 3N - [[3 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロプロトキシ) ピリジン - 2 - イル] カルバモチオイル] カルバミン酸エチル

【化 4 3】



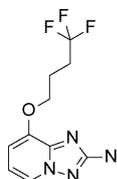
3 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロプロトキシ) ピリジン - 2 - アミン (実施例 A - 1 b 、 3 . 7 g 、 1 6 . 8 mmol) のジオキサン (9 0 ml) 中溶液に、エトキシカルボニルイソチオシアナート (2 . 2 g 、 1 . 9 8 ml 、 1 6 . 8 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質を精製することなく次の工程で用いた。

標題化合物 (5 . 7 g 、 9 7 %) を、黄色の固体として得た。M S E S + (m / z) : 3 5 2 . 1 [(M + H) ⁺]

【 0 0 7 0 】

工程 48 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロプロトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 4 4】



ヒドロキシルアミン塩酸塩 (5 . 6 9 g 、 8 1 . 8 mmol) とヒューニツヒ塩基 (6 . 3 5 g 、 8 . 5 7 ml 、 4 9 . 1 mmol) との M e O H (2 0 ml) 及びエタノール (2 0 . 0 ml)

10

20

30

40

50

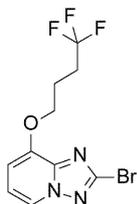
) 中懸濁液に、N - [[3 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロプロキシ) ピリジン - 2 - イル] カルバモチオイル] カルバミン酸エチル (5 . 7 5 g 、 1 6 . 4 mmol) を加えた。反応混合物を 3 時間、6 0 °C まで加熱した。飽和 Na H C O ₃ 水溶液を加え、水相を分離し、C H ₂ C l ₂ で抽出した。合わせた有機層を Na ₂ S O ₄ で乾燥し、溶媒を減圧下で除去した。標題化合物 (4 . 2 3 g 、 9 9 %) を、白色の固体として得た。MS E S + (m / z) : 2 6 1 . 1 [(M + H) ⁺]

【 0 0 7 1 】

工程 5

2 - プロモ - 8 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロプロキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン

【化 4 5】



亜硝酸 tert - ブチル (1 . 7 8 g 、 2 . 0 6 ml 、 1 7 . 3 mmol) 及び臭化銅 (I I) (3 . 8 6 g 、 1 7 . 3 mmol) のアセトニトリル (1 1 0 ml) 中溶液を 6 0 °C まで加熱し、8 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロプロキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (3 g 、 1 1 . 5 mmol) を数回に分けて 1 5 分かけて加えた。反応混合物を 6 0 °C で 3 0 分間攪拌した。H C l 水溶液 (1 M 、 4 0 ml) を加え、水相を分離し、そして、A c O E t で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na ₂ S O ₄ で乾燥し、そして、溶媒を減圧下で除去した。粗物質を、溶離剤として C H ₂ C l ₂ を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製した。

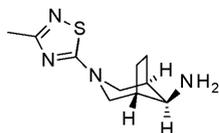
標題化合物 (3 . 0 g 、 8 0 %) を、白色の固体として得た。MS E S + (m / z) : 3 2 4 . 0 / 3 2 6 . 0 [(M + H) ⁺]

【 0 0 7 2 】

中間体 2

(8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - アミン

【化 4 6】

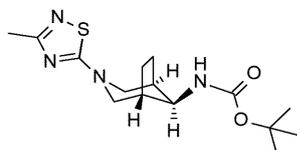


【 0 0 7 3 】

工程 1

N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] カルバミン酸 tert - ブチル

【化 4 7】



N - [(8 - エンド) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] カルバミン酸 tert - ブチル (7 5 0 mg 、 3 . 3 1 mmol) (国際公開第 2 0 1 2 / 1 1 6 9 6 5 号

10

20

30

40

50

に記載のとおり)のエタノール(10 ml)中溶液に、トリエチルアミン(503 mg、693 μ l、4.97 mmol)を、続いて、5-クロロ-3-メチル-1,2,4-チアジアゾール(535 mg、395 μ l、3.98 mmol)を加えた。反応混合物を80 で一晩撹拌した。粗反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、溶離剤として0%~100% EtOAcの勾配を用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製した。

標題化合物(991 mg、収率92.2%)を固体として得た MS ES+(m/z): 325.2 (100%) [(M+H)⁺]

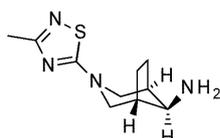
【0074】

工程2

(8-エンド)-3-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン

10

【化48】



(8-エンド)-3-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イルカルバミン酸tert-ブチル(990 mg、3.05 mmol)のジクロロメタン(30 ml)中の淡黄色の溶液に、TFA(3.48 g、2.35 ml、30.5 mmol)を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。飽和NaHCO₃水溶液を加え、水相をDCMで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濃縮して、標題化合物(644 mg、2.87 mmol、収率94.1%)を白色の固体として得た。MS ES+(m/z): 325.1 [(M+H)⁺]

20

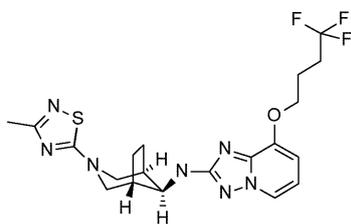
【0075】

最終カップリング工程3

N-[(8-エンド)-3-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-(4,4,4-トリフルオロプロポキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

30

【化49】



2-ブロモ-8-(4,4,4-トリフルオロプロポキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(43.3 mg、134 μ mol)の乾燥1,4-ジオキサン(2 mL)中溶液に、(8-エンド)-3-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン(30 mg、134 μ mol)、ナトリウムフェノキシド(24.8 mg、214 μ mol)及びキサントホス(12.4 mg、21.4 μ mol)を加えた。混合物をアルゴンで5分間パージし、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)クロロホルム付加物(Pd₂(dba)₃·CHCl₃、11.1 mg、10.7 μ mol)を加えた。反応混合物をアルゴンで再び5分間パージし、密閉し、そして、マイクロ波中で0.5時間、130 まで加熱した。混合物をEtOAc(10 mL)で希釈し、水(5 mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム無水物で乾燥し、濾過し、そして、溶媒を減圧下でエバポレートした。得られた粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、20 g、ヘプタン中0%~100% EtOAc)で精製して、標題化合物(39 mg、62%)を白色の固体として得た。MS ES+(m

40

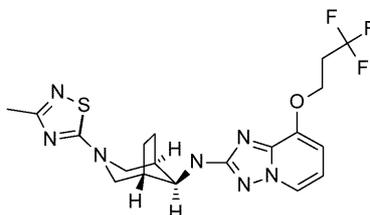
50

m/z) : 468.2 [(M+H)⁺]

【0076】

実施例 2

N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザピシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル] - 8 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロポキシ) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン
【化50】



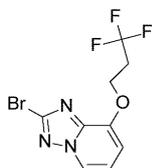
10

【0077】

中間体 3

2 - ブロモ - 8 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロポキシ) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン

【化51】



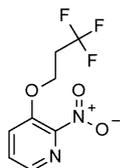
20

【0078】

工程 1

2 - ニトロ - 3 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロポキシ)ピリジン

【化52】



30

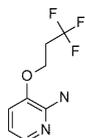
実施例 1、中間体 3、工程 1 と同様にして、トリフェニルホスフィン及びアゾジカルボン酸ジイソプロピルを用いて、2 - ニトロピリジン - 3 - オール (3 g、21.4 mmol) 及び 3, 3, 3 - トリフルオロプロパン - 1 - オール (3.66 g、32.1 mmol) から調製した。標題化合物 (3.57 g、71%) を無色の液体として得た。MS ES + (m/z) : 237.1 [(M+H)⁺]

【0079】

工程 2

3 - (4, 4, 4 - トリフルオロプロトキシ)ピリジン - 2 - アミン

【化53】



40

実施例 1、中間体 3、工程 2 と同様にして、2 - ニトロ - 3 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロポキシ)ピリジン (3.57 g、15.05 mmol) から調製した。標題化合物 (2.73 g、88%) を白色の固体として得た。MS ES + (m/z) : 207.1

50

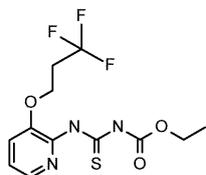
[(M + H) ⁺]

【 0 0 8 0 】

工程 3

N - [[3 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロポキシ) ピリジン - 2 - イル] カルバモチ
オイル] カルバミン酸エチル

【化 5 4】



10

実施例 1、中間体 3、工程 3 と同様にして、3 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロポキシ) ピリジン - 2 - アミン (2 . 6 g、1 2 . 6 mmol) 及びエトキシカルボニルイソチオシアナート (1 . 6 5 g、1 . 4 9 ml、1 2 . 6 mmol) から、標題化合物を調製した。標題化合物 (4 . 2 5 g、1 0 0 %) を淡黄色の固体として得た。MS ES + (m / z) : 3 3 8 . 1 [(M + H) ⁺]

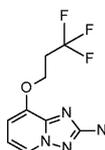
【 0 0 8 1 】

工程 4

8 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロポキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a
] ピリジン - 2 - アミン

20

【化 5 5】



実施例 1、中間体 3、工程 4 と同様にして、ヒドロキシルアミン塩酸塩及びヒューニッヒ塩基を用い、N - [[3 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロポキシ) ピリジン - 2 - イル] カルバモチオイル] カルバミン酸エチル (4 . 2 5 g、1 2 . 6 mmol) から調製した。標題化合物 (2 . 8 3 g、9 3 %) を淡黄色の固体として得た。MS ES + (m / z) : 2 4 7 . 1 [(M + H) ⁺]

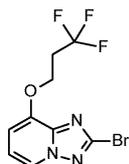
30

【 0 0 8 2 】

工程 5

2 - ブロモ - 8 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロプロポキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a]
ピリジン

【化 5 6】



40

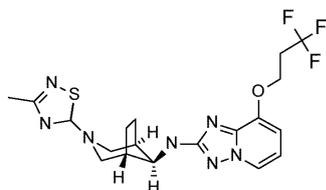
実施例 1、中間体 3、工程 5 と同様にして、8 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロポキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (1 . 8 g、7 . 3 1 mmol)、亜硝酸 tert - ブチル及び臭化銅 (I I) から、標題化合物 (2 . 0 3 g、8 9 . 5 %) を白色の固体として調製した。MS ES + (m / z) : 3 1 0 . 0 / 3 1 3 . 0 [(M + H) ⁺]

【 0 0 8 3 】

50

最終カップリング工程 6

N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 8 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロポキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン
【化 5 7】



10

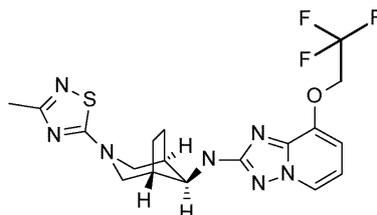
実施例 1 と同様にして、Buchwald カップリングにより、ナトリウムフェノキシド及びキサントホスの存在下、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ を用いて、2-プロモ-8-(4,4,4-トリフルオロプロポキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (41.5 mg、134 μmol) 及び (8-エンド)-3-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン (中間体 2、実施例 1) (30 mg、134 μmol) から、標題化合物 (26 mg、43%) を白色の固体として調製した MS ES+ (m/z): 454.2 [(M+H)⁺]

20

【0084】

実施例 3

N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン
【化 5 8】



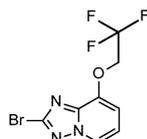
30

【0085】

中間体 3

2 - プロモ - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン

【化 5 9】



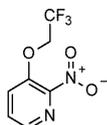
40

【0086】

工程 1

2 - ニトロ - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン

【化 6 0】



50

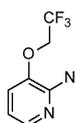
2 - ニトロピリジン - 3 - オール (3 g、21.4 mmol) 及び K_2CO_3 (5.92 g、42.8 mmol) を、DMF (50 ml) 中で合わせ、橙色の懸濁液を 1 時間、90 °C まで加熱した。1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ヨードエタン (13.48 g、6.32 ml、64.2 mmol) を室温で加え、反応混合物を 125 °C まで加熱し、そして、2 日間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を水で希釈し、そして、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を濃塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。残留物を、勾配 (ヘプタン中 0% ~ 100% EtOAc) を用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製して、2 - ニトロ - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン (3.32 g、70%) を淡黄色の液体として得た。MS ES + (m/z) : 223.1 [(M + H) +]

10

【 0087 】

工程 23 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン - 2 - アミン

【 化 6 1 】



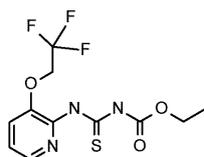
実施例 1、中間体 3、工程 2 と同様にして、2 - ニトロ - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン (2.66 g、12 mmol) から、標題化合物 (1.68 g、73%) をオフホワイトの固体として調製した。MS ES + (m/z) : 193.1 [(M + H) +]

20

【 0088 】

工程 3N - [[3 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン - 2 - イル] カルバモチオイル] カルバミン酸エチル

【 化 6 2 】



30

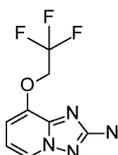
実施例 1、中間体 3、工程 3 と同様にして、(3 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン - 2 - アミン (1.61 g、8.4 mmol) 及びエトキシカルボニルイソチオシアナート (1.1 g、0.940 ml、8.4 mmol) から、固体としての標題化合物 (2.7 g、100%) を淡黄色の固体として調製して、それを精製することなく次の工程で粗生成物として用いた。MS ES + (m/z) : 324.1 [(M + H) +]

【 0089 】

40

工程 48 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【 化 6 3 】



50

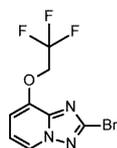
実施例 1、中間体 3、工程 4 と同様にして、ヒドロキシルアミン塩酸塩及びヒューニツヒ塩基を用い、N - [[3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン - 2 - イル] カルバモチオイル] カルバミン酸エチル (2 . 7 g、8 . 3 5 mmol) から、標題化合物 (1 . 6 9 g、8 7 . 5 %) を淡黄色の固体として調製した。MS ES + (m / z) : 2 3 3 . 1 [(M + H) +]

【 0 0 9 0 】

工程 5

プロモ - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン

【化 6 4】



10

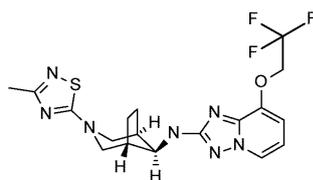
実施例 1、中間体 3 (工程 5) と同様にして、8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (1 . 2 5 g、5 . 2 mmol)、亜硝酸 tert - ブチル及び臭化銅 (I I) から、標題化合物 (1 . 4 6 g、9 3 %) を白色の固体として調製した。MS ES + (m / z) : 2 9 8 [(M + H) +]

【 0 0 9 1 】

カップリング工程 6

N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 6 5】



30

実施例 1 と同様にして、B u c h w a l dカップリングにより、ナトリウムフェノキシド及びキサントホスの存在下、Pd₂ (d b a)₃ . C H C l₃を用いて、プロモ - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (3 9 . 6 mg、1 3 4 μmol) 及び中間体 2 (実施例 1) の (8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - アミン (3 0 mg、1 3 4 μmol) から、標題化合物 (3 9 . 3 mg、6 7 %) を白色の固体として調製した MS ES + (m / z) : 4 4 0 . 2 [(M + H) +]

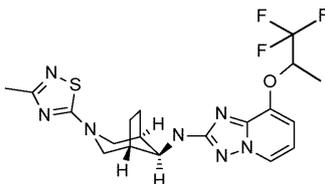
【 0 0 9 2 】

実施例 4

N - [(8 - エンド) 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - [(2 R / S) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] オキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

40

【化66】



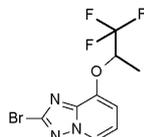
【0093】

中間体3

2 - ブロモ - 8 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イルオキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン

10

【化67】

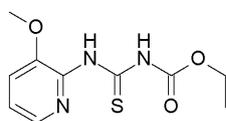


【0094】

工程1

N - [(3 - メトキシピリジン - 2 - イル) カルバモチオイル] カルバミン酸エチル

【化68】



20

3 - メトキシピリジン - 2 - アミン (8 g、64.4 mmol) の 1 , 4 - ジオキサソラン (120 mL) 中の撹拌した溶液に、エトキシカルボニルイソチオシアナート (8.45 g、7.29 ml、64.4 mmol) を加え、反応物を一晩撹拌した。溶媒を減圧下でエバポレートして、標題化合物 (15.82 g、96%) を淡黄色の固体として得た。MS ES + (m / z) : 256.2 (100%) [(M + H) +]

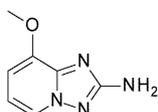
【0095】

30

工程2

8 - メトキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イルアミン

【化69】



ヒドロキシルアミン塩酸塩 (21.5 g、310 mmol) 及びヒューニツヒ塩基 (24 g、32.4 ml、186 mmol) を、MeOH (105 ml) と EtOH (105 ml) の混合物中に溶解し、N - [(3 - メトキシピリジン - 2 - イル) カルバモチオイル] カルバミン酸エチル (15.81 g、61.9 mmol) を加え、混合物を 60 °C で 3 時間撹拌するにまかせた。反応混合物を飽和 NaHCO₃ (600 mL) に注ぎ、ジクロロメタン (5 × 650 mL) で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗物質を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン中 0% ~ 100% EtOAc) で精製して、標題化合物 (9.99 g (98.2%)) を白色の固体として得た。MS ES + (m / z) : 165.1 (100%) [(M + H) +]

40

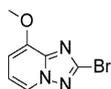
【0096】

工程3

ブロモ - 8 - メトキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン

50

【化70】



臭化銅(II)(14.3g、64mmol)及び亜硝酸tert-ブチル(6.6g、7.63ml、64mmol)をアセトニトリル(280ml)中に溶解し、反応混合物を60℃まで加熱した。8-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン(7g、42.6mmol)を30分間で少量ずつ加え、反応混合物を60℃で2時間撹拌した。反応物を1M HCl(350mL)に注ぎ、ジクロロメタン(3×400mL)で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗物質を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(固体の適用(solid application))(ヘプタン中0%~100% EtOAc)で精製して、標題化合物(6.06g(62%))を白色の固体として得た。MS ES+(m/z): 228.1~230.1(100%)[(M+H)⁺]

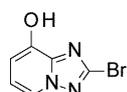
10

【0097】

工程4

2-プロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-オール

【化71】



0℃で、2-プロモ-8-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(5.0g、21.9mmol)のジクロロメタン(100ml)中の淡黄色の溶液に、1M BBr₃(110ml、110mmol)のジクロロメタン中溶液を滴下して加えた。添加後、反応混合物を0℃で2時間、そして、室温で3日間撹拌した。過剰のBBr₃を、滴下漏斗を用いてメタノール(約20ml)を加えることによりクエンチした。反応混合物を塩化アンモニウム(60ml)の溶液に注ぎ、ジクロロメタン(5×200ml)で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して、標題化合物(3.85g、収率81%)をオフホワイトの固体として得た。MS ES+(m/z): 214.0~216.0(100%)[(M+H)⁺]

20

30

【0098】

工程5

2-プロモ-8-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イルオキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン

【化72】



2-プロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-オール(50mg、234μmol)のDMF(1ml)中の無色の溶液に、新たに調製した1,1,2,2,3,3,4,4,4-ノナフルオロブタン-1-スルホン酸1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル(CAS番号118334-94-4)(139mg、350μmol)及びK₂CO₃(64.6mg、467μmol)を加えた。反応混合物を、密閉バイアル中、120℃で一晩撹拌した。反応混合物をH₂O(20mL)に注ぎ、DCM(3×20mL)で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘプタン中0%~80% EtOAc)で精製して、

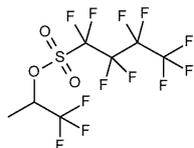
40

50

標題化合物 (38 . 7 mg、 125 μ mol、 収率 53 . 4 %) を白色の固体として得た。MS ES + (m / z) : 310 . 0 [(M + H) +]

【 0099 】

【 化 73 】



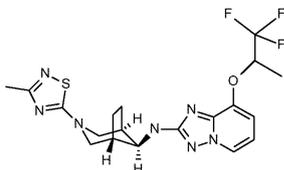
アルキル化工程のための試薬である 1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4, 4 - ノナフルオロブタン - 1 - スルホン酸 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル (又は CAS 番号 118334 - 94 - 4 を有する 1, 1, 1 - トリフルオロイソプロピルノナフラート) を、ジクロロメタン中の 1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4, 4 - ノナフルオロブタン - 1 - スルホニルフルオリド及びトリエチルアミンを用いて、1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - オールから、J. Org. Chem 1989, 54, 1432-1435に記載されるとおりに調製した。

【 0100 】

最終カップリング工程 6

N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - [r a c - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] オキシ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【 化 74 】



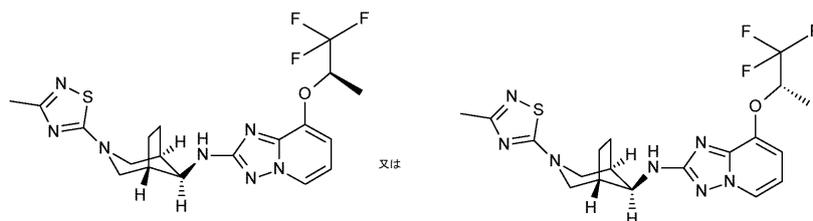
実施例 1 と同様にして、B u c h w a l d カップリングにより、ナトリウムフェノキシドの代わりに塩基としてナトリウム tert - ブトキシド (64 . 3 mg、 669 μ mol)、及びキサントホス (20 . 6 mg、 35 . 7 μ mol) の存在下、Pd₂ (d b a)₃ . C H C l₃ を用いて、2 - ブロモ - 8 - (1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イルオキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン (76 . 0 mg、 245 μ mol) (中間体 3) 及び (8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - アミン (中間体 2、 実施例 1) (50 mg、 223 μ mol) から、標題化合物を調製した。標題化合物 (81 mg、 収率 80 . 1 %) を白色の固体として得た。MS ES + (m / z) : 454 . 2 [(M + H) +]

【 0101 】

実施例 5

N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - [(2 R 又は 2 S) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] オキシ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化75】



N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル)
- 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - [rac - 1 , 1 , 1 - ト
リフルオロプロパン - 2 - イル] オキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリ
ジジン - 2 - アミン (実施例 4) のキラルカラム (c h i r a l p a k A D) を用いた分
離から、標題化合物を得た。MS ES + (m / z) : 454 . 3 (100 %) [(M +
H) +]

10

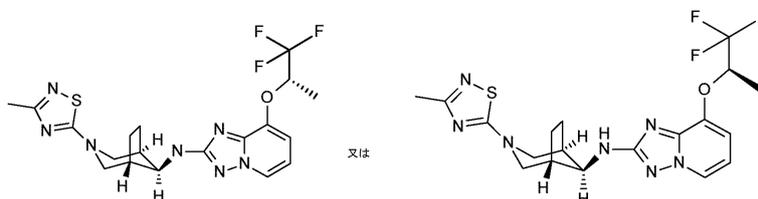
【0102】

実施例6

N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) -
3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - [(2 S 又は 2 R) - 1 ,
1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] オキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5
- a] ピリジン - 2 - アミン

20

【化76】



N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル)
- 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - [rac - 1 , 1 , 1 - ト
リフルオロプロパン - 2 - イル] オキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピ
リジン - 2 - アミン (実施例 4) のキラルカラム (c h i r a l p a k A D) を用いた
分離から、標題化合物を得た。MS ES + (m / z) : 454 . 2 [(M + H) +]

30

【0103】

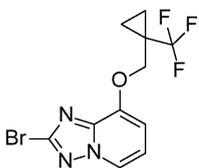
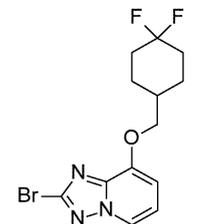
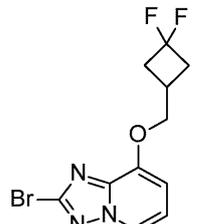
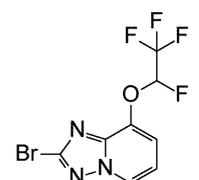
中間体3の調製

中間体3 (実施例 4) の合成について記載した手順により、更なる誘導体を、それぞ
れの 2 - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - オール (実施例 4 、 工程
5) と対応するアルキル化剤から合成している。それらは、表 I の中間体 3 - 1 4 を含む

。

【表 2】

表 I

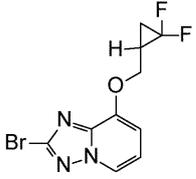
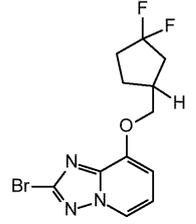
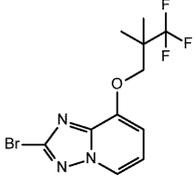
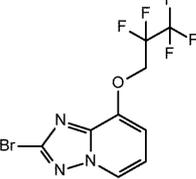
中間体 3	系統名 反応物の収率	出発物質	MW 実測値 (M+H) ⁺
7 	2-ブロモ-8-[[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]メトキシ]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (65.4 mg、収率 83.3%)	2-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-オール (50 mg、234 μmol) 及び 4-メチルベンゼンスルホン酸(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル (CAS 番号 865833-72-3) (82.5 mg、280 μmol)	336.1
8 	2-ブロモ-8-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (99.2 mg、収率 61.3%)	2-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-オール (100 mg、467 μmol) 及び 4-(ブロモメチル)-1,1-ジフルオロシクロヘキサン (CAS 番号 858121-94-5 (119 mg、84.7 μl、561 μmol)	346.1
9 	2-ブロモ-8-[(3,3-ジフルオロシクロブチル)メトキシ]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (120 mg、収率 80.7%)	2-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-オール (100 mg、467 μmol) 及び 3-(ブロモメチル)-1,1-ジフルオロシクロブタン (104 mg、561 μmol)	318.1
10 	2-ブロモ-8-(1,2,2,2-テトラフルオロエトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (51 mg、収率 23.2%)	2-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-オール (150 mg、701 μmol) 及び 1,2,2,2-テトラフルオロエチルヨージド (319 mg、152 μl、1.4 mmol)	314.0

10

20

30

40

<p>11</p> 	<p>2-ブロモ-8-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (134.3 mg、収率 94.5%)</p>	<p>2-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-オール (100 mg、467 μmol) 及び 1-ブロモメチル-2,2-ジフルオロシクロプロパン (120 mg、701 μmol)</p>	<p>304.0- 306.0</p>
<p>12</p> 	<p>2-ブロモ-8-((3,3-ジフルオロシクロペンチル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (145 mg、収率 93.4%)</p>	<p>2-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-オール (100 mg、467 μmol) 及び 4-メチルベンゼンスルホン酸(3,3-ジフルオロシクロペンチル)メチル (米国特許出願公開第 2009/0325942 号明細書、国際公開第 2008/089892 号、55 ページに記載のとおりアルコールから調製した) (163 mg、561 μmol)</p>	<p>332.1</p>
<p>13</p> 	<p>2-ブロモ-8-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロポキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (52.3 mg、収率 66.2%)</p>	<p>2-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-オール (50 mg、234 μmol) 及び 3-ブロモ-1,1,1-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロパン (71.8 mg、350 μmol)</p>	<p>338.1</p>
<p>14</p> 	<p>2-ブロモ-8-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロポキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (399.5 mg、収率 49.4%)</p>	<p>2-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-オール (500 mg、2.34 mmol) 及び 1,1,1,2,2-ペンタフルオロ-3-ヨードプロパン (1.21 g、581 μmol、4.67 mmol)</p>	<p>346.0</p>

10

20

30

40

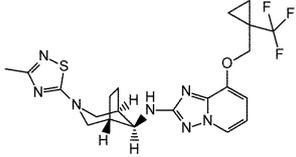
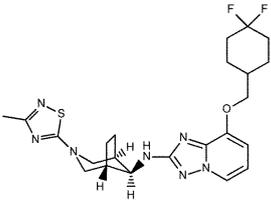
【 0 1 0 4 】

選択された中間体 3 を用いた最終的な実施例の調製

実施例 1 (最終カップリング工程) の合成について記載した手順により、更なる誘導体を、塩基 (例えば、ナトリウムフェノキシド又はナトリウム tert - ブトキシド) 及びキサントホスの存在下、Pd 2 (d b a) 3 . C H C l 3 を用いて、それぞれの中間体 3 及び実施例からの中間体 2 の (8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - アミンから合成している。それらは、下記表に記載された実施例 7 ~ 実施例 1 3 を含む。

【表 3】

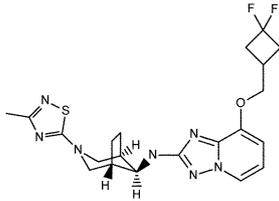
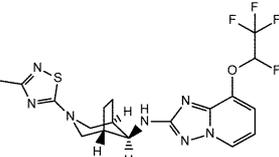
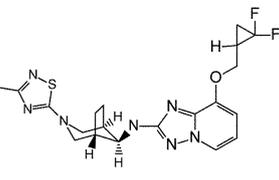
表 2

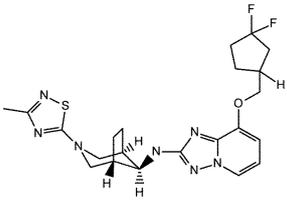
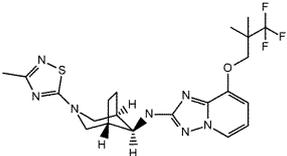
実施例番号	系統名	出発物質	MW 実測値 (M+H) ⁺
<p style="text-align: center;">7</p> 	<p>N-[(8 エンド)-3-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-[[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]メトキシ]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン (23.6 mg、収率 73.6%)</p>	<p>2-ブロモ-8-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (23.6 mg、70.2 μmol) 及び (8 エンド)-3-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン (15 mg、66.9 μmol)</p>	<p>480.4</p>
<p style="text-align: center;">8</p> 	<p>8-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メトキシ]-N-[(8-エンド)-3-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メトキシ]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン</p>	<p>2-ブロモ-8-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (24.3 mg、70.2 μmol) 及び (8-エンド)-3-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン (15 mg、66.9 μmol)</p>	<p>490.4</p>

10

20

30

<p>9</p> 	<p>8-[(3,3-ジフルオロシクロブチル)メトキシ]-N-[(8 エンド)-3-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン (22 mg、収率 71.3%).</p>	<p>2-ブロモ-8-((3,3-ジフルオロシクロブチル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (22.3 mg、70.2 μmol) 及び (8 エンド)-3-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン (15 mg、66.9 μmol)</p>	<p>462.4</p>	<p>10</p>
<p>10</p> 	<p>N-[(8 エンド)-3-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-(1,2,2,2-テトラフルオロエトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン (15.1 mg、収率 49.4%).</p>	<p>2-ブロモ-8-(1,2,2,2-テトラフルオロエトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (31.5 mg、100 μmol) 及び (8 エンド)-3-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン (15 mg、66.9 μmol)</p>	<p>458.3</p>	<p>20</p>
<p>11</p> 	<p>8-[2,2-ジフルオロシクロプロピル]メトキシ)-N-[(8 エンド)-3-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン (22.6 mg、収率 75.5%)</p>	<p>2-ブロモ-8-((2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (24.4 mg、80.2 μmol) 及び 8-エンド)-3-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン (15 mg、66.9 μmol)</p>	<p>448.3</p>	<p>30</p>
				<p>40</p>

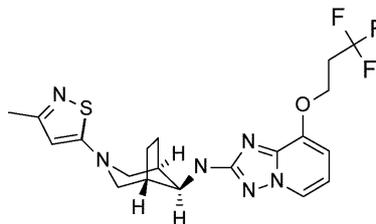
<p style="text-align: center;">12</p> 	<p>8-((3,3-ジフルオロシクロペンチル)メトキシ)-N-[(8-エンド)-3-(3-メチル-1,2,4-チアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン (19.5 mg、収率 61.3%).</p>	<p>2-ブromo-8-((3,3-ジフルオロシクロペンチル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (23.3 mg、70.2 μmol) 及び (8-エンド)-3-(3-メチル-1,2,4-チアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン (15 mg、66.9 μmol)</p>	<p style="text-align: center;">476.4</p>	10
<p style="text-align: center;">13</p> 	<p>N-[(8-エンド)-3-(3-メチル-1,2,4-チアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロポキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン (7 mg、収率 21%).</p>	<p>2-ブromo-8-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロポキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (22.6 mg、66.9 μmol) 及び (8-エンド)-3-(3-メチル-1,2,4-チアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン (15 mg、66.9 μmol)</p>	<p style="text-align: center;">482.2</p>	

【0105】

実施例 14

N-[(8-エンド)-3-(3-メチル-1,2-チアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

【化77】



【0106】

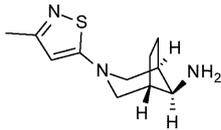
中間体 2

(8-エンド)-3-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン

30

40

【化78】

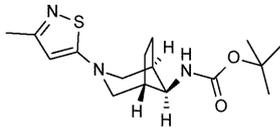


【0107】

工程1

((8 - メソ) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル

【化79】



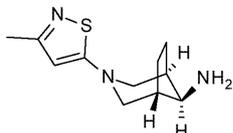
250 mLの丸底フラスコ中で、4-メチル-6-チオキソ-3,6-ジヒドロ-2H-1,3-チアジン-2-オン(CAS 97309-82-5、1.50 g、9.42 mmol)、(8-anti)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イルカルバミン酸 tert-ブチル(CAS 847862-26-4、2.13 g、9.42 mmol)、4-メチルモルホリン(2.86 g、3.11 ml、28.3 mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン(11.5 mg、94.2 μmol)を、ジオキサン(150 ml)と合わせて、淡褐色の溶液を得た。反応混合物を80℃まで加熱し、一晚撹拌した。ジイソプロピルエチルアミン(4.87 g、6.58 ml、37.7 mmol)を加え、混合物を氷浴中で冷却した。ジオキサン(10 ml)中のヨウ素(4.78 g、18.8 mmol)を加え、反応混合物を室温まで温めながら一晚撹拌した。粗反応混合物を減圧下で濃縮し、クロマトグラフィー(シリカゲル-NH₂、40 g、酢酸エチル/ヘプタン=50:50~100:0)で精製して、標題化合物(1.09 g、36%)を淡褐色の固体として得た。MS:m/z=324.2 [M+H]⁺。

【0108】

工程2

(8 エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - アミン

【化80】



250 mLの丸底フラスコ中で、((8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル(2.99 g、9.24 mmol)を、ジクロロメタン(180 ml)と合わせて、褐色の溶液を得た。塩酸(25%、10 ml)を加え、反応混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物を氷浴中で冷却し、水(50 ml)を加え、そして、混合物を水酸化ナトリウム水溶液(4 N)で塩基性化した。ジクロロメタンでの抽出、及びクロマトグラフィー(シリカゲル-NH₂、40 g、酢酸エチル/ヘプタン=50:50~100:0)により、標題化合物(1.64 g、80%)を淡褐色の固体として得た。MS:m/z=224.2 [M+H]⁺。

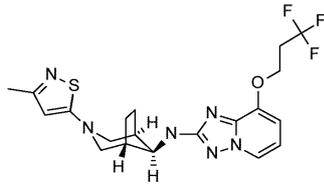
【0109】

最終カップリング工程3

N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 - チアゾール - 5 - イル) - 3 - アザ

ビスクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

【化81】



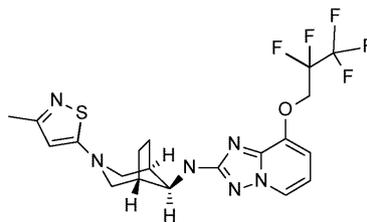
実施例1と同様にして、Buchwaldカップリングにより、ナトリウムフェノキシド及びキサントホスの存在下、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)クロロホルム付加物(即ち、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$)を用いて、2-ブromo-8-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(即ち、実施例2からの中間体3(工程1~5で調製))(21.9mg、70.5 μmol)及び中間体2に記載の(8-エンド)-3-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-3-アザビスクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン(15mg、67.2 μmol)から、標題化合物を調製した。該化合物(6mg、30%)を白色の固体として得た、MS ES+(m/z): 453.3 [(M+H)⁺]

【0110】

実施例15

N-[(8-エンド)-3-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-3-アザビスクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロポキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

【化82】



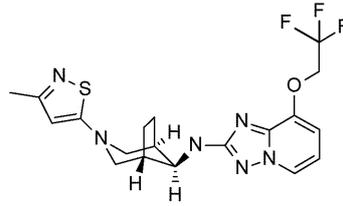
実施例1と同様にして、Buchwaldカップリングにより、ナトリウムフェノキシド及びキサントホスの存在下、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)クロロホルム付加物(即ち、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$)を用いて、2-ブromo-8-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロポキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(65.1mg、188 μmol)(表Iの中間体3-14として記載)及び(8-エンド)-3-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-3-アザビスクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン(42mg、188 μmol)から、標題化合物を調製した。該化合物(50mg、54.4%)をオフホワイトの固体として得た MS ES+(m/z): 489.9 [(M+H)⁺]

【0111】

実施例16

N-[(8-エンド)-3-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-3-アザビスクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

【化 8 3】



実施例 1 と同様にして、B u c h w a l d カップリングにより、ナトリウムフェノキシド
及びキサントホスの存在下、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）クロ
ロホルム付加物（即ち、 $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ ）を用いて、2 - プロモ - 8 -
（2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ） - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリ
ジン（39.8mg、134 μmol ）（実施例 3 からの中間体 3（工程 1 ~ 5））及び中間
体 2（実施例 14 から）の（8 - エンド） - 3 - （3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル
） - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - アミン（30mg、134 μmol ）か
ら、標題化合物を調製した。該化合物（15mg、25.5%）をオフホワイトの固体とし
て得た MS ES + (m/z) : 439.2 [(M+H) +]

10

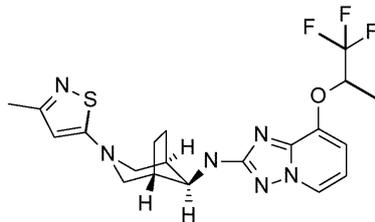
【 0 1 1 2 】

実施例 17

N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシク
ロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル] - 8 - ((1, 1, 1 - トリフルオロプロパン -
2 - イル) オキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

20

【化 8 4】



実施例 1 と同様にして、B u c h w a l d カップリングにより、マイクロ波中、145
で 30 分間、ジオキサン中で、ナトリウム tert - ブトキシド（25.8mg、269 μmol ）
及びキサントホス（8.29mg、14.3 μmol ）の存在下、トリス（ジベンジリデ
ンアセトン）ジパラジウム（0）クロロホルム付加物（7.42mg、7.16 μmol ）を
用いて、2 - プロモ - 8 - ((1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ)
- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン（27.8mg、89.6 μmol ）（
実施例 4 からの中間体 3）及び（8 - エンド） - 3 - （3 - メチルイソチアゾール - 5 -
イル） - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - アミン（20mg、89.6 μmo
l）（即ち、実施例 14 からの中間体 2）から、標題化合物を調製した。該化合物（29
.2mg、収率 72.1%）をオフホワイトの固体として得た MS ES + (m/z) :
453.3 [(M+H) +]

30

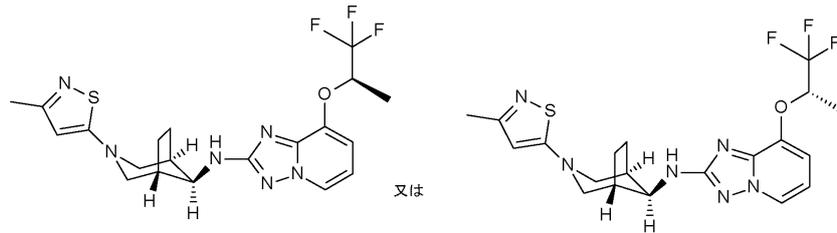
40

【 0 1 1 3 】

実施例 18

N - ((8 エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシク
ロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル) - 8 - ((2 R 又は 2 S) - 1, 1, 1 - トリフ
ルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジ
ン - 2 - アミン

【化85】

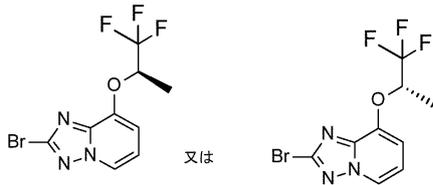


【0114】

中間体3

2 - プロモ - 8 - [(2 R 又は 2 S) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル]
オキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン

【化86】



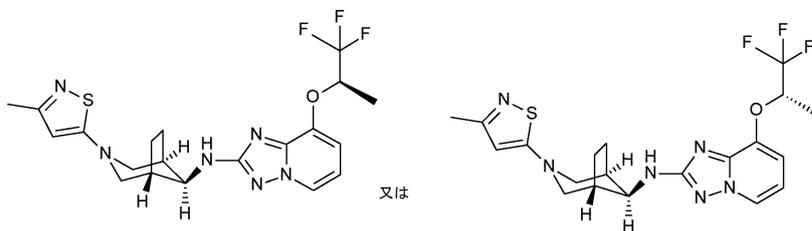
キラルカラム (Chiralcel OD、90%ヘプタン / 10%イソプロパノール、K-2979) を用いて、ラセミの 2 - プロモ - 8 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イルオキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (実施例 4 からの中間体 3) の分離から、標題化合物を得た。

【0115】

カップリング工程

N - ((8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシク
ロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 8 - ((2 R 又は 2 S) - 1 , 1 , 1 - トリフ
ルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジ
ン - 2 - アミン

【化87】



実施例 1 に記載されるように、Buchwaldカップリングにより、対応するキラルの 2 - プロモ - 8 - [(2 R) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] オキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン又は 2 - プロモ - 8 - [(2 S) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] オキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (中間体 3 - 18)、及び (8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - アミンから、標題化合物を調製した。該化合物 (33 . 1 mg、収率 65 . 3 %) を淡黄色の固体として得た MS ES + (m / z) : 453 . 4 (100 %) [(M + H) +]

【0116】

実施例 19

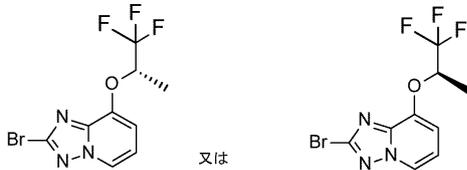
N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシク

ロ[3.2.1]オクタン-8-イル)] - 8 - ((2 S 又は 2 R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

中間体 3

2 - プロモ - 8 - [(2 S 又は 2 R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] オキシ - [1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5 - a] ピリジン

【化 8 8】



10

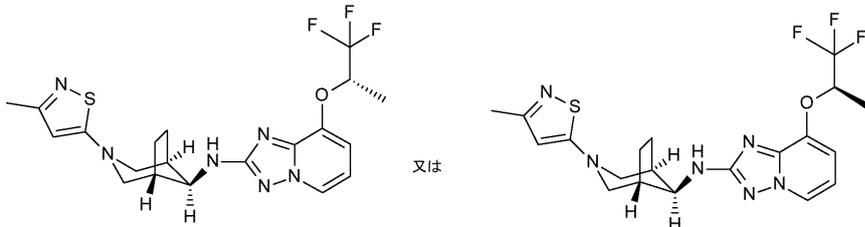
キラルカラム (Chiralcel OD、90%ヘプタン / 10%イソプロパノール、K-2979) を用いて、ラセミの 2 - プロモ - 8 - (1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イルオキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5 - a] ピリジン (実施例 4 からの中間体 3) の分離から、標題化合物を得た。

【0117】

カップリング工程

N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル] - 8 - ((2 S 又は 2 R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 8 9】



30

実施例 1 に記載されたのと同様に、Buchwaldカップリングにより、対応するキラルの 2 - プロモ - 8 - [(2 S) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] オキシ - [1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5 - a] ピリジン又は 2 - プロモ - 8 - [(2 R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] オキシ - [1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5 - a] ピリジン (中間体 3 - 19)、及び (8 エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - アミンから、標題化合物を調製した。該化合物 (41.9mg、収率 66.2%) を淡黄色の固体として得た。MS ES + (m / z) : 453.4 [(M + H) +]

40

【0118】

実施例 2 0

N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル] - 8 - (トリフルオロメトキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【0119】

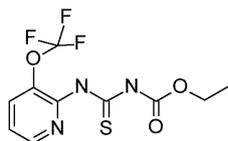
中間体 3

工程 1

N - [[3 - (トリフルオロメトキシ) ピリジン - 2 - イル] カルバモチオイル] カルバミン酸エチル

50

【化90】



実施例1(工程3)に記載されるように、室温で一晩、ジオキサン中、3-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-アミン(CAS 1206981-49-83、500mg、2.81mmol)をエトキシカルボニルイソチオシアナートとの反応によって、標題化合物を調製した。標題化合物(909mg、収率105%)を、次の工程で粗生成物として用いた。MS ES+(m/z): 310.1 [(M+H)⁺]

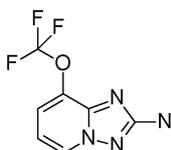
10

【0120】

工程2

8-(トリフルオロメトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

【化91】



20

実施例1(工程4)に記載されるように、ヒューニツヒ塩基を用いて、EtOH/MeOHの混合物中のN-[[3-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]カルバモチオイル]カルバミン酸エチル(900mg、2.62mmol)の環化により、標題化合物を調製した。標題化合物(442mg、収率77.4%)を白色の固体として得た、MS ES+(m/z): 219.1 [(M+H)⁺]

【0121】

工程3

2-ブromo-8-(トリフルオロメトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン

30

【化92】



実施例1(工程5)の記載と同様に、60~75℃で2時間、アセトニトリル中の亜硝酸tert-ブチル及び臭化銅(II)を用いて、8-(トリフルオロメトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミンから、標題化合物を調製した。標題化合物(395mg、収率77.3%)を白色の固体として得た。MS ES+(m/z): 282.0 [(M+H)⁺]

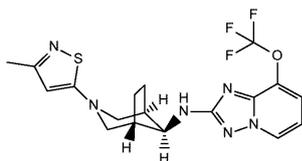
40

【0122】

最終工程

N-[(8-エンド)-3-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-(トリフルオロメトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

【化 9 3】



実施例 1 に記載されるように、Buchwaldカップリングにより、1,4-ジオキササン中、ナトリウム tert-ブトキシド、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)クロロホルム付加物及びキサントホスを用いて、対応する中間体 3 の(2-プロモモ-8-(トリフルオロメトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(33.1mg、118 μmol)及び(8-エンド)-3-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン(25mg、112 μmol)から、**標題化合物**を調製した。該化合物(20.2mg、収率 42.5%)を淡黄色の固体として得た。MS ES+(m/z): 425.3 [(M+H)⁺]

10

【0123】

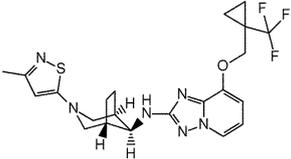
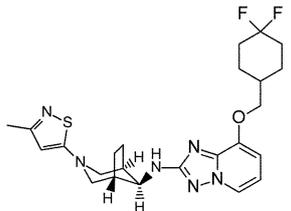
選択された中間体 3 を用いた最終的な実施例の調製

実施例の合成について記載した手順 1 (最終カップリング工程)により、更なる誘導体を、Buchwaldカップリングにより、マイクロ波中、145 °C で 30 分間、ジオキササン中、塩基(例えば、ナトリウムフェノキシド又はナトリウム tert-ブトキシド)及びキサントホスの存在下、Pd₂(dba)₃・CHCl₃を用いて、それぞれの中間体 3 (表 1 に記載)と 8-エンド(1R, 5S)-3-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミンから合成している。それらは、下記表に記載される実施例 21 ~ 実施例 27 を含む。

20

【表 4】

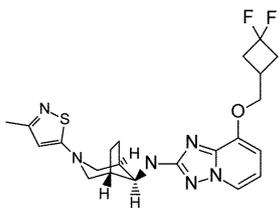
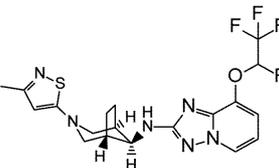
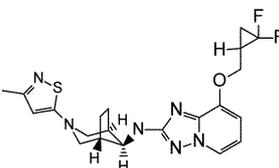
表 3

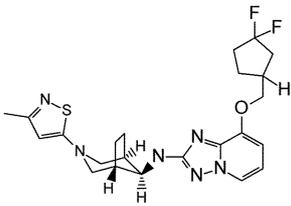
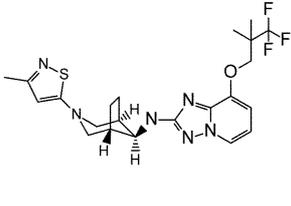
実施例番号	系統名	出発物質	MW 実測値 (M+H) ⁺
21 	N [(8 エンド)-3-(3-メチル-1,2-チアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-[[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]メトキシ]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン (27.1 mg、収率 42%)	2-ブロモ-8-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (56.8 mg、161 μmol) 及び (8 エンド)-3-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン (30 mg、134 μmol)	479.3
22 	8-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メトキシ]-N[(8 エンド)-3-(3-メチル-1,2-チアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン (9.1 mg、収率 27.7%)	2-ブロモ-8-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (24.4 mg、70.5 μmol) 及び (8 エンド)-3-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン (15 mg、67.2 μmol)	489.4

10

20

30

<p style="text-align: center;">23</p> 	<p>8-[(3,3-ジフルオロシクロブチル)メトキシ]-N-[(8 エンド)-3-(3-メチル-1,2-チアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン (31 mg、収率 46%)</p>	<p>2-ブロモ-8-((3,3-ジフルオロシクロブチル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (22.4 mg、70.5 μmol) 及び (8 エンド)-3-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン (15 mg、67.2 μmol)</p>	<p style="text-align: center;">461.4</p>	10	
<p style="text-align: center;">24</p> 	<p>N-[(8 エンド)-3-(3-メチル-1,2-チアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-[1,2,2,2-テトラフルオロエトキシ]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン (21.9 mg、収率 71.4%)</p>	<p>2-ブロモ-8-(1,2,2,2-テトラフルオロエトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (22.1 mg、70.5 μmol) 及び (8 エンド)-3-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン (15 mg、67.2 μmol)</p>	<p style="text-align: center;">457.3</p>		20
<p style="text-align: center;">25</p> 	<p>8-[2,2-ジフルオロシクロプロピル]メトキシ]-N[(8-エンド)-3-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン (17.7 mg、収率 59%)</p>	<p>2-ブロモ-8-((2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (22.5 mg、73.9 μmol) 及び (8 エンド)-3-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン (15 mg、67.2 μmol)</p>	<p style="text-align: center;">447.3</p>		
40					

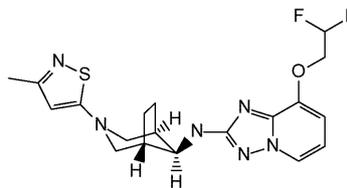
<p style="text-align: center;">26</p> 	<p>8-[3,3-ジフルオロシクロペンチル]メトキシ]-N-[(8 エンド)-3-(3-メチル-1,2-チアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン (20.3 mg、収率 63.7%)</p>	<p>2-ブロモ-8-((3,3-ジフルオロシクロペンチル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (23.4 mg、70.5 μmol) 及び (8 エンド))-3-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン (15 mg、67.2 μmol)</p>	<p style="text-align: center;">475.4</p>	10
<p style="text-align: center;">27</p> 	<p>N-[(8 エンド)-3-(3-メチル-1,2-チアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロポキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン (21.3 mg、収率 66%)</p>	<p>2-ブロモ-8-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロポキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (23.8 mg、70.5 μmol) 及び (8 エンド))-3-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン (15 mg、67.2 μmol)</p>	<p style="text-align: center;">481.3</p>	20

【 0 1 2 4 】

実施例 28

N - [(8 エンド) (3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル)] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化94】



【 0 1 2 5 】

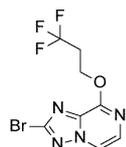
中間体 3

2 - ブロモ - 8 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン

30

40

【化 9 8】

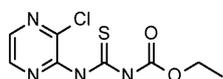


【0 1 2 9】

工程 1

N - [(3 - クロロピラジン - 2 - イル) カルバモチオイル] カルバミン酸エチル

【化 9 9】



10

3 - クロロピラジン - 2 - アミン (7 g、5.4 mmol) のジオキサン (600 ml) 中溶液に、O - エチル カルボンイソチオシアナチダート (8.15 g、7.33 ml、62.1 mmol) を滴下して加えた。室温で 4 8 時間後、溶媒をエバポレートし、残留物を CH_2Cl_2 中 0% ~ 5% MeOH の勾配を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製した。

標題化合物 (7.89 g、56%) を、黄色の固体として得た。MS ES + (m / z) : 261.1 [(M + H) ⁺]

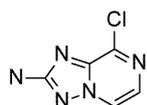
20

【0 1 3 0】

工程 2

8 - クロロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 2 - イルアミン

【化 1 0 0】



ヒドロキシルアミン塩酸塩 (5.16 g、74.2 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (5.75 g、7.78 ml、44.5 mmol)、MeOH (20 ml) 及び EtOH (20 ml) の混合物に、N - [(3 - クロロピラジン - 2 - イル) カルバモチオイル] カルバミン酸エチル (3.869 g、14.8 mmol) を加えた。

30

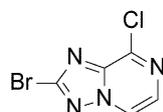
反応混合物を 3 時間、60 °C まで加熱した。溶媒をエバポレートし、残留物を CH_2Cl_2 (100 ml) 及び水 (20 ml) 中に懸濁した。懸濁液を 10 分間攪拌し、固体を濾別した。水相を CH_2Cl_2 で 4 回抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥して、溶媒を減圧下で除去した。残留物を、濾過した固体 (4.4 g) と合わせ、次の工程で精製することなく用いた。MS ES + (m / z) : 170.0 / 172.1 [(M + H) ⁺]

【0 1 3 1】

工程 3

2 - ブロモ - 8 - クロロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジン

【化 1 0 1】



臭化銅 (I I) (5.33 g、23.9 mmol) 及び亜硝酸 tert - ブチル (2.74 g、3.17 ml、23.9 mmol) のアセトニトリル (270 ml) 中溶液を、60 °C まで加熱し、8 - クロロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 2 - アミン (2.7 g、15.9 mmol) を加えた。反応混合物を 35 分間、75 °C まで加熱し、次に、室温ま

50

で冷やした。飽和 NaHCO_3 溶液を加えた。水相を分離し、 EtOAc (100ml) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を減圧下で除去した。粗物質を、ヘプタン中 0% ~ 50% EtOAc の勾配を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製した。

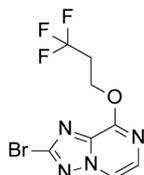
標題化合物 (1.08 g, 29%) をオフホワイトの固体として得た。MS ES+ (m/z) : 232.9 / 234.9 / 236.9 [(M+H)⁺]

【0132】

工程 4

2 - ブロモ - 8 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロポキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジン

【化 1 0 2】



3,3,3 - トリフルオロプロパン - 1 - オール (36.3 mg, 28 μl , 308 μmol) の DMF (200 μl) 中溶液に、 NaH 55% (16.8 mg, 386 μmol) を室温で加えた。10分後、2 - ブロモ - 8 - クロロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (60 mg, 257 μmol) の DMF (500 μl) 中溶液を 10 で加えた。室温まで温めた後、反応混合物を 2 時間攪拌した。水 (200 μl) を 10 で滴下して加え、溶媒をエバポレートした。残留物を、ヘプタン中 0% ~ 16% EtOAc の勾配を用いるアミンシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製した。

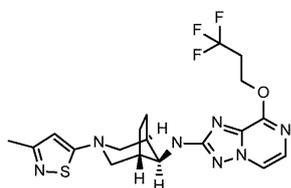
標題化合物 (33 mg, 42%) を淡黄色の固体として得た。MS ES+ (m/z) : 311.0 / 313.0 [(M+H)⁺]

【0133】

最終カップリング

N - ((8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 8 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロポキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 2 - アミン

【化 1 0 3】



実施例 1 と同様にして、Buchwald カップリングにより、マイクロ波中、145 で 20 分間加熱させることによって、ジオキサソ (1.5 ml) 中、ナトリウム tert - ブトキシド (20.3 mg, 211 μmol)、キサントホス (9.53 mg, 16.5 μmol) 及びトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) クロロホルム付加物 (8.53 mg, 8.24 μmol) の存在下、(8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - アミン (23 mg, 103 μmol) 及び 2 - ブロモ - 8 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロポキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (32 mg, 103 μmol) から、標題化合物を調製した。該化合物 (11 mg, 収率 23%) を淡黄色の固体として得た。MS ES+ (m/z) : 454.2 [(M+H)⁺]

【0134】

実施例 30

10

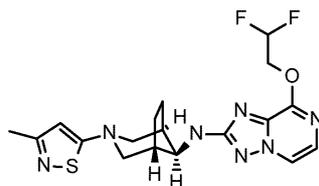
20

30

40

50

8 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 2 - アミン
【化 1 0 4】

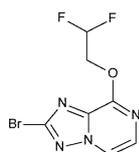


【 0 1 3 5 】

10

中間体 3

2 - ブロモ - 8 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジン
【化 1 0 5】

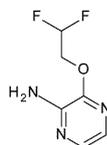


【 0 1 3 6 】

20

工程 1

3 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) ピラジン - 2 - アミン
【化 1 0 6】



NaH 55% (774 mg、18.5 mmol) を、DMF (5 ml) 中の 2 , 2 - ジフルオロエタノール (1.52 g、1.17 ml、18.5 mmol) に加えた。10 分間攪拌した後、3 - クロロピラジン - 2 - アミン (800 mg、6.18 mmol) の DMF (5 ml) 中溶液を滴下して加え、反応混合物を 75 で 4 時間加熱した。反応混合物を水と EtOAc との間で分配し、有機層を分離し、水層を EtOAc で 1 回抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして、SiO₂ でエバポレートした。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、50 g、ヘプタン中 10% ~ 40% EtOAc) で精製して、所望の生成物 (0.672 g、収率 6.2%) を淡黄色の固体として得た。MS ES+ (m/z) : 391.4 [(M+H) +]。

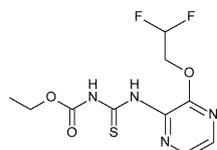
30

【 0 1 3 7 】

工程 2

N - [[3 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) ピラジン - 2 - イル] カルバモチオイル] カルバミン酸エチル
【化 1 0 7】

40



実施例 1、中間体 3、工程 3 と同様にして、3 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) ピラジン - 2 - アミン (0.67 g、3.83 mmol) 及びエトキシカルボニルイソチオシアナ

50

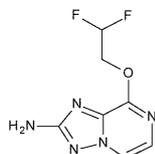
ート (isithiocyanate) (577 mg、519 μ l、4.4 mmol) から、標題化合物 (0.99 g、収率 84.5%) を淡黄色の固体として調製した。MS ES+ (m/z) : 325.2 [(M+H)⁺]

【0138】

工程 3

8 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - アミン

【化108】



10

実施例 1、中間体 3、工程 4 と同様にして、N - [[3 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) ピラジン - 2 - イル] カルバモチオイル] カルバミン酸エチル (0.99 g、3.23 mmol) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.12 g、16.2 mmol) から、標題化合物 (0.61 g、収率 87%) を淡黄色の固体として調製した。MS ES+ (m/z) : 217.1 [(M+H)⁺]

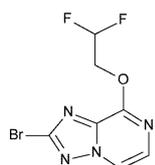
【0139】

20

工程 4

2 - プロモ - 8 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン

【化109】



30

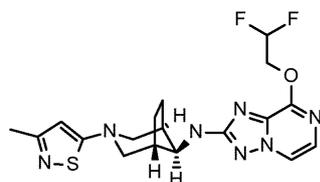
実施例 1、中間体 3、工程 5 と同様にして、8 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - アミン (0.61 g、2.84 mmol)、亜硝酸 tert - ブチル及び臭化銅 (II) から、標題化合物 (0.757 g、収率 95.7%) を淡黄色の固体として調製した。MS ES+ (m/z) : 279 [(M+H)⁺]

【0140】

最終カップリング工程

8 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) - N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - アミン

【化110】



40

実施例 1 と同様にして、Buchwald カップリングにより、ナトリウム tert - ブトキシド、キサントホス及びトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) クロロホルム付加物の存在下、(8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル

50

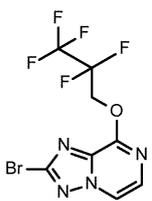
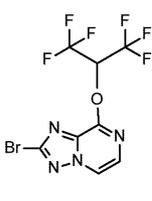
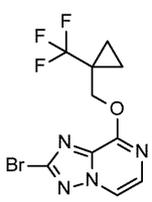
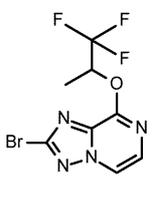
) - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - アミン (3 0 mg、 1 3 4 μ mol) 及び 2 - ブロモ - 8 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジン (4 5 mg、 1 6 1 μ mol) から、 標題化合物を調製した。 該化合物 (2 4 . 4 mg、 収率 4 3 %) を淡黄色の固体として得た。 MS ES + (m / z) : 4 2 2 . 2 [(M + H) +]

【 0 1 4 1 】

中間体 3 の合成について記載した手順により、 更なる誘導体を、 それぞれの 2 - ブロモ - 8 - クロロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジンと対応するアルコールから合成している。 それらは、 表 4 の中間体を含む。

【 表 5 】

表 4

中間体 N-1111 番号	系統名 収率	出発物質	MW 実測値 (M+H) ⁺
31 	2-ブロモ-8-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロポキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン (76mg、63.9 mg)	2-ブロモ-8-クロロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン (80 mg、343 μ mol) 及び 2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロパン-1-オール (63 mg、41.8 μ l、411 μ mol)	279.0/ 281.0
32 	2-ブロモ-8-((1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)オキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン (73.2mg、収率 78%)	2-ブロモ-8-クロロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン (60 mg、257 μ mol) 及び 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール (51.8 mg、32.5 μ l、308 μ mol)	347.0/ 349.0
33 	2-ブロモ-8-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン (54mg、収率 48.6%)	2-ブロモ-8-クロロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン (77 mg、330 μ mol) 及び (1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メタノール (55.5 mg、396 μ mol)	365.0/ 367.0
34 	2-ブロモ-8-((1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン (55.2 mg、収率 52%)	2-ブロモ-8-クロロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン (80 mg、343 μ mol) 及び 1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール (47.9 mg、38 μ l、411 μ mol)	337.0/ 339.0

10

20

30

40

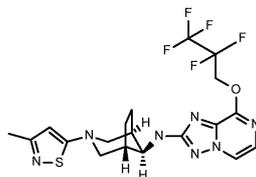
50

【0142】

実施例31

N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロポキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 2 - アミン

【化111】



10

実施例1と同様にして、Buchwaldカップリングにより、ナトリウム tert - ブトキシド、キサントホス及びトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) クロロホルム付加物の存在下、(8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - アミン (30 mg、134 μmol) 及び 2 - ブロモ - 8 - (2, 2, 3, 3, 3 - ペンタフルオロプロポキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン (55.9 mg、161 μmol) (表4の中間体) から、標題化合物を調製した。該化合物 (38 mg、収率 57.8%) を淡黄色の固体として得た。MS ES + (m/z) : 490.2 [(M+H)⁺]

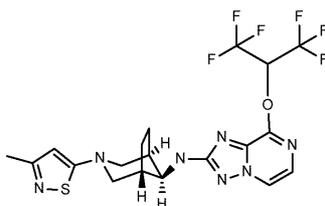
20

【0143】

実施例32

8 - ((1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) - N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 2 - アミン

【化112】



30

実施例1と同様にして、Buchwaldカップリングにより、ナトリウム tert - ブトキシド、キサントホス及びトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) クロロホルム付加物の存在下、(8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - アミン (27 mg、121 μmol) 及び 2 - ブロモ - 8 - ((1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン (44.1 mg、121 μmol) (表4の中間体) から、標題化合物を調製した。該化合物 (10 mg、収率 16.3%) を淡黄色の固体として得た : MS ES + (m/z) : 508.2 [(M+H)⁺]

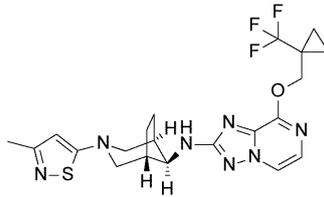
40

【0144】

実施例33

N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - ((1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) メトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 2 - アミン

【化 1 1 3】



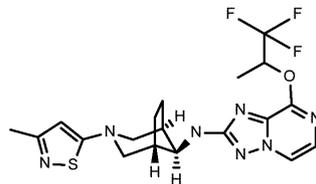
実施例 1 と同様にして、Buchwaldカップリングにより、ナトリウム tert - ブ
トキシド、キサントホス及びトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）クロ
ロホルム付加物の存在下、（8 - エンド） - 3 - （3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル）
- 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - アミン（30 mg、134 μmol）及
び 2 - プロモ - 8 - （（1 - （トリフルオロメチル）シクロプロピル）メトキシ） - [1
, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン（45.3 mg、134 μmol）（表 4）か
ら、標題化合物を調製した。該化合物（31 mg、収率 48.3%）を白色の泡状物として
得た。MS ES + (m/z) : 480.3 (100%) [(M+H) +]

【 0 1 4 5】

実施例 3 4

N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザピシク
ロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン -
2 - イル) オキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 2 - アミン

【化 1 1 4】



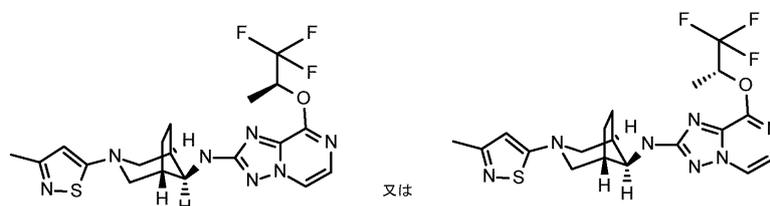
実施例 1 と同様にして、Buchwaldカップリングにより、ナトリウム tert - ブ
トキシド、キサントホス及びトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）クロ
ロホルム付加物の存在下、（8 - エンド） - 3 - （3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル）
- 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - アミン（30 mg、134 μmol）及
び 2 - プロモ - 8 - （（1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル）オキシ） - [1
, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン（50.1 mg、161 μmol）から、標題
化合物を調製した。該化合物（34 mg、収率 55.8%）を白色の泡状物として得た。MS
ES + (m/z) : 454.2 [(M+H) +]

【 0 1 4 6】

実施例 3 5

N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザピシク
ロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - ((2 R 又は 2 S) - 1 , 1 , 1 - トリフ
ルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジ
ン - 2 - アミン

【化 1 1 5】



10

20

30

40

50

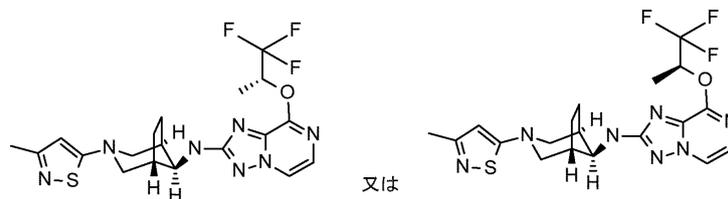
N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 2 - アミン (実施例 3 4) のキラルカラム (*chiralpak AD*) を用いた分離から、標題化合物を得た。MS ES + (*m/z*) : 454 . 2 [(*M+H*) ⁺]

【 0 1 4 7 】

実施例 3 6

N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - ((2 S 又は 2 R) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 2 - アミン

【 化 1 1 6 】



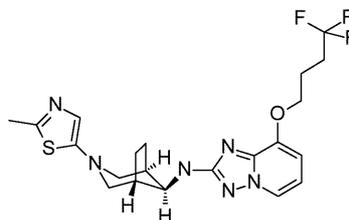
N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 2 - アミン (実施例 3 9) のキラルカラム (*chiralpak AD*) を用いた分離から、標題化合物を得た。MS ES + (*m/z*) : 454 . 2 (100 %) [(*M+H*) ⁺]

【 0 1 4 8 】

実施例 3 7

N - [(8 エンド) - 3 - (2 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロプロトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【 化 1 1 7 】

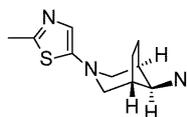


【 0 1 4 9 】

中間体 I I

8 エンド - 3 - (2 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - アミン

【 化 1 1 8 】



【 0 1 5 0 】

工程 1

N - [8 - エンド - 3 - (2 - アセトアミドアセチル) - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] カルバミン酸 tert - ブチル

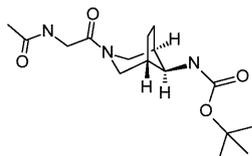
10

20

30

40

【化 1 1 9】



N [(8 エンド) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] カルバミン酸 tert - ブチル (6 0 0 mg、 2 . 6 5 mmol) のジクロロメタン (1 5 ml) 中溶液に、 2 - アセトアミド酢酸 (3 2 6 mg、 2 . 7 8 mmol)、 続いて、 ジクロロメタン (5 7 4 mg、 2 . 7 8 mmol) を加え、 反応混合物を室温で一晩攪拌することにより、 標題化合物を調製した。 反応混合物を飽和 NaHCO₃ 溶液に注ぎ、 水相をジクロロメタンで抽出した。 有機層を MgSO₄ で乾燥し、 減圧下で濃縮した。 粗物質を、 フラッシュクロマトグラフィーで精製して、 標題化合物 (8 6 1 mg、 収率 9 9 . 8 %) を得た。 MS ES + (m / z) : 3 2 6 . 2 [(M + H) +]

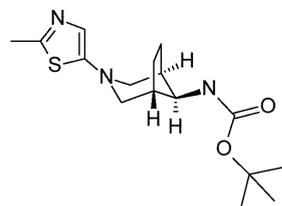
10

【 0 1 5 1】

工程 2

N - [(8 エンド) - 3 - (2 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] カルバミン酸 tert - ブチル

【化 1 2 0】



20

1 0 0 で一晩、 ピリジン中のローソン試薬を用いて、 Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2008, vol. 16, # 4 p.1613-1631に掲載されたものと同様に、 反応を行った : N - [(8 エンド) - 3 - (2 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] カルバミン酸 tert - ブチル (8 4 0 mg、 2 . 5 8 mmol) のピリジン (1 5 ml) 中の淡黄色の溶液に、 ローソン試薬 (1 . 0 4 g、 2 . 5 8 mmol) を加えた。 反応混合物を 1 0 0 まで加熱し、 一晩攪拌した。 粗反応混合物を減圧下で濃縮した。 粗物質を、 フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン中 0 % ~ 1 0 0 % EtOAc) で精製して、 標題化合物 (4 5 9 mg、 収率 5 5 . 1 %) を淡黄色の固体として得た。 MS ES + (m / z) : 3 2 4 . 1 [(M + H) +]

30

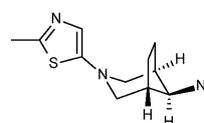
【 0 1 5 2】

工程 3

8 エンド - 3 - (2 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - アミン

40

【化 1 2 1】



N - [(8 エンド) - 3 - (2 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] カルバミン酸 tert - ブチル (2 8 5 mg、 8 8 1 μmol) のジクロロメタン (6 ml) 中の淡黄色の溶液に、 トリフルオロ酢酸 (1 . 0 0 g、 6 7 9 μl、 8 . 8 1 mmol) を加えた 反応混合物を室温で一晩。 飽和 NaHCO₃

50

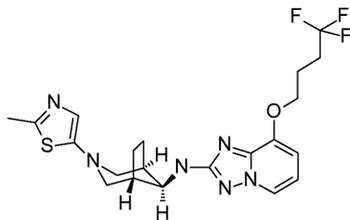
O₃ 水溶液を加え、水相をジクロロメタンで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して、標題化合物(194mg、収率98.6%)を白色の固体として得た MS ES+(m/z): 224.1 [(M+H)⁺]

【0153】

最終カップリング

N - [(8 エンド) - 3 - (2 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル) - 3 - アザ
ピシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル] - 8 - (4, 4, 4 - トリフルオロプロトキシ)
シ) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン

【化122】



10

実施例1と同様にして、Buchwaldカップリングにより、ナトリウムフェノキシド及びキサントホスの存在下、Pd₂(dba)₃・CHCl₃を用いて、2-プロモ - 8 - (4, 4, 4 - トリフルオロプロトキシ) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン(中間体3、実施例1)(23.9mg、73.9μmol)及び(8 エンド) - 3 - (2 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル) - 3 - アザピシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - アミン(15mg、67.2μmol)から、標題化合物(15.4mg、33.0μmol、収率49.1%)を淡黄色の固体として調製した。MS ES+(m/z): 467.3 [(M+H)⁺]

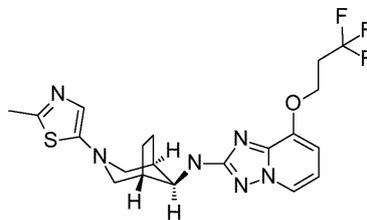
20

【0154】

実施例38

N - [(8 エンド) - 3 - (2 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル) - 3 - アザ
ピシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル] - 8 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロボ
キシ) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン

【化123】



30

実施例1と同様にして、Buchwaldカップリングにより、ナトリウムフェノキシド(12.5mg、107μmol)及びキサントホス(6.22mg、10.7μmol)の存在下、Pd₂(dba)₃・CHCl₃(5.56mg、5.37μmol)を用いて、2-プロモ - 8 - (4, 4, 4 - トリフルオロプロボキシ) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン(中間体3、実施例2)(22.9mg、73.9μmol)及び(8 エンド) - 3 - (2 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル) - 3 - アザピシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - アミン(15mg、67.2μmol)から、標題化合物(9.9mg、収率32.6%)を淡黄色の固体として調製した。MS ES+(m/z): 453.2 [(M+H)⁺]

40

【0155】

実施例39

N - [8 エンド - 3 - (2 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル) - 3 - アザピシ
クロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル] - 8 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)

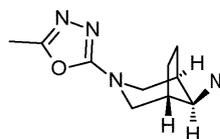
50

【0158】

中間体 I I

(8 エンド) - 3 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 3 -
アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - アミン

【化127】



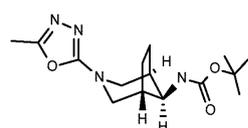
【0159】

10

工程 1

N - [(8 エンド) - 3 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 3 -
アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル] カルバミン酸 tert - ブチル

【化128】



(8 エンド) - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イルカルバミン酸 tert - ブチル (200 mg、884 μ mol) のエタノール (10 ml) 中溶液に、トリエチルアミン (358 mg、493 μ l、3.53 mmol)、続いて、2 - ブロモ - 5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール (288 mg、1.77 mmol) を加えた。反応混合物を 130 で一晩攪拌した。粗反応混合物を減圧下で濃縮した。水を加え、水相をジクロロメタンで抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー (DCM 中 0% ~ 5% MeOH) で精製して、標題化合物 (230 mg、収率 84.4%) を白色の固体として得た。MS ES+ (m/z) : 309.2 [(M + H)⁺]

20

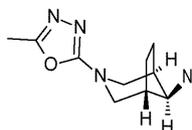
【0160】

工程 2

30

(8 エンド) - 3 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 3 -
アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - アミン

【化129】



(8 エンド) - 3 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 3 -
アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イルカルバミン酸 tert - ブチル (230 mg、746 μ mol) のジクロロメタン (6 ml) 中の淡黄色の溶液に、トリフルオロ酢酸 (850 mg、575 μ l、7.46 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。翌朝、TFA (85.0 mg、57.5 μ l、746 μ mol) を加え、3 時間後、反応が MS / TLC により終了した。反応混合物を減圧下で濃縮した。粗物質を、イオン交換カラム (Si-SCX-2、10 g、MeOH で洗浄し、MeOH (NH₃ 7 M) で遊離させた) で精製して、標題化合物 (124.5 mg、収率 80.2%) を淡黄色の固体として得た。MS ES+ (m/z) : 209.1 [(M + H)⁺]

40

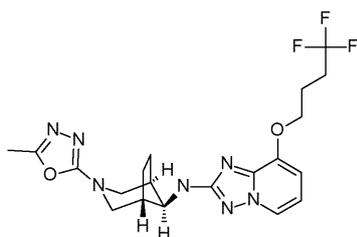
【0161】

最終カップリング

N - [(8 エンド) - 3 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 3 -

50

- 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (4 , 4 , 4 - トリフル
オロプトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン
【化 1 3 0】



10

実施例 1 と同様にして、B u c h w a l d カップリングにより、ナトリウムフェノキシド及びキサントホス (5 . 7 1 mg、9 . 8 7 μmol) の存在下、P d ₂ (d b a) ₃ . C H C l ₃ (5 . 1 1 mg、4 . 9 4 μmol) を用いて、2 - プロモ - 8 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロプトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (2 0 mg、6 1 . 7 μmol) (中間体 3、実施例 1) 及び中間体 2 の (8 エンド) - 3 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - アミン (1 2 . 9 mg、6 1 . 7 μmol) から、標題化合物 (8 . 5 mg、収率 3 0 . 5 %) をオフホワイトの固体として調製した M S E S + (m / z) : 4 5 2 . 2 (1 0 0 %) [(M + H) ⁺]

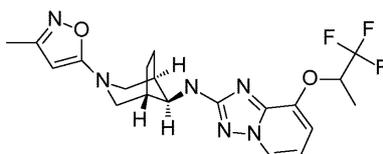
20

【 0 1 6 2】

実施例 4 2

N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル) - 3 - ア
ザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - [1 , 1 , 1 - トリフルオロプロ
パン - 2 - イル] オキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミ
ン

【化 1 3 1】



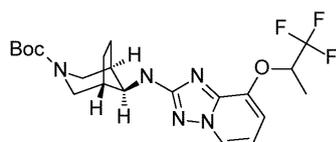
30

【 0 1 6 3】

工程 1

(8 エンド) - [8 - [1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] オキシ - [1 ,
2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル] アミノ] - 3 - アザビシクロ
[3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボン酸 tert - ブチル

【化 1 3 2】



40

実施例 1 と同様にして、B u c h w a l d カップリングにより、マイクロ波中、1 4 5 で 3 0 分間、1 , 4 - ジオキサン (1 2 ml) 中、キサントホス (1 6 4 mg、2 8 3 μmol) の存在下、P d ₂ (d b a) ₃ . C H C l ₃ (1 4 6 mg、1 4 1 μmol) を用いて、2 - プロモ - 8 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (5 7 5 mg、1 . 8 6 mmol) (実施例 4 からの中
間体 3)、(8 エンド) - アミノ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボン酸 tert - ブチル (C A S 登録番号 : 1 3 3 0 7 6 3 - 5 1 - 3) (4 0 0 mg、1

50

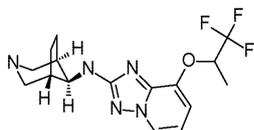
. 77 mmol) 及びナトリウム tert-ブトキシド (510 mg、5.3 mmol) から、標題化合物を調製した。該化合物 (541 mg、収率 67.2%) を淡褐色の固体として得た。MS ES+ (m/z): 456.4 [(M+H)⁺]

【0164】

工程 2

N - [(8 エンド) - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル) - 8 - ((1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 133】



10

(8 エンド) - ((8 - ((1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - カルボン酸 tert-ブチル (520 mg、1.14 mmol) のジクロロメタン (6 ml) 中の淡黄色の溶液に、TFA (1.3 g、880 μl、11.4 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、反応物を飽和 Na₂CO₃ を加えることによってクエンチした。水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して、標題化合物 (390 mg、収率 96.1%) を粗生成物として得た。MS ES+ (m/z): 356.3 [(M+H)⁺]

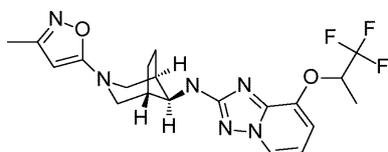
20

【0165】

最終工程 3

N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル] - 8 - [(1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ] - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 134】



30

N - ((8 エンド) - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル) - 8 - ((1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (250 mg、704 μmol) の DMF (8 ml) 中の淡黄色の溶液に、ヨウ化銅 (I) (13.4 mg、70.4 μmol)、リン酸三カリウム (299 mg、1.41 mmol) 及び N, N - ジエチルサリチルアミド (40.8 mg、211 μmol) を加えた。反応混合物を -5 °C まで冷却し、その後、5 - ヨード - 3 - メチルイソキサゾール (CAS 番号 126085-92-5) (147 mg、704 μmol) を加えた。添加後、反応混合物を -5 °C で 6 時間攪拌し、それを飽和 NaHCO₃ (50 mL) に注いだ。水相をジクロロメタンで抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン中 0% ~ 80% EtOAc) で精製して、標題化合物 (20 mg、収率 6.5%) を得た。MS ES+ (m/z): 437.2 [(M+H)⁺]

40

【0166】

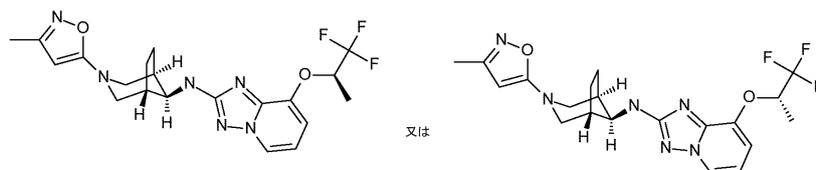
実施例 43

N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル) - 3 - ア

50

ザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-[(2R又は2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

【化135】

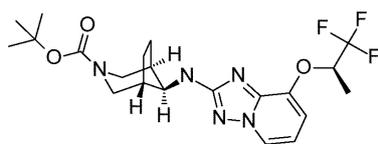


【0167】

工程1

(8-エンド)-[[8-[(2R又は2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]アミノ]-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル

【化136】



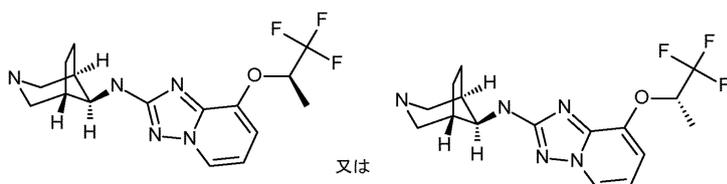
実施例42と同様にして、Buchwaldカップリングにより、1,4-ジオキサシクロヘキサン中、キサントホスの存在下、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ を用いて、2-ブromo-8-[(2R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン又は2-ブromo-8-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(320mg、1.03mmol)(実施例18からの中間体3-18)、(8-エンド)-アミノ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル(CAS登録番号:1330763-51-3)(280mg、1.24mmol)及びナトリウムtert-ブトキシドから、標題化合物を調製した。該化合物(303mg、収率64.5%)を淡黄色の固体として得た。MS ES+(m/z):456.3 [(M+H)⁺]

【0168】

工程2

N-[(8-エンド)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-[(2R又は2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

【化137】



実施例42(工程2)と同様にして、TFA(751mg、507μl、6.59mmol)を用いて、ジクロロメタン(6ml)中の(8-エンド)-[[8-[(2R又は2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]アミノ]-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル(300mg、659μmol)から、標題化合物を調製した。該化合物(227mg、収率97%)を、粗生成物としてのオフホワイトの固体として得た。MS ES+(m/z):356.2 [(M+H)⁺]

【0169】

10

20

30

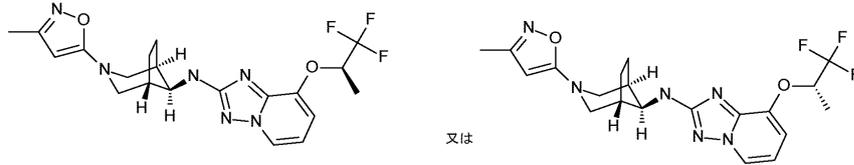
40

50

最終工程 3

N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - [(2 R 又は 2 S) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] オキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 1 3 8】



10

実施例 4 2 (工程 3) と同様にして、 - 5 で、DMF 中、ヨウ化銅 (I) (1 2 . 1 mg、6 3 . 3 μmol)、リン酸三カリウム (2 6 9 mg、1 . 2 7 mmol、当量 : 2) 及び N , N - ジエチルサリチルアミド (3 6 . 7 mg、1 9 0 μmol) の存在下、N - [(8 エンド) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - [(2 R 又は 2 S) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] オキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (2 2 5 mg、6 3 3 μmol) 及び 5 - ヨード - 3 - メチルイソオキサゾール (1 5 9 mg、7 6 0 μmol) から、該化合物を調製した。標題化合物 (2 6 . 1 mg、収率 9 . 4 5 %) を淡黄色の固体として得た。MS ES + (m / z) : 4 3 7 . 3 [(M + H) +]

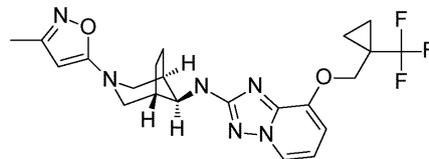
20

【 0 1 7 0】

実施例 4 4

N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - [[1 (トリフルオロメチル) シクロプロピル] メトキシ] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 1 3 9】



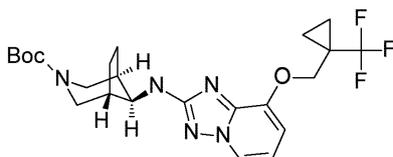
30

【 0 1 7 1】

工程 1

(8 エンド) - [8 - [1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] オキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル] アミノ] - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボン酸 tert - ブチル

【化 1 4 0】



40

実施例 4 2 と同様にして、Buchwaldカップリングにより、マイクロ波中、1 4 5 で 3 0 分間、1 , 4 - ジオキサン中、キサントホスの存在下、Pd₂(dba)₃ · CHCl₃ (1 4 6 mg、1 4 1 μmol) を用いて、2 - ブロモ - 8 - [[1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] メトキシ] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (表 1 の中間体 3 - 7、2 5 0 mg、7 4 4 μmol)、(8 エンド) - アミノ - 3 -

50

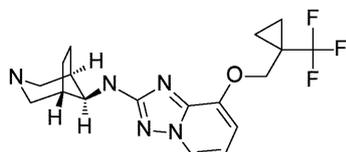
アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル(CAS登録番号: 1330763-51-3)(168mg、744 μmol、mmol)及びナトリウム tert-ブトキッドから、標題化合物を調製した。該化合物(198mg、411 μmol、収率55.3%)を淡黄色の固体として得た。MS ES+(m/z): 482.4 [(M+H)⁺]

【0172】

工程2

N-[(8-エンド)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-8-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メトキシ]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

【化141】



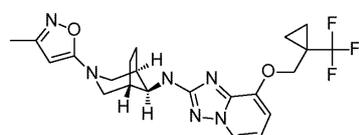
実施例42(工程2)と同様にして、TFA(450mg、304 μl、3.95mmol)を用いて、ジクロロメタン中の(8-エンド)-[8-[1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]オキシ]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]アミノ]-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル(190mg、395 μmol)から、標題化合物を調製した。該化合物(147mg、収率98%)を淡褐色の固体として得て、粗生成物として次の工程で用いた。MS ES+(m/z): 382.2 [(M+H)⁺]

【0173】

最終工程3

N-[(8-エンド)-3-(3-メチル-1,2-オキサゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-8-[[1(トリフルオロメチル)シクロプロピル]メトキシ]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

【化142】



実施例42(工程3)と同様にして、-5で、DMF中のヨウ化銅(I)、リン酸三カリウム及びN,N-ジエチルサリチルアミドの存在下、N-[(8-エンド)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-8-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メトキシ]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン(115mg、302 μmol)及び5-ヨード-3-メチルイソオキサゾール(75.6mg、362 μmol)から、該化合物を調製した。標題化合物(9.1mg、19.7 μmol、収率6.53%)を淡黄色の固体として得た。MS ES+(m/z): 463.3 [(M+H)⁺]

【0174】

実施例45

N-[(8-エンド)-3-(3-メチル-1,2-オキサゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-8-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロポキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

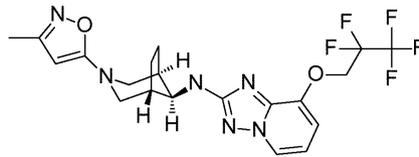
10

20

30

40

【化143】



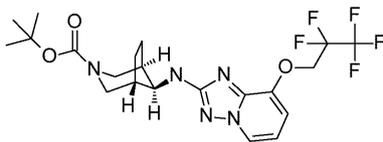
【0175】

工程1

(8 エンド) - [8 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロポキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル] アミノ] - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボン酸 tert - ブチル

10

【化144】



実施例42と同様にして、Buchwaldカップリングにより、マイクロ波中、145で30分間、1,4-ジオキサン中、キサントホスの存在下、Pd₂(dba)₃・CHCl₃ (146mg、141μmol)を用いて、2-ブromo-8-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロポキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(表1の中間体3-14、317mg、916μmol)、(8 エンド) - アミノ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボン酸 tert - ブチル (2 4 9 mg 、 1 . 1 mmol) 及びナトリウム tert - ブトキシドから、標題化合物を調製した。標題化合物 (1 4 6 . 2 mg 、 収率 3 3 %) を淡褐色の固体として得た。MS ES + (m / z) : 4 9 2 . 2 [(M + H) +]

20

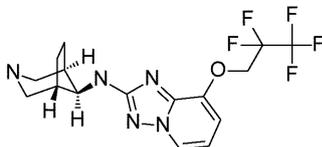
【0176】

工程2

N - [(8 エンド) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロポキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

30

【化145】



実施例42(工程2)と同様にして、TFA(325mg、219μl、2.85mmol)を用いて、ジクロロメタン中の8(エンド) - [[8 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロポキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル] アミノ] - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボン酸 tert - ブチル (1 4 0 mg 、 2 8 5 μ mol) から、標題化合物を調製した。該化合物 (1 0 4 . 1 mg 、 収率 9 3 . 4 %) を、粗生成物として白色の固体として得た。MS ES + (m / z) : 3 9 2 . 2 [(M + H) +]

40

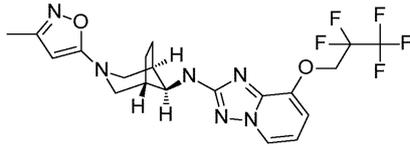
【0177】

工程3

N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロポキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

50

【化 1 4 6】



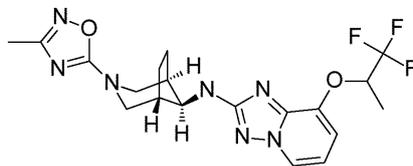
実施例 4 2 (工程 3) と同様にして、- 5 で、DMF 中、ヨウ化銅 (I)、リン酸三カリウム及び N, N - ジエチルサリチルアミドの存在下、N - [(8 エンド) - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2, 2, 3, 3, 3 - ペンタフルオロプロポキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (10 100 mg、256 μmol) 及び 5 - ヨード - 3 - メチルイソキサゾール (64 . 1 mg、307 μmol) から、該化合物を調製した。標題化合物 (12 . 1 mg、収率 10 %) を白色の固体として得た。MS ES+ (m/z) : 473 . 2 [(M+H)⁺]

【0178】

実施例 4 6

N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イルオキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 1 4 7】

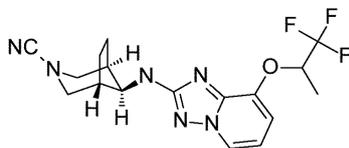


【0179】

工程 1

8 (エンド) - [[8 - (1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イルオキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イル] アミノ] - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボニトリル

【化 1 4 8】



アルゴン下、N - (8 エンド) - [3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - [1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] オキシ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (実施例 4 2 の工程 1 及び 2 についても調製した) (100 mg、281 μmol) の EtOH (1 . 5 ml) 中の淡黄色の溶液に、重炭酸ナトリウム (26 mg、310 μmol、当量 : 1 . 1)、続いて、臭化シアン (32 . 8 mg、16 . 3 μl、310 μmol) を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。懸濁液を濾過し、幾らかのエタノールで洗浄し、そして、有機溶媒を減圧下で濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン中 0 % ~ 100 % EtOAc) で精製して、標題化合物 (95 mg、収率 88 . 8 %) を白色の固体として得た。MS ES+ (m/z) : 381 . 2 [(M+H)⁺]

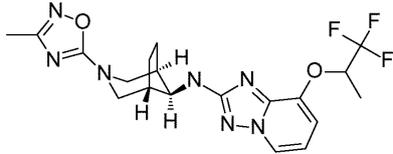
【0180】

工程 2

N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (1, 1, 1 - トリフル

オロプロパン - 2 - イルオキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 1 4 9】



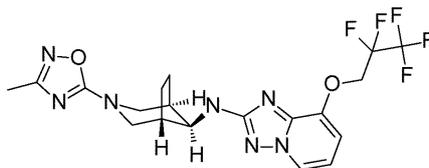
8 (エンド) - [[8 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イルオキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル] アミノ] - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボニトリル (5 0 mg、 1 3 1 μ mol) のエタノール (6 0 0 μ L) 中の淡黄色の懸濁液に、アルゴン下、エタノール (2 5 0 μ L) 中に溶解した N - ヒドロキシアセトアミジン (1 1 . 7 mg、 1 5 8 μ mol) 及び塩化亜鉛 (2 1 . 5 mg、 1 5 8 μ mol) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、HCl 37% (3 2 . 9 μ L、 3 9 4 μ mol) を加え、反応物を 3 時間、60 まで温め、そして、室温にて一晩攪拌した。粗反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を飽和 NaHCO₃ (2 5 mL) 中に溶解し、そして、水相を DCM (3 \times 2 5 mL) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン中 0 % ~ 1 0 0 % EtOAc) で精製して、標題化合物 (2 7 . 3 mg、収率 4 7 . 5 %) を白色の固体として得た。MS ES+ (m / z) : 4 3 8 . 3 [(M + H) +]

【 0 1 8 1】

実施例 4 7

N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロポキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 1 5 0】

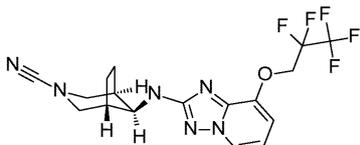


【 0 1 8 2】

工程 3

8 (エンド) - [[8 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロポキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル] アミノ] - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボニトリル

【化 1 5 1】



実施例 4 6 (工程 3) と同様にして、重炭酸ナトリウム (8 . 2 6 mg、 9 8 . 4 μ mol) 及び臭化シアン (1 0 . 4 mg、 5 . 1 7 μ L、 9 8 . 4 μ mol) の存在下、EtOH (1 ml) 中の N - [(8 エンド) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロポキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (3 5 mg、 8 9 . 4 μ mol) (実施例 4 5 (工程 1

10

20

30

40

50

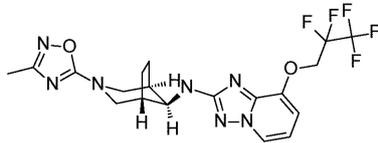
及び 2) に記載) から、該化合物を調製した。標題化合物 (34 . 1 mg、81 . 9 μ mol、収率 91 . 6 %) を淡黄色の固体として得た。MS ES + (m / z) : 417 . 2 [(M + H) ⁺]

【 0183 】

工程 4

N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロポキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【 化 152 】



10

実施例 46 (工程 4) と同様にして、N - ヒドロキシアセトアミジン (6 . 83 mg、92 . 2 μ mol)、溶媒としてのエタノール (800 μ l) 中の塩化亜鉛 (12 . 6 mg、92 . 2 μ mol)、及び 2 時間後に加えられた HCl 37 % (19 . 2 μ l、231 μ mol、当量 : 3) の存在下、8 (エンド) - [[8 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロポキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル] アミノ] - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボニトリル (32 mg、76 . 9 μ mol、当量 : 1) から、該化合物を調製した。フラッシュクロマトグラフィー後に、標題化合物 (27 . 2 mg、57 . 5 μ mol、収率 74 . 8 %) を白色の固体として得た。MS ES + (m / z) : 474 . 2 [(M + H) ⁺]

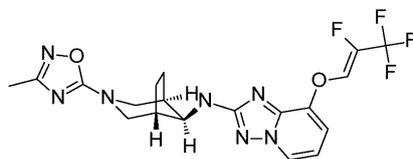
20

【 0184 】

実施例 48

N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - [(Z) - 2 , 3 , 3 , 3 - テトラフルオロプロパ - 1 - エノキシ] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【 化 153 】



30

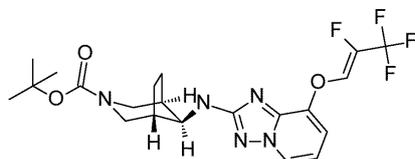
【 0185 】

工程 1

(8 エンド) - [[8 - [(Z) - 2 , 3 , 3 , 3 - テトラフルオロプロパ - 1 - エノキシ] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル] アミノ] - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボン酸 tert - ブチル

40

【 化 154 】



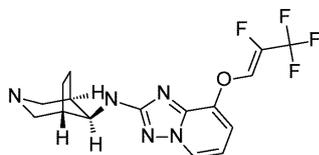
2 - プロモ - 8 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロポキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (330 mg、954 μ mol) 及び (8 エンド) - ア

50

ミノ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル(259 mg、1.14 mmol)から、(8-エンド)-[[8-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロポキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]アミノ]-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル(実施例45、工程1に記載)を得ることを目的としたBuchwaldカップリングにより、標題化合物を副生成物として得た。(8-エンド)-[[8-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロポキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]アミノ]-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル(実施例45)を、主生成物(142 mg、収率31%)として得、標題化合物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘプタン中0%~100% EtOAc)により黄色の副生成物として別個に集め、そして、HPLCを介して再精製した(40.2 mg、85.3 μmol、収率8.94%)。MS ES+(m/z): 472.2 [(M+H)⁺]
【0186】

工程2

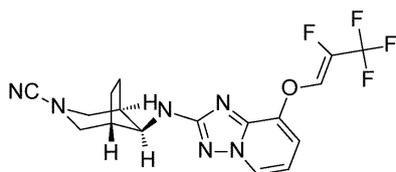
N-[(8-エンド)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-[(Z)-2,3,3,3-テトラフルオロプロパ-1-エノキシ]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン
【化155】



実施例45(工程2)と同様にして、TFAを用いて、ジクロロメタン中の8(エンド)-[[8-[(Z)-2,3,3,3-テトラフルオロプロパ-1-エノキシ]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]アミノ]-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチルから、標題化合物を調製した。該化合物(32 mg、85.9 μmol、100%)を粗生成物としての白色の固体として得た。MS ES+(m/z): 372.1 [(M+H)⁺]
【0187】

工程3

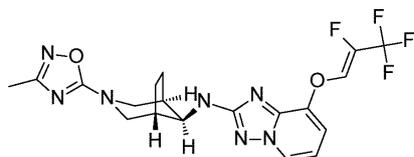
8(エンド)-[[8-[(Z)-2,3,3,3-テトラフルオロプロパ-1-エノキシ]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]アミノ]-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボニトリル
【化156】



実施例46(工程3)と同様にして、重炭酸ナトリウム(7.8 mg、92.8 μmol)及び臭化シアン(11.5 mg、5.71 μl、109 μmol)の存在下、EtOH(500 μl)中のN-[(8-エンド)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-[(Z)-2,3,3,3-テトラフルオロプロパ-1-エノキシ]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン(32 mg、86 μmol)から、該化合物を調製した。標題化合物(22.8 mg、57.5 μmol、収率64.7%)を白色の固体として得た。MS ES+(m/z): 397.1 [(M+H)⁺]
【0188】

工程 4

N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)
- 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - [(Z) - 2 , 3 , 3 ,
3 - テトラフルオロプロパ - 1 - エノキシ] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a]
ピリジン - 2 - アミン
 【化 1 5 7】



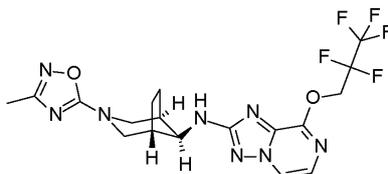
10

実施例 4 6 (工程 4) と同様にして、N - ヒドロキシアセトアミジン (4 . 8 4 mg、6
 5 . 4 μmol)、溶媒としてのエタノール (6 0 0 μl) 中の塩化亜鉛 (8 . 9 1 mg、6 5
 . 4 μmol)、及び 2 時間後に加えられた HCl 3 7 % (1 3 . 6 μl、1 6 3 μmol) の
 存在下、8 (エンド) - [[8 - [(Z) - 2 , 3 , 3 , 3 - テトラフルオロプロパ - 1
 - エノキシ] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル] アミノ]
 - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボニトリル (2 1 . 6 mg、5 4 .
 5 μmol) から、該化合物を調製した。フラッシュクロマトグラフィー後に、標題化合物
 (1 1 mg、4 4 . 2 μmol、収率 7 4 . 8 %) を白色の固体として得た。MS ES + (20
 m / z) : 4 5 4 . 2 [(M + H) +]

【 0 1 8 9 】

実施例 4 9

N - [(8 エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)
- 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 -
ペンタフルオロプロポキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピラジン - 2 -
アミン
 【化 1 5 8】



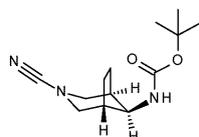
30

【 0 1 9 0 】

中間体 2工程 1

((8 エンド) - 3 - シアノ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル)
カルバミン酸 tert - ブチル

【化 1 5 9】



40

エタノール中の ((8 エンド) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イ
 ル) カルバミン酸 tert - ブチル (2 5 0 mg、1 . 1 mmol) (国際公開第 2 0 1 2 / 1 1 6
 9 6 5 号に記載) の、EtOH (4 ml) 中の淡黄色の溶液に、重炭酸ナトリウム (1 0 2
 mg、1 . 2 2 mmol)、続いて、臭化シアン (1 2 9 mg、1 . 2 2 mmol) を加えた。反応物
 を室温で一晩攪拌し、懸濁液を濾別し、そして、幾らかのエタノールで洗浄した。粗反応 50

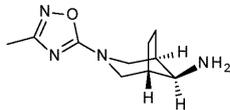
混合物を減圧下で濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、12 g、ヘプタン中 0% ~ 100% EtOAc）で精製して、標題化合物（216 mg、収率 77.8%）を淡黄色の固体として得た。MS ES+ (m/z) : 252.2 [(M+H)⁺]

【0191】

工程 2

(8 エンド) - 3 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - アミン

【化 160】



10

(8 エンド) - 3 - シアノ - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (200 mg、796 μmol) を、エタノール (20 ml) 中に溶解し、アルゴン下、それに N - ヒドロキシアセトイミドアミド (70.7 mg、95.5 μmol) 及び塩化亜鉛 (130 mg、95.5 μmol) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。HCl 37% (199 μl、2.39 mmol) を加え、反応混合物を温め、そして、60 °で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。LC - MS は、BOC 保護基の除去を示した。残留物を飽和 NaHCO₃ (25 mL) に溶解し、ジクロロメタン (3 × 25 mL) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、DCM 中 0% ~ 10% MeOH、最後に MeOH 中 7 M NH₃ を用いた）で精製して、脱 BOC 化した (the debocylated) 標題化合物 (126 mg、収率 76%) をオフホワイトの粉末として得た。MS ES+ (m/z) : 209.1 [(M+H)⁺]

20

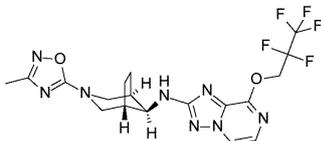
【0192】

工程 4

N - ((8 エンド) - 3 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル) - 8 - (2, 2, 3, 3, 3 - ペンタフルオロプロポキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 2 - アミン

30

【化 161】



マイクロ波バイアル (microway vial) 中、(8 エンド) - 3 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - アミン (20 mg、96 μmol、当量 : 1) の 1, 4 - ジオキサン (1.5 ml) 中溶液に、ナトリウム tert - ブトキシド (18.9 mg、197 μmol) 及び 2 - ブロモ - 8 - (2, 2, 3, 3, 3 - ペンタフルオロプロポキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン (66.7 mg、192 μmol) を加えた。混合物をアルゴンで 5 分間パージし、ジブromo - ビス - (トリ tert - ブチル) - ホスフィン - パラジウム (7.46 mg、9.6 μmol) を加えた。反応混合物をアルゴンで 2 分間再びパージし、密閉し、そして、マイクロ波中、0.5 時間、120 °まで加熱した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物をジクロロメタンで希釈し、シリカゲルでエバポレートして乾固させ、精製するためにカラム (SILICYCLE Silia Sep TM Amine、溶離剤 酢酸エチル 3 : 1 ~ 1 : 1) に移した。標題化合物 (17 mg、収率 37.3%) を白色の粉末として得た。MS ES+ (m/z) : 475.2 [(M+H)⁺]

40

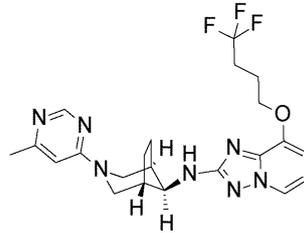
50

【 0 1 9 3 】

実施例 5 0

N - [(8 エンド) - 3 - (6 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロプロキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【 化 1 6 2 】



10

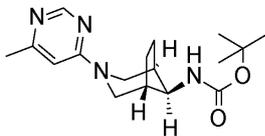
【 0 1 9 4 】

中間体 2

工程 1

N - [(8 エンド) - 3 - (6 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] カルバミン酸 tert - ブチル

【 化 1 6 3 】



20

密閉管中で、(8 エンド) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イルカルバミン酸 tert - ブチル (5 0 0 mg、2 . 2 1 mmol) を E t O H (1 0 ml) 中に溶解し、4 - クロロ - 6 - メチルピリミジン (8 6 9 mg、6 . 6 3 mmol)、続いて、トリエチルアミン (8 9 4 mg、1 . 2 3 ml、8 . 8 4 mmol) を加えた。反応混合物を、密閉管中、1 3 0 で一晩撹拌した。粗反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン (2 0 mL) 及び水 (2 0 mL) で希釈した。有機相を D C M (3 × 2 0 mL) で抽出し、M g S O ₄ で乾燥し、そして、減圧下で濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン中 0 % ~ 1 0 0 % E t O A c) で精製して、標題化合物 (4 9 6 mg、収率 7 1 %) を黄色の固体として得た。M S E S + (m / z) : 3 1 9 . 2 [(M + H) +]

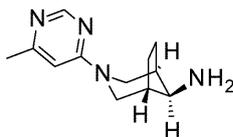
30

【 0 1 9 5 】

工程 2

(8 エンド) - 3 - (6 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - アミン

【 化 1 6 4 】



40

N - [(8 エンド) - 3 - (6 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] カルバミン酸 tert - ブチル (2 6 0 mg、8 1 7 μmol) のジクロロメタン (8 ml) 中の淡黄色の溶液に、T F A (9 3 1 mg、6 2 9 μl、8 . 1 7 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌し、減圧下で濃縮した。粗物質をイオン交換カラム (S i - S C X - 2、1 0 g、M e O H で洗浄し、M e O H (N H ₃ 2 M) で遊離した) で精製して、標題化合物 (1 9 5 mg、8 0 4 μmol、収率 9 8 . 5 %) を得て、それを更に精製することなく次の工程で用いた。M S E S + (m / z) : 2 1 9 .

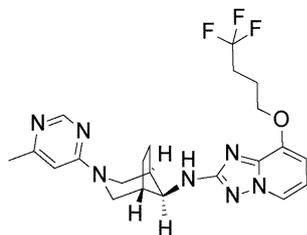
50

2 [(M+H)⁺]

【0196】

最終カップリング工程3

N - [(8 エンド) - 3 - (6 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロプロトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン
【化165】



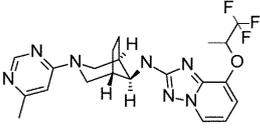
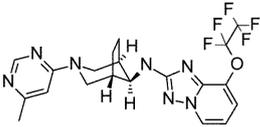
10

実施例1と同様にして、Buchwaldカップリングにより、ナトリウムフェノキシド及びキサントホス(5.71mg、9.87 μmol)の存在下、Pd₂(dba)₃・CHCl₃(5.11mg、4.94 μmol)を用いて、2-プロモ-8-(4,4,4-トリフルオロプロトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(20mg、61.7 μmol)(中間体3、実施例1)及び(8-エンド)-3-(6-メチルピリミジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン(15.0mg、61.7 μmol)(中間体2)から、標題化合物(7.5mg、収率26.3%)を淡黄色の固体として調製した。MS ES⁺(m/z): 462.2 [(M+H)⁺]

20

【0197】

実施例1の合成について記載した手順により、更なる誘導体を、それぞれの中間体2の(8-エンド)-3-(6-メチルピリミジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミンと対応する中間体3とから、Buchwaldカップリングにより合成している。それらは、表5における実施例51~53を含む。

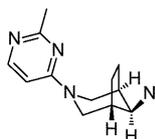
<p>53</p> 	<p>N-[(8 エンド)-3-(6-メチルピリミジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イルオキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン (16.3 mg、45.4%)</p>	<p>2-ブロモ-8-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イルオキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (27.3 mg、88.2 μmol) (中間体 III、実施例 4) 及び (8 エンド)-3-(6-メチルピリミジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン (17.5 mg、80.2 μmol)</p>	<p>448.3</p>	<p>10</p>
<p>54</p> 	<p>N[(8 エンド)-3-(6-メチルピリミジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロポキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン (41.9 mg、収率 55%)</p>	<p>2-ブロモ-8-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロポキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (30 mg、86.7 μmol) (表 1 の中間体 III-14) 及び (8 エンド)-3-(6-メチルピリミジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン (22.7 mg、104 μmol)</p>	<p>484.3</p>	<p>20 30</p>

【0198】

中間体 2

(8 エンド) - 3 - (2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - アミン

【化166】



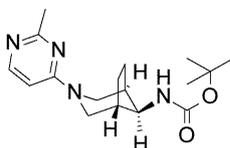
40

【0199】

工程 1

N - [(8 エンド) - 3 - (2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] カルバミン酸 tert - ブチル

【化167】

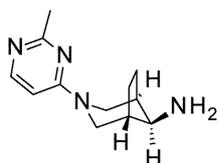


50

実施例 50 (工程 1、中間体 2) と同様にして、密閉管中、130 で、トリエチルアミン (179 mg、246 μ l、1.77 mmol) の存在下、溶媒として EtOH を用いて、(8 エンド) - 3 - アザピシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イルカルバミン酸 tert - ブチル (100 mg、442 μ mol) 及び 4 - クロロ - 2 - メチルピリミジン (170 mg、1.33 mmol) を用いて、該化合物を調製した。フラッシュクロマトグラフィー後に、標題化合物 (109.7 mg、収率 78%) をオフホワイトの固体として得た。MS ES + (m/z) : 319.2 (100%) [(M+H) +]
【0200】

工程 2

(8 エンド) - 3 - (2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザピシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - アミン
【化 168】



実施例 50 (工程 2、中間体 2) と同様にして、TFA (383 mg、259 μ l、3.36 mmol) の存在下、ジクロロメタン中の N - [(8 エンド) - 3 - (2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザピシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル]カルバミン酸 tert - ブチル (107 mg、336 μ mol) を用いて、該化合物を調製した。イオン交換カラム (Si - SCX - 2、2 g) による精製後に、標題化合物 (73 mg、収率 100%) を白色の固体として得た。MS ES + (m/z) : 219.2 [(M+H) +]
【0201】

更なる誘導体を、実施例 1 の合成について記載した手順により、対応する中間体 3 と前述の中間体 2 の (8 エンド) - 3 - (2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザピシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - アミンとを用いて、Buchwald カップリングにより合成している。それらは、表 6 における実施例 55 ~ 56 を含む。

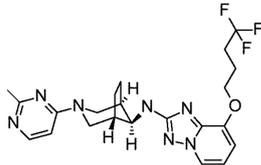
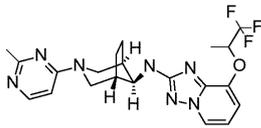
10

20

30

【表 7】

表 6

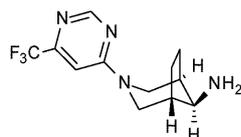
実施例	系統名 反応物の収率	出発物質	MW 実測値 (M+H) ⁺
55 	N-[(8 エンド)-3-(2-メチルピリミジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-(4,4,4-トリフルオロブトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン (9.2 mg、収率 25.8%)	2-ブロモ-8-(4,4,4-トリフルオロブトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (25 mg、77.1 μmol) (中間体 III、実施例 1) 及び (8 エンド)-3-(2-メチルピリミジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン (16.8 mg、77.1 μmol)	462.3
56 	N-[(8 エンド)-3-(2-メチルピリミジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イルオキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン (32 mg、78.1%)	2-ブロモ-8-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イルオキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (31.2 mg、101 μmol) (中間体 III、実施例 4) 及び (8 エンド)-3-(6-メチルピリミジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン (20 mg、91.6 μmol)	448.2

【0202】

中間体 2

(8 エンド) - 3 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - アミン

【化169】



【0203】

工程 1

N - [(8 エンド) - 3 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル]カルバミン酸tert - ブチル

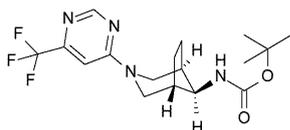
10

20

30

40

【化 170】



実施例 50 (工程 1、中間体 2)と同様にして、密閉管中、130 で、トリエチルアミン (447mg、616 μ l、4.42mmol) の存在下、溶媒として EtOH を用いて、(8-endo)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イルカルバミン酸 tert-ブチル (250mg、1.1mmol)、4-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン (242mg、1.33mmol) を使用して、該化合物を調製した。標題化合物 (400mg、1.07mmol、収率 97.2%) を白色の固体として得た。MS ES+ (m/z) : 373.3 [(M+H)⁺]

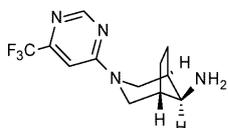
10

【0204】

工程 2

(8-endo)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン

【化 171】



20

実施例 50 (工程 2、中間体 2)と同様にして、酸として TFA の代わりに HCl 37 (635mg、529 μ l、6.44mmol) の存在下、ジクロロメタン中の N-[(8-endo)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)カルバミン酸 tert-ブチル (400mg、1.07mmol) を用いて、該化合物を調製した。飽和 NaHCO₃ (15mL) 及び DCM (6 x 15mL) を用いて抽出した後に、標題化合物 (289mg、収率 98.8%) を粘性の無色の油状物として得た。MS ES+ (m/z) : 273.2 [(M+H)⁺]

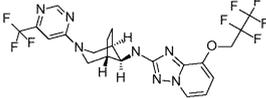
30

【0205】

実施例 57 (表 7) を、実施例 1 の合成について記載した手順により、対応する中間体 3 と前述の中間体 2 の (8-endo)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミンとを用いて、Buchwald カップリングにより合成している。

【表 8】

表 7

実施例	系統名 反応物の収率	出発物質	MW 実測値 (M+H) ⁺
57 	8-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロポキシ)-N-[(8 エンド)-3-[6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-アミン (17mg、36.9%)	2-ブロモ-8-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロポキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン (30 mg、86.7 μmol) (表 1 の中間体 III-14) 及び (8 エンド)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン (23.6 mg、86.7 μmol)	538.1

10

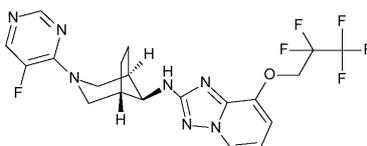
20

【0206】

実施例 5 8

N - [(8 エンド) - 3 - (5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロポキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 1 7 2】



30

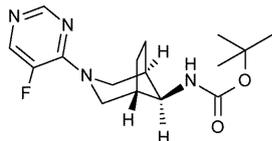
【0207】

中間体 2

工程 1

N - [(8 エンド) - 3 - (5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] カルバミン酸 tert - ブチル

【化 1 7 3】



40

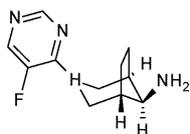
実施例 5 0 (工程 1 、 中間体 2) と同様にして、密閉管中、100 で、トリエチルアミン (3 5 8 mg 、 3 . 5 3 mmol) の存在下、溶媒として EtOH を用いて、(8 エンド) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イルカルバミン酸 tert - ブチル (2 0 0 mg 、 8 8 4 μmol) 及び 4 . 6 - ジフルオロピリミジン (1 5 4 mg 、 1 . 3 3 mmol) を用いて、該化合物を調製した。標題化合物 (2 4 7 . 3 mg 、 収率 8 6 . 8 %) を白色の固体として得た。MS ES + (m / z) : 3 2 3 . 2 [(M + H) +]

【0208】

50

工程 2

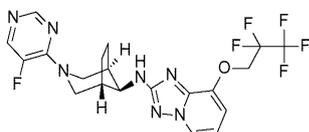
(8 エンド) - 3 - (5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - アミン
 【化 1 7 4】



実施例 50 (工程 2 、 中間体 2) と同様にして、HCl 37% (439mg、366 μ l 10
 、 4.46mmol) の存在下、ジクロロメタン中の N - [(8 エンド) - 3 - (5 - フル
 オロピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] カ
 ルバミン酸 tert - ブチル (240mg、743 μ mol) を用いて、該化合物を調製した。標
 題化合物 (149mg、収率 90%) を白色の粉末として得た。MS ES + (m / z) :
 223.2 [(M + H) +]
 【 0 2 0 9 】

最終カップリング工程 3

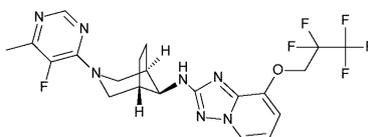
N - [(8 エンド) - 3 - (5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ
[3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロ
ポキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン 20
 【化 1 7 5】



実施例 1 と同様にして、Buchwaldカップリングにより、マイクロ波中、120
 で30分間、ナトリウム tert - ブトキシド (13.9mg、144 μ mol) 及びキサント
 ホス (6.69mg、11.6 μ mol) の存在下、Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (5.
 98mg、5.78 μ mol) を用いて、2 - ブロモ - 8 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフ 30
 ルオロプロポキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (25mg、72
 . 2 μ mol) (表 1 の中間体 3 - 1 4) 及び中間体 2 の (8 エンド) - 3 - (5 - フルオ
 ロピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - アミン (1
 9.3mg、86.7 μ mol) から、標題化合物を調製した。それ (5.2mg、収率 14.
 8%) を、分取 HPLC を用いて白色の固体として得た。MS ES + (m / z) : 48
 8.2 [(M + H) +]
 【 0 2 1 0 】

実施例 59

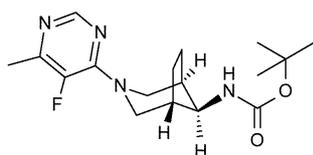
N - [(8 エンド) - 3 - (5 - フルオロ - 6 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 -
アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタ
フルオロプロポキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン 40
 【化 1 7 6】



【 0 2 1 1 】

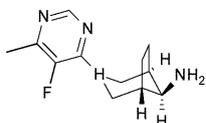
中間体 2工程 1

N - [(8 エンド) - 3 - (5 - フルオロ - 6 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 50

- アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] カルバミン酸 tert - ブチル【化 1 7 7】

実施例 50 (工程 1、中間体 2) と同様にして、密閉管中、100 で、トリエチルアミン (358 mg、493 μ l、3.53 mmol) の存在下、溶媒として EtOH を用いて、
 (8S)-3-(5-fluoro-6-methylpyrimidin-4-yl)octahydroindolizine (200 mg、884 μ mol) 及び 4-chloro-5-fluoro-6-methylpyrimidine (194 mg、1.33 mmol) を用いて、該化合物を調製した。標題化合物 (255 mg、758 μ mol、収率 85.8%) を白色の固体として得た。MS ES+ (m/z) : 337.3 [(M+H)⁺]

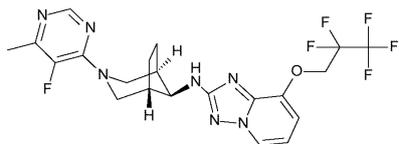
10

【0212】工程 2(8S)-3-((5-fluoro-6-methylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)amine【化 1 7 8】

20

実施例 50 (工程 2、中間体 2) と同様にして、HCl 37% (445 mg、371 μ l、4.51 mmol) の存在下、ジクロロメタン中の N-((8S)-3-((5-fluoro-6-methylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)amine) (253 mg、752 μ mol) を用いて、該化合物を調製した。標題化合物 (170 mg、719 μ mol、収率 95.7%) を白色の固体として得て、次の工程で粗生成物として用いた。MS ES+ (m/z) : 237.1 [(M+H)⁺]

30

【0213】最終カップリング工程 3N-((8S)-3-((5-fluoro-6-methylpyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-8-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy)triazeno[1,5-a]pyridin-2-yl)amine【化 1 7 9】

40

副生成物としてペンタフルオロプロポキシのフルオロ脱離を回避するために、実施例 1 と同様にして、Buchwaldカップリングにより、マイクロ波中、100 で15分間、ナトリウム tert-ブトキシド (22.2 mg、231 μ mol) 及びキサントホス (10.7 mg、18.5 μ mol、当量 : 0.16) の存在下、Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (9.57 mg、9.25 μ mol) を用いて、2-bromo-8-((2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy)triazeno[1,5-a]pyridin-2-yl)amine (40 mg、116 μ mol) (表 1 の中間体 3-14) 及び中間体 2 の (8S)-3-((5-フ

50

ルオロ - 6 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - アミン (3 2 . 8 mg、1 3 9 μ mol) から、標題化合物を調製した。それ (2 0 . 6 mg、4 1 . 1 μ mol、収率 3 5 . 5 %) を、分取 H P L C 後に白色の固体として得た。MS ES + (m / z) : 5 0 2 . 3 [(M + H) +]

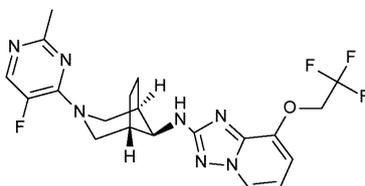
【 0 2 1 4 】

実施例 6 0

N - [(8 エンド) - 3 - (5 - フルオロ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【 化 1 8 0 】

10



【 0 2 1 5 】

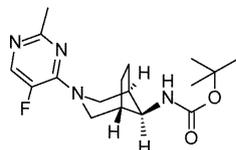
中間体 2

工程 1

N - [(8 エンド) - 3 - (5 - フルオロ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] カルバミン酸 tert - ブチル

20

【 化 1 8 1 】



実施例 5 0 (工程 1、中間体 2) と同様にして、密閉管中、1 0 0 で、トリエチルアミン (3 5 8 mg、3 . 5 3 mmol) の存在下、溶媒として E t O H を用いて、(8 エンド) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イルカルバミン酸 tert - ブチル (2 0 0 mg、8 8 4 μ mol) 及び 4 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - メチルピリミジン (1 9 4 mg、1 . 3 3 mmol) を用いて、該化合物を調製した。標題化合物 (2 7 8 . 7 mg、収率 9 3 . 7 %) を白色の固体として得た。MS ES + (m / z) : 3 3 7 . 3 [(M + H) +]

30

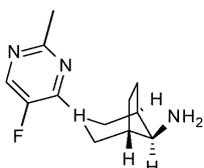
【 0 2 1 6 】

工程 2

(8 エンド) - 3 - (5 - フルオロ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - アミン

【 化 1 8 2 】

40



実施例 5 0 (工程 2、中間体 2) と同様にして、H C l 3 7 % (4 8 7 mg、4 0 6 μ l、4 . 9 4 mmol) の存在下、ジクロロメタン中の N - [(8 エンド) - 3 - (5 - フルオロ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] カルバミン酸 tert - ブチル (2 7 6 . 9 mg、8 2 3 μ mol) を用いて、該化合物を調製した。標題化合物 1 9 3 mg、8 1 7 μ mol、収率 9 9 . 2 %) を半固体として得

50

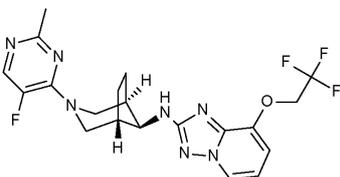
て(、次の工程で粗生成物として用いた。MS ES + (m/z) : 237.2 [(M + H)⁺]

【0217】

最終カップリング工程 3

N - [(8 エンド) - 3 - (5 - フルオロ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル] - 8 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン

【化183】



10

実施例 1 と同様にして、Buchwaldカップリングにより、マイクロ波中、120 で20分間、ナトリウム tert - ブトキシド (19.5mg、203 μmol) 及びキサントホス (9.38mg、16.2 μmol) の存在下、Pd₂(dba)₃ · CHCl₃ (9.57mg、9.25 μmol) を用いて、2 - プロモ - 8 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン (30mg、101 μmol) (実施例 3 の中間体 3) 及び中間体 2 の (8 エンド) - 3 - (5 - フルオロ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - アミン (28.7mg、122 μmol) から、標題化合物を調製した。それ (23mg、45.7 μmol、収率 50.3%) を白色の固体として得た。MS ES + (m/z) : 452.3 (100%) [(M + H)⁺].

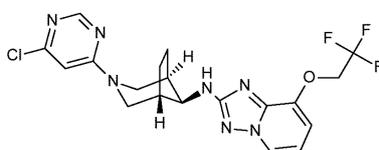
20

【0218】

実施例 6 1

N - [(8 エンド) - 3 - (6 - クロロピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル] - 8 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン

【化184】



30

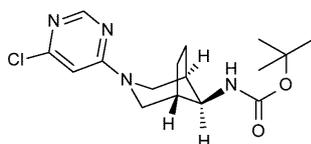
【0219】

中間体 2

工程 1

N - [(8 エンド) - 3 - (6 - クロロピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル]カルバミン酸tert - ブチル

【化185】



実施例 5 0 (工程 1、中間体 2) と同様にして、密閉管中、100 で、トリエチルアミン (447mg、616 μl、4.42 mmol) の存在下、溶媒として EtOH を用いて、(8 エンド) - 3 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イルカルバミン酸tert - ブチル (250mg、1.1 mmol) 及び 4 - クロロ - 6 - フルオロ - ピリミジン (220

50

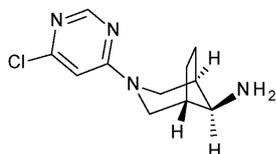
mg、1.66 mmol) を用いて、該化合物を調製した。標題化合物 (329 mg、収率 87.9%) を白色の固体として得た。MS ES+ (m/z) : 339.2 [(M+H)⁺]

【0220】

工程 2

(8 エンド) - 3 - (6 - クロロピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - アミン

【化 186】



10

実施例 50 (工程 2、中間体 2) と同様にして、HCl 37% (567 mg、473 μl、5.76 mmol) の存在下、ジクロロメタン中の N-[(8 エンド) - 3 - (6 - クロロピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル]カルバミン酸 tert-ブチル (325 mg、959 μmol) を用いて、該化合物を調製した。標題化合物 (230 mg、収率 100%) を白色の固体として得て、次の工程で粗生成物として用いた。MS ES+ (m/z) : 239.2 [(M+H)⁺]

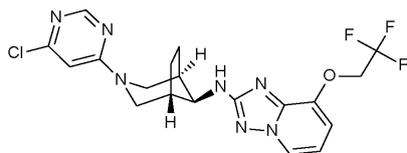
20

【0221】

最終カップリング工程 3

N-[(8 エンド) - 3 - (6 - クロロピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 187】



30

実施例 1 と同様にして、Buchwaldカップリングにより、マイクロ波中、120 で 20 分間、ナトリウム tert-ブトキシド (19.5 mg、203 μmol) 及びキサントホス (9.38 mg、16.2 μmol) の存在下、Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (9.57 mg、9.25 μmol) を用いて、2-ブromo-8-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (実施例 3 の中間体 3) (30 mg、101 μmol) (実施例 3 の中間体 3) 及び中間体 2 の ((8 エンド) - 3 - (6 - クロロピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - アミン (29 mg、122 μmol) から、標題化合物を調製した。それ (11.2 mg、24.7 μmol、収率 24.4%) を淡黄色の固体として得た。MS ES+ (m/z) : 454.2 [(M+H)⁺]

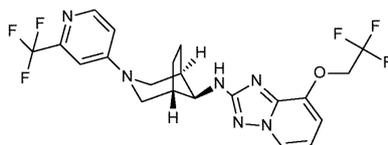
40

【0222】

実施例 6 2

8 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - N - ((8 エンド) - 3 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化188】



【0223】

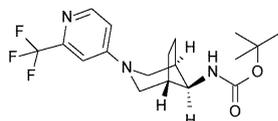
中間体2

工程1

N - [(8 エンド) - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 3 -
アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] カルバミン酸 tert - ブチル

10

【化189】



管中、アルゴン下で、(8 エンド) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8
 - イルカルバミン酸 tert - ブチル (1 . 5 7 g、6 . 9 3 mmol) の NMP (1 1 ml) 中溶
 液に、DIPEA (9 6 4 mg、1 . 3 ml、7 . 4 6 mmol)、続いて、4 - ヨード - 2 - (ト
 リフルオロメチル) ピリジン (1 . 5 g、5 . 3 3 mmol) を加えた。アルゴン下でパイ
 アルを閉め、反応混合物を 1 5 0 で一晩攪拌した。TLC及びLC-MSは、反応が完
 了したことを示した。反応混合物を H₂O (3 0 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 3 0 mL)
 で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗物質をフラッシュク
 ロマトグラフィー (シリカゲル、ヘプタン中 0 % ~ 7 0 % EtOAc) で精製して、標
 題化合物 (1 . 3 7 5 g、収率 6 9 . 5 %) を得た。MS ES + (m / z) : 3 7 2 .
 2 [(M + H)⁺]

20

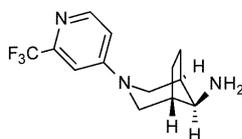
【0224】

工程2

(8 エンド) - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 3 - アザビ
シクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - アミン

30

【化190】



実施例 5 0 (工程 2、中間体 2) と同様にして、HCl 3 7 % (1 . 6 8 g、1 . 4 m
 l、1 7 mmol) の存在下、ジクロロメタン中の N - [(8 エンド) - 3 - (2 - (トリ
 フルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 -
 イル] カルバミン酸 tert - ブチル (1 . 0 4 9 g、2 . 8 2 mmol) を用いて、該化合物を
 調製した。飽和 NaHCO₃ 及び DCM を用いて抽出した後に、標題化合物 (7 3 5 mg、
 収率 9 6 %) を淡黄色の固体として得た。MS ES + (m / z) : 2 7 2 . 2 [(M
 + H)⁺]

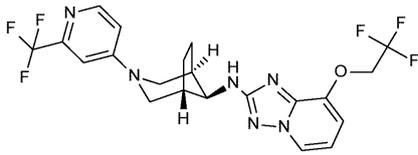
40

【0225】

最終カップリング工程3

8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - N - ((8 エンド) - 3 - (2 - (トリ
フルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8
- イル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 1 9 1】



実施例 1 と同様にして、B u c h w a l d カップリングにより、マイクロ波中、145
 で 30 分間、ナトリウム tert - ブトキシド (5 2 . 1 mg、5 4 2 μmol) 及びキサント
 ホス (2 3 . 9 mg、4 1 . 3 μmol) の存在下、Pd₂ (d b a)₃ . C H C l₃ (2 1 10
 . 4 mg、2 0 . 6 μmol) を用いて、2 - ブロモ - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエト
 キシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (7 6 . 4 mg、2 5 8 μmol
) (実施例 3 の中間体 3) 及び中間体 2 の (8 エンド) - 3 - (2 - (トリフルオロメ
 チル) ピリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - アミン (
 7 0 mg、2 5 8 μmol) から、標題化合物を調製した。それ (7 5 mg、収率 5 9 . 8 %)
 を淡黄色の固体として得た。MS E S + (m / z) : 4 8 7 . 4 [(M + H)⁺]。

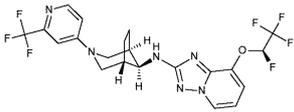
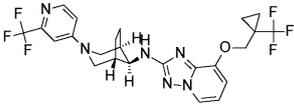
【 0 2 2 6】

実施例 6 2 と同様にして、幾つかの別の誘導体を、対応する中間体 3 と前述の中間体 2
 I の (8 エンド) - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 3 - ア
 ザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - アミンとを用いて、B u c h w a l d カップリ
 ングにより合成している。 20

それらは、表 8 における実施例 6 3 ~ 6 7 を含む。

【表 9】

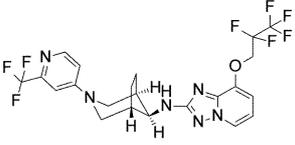
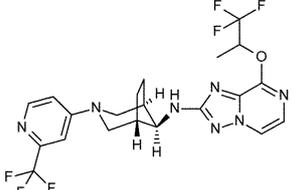
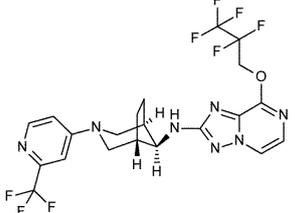
表 8

実施例	系統名 反応物の収率	出発物質	MW 実測値 (M+H) ⁺
<p style="text-align: center;">63</p> 	<p>8-[1,2,2,2-テトラフルオロエトキシ]-N-[(8 エンド)-3-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン (19.6 mg、収率 70.3%)</p>	<p>2-ブロモ-8-(1,2,2,2-テトラフルオロエトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (表 1 の中間体 III-10) (19.1 mg、60.8 μmol) 及び (8 エンド)-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン (15 mg、55.3 μmol)</p>	<p style="text-align: center;">505.3</p>
<p style="text-align: center;">64</p> 	<p>8-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メトキシ)-N-((8 エンド)-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン (21.3 mg、収率 73.2%)</p>	<p>2-ブロモ-8-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (表 1 の中間体 III-7)、(19.5 mg、58.1 μmol) 及び (8 エンド)-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン (15 mg、55.3 μmol)</p>	<p style="text-align: center;">527.3</p>

10

20

30

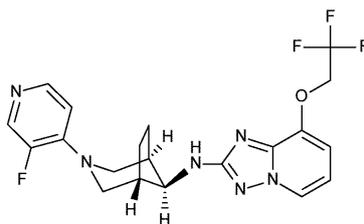
<p style="text-align: center;">65</p> 	<p>8-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロポキシ)-N-((8 エンド)-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン (8 mg、収率 8.01%)</p>	<p>2-ブロモ-8-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロポキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (表 1 の中間体 III-14) (63.8 mg、184 μmol) 及び (8 エンド)-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン (50 mg、184 μmol)</p>	<p style="text-align: center;">535.3</p>	10
<p style="text-align: center;">66</p> 	<p>N-((8 エンド)-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-8-((1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミン (20 mg、収率 21.6%)</p>	<p>2-ブロモ-8-((1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン (表 4 の中間体 N-III 34) (57.3 mg、184 μmol) 及び (8 エンド)-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン (50 mg、184 μmol)</p>	<p style="text-align: center;">502.2</p>	20
<p style="text-align: center;">67</p> 	<p>8-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロポキシ)-N-((8 エンド)-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミン (35 mg、収率 29.4%)</p>	<p>2-ブロモ-8-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロポキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン (76.8 mg、221 μmol) 及び (8 エンド)-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン (60 mg、221 μmol)</p>	<p style="text-align: center;">538.2</p>	40

【 0 2 2 7 】

実施例 6 8

N - [(8 エンド) - 3 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1

, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン
 【化 1 9 2】



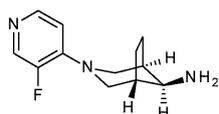
【 0 2 2 8 】

中間体 2

10

工程 1

N - [(8 エンド) - 3 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] カルバミン酸 tert - ブチル
 【化 1 9 3】



中間体 2 (実施例 6 2 の工程 1) と同様にして、150 で一晩反応混合物を攪拌することにより、NMP (2 ml) 及び DIPEA (257 mg、347 μ l、1.99 mmol) 中の (8 エンド) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イルカルバミン酸 tert - ブチル (150 mg、663 μ mol) 及び 4 - ブロモ - 3 - フルオロピリジン塩酸塩 (211 mg、994 μ mol) から、標題化合物を調製した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィ (シリカゲル、ヘプタン中 0 % ~ 80 % EtOAc) で精製して、標題化合物 (93.5 mg、291 μ mol、収率 43.9 %) を淡黄色の固体として得た。

20

MS ES + (m / z) : 322.2 [(M + H) +]

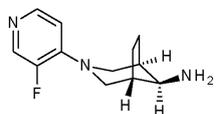
【 0 2 2 9 】

工程 2

(8 エンド) - 3 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - アミン

30

【化 1 9 4】



実施例 5 0 (工程 2、中間体 2) と同様にして、HCl 37 % (166 mg、138 μ l、1.68 mmol) の存在下、ジクロロメタン中の N - [(8 エンド) - 3 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] カルバミン酸 tert - ブチル (90 mg、280 μ mol) を用いて、該化合物を調製した。飽和 NaHCO₃ 及びジクロロメタンを用いて抽出した後に、標題化合物 (60.5 mg、273 μ mol、収率 97.6 %) を白色の固体として得た。MS ES + (m / z) : 222.1 [(M + H) +]

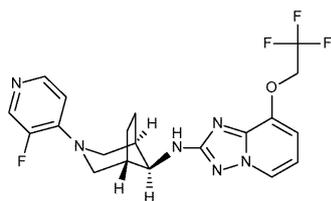
40

【 0 2 3 0 】

最終カップリング工程 3

N - [(8 エンド) - 3 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化195】



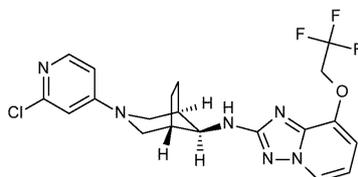
実施例1と同様にして、Buchwaldカップリングにより、マイクロ波中、120
 で20分間、ナトリウム tert - ブトキシド (19.5mg、203 μmol) 及びキサント
 ホス (9.38mg、16.2 μmol) の存在下、Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (8.
 39mg、8.11 μmol) を用いて、2 - ブロモ - 8 - (2, 2, 2 - トリフルオロエト
 キシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン (30mg、101 μmol) (10
 実施例3の中間体3) 及び中間体2の(8エンド) - 3 - (3 - フルオロピリジン - 4
 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - アミン (24.5mg、111
 μmol) から、標題化合物を調製した。それ (16.4mg、37.5 μmol、収率37%)
 を白色の固体として得た。MS ES+ (m/z) : 437.2 [(M+H)+]。

【0231】

実施例69

N - [(8 エンド) - 3 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3
. 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - [1,
2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン 20

【化196】



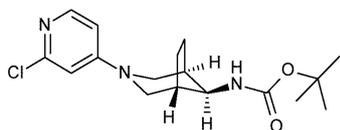
【0232】

中間体2

工程1

N - [(8 エンド) - 3 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [
3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] カルバミン酸 tert - ブチル

【化197】



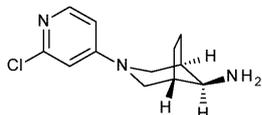
MS ES+ (m/z) : 338.2 [(M+H)+] 40

【0233】

工程2

(8 エンド) - 3 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 .
1] オクタン - 8 - アミン

【化198】



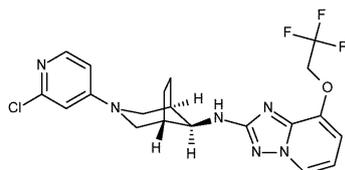
実施例 50 (工程 2、中間体 2) と同様にして、HCl 37% (257mg、214 μ l、2.61mmol) の存在下、ジクロロメタン中の N[(8 エンド) - 3 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル]カルバミン酸 tert - ブチル (146.9mg、435 μ mol) を用いて、該化合物を調製した。飽和 NaHCO₃ 及び DCM を用いて抽出した後に、標題化合物 (89.9mg、378 μ mol、収率 87%) を白色の固体として得た MS ES + (m/z) : 238.1 [(M + H)⁺]

【0234】

最終カップリング工程 3

N - [(8 エンド) - 3 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル] - 8 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン

【化199】



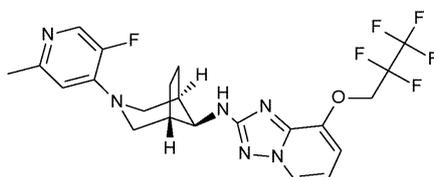
実施例 1 と同様にして、Buchwald カップリングにより、マイクロ波中、120 で 20 分間、ナトリウム tert - ブトキシド (19.5mg、203 μ mol) 及びキサントホス (9.38mg、16.2 μ mol) の存在下、Pd₂(dba)₃ · CHCl₃ (8.39mg、8.11 μ mol) を用いて、2 - ブロモ - 8 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン (30mg、101 μ mol)、(実施例 3 の中間体 3) 及び中間体 2 の (8 エンド) - 3 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - アミン (26.5mg、111 μ mol) から、標題化合物を調製した。それ (17mg、37.5 μ mol、収率 37%) を白色の固体として得た。MS ES + (m/z) : 453.2 [(M + H)⁺]

【0235】

実施例 70

N - [(8 エンド) - 3 - (5 - フルオロ - 2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル] - 8 - (2, 2, 3, 3, 3 - ペンタフルオロプロポキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン

【化200】

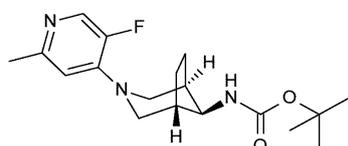


【0236】

工程 1

N - [(8 エンド) - 3 - (5 - フルオロ - 2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル]カルバミン酸 tert - ブチル

【化201】



中間体 2 (実施例 62 の工程 1) と同様にして、NMP (1ml) 及び DIPEA (57

10

20

30

40

50

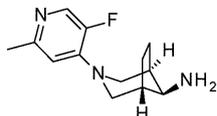
. 1 mg、77.2 μ l、442 μ mol) 中の(8-エンド)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル-カルバミン酸tert-ブチル(50 mg、221 μ mol)、続いて、4-ブロモ-5-フルオロ-2-メチルピリジン(63 mg、331 μ mol)から、アルゴン下、150 で一晩攪拌することにより、標題化合物を調製した。該化合物(39.2 mg、117 μ mol、収率52.9%)を白色の固体として得た。MS ES+(m/z): 336.2 [(M+H)⁺]

【0237】

工程 2

(8-エンド)-3-(5-フルオロ-2-メチルピリジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン

【化202】



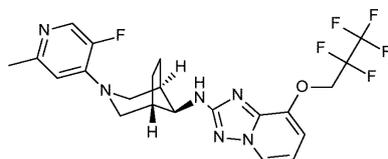
実施例50(工程2、中間体2)と同様にして、TFA(126 mg、85 μ l、1.1 mmol)の存在下、ジクロロメタン中のN-[(8-エンド)-3-(5-フルオロ-2-メチルピリジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]カルバミン酸tert-ブチル(37 mg、110 μ mol)を用いて、該化合物を調製した。粗反応混合物を減圧下で濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、DCM中0%~10% MeOH、MeOHは7M NH₃を含有する)で精製して、標題化合物(28.2 mg、120 μ mol、収率109%)を得た。MS ES+(m/z): 236.1 [(M+H)⁺]

【0238】

工程 3

N-[(8-エンド)-3-(5-フルオロ-2-メチルピリジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロポキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

【化203】



実施例1と同様にして、Buchwaldカップリングにより、マイクロ波中、120で20分間、ナトリウムtert-ブトキシド(16.7 mg、173 μ mol)及びキサントホス(8.03 mg、13.9 μ mol)の存在下、Pd2(dba)₃·CHCl₃(8.39 mg、8.11 μ mol)を用いて、2-ブロモ-8-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロポキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(30 mg、86.7 μ mol)(表1の中間体3-14)及び中間体2のN-(8-エンド)-3-(5-フルオロ-2-メチルピリジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン(24.5 mg、104 μ mol)から、標題化合物を調製した。それ(28 mg、56 μ mol、収率64.5%)を淡黄色の固体として得た。MS ES+(m/z): 501.2 [(M+H)⁺]

【0239】

実施例 7 1

N-[(8-エンド)-3-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5-

10

20

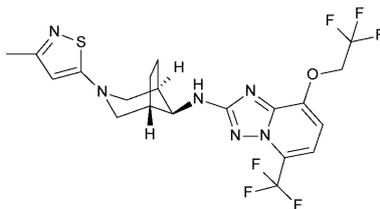
30

40

50

(トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 2 0 4】



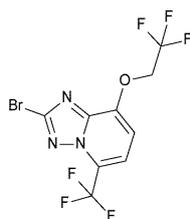
【 0 2 4 0】

10

中間体 3

2 - ブロモ - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン

【化 2 0 5】



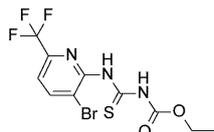
20

【 0 2 4 1】

工程 1

N - [[3 - ブロモ - 6 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] カルバモチオイル] カルバミン酸エチル

【化 2 0 6】



30

3 - ブロモ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - アミン (1 g、4 . 1 5 mmol) の 1 , 4 - ジオキサン (2 0 ml) 中の淡黄色の溶液に、アルゴン下でエトキシカルボニルイソチオシアナート (5 9 9 mg、5 3 9 μl、4 . 5 6 mmol) を加えた。反応混合物を 1 0 0 で一晩撹拌した。

次に、更なるエトキシカルボニルイソチオシアナート (1 0 9 mg、8 3 0 μmol) を加え、反応混合物を 1 0 0 で更に 4 時間撹拌した。次に、それを室温まで冷やし、減圧下で濃縮して、標題化合物 (1 . 4 8 g、2 . 3 9 mmol、収率 5 7 . 5 %) を淡黄色の固体として得た。MS E S + (m / z) : 3 7 1 . 9 [(M + H) +]

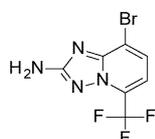
【 0 2 4 2】

40

工程 2

8 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 2 0 7】



N - [[3 - ブロモ - 6 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] カルバモチオイル] カルバミン酸エチル (1 . 4 8 g、3 . 9 8 mmol) のエタノール (1 0 ml) 及びメタノ

50

ール (1 0 ml) 中の淡黄色の溶液に、アルゴン下、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (1 . 3 8 g、1 9 . 9 mmol)、続いて、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (1 . 5 4 g、2 . 0 8 ml、1 1 . 9 mmol) を加えた。反応混合物を 6 0 °C まで温め、3 時間攪拌した。T L C 及び L C - M S は、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、4 0 g、ヘプタン中 0 % ~ 4 0 % E t O A c) で精製して、標題化合物 (6 8 0 mg、収率 6 0 . 8 %) を白色の固体として得た。M S E S + (m / z) : 2 8 1 . 0 [(M + H) +]

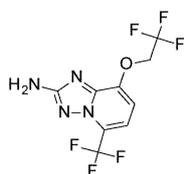
【 0 2 4 3 】

工程 3

8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

10

【化 2 0 8】



N a H (8 . 5 4 mg、1 9 6 μmol) を D M F (0 . 5 ml) 中に懸濁し、氷浴で 0 °C まで冷却した。次に、D M F (0 . 5 ml) 中の 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタノール (2 3 . 1 mg、1 6 . 6 μl、2 3 1 μmol) を、アルゴン下で 1 0 分かけて滴下して加えた。氷浴を取り外し、反応混合物を 3 0 分間攪拌した。次に、D M F (0 . 5 ml) 中の 8 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (5 0 mg、1 7 8 μmol) を滴下して加え、続いて、臭化銅 (I) (2 5 5 μg、1 . 7 8 μmol) を加えた。反応混合物を 4 時間、1 5 5 °C まで加熱した。T L C 及び L C - M S は、反応が完了したことを示した。反応混合物を室温まで冷やし、飽和 N a H C O 3 (1 5 mL) 中に溶解し、D C M (3 × 1 5 mL) で抽出した。有機層を N a 2 S O 4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘプタン中 0 % ~ 4 0 % E t O A c) で精製して、標題化合物 (3 8 mg、1 1 4 μmol、収率 6 4 %) を白色の固体として得た。M S E S + (m / z) : 3 0 1 . 1 [(M + H) +]

20

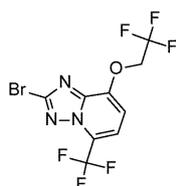
30

【 0 2 4 4 】

工程 4

2 - ブロモ - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン

【化 2 0 9】



40

アルゴン下、亜硝酸 tert - ブチル (1 8 . 6 mg、2 1 . 5 μl、1 8 0 μmol) 及び臭化銅 (I I) (4 0 . 2 mg、1 8 0 μmol) のアセトニトリル (1 . 5 ml) 中の暗褐色の溶液に、8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (3 6 mg、1 2 0 μmol) のアセトニトリル (1 . 5 ml) 中溶液を 6 0 °C で滴下して加えた。反応物を 7 5 °C まで温め、2 時間攪拌した。L C - M S は、反応が完了したことを示した。反応混合物を 1 M H C l (1 ml) でクエンチし、H 2 O (1 0 mL) で希釈し、そして、D C M (3 × 1 5 mL)

50

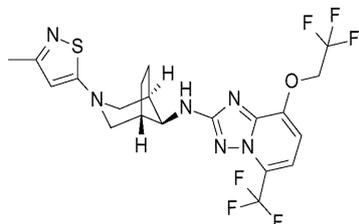
で抽出した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘプタン中 0% ~ 50% EtOAc）で精製して、標題化合物（30 mg、収率 68.7%）を淡黄色の油状物として得た。MS ES+ (m/z) : 364.0 [(M+H)⁺]

【0245】

最終カップリング工程 5

N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化210】



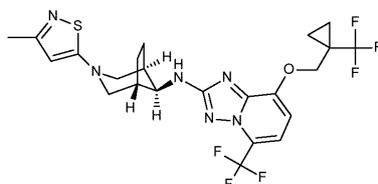
2 - プロモ - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (27.4 mg、75.2 μmol)、(8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - アミン (16 mg、71.6 μmol) (実施例 14 の中間体 2) 及びナトリウム tert - ブトキシド (20.7 mg、215 μmol) の 1 , 4 - ジオキサソ (1 ml) 中の淡黄色の溶液を、超音波浴中、アルゴンで 5 分間脱気した。次に、キサントホス (6.63 mg、11.5 μmol) 及びトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) クロロホルム付加物 (5.93 mg、5.73 μmol) を加えた。反応混合物を更に 2 分間脱気し、その後、バイアルにキャップをし、そして、マイクロ波中、145 で 30 分間加熱した。LC - MS は、反応が完了したことを示した。反応混合物を H_2O (10 ml) に注ぎ、DCM (3 × 10 mL) で抽出した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、12 g、ヘプタン中 0% ~ 100% EtOAc）で精製して、標題化合物（17.1 mg、収率 47.1%）を淡黄色の固体として得た。MS ES+ (m/z) : 507.2 [(M+H)⁺]

【0246】

実施例 7 2

N - [(8 - エンド - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - [[1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] メトキシ] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化211】



【0247】

中間体 3

2 - プロモ - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - ((1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) メトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン

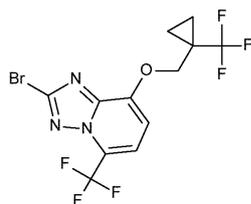
10

20

30

40

【化 2 1 2】



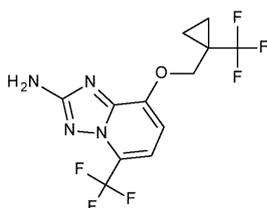
【 0 2 4 8】

工程 1

5 - (トリフルオロメチル) - 8 - [[1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] メ
トキシ] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

10

【化 2 1 3】



実施例 7 1、中間体 3、工程 3 と同様にして、8 - プロモ - 5 - (トリフルオロメチル)
) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (1 0 0 mg、0 . 3
5 6 mmol、実施例 7 1、工程 2 の生成物) 及び (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロ
ピル) メタノール (8 9 . 7 mg、6 4 0 μmol) から、標題化合物 (7 2 . 5 mg、5 9 .
9 3 %) を白色の固体として調製した。MS ES + (m / z) : 3 4 1 . 1 [(M +
H) +]

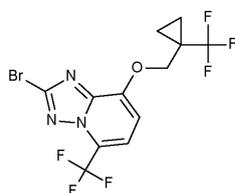
20

【 0 2 4 9】

工程 2

2 - プロモ - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - ((1 - (トリフルオロメチル) シクロ
プロピル) メトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン

【化 2 1 4】



30

実施例 1、中間体 3、工程 5 と同様にして、5 - (トリフルオロメチル) - 8 - ((1
- (トリフルオロメチル) シクロプロピル) メトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1
, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (7 0 mg、2 0 6 μmol)、亜硝酸 tert - ブチル及び臭
化銅 (II) から、標題化合物 (7 7 mg、9 2 . 6 %) を白色の固体として調製した。M
S ES + (m / z) : 4 0 6 . 0 [(M + H) +]

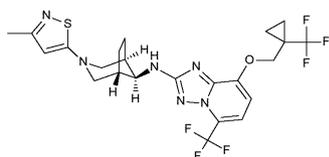
40

【 0 2 5 0】

最終カップリング工程 2

N - [(8 - エンド - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ
[3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - [[1 - (ト
リフルオロメチル) シクロプロピル] メトキシ] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 -
a] ピリジン - 2 - アミン

【化 2 1 5】



実施例 1 と同様にして、Buchwaldカップリングにより、ナトリウム *t*-ブトキシド及びキサントホスの存在下、Pd₂(dba)₃・CHCl₃を用いて、2-ブromo-5-(トリフルオロメチル)-8-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-*a*]ピリジン(28.5mg、70.5 μmol)及び8-エンド-3-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン(15mg、67.2 μmol)(実施例 14 の中間体 II)から、標題化合物(23.4mg、63.7%)をオフホワイトの固体として調製した。MS ES+(*m/z*): 547.2 [(*M*+*H*)+]

10

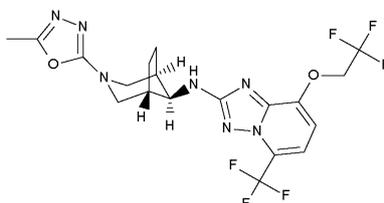
【0251】

実施例 7 3

N-[8-エンド-3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-*a*]ピリジン-2-アミン

20

【化 2 1 6】



実施例 1 と同様にして、Buchwaldカップリングにより、ナトリウム *t*-ブトキシド及びキサントホスの存在下、Pd₂(dba)₃・CHCl₃を用いて、2-ブromo-8-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-*a*]ピリジン(40mg、110 μmol)(実施例 7 1 の中間体 3)及び8-エンド-3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン(27.5mg、132 μmol)(実施例 4 1 の中間体 2)から、標題化合物(42.5mg、78.7%)を淡黄色の固体として調製した。MS ES+(*m/z*): 492.2 [(*M*+*H*)+]

30

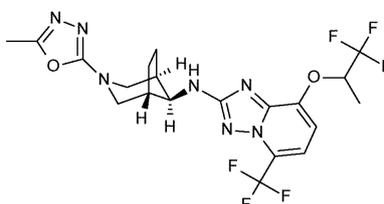
【0252】

実施例 7 4

N-[(8-エンド)-3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-5-(トリフルオロメチル)-8-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-*a*]ピリジン-2-アミン

40

【化 2 1 7】



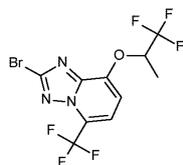
50

【0253】

中間体3

2 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン

【化218】



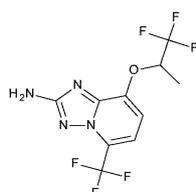
10

【0254】

工程1

5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化219】



20

実施例71、中間体3、工程3と同様にして、8 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (100mg、0.356mmol、実施例71、工程2の生成物) 及び1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロパノール (60.9mg、534μmol) から、標題化合物 (65.2mg、58.3%) を白色の固体として調製した。MS ES⁺ (m/z) : 315.1 [(M+H)⁺]

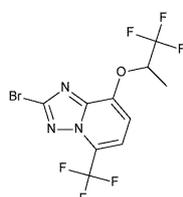
【0255】

工程2

2 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン

30

【化220】



実施例1、中間体3、工程4と同様にして、5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (420mg、1.34mmol)、亜硝酸tert - ブチル及び臭化銅 (II) から、標題化合物 (432mg、85.5%) を白色の固体として調製した。MS ES⁺ (m/z) : 378.0 [(M+H)⁺]

40

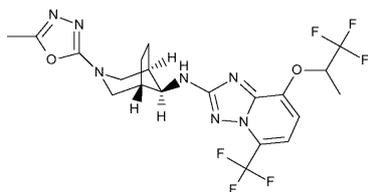
【0256】

最終カップリング工程3

N - [(rac) - 8 - エンド - 3 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

50

【化221】



実施例1と同様にして、Buchwaldカップリングにより、ナトリウム t-ブトキシド及びキサントホスの存在下、Pd₂(dba)₃・CHCl₃を用いて、2-プロモモ-5-(トリフルオロメチル)-8-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(50mg、132 μmol)及び8-エンド-3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン(33.1mg、159 μmol)(実施例41の中間体2)から、標題化合物(46.1mg、69%)を淡黄色の固体として調製した。MS ES+(m/z): 506.2 [(M+H)⁺]

10

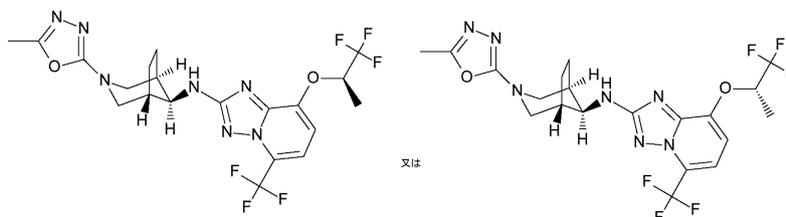
【0257】

実施例75

N-[(8-エンド)-3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-5-(トリフルオロメチル)-8-[(1R又は1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

20

【化222】



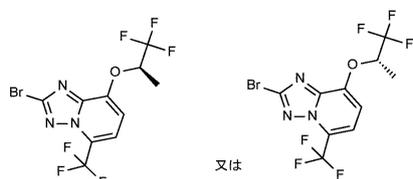
【0258】

中間体3

2-プロモモ-5-(トリフルオロメチル)-8-[(1R又は1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン

30

【化223】



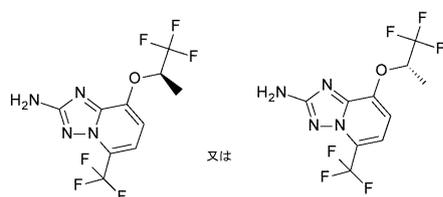
【0259】

工程1

5-(トリフルオロメチル)-8-[(1R又は1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

40

【化224】



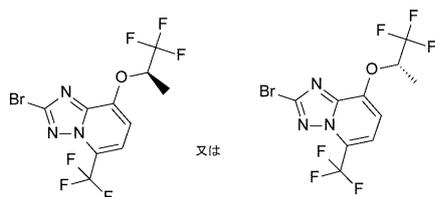
50

ラセミの 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (730 mg) (実施例 7 4、工程 1 の生成物) のキラル HPLC 分離 (Chiralpak AD、移動相 ヘプタン / エタノール / イソプロパノール) により、標題化合物をオフホワイトの固体として得た。鏡像異性体 A (283 mg、38.75%) は、示された条件下で 7.4 分の保持時間を有する。MS ES⁺ (m/z) : 315.1 [(M+H)⁺]

【0260】

工程 2

2 - プロモ - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - [(1R 又は 1S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキシ] - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン
【化 2 2 5】



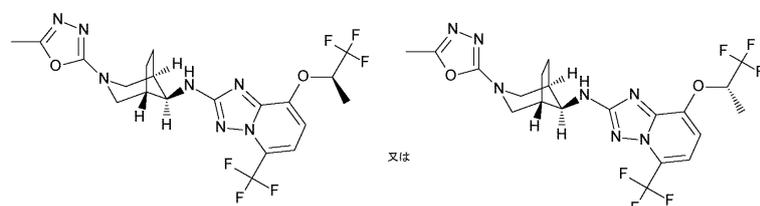
実施例 1 (工程 5) の中間体 3 と同様にして、5 - (トリフルオロメチル) - 8 - [(1R 又は 1S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキシ] - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (270 mg、0.86 mmol)、亜硝酸 tert - ブチル及び臭化銅 (II) から、標題化合物 (257 mg、収率 79.1%) を白色の固体として調製した。MS ES⁺ (m/z) : 377.9 [(M+H)⁺]

【0261】

最終カップリング工程 3

N - [(8 - エンド) - 3 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - [(1R 又は 1S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキシ] - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 2 2 6】



実施例 1 と同様にして、Buchwald カップリングにより、ナトリウム t - ブトキシド及びキサントホスの存在下、Pd₂(dba)₃・CHCl₃ を用いて、2 - プロモ - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - [(1R 又は 1S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキシ] - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン (30 mg、79.4 μmol) 及び (8 - エンド) - 3 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - アミン (19.8 mg、95.2 μmol) (実施例 4 1 の中間体 2) から、標題化合物 (24 mg、60%) を淡黄色の固体として調製した。MS ES⁺ (m/z) : 506.2 [(M+H)⁺]

【0262】

実施例 7 6

N - [(8 - エンド) - 3 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル)

10

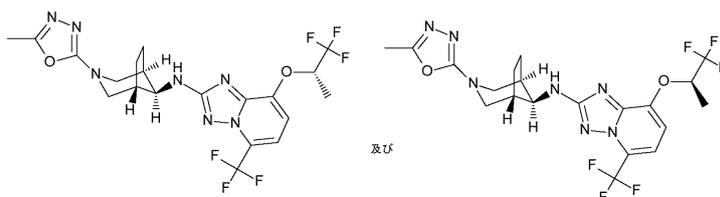
20

30

40

50

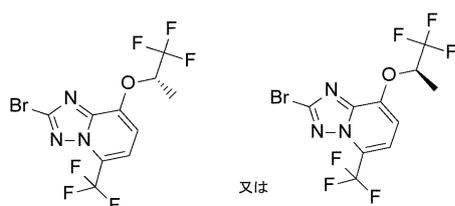
- 8 - [(1 S 又は 1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキシ] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン
【化 2 2 7】



【 0 2 6 3 】

中間体 3

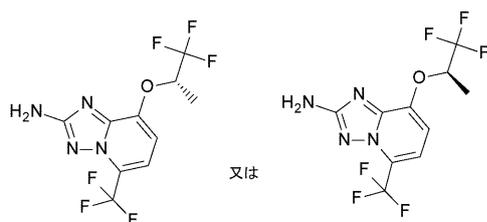
2 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - [(1 S 又は 1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキシ] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン
【化 2 2 8】



【 0 2 6 4 】

工程 1

5 - (トリフルオロメチル) - 8 - [(1 S 又は 1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキシ] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン
【化 2 2 9】

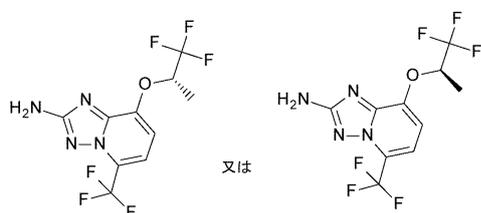


ラセミの 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (730 mg) (実施例 7 4 、 工程 1 の生成物) のキラル HPLC 分離 (Chiralpak AD 、 移動相 ヘプタン / エタノール / イソプロパノール) により、標題化合物をオフホワイトの固体として得た。この鏡像異性体 B (321mg 、 41.75%) は、言及された条件下で 8.48 分の保持時間を有する。MS ES⁺ (m / z) : 315.1 [(M + H)⁺]。

【 0 2 6 5 】

工程 2

2 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - [(1 S 又は 1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキシ] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン
【化 2 3 0】



10

20

30

40

50

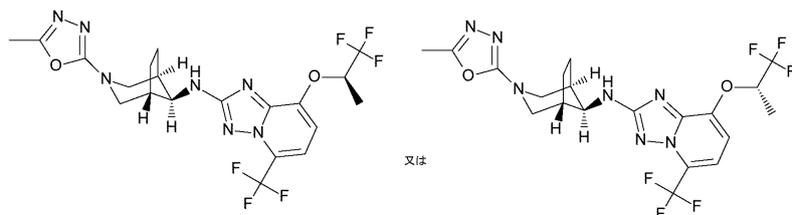
実施例 1、中間体 3、工程 5 と同様にして、5 - (トリフルオロメチル) - 8 - [(1 S 又は 1 R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキシ] - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (308 mg、0.98 mmol)、亜硝酸 tert - ブチル及び臭化銅 (II) から、この鏡像異性体 (331 mg、収率 84.8%) を白色の固体として調製した MS ES + (m/z) : 377.9 [(M + H) +]。

【0266】

最終カップリング工程 3

N - [(8 - エンド) - 3 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - [(1 S 又は 1 R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキシ] - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 231】



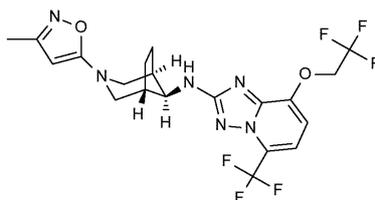
実施例 1 と同様にして、Buchwald カップリングにより、ナトリウム t - ブトキシド及びキサントホスの存在下、Pd₂(dba)₃・CHCl₃ を用いて、2 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - [(1 S 又は 1 R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキシ] - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン (30 mg、79.4 μmol) 及び (8 - エンド) - 3 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - アミン (19.8 mg、95.2 μmol) (実施例 41 の中間体 2) から、標題化合物 (32.5 mg、81%) を淡黄色の固体として調製した。MS ES + (m/z) : 506.2 [(M + H) +]。

【0267】

実施例 77

N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソオキサゾール 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 232】

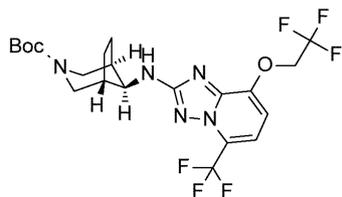


【0268】

工程 1

(8 - エンド) - [[8 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イル] アミノ] - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - カルボン酸 tert - ブチル

【化233】



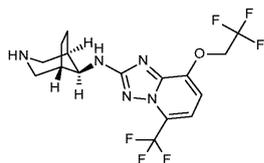
実施例1と同様にして、Buchwaldカップリングにより、マイクロ波中、145
 で30分間、1,4-ジオキサン(10ml)中、キサントホス(127mg、220 μ mol)の存在下、Pd2(dba)₃·CHCl₃(114mg、110 μ mol)を用いて、2-
 ブロモ-8-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)-
 [1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(500mg、1.37mmol)(実施例
 71の中間体3)、(8-エンド)-8-アミノ-3-アザビシクロ[3.2.1]オク
 タン-3-カルボン酸tert-ブチル(373mg、1.65mmol)(CAS登録番号:13
 30763-51-3)及びナトリウムtert-ブトキシド(396mg、4.12mmol)
 から、標題化合物を調製した。該化合物(303mg、収率43.3%)を淡褐色の固体と
 して得た。MS ES+(m/z):454.2 [(M-C₄H₈)+H]⁺

【0269】

工程2

N-[(8-エンド)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

【化234】



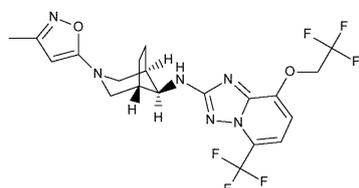
実施例42、工程2と同様にして、ジクロロメタン(10ml)中のTFA(671mg、
 5.89mmol)を用いて、脱保護により、(8-エンド)-[[8-(2,2,2-トリ
 フルオロエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5
 -a]ピリジン-2-イル]アミノ]-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-
 カルボン酸tert-ブチル(300mg、589 μ mol)から、標題化合物(233mg、96
 .7%)を淡褐色の固体として調製した。MS ES+(m/z):410.1 [(M
 +H)⁺]

【0270】

工程3

N-[(8-エンド)-3-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)-3-アザビシ
 クロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)
 -5-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2
 -アミン

【化235】



10

20

30

40

50

実施例 4 2、工程 3 と同様にして、N - [8 - エンド - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (2 3 0 mg、5 6 2 μ mol)、5 - ヨード - 3 - メチルイソキサゾール (1 4 1 mg、6 7 4 μ mol)、ヨウ化銅 (I) (1 0 . 7 mg、5 6 . 2 μ mol)、リン酸三カリウム (2 3 9 mg、1 . 1 2 mmol) 及び N , N - ジエチルサリチルアミド (3 2 . 6 mg、1 6 9 μ mol) から、標題化合物 (2 1 . 4 mg、7 . 7 7 %) をオフホワイトの固体として調製した。MS ES + (m / z) : 4 9 1 . 2 [(M + H) +]。

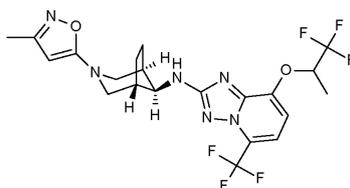
【 0 2 7 1 】

10

実施例 7 8

N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - [2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキシ] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【 化 2 3 6 】



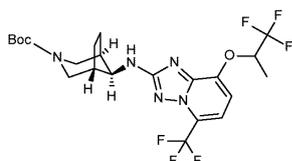
20

【 0 2 7 2 】

工程 1

(8 - エンド) - [5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル] アミノ] - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボン酸 tert - ブチル

【 化 2 3 7 】



30

実施例 1 と同様にして、Buchwaldカップリングにより、マイクロ波中、1 4 5 で 3 0 分間、1 , 4 - ジオキサン (3 . 5 ml) 中、キサントホス (4 9 mg、8 4 . 6 μ mol) の存在下、Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (4 3 . 8 mg、4 2 . 3 μ mol) を用いて、2 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (2 0 0 mg、5 2 9 μ mol) (実施例 7 4 からの中継体 3)、(8 - エンド) - 8 - アミノ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボン酸 tert - ブチル (CAS 登録番号 : 1 3 3 0 7 6 3 - 5 1 - 3) (1 4 4 mg、6 3 5 μ mol) 及びナトリウム tert - ブトキシド (1 0 2 mg、1 . 0 6 mmol) から、標題化合物を調製した。該化合物 (2 1 1 mg、収率 7 6 . 2 %) を淡黄色の固体として得た。MS ES + (m / z) : 5 2 4 . 2 [(M + H) +]

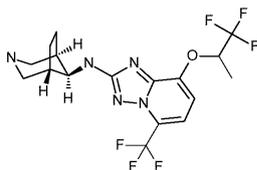
40

【 0 2 7 3 】

工程 2

N - [(8 - エンド) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化238】



実施例42、工程2と同様にして、ジクロロメタン(3ml)中のTFA(457mg、4.01mmol)を用いて、脱保護により、(8-エンド)-[5-(トリフルオロメチル)-8-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]アミノ]-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル(210mg、401μmol)から、標題化合物(164.2mg、96.7%)を淡褐色の固体として調製した。MS ES+(m/z): 424.2 [(M+H)⁺]

10

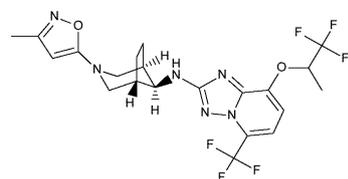
【0274】

工程3

N-[(8-エンド)-3-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-5-(トリフルオロメチル)-8-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

20

【化239】



実施例42、工程3と同様にして、N-[(8-エンド)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-5-(トリフルオロメチル)-8-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン(100mg、236μmol)、DMF(2.5ml)中の5-ヨード-3-メチルイソオキサゾール(59.2mg、283μmol)、ヨウ化銅(I)(4.5mg、23.6μmol)、リン酸三カリウム(100mg、472μmol)及びN,N-ジエチルサリチルアミド(13.7mg、70.9μmol)から、標題化合物(2.1mg、1.76%)を淡黄色の固体として調製した。MS ES+(m/z): 505.2 [(M+H)⁺]

30

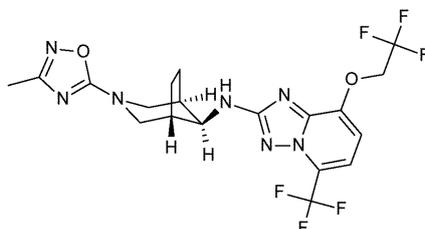
【0275】

実施例79

N-[(8-エンド)-3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]

40

【化240】



50

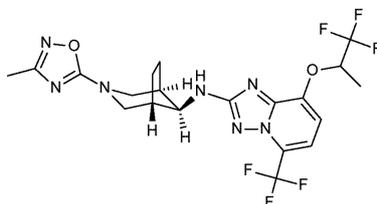
2 - ブロモ - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (8 0 mg、2 2 0 μmol) (実施例 7 1 の中間体 3)、(8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - アミン (5 0 . 3 mg、2 4 2 μmol) (実施例 4 9 の中間体 2) 及びナトリウム tert - ブトキシド (4 2 . 2 mg、4 4 0 μmol) を、1 , 4 - ジオキサン (2 . 5 ml) に加え、超音波浴中、アルゴンで脱気した。次に、ジプロモビス (トリ - tert - ブチルホスフィン) ジパラジウム (I) (1 7 . 1 mg、2 2 μmol) を加え、反応混合物を超音波浴中、アルゴンで脱気した。パイアルを密閉し、2 時間、1 1 0 °C まで加熱した。T L C 及び L C / M S は、反応が完了したことを示した。反応混合物を、飽和 N a H C O ₃ (1 0 ml) 及び D C M (3 × 1 0 ml) で抽出した。有機相を M g S O ₄ で乾燥し、次に、減圧下で除去した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、1 2 g、勾配 : ヘプタン中 0 % ~ 8 0 % E t O A c) で精製して、標題化合物 (4 5 . 5 mg、収率 4 2 %) を白色の固体として得た。M S E S + (m / z) : 4 9 2 . 3 [(M + H) +]。

【 0 2 7 6 】

実施例 8 0

N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【 化 2 4 1 】

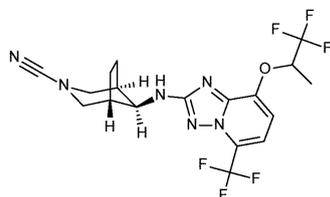


【 0 2 7 7 】

工程 1

(8 エンド) - [5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル] アミノ] - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボニトリル

【 化 2 4 2 】

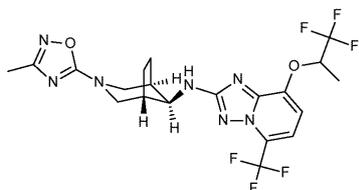


実施例 4 6、工程 1 と同様にして、E t O H (1 . 5 ml) 中の重炭酸ナトリウム (1 3 . 3 mg、1 5 8 μmol) を用いて、N - [(8 - エンド) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (6 1 mg、1 4 4 μmol) (実施例 7 8、工程 2 において調製) 及び臭化シアン (1 6 . 8 mg、1 5 8 μmol) から標題化合物を調製して、所望の生成物 (5 9 . 1 mg、収率 9 1 . 6 %) を淡黄色の固体として得た。M S E S + (m / z) : 4 4 9 . 2 [(M + H) +]。

【 0 2 7 8 】

工程 2

N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン
【化 2 4 3】



10

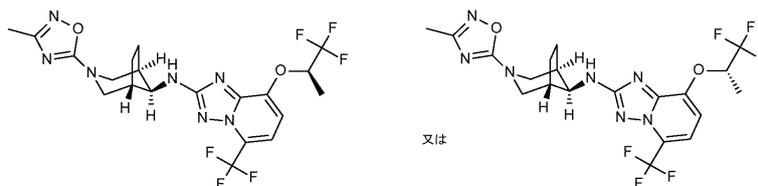
実施例 46、工程 2 と同様にして、エタノール (1 . 3 5 ml) 中の (8 - エンド) - [5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル] アミノ] - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボニトリル (5 6 mg、1 2 5 mmol)、N - ヒドロキシアセトアミジン (1 1 . 1 mg、1 5 0 μmol)、塩化亜鉛 (2 0 . 4 mg、1 5 0 μmol) から、標題化合物 (5 6 mg、収率 8 9 %) を白色の固体として得た。MS ES + (m / z) : 5 0 6 . 2 [(M + H) +]。

【 0 2 7 9 】

20

実施例 8 1

N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - [(1 R 又は 1 S) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキシ] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン
【化 2 4 4】



30

実施例 79 と同様にして、B u c h w a l d カップリングにより、ナトリウム tert - ブトキシド (1 5 . 6 mg、1 6 3 μmol) 及びジプロモビス (トリ - tert - ブチルホスフィン) ジパラジウム (I) (6 . 1 7 mg、7 . 9 4 μmol) の存在下、2 - プロモ - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - [(1 R 又は 1 S) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキシ] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (実施例 7 5、工程 2 の鏡像異性体 A) (3 0 mg、7 9 . 4 μmol) 及び (8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - アミン (実施例 4 9 の中間体 2) (1 8 . 2 mg、8 7 . 3 μmol) から、標題化合物 (2 0 . 4 mg、5 0 . 9 %) を白色の固体として調製した。MS ES + (m / z) : 5 0 6 . 2 [(M + H) +]。

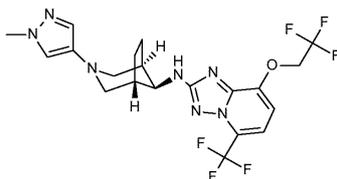
【 0 2 8 0 】

40

実施例 8 2

N - [(8 - エンド) - 3 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化245】



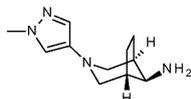
【0281】

中間体2

(8-エンド)-3-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン

10

【化246】

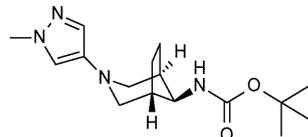


【0282】

工程1

N-[(8-エンド)-3-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]カルバミン酸tert-ブチル

【化247】



20

4-プロモ-1-メチル-ピラゾール(1.28g、7.95mmol)、N-[(8-エンド)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.45g、1.98mmol)(国際公開第2012/116965号に記載)及びNaOtBu(572.64mg、5.96mmol)のトルエン(15ml)中溶液を、アルゴンで脱気した。Brett-phosphaladacycle(635.3mg、0.795mmol)を、アルゴン下に加えた。反応混合物を、マイクロ波オーブン中で、100度で45分間加熱した。得られた粗物質をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中30%酢酸エチルを用いる)で精製して、所望の化合物(42mg、収率12.31%)を黄色の固体として得た。ES⁺(m/z): 307.1 [(M+H)⁺].

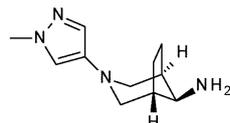
30

【0283】

工程2

(8-エンド)-3-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン

【化248】



40

ジクロロメタン中のN-[(8-エンド)-3-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]カルバミン酸tert-ブチル(42mg、137umol)を、TLCが反応の完了を示すまでTFA(0.6ml)と共に25度で7時間撹拌した。次に、溶媒を減圧下でエバポレートし、トルエンを加え、そして、数回エバポレートした。残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離剤としてジクロロメタン中2%MeOHを用いる)で精製して、所望の化合物(28.3mg、91.8%)を褐色の固体として得た。ES⁺(m/z): 207.1 [(M+H)⁺].

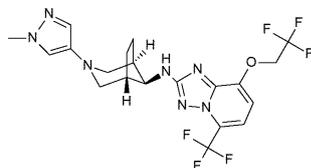
50

【0284】

最終カップリング工程3

N - [(8 - エンド) - 3 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化249】



10

実施例1と同様にして、Buchwaldカップリングにより、ナトリウム t - ブトキシド及びキサントホスの存在下、Pd₂(dba)₃・CHCl₃を用いて、2 - ブロモ - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (30mg、82.4 μmol) (実施例72の中間体2) 及び (8 - エンド) - 3 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - アミン (20.4mg、98.9 μmol) から、標題化合物 (12.3mg、30.5%) を淡黄色の固体として調製した。MS ES + (m / z) : 490.2 [(M + H) +]

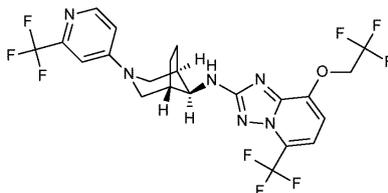
20

【0285】

実施例83

8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - N - [(8 - エンド) - 3 - [2 - (トリフルオロメチル) - 4 - ピリジル] - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化250】



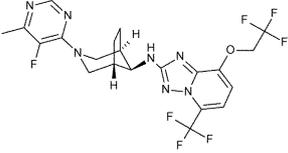
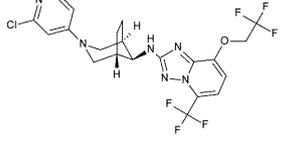
30

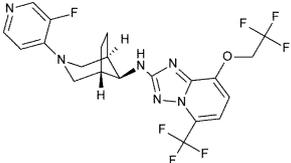
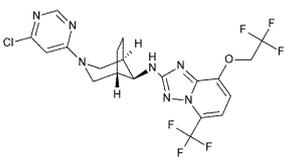
実施例1と同様にして、Buchwaldカップリングにより、ナトリウム t - ブトキシド及びキサントホスの存在下、Pd₂(dba)₃・CHCl₃を用いて、2 - ブロモ - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (20mg、54.9 μmol) (実施例71の中間体3) 及び (8 - エンド) - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - アミン (17.9mg、65.9 μmol) (実施例62の中間体2) から、標題化合物 (15.1mg、収率49.6%) を淡黄色の固体として調製した。MS ES + (m / z) : 555.2 [(M + H) +]

40

【0286】

実施例83の合成について記載した手順により、更なる誘導体を、それぞれの中間体2及び中間体3から、Buchwaldカップリングにより合成している。それらは、表9の実施例84~91を含む。

<p style="text-align: center;">88</p> 	<p>N-[(8-エンド)-3-(5-フルオロ-6-メチルピリミジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン アミン (42.8 mg、収率 68.2%)</p>	<p>2-ブロモ-8-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (30 mg、82.4 μmol)、(中間体 III、実施例 71) 及び (8-エンド)-3-(5-フルオロ-6-メチルピリミジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン (23.4 mg、98.9 μmol)、(実施例 59 の中間体 II)</p>	520.2	10
<p style="text-align: center;">89</p> 	<p>N-[(8-エンド)-3-(2-クロロ-4-ピリジル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン (42.9 mg、収率 58.9%)</p>	<p>2-ブロモ-8-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (30 mg、82.4 μmol)、(中間体 III 実施例 71) 及び (8-エンド)-3-(2-クロロピリジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン (21.5 mg、90.6 μmol)、(実施例 69 の中間体 II)</p>	521.2	20 30

<p style="text-align: center;">90</p> 	<p>N-[(8-エンド)-3-(3-フルオロ-4-ピリジ-ル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン (41.6 mg、収率 71.5%)</p>	<p>2-ブロモ-8-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (30 mg、82.4 μmol)、(中間体 III 実施例 71) 及び (8-エンド)-3-(3-フルオロピリジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン (21.9 mg、98.9 μmol)、(中間体 II、実施例 68)</p>	505.2	10
<p style="text-align: center;">91</p> 	<p>N-[(8-エンド)-3-(6-クロロピリミジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン (10.3 mg、収率 24%)</p>	<p>2-ブロモ-8-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (30 mg、82.4 μmol)、(中間体 III 実施例 71) 及び (8-エンド)-3-(6-クロロピリミジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン (23.6 mg、98.9 μmol)、(中間体 II、実施例 61)</p>	522.3	20 30

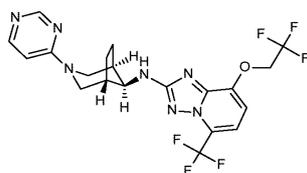
【 0 2 8 7 】

実施例 9 2

N - [(8 - エンド) - 3 - ピリミジン - 4 - イル - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【 化 2 5 1 】

40



アルゴン下、N - [8 - エンド) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (3 0 mg、7 3 . 3 μmol) (実施例 7 7、工程 2 の中間体) のエタノール (1 ml) 中の淡黄色の溶液に、トリエチル

50

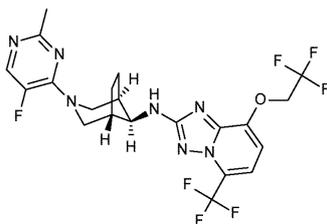
アミン (29.7 mg、293 μmol)、続いて、4-クロロピリミジン塩酸塩 (16.6 mg、110 μmol) を加えた。バイアルをアルゴン下で密閉し、反応混合物を 10 で一晩撹拌した。TLC 及び LC-MS は、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、12 g、DCM 中 0% ~ 10% MeOH) で精製して、標題化合物 (32.9 mg、収率 92.1%) を白色の粉末として得た。MS ES⁺ (m/z) : 488.2 [(M+H)⁺]

【0288】

実施例 93

N - [(8-エンド) - 3 - (5-フルオロ - 2-メチル - ピリミジン - 4-イル) - 3-アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8-イル] - 8 - (2,2,2-トリフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン - 2-アミン

【化252】



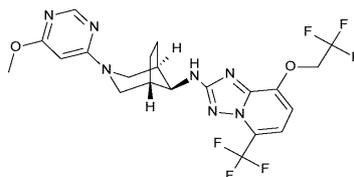
アルゴン下、N - [(8-エンド) - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8-イル] - 8 - (2,2,2-トリフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン - 2-アミン (30 mg、73.3 μmol) (実施例 77、工程 2 の中間体) のエタノール (1 ml) 中の淡黄色の溶液に、トリエチルアミン (29.7 mg、293 μmol)、続いて、4-クロロ - 5-フルオロ - 2-メチルピリミジン (16.1 mg、110 μmol) を加えた。バイアルをアルゴン下で密閉し、反応混合物を 100 で一晩撹拌した。TLC 及び LC-MS は、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮し、該物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、12 g、ヘプタン中 0% ~ 60% EtOAc) で 2 回精製して、標題化合物 (25.5 mg、収率 67%) を白色の固体として得た。MS ES⁺ (m/z) : 520.2 [(M+H)⁺]

【0289】

実施例 94

N - [(8-エンド - 3 - (6-メトキシピリミジン - 4-イル) - 3-アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8-イル] - 8 - (2,2,2-トリフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン - 2-アミン

【化253】



【0290】

中間体 2

(8-エンド) - 3 - (6-メトキシピリミジン - 4-イル) - 3-アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8-アミン

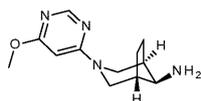
10

20

30

40

【化254】

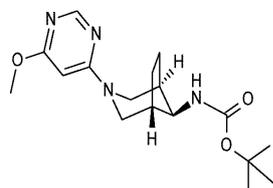


【0291】

工程1

N - [(8 - エンド) - 3 - (6 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] カルバミン酸tert - ブチル

【化255】



10

N - [(8 エンド) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] カルバミン酸tert - ブチル (250 mg、1 . 1 mmol)、(CAS 登録番号 : 1330763 - 51 - 3) の DMF (5 ml) 中の淡黄色の溶液に、 K_2CO_3 (458 mg、3 . 31 mmol)、続いて、4 - ヨード - 6 - メトキシピリミジン (391 mg、1 . 66 mmol) を加えた。バイアルをアルゴン下で密閉し、反応混合物を100 で一晩撹拌した。LC - MSは、反応が完了したことを示した。反応混合物を H_2O (20 mL) で希釈し、DCM (3 × 25 mL) で抽出した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、25 g、ヘプタン中 0% ~ 60% EtOAc) で精製して、標題化合物 (315 mg、収率85 . 3%) を白色の粉末として得た。MS ES + (m / z) : 335 . . 2 [(M + H) +]

20

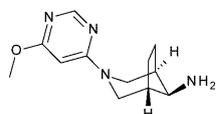
【0292】

工程2

(8 - エンド) - 3 - (6 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - アミン

30

【化256】



アルゴン下、N - [(8 - エンド) - 3 - (6 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] カルバミン酸tert - ブチル (330 mg、987 μ mol) (CAS 登録番号 : 1330763 - 51 - 3) の DCM (5 ml) 中の淡黄色の溶液に、TFA (1 . 13 g、760 μ l、9 . 87 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。TLC及びLC - MSは、反応が完了したことを示した。反応混合物を飽和 $NaHCO_3$ (20 mL) でクエンチし、DCM (3 × 20 mL) で抽出した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、減圧下で濃縮して、標題化合物 (222 mg、収率96%) を淡褐色の固体として得た。MS ES + (m / z) : 235 . 2 [(M + H) +]

40

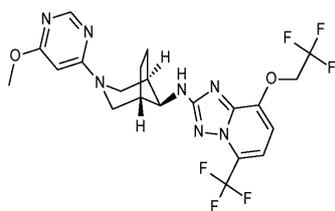
【0293】

最終カップリング工程3

N - [(8 - エンド) - 3 - (6 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

50

【化257】



実施例1と同様にして、Buchwaldカップリングにより、ナトリウム t - ブトキシド及びキサントホスの存在下、Pd₂(dba)₃・CHCl₃を用いて、2 - プロモ - 8 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン(30mg、82.4 μmol)(実施例71の中間体3)及び(8 - エンド) - 3 - (6 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザピシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - アミン(23.2mg、98.9 μmol)から、標題化合物(34.8mg、収率81.6%)を白色の固体として調製した。MS ES+(m/z): 518.2 [(M+H)+]

10

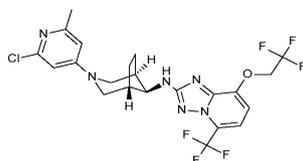
【0294】

実施例95

N - [(8 - エンド) - 3 - (2 - クロロ - 6 - メチル - 4 - ピリジル) - 3 - アザピシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル] - 8 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン

20

【化258】



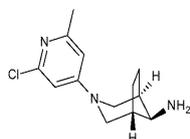
【0295】

中間体2

(8 - エンド) - 3 - (2 - クロロ - 6 - メチル - 4 - ピリジル) - 3 - アザピシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - アミン

30

【化259】



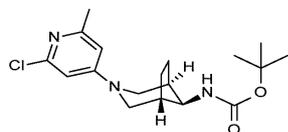
【0296】

工程1

N - [(8 - エンド) - 3 - (2 - クロロ - 6 - メチル - 4 - ピリジル) - 3 - アザピシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル]カルバミン酸tert - ブチル

40

【化260】



N - [(8 - エンド) - 3 - アザピシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル]カルバミン酸tert - ブチル(200mg、884 μmol)(CAS登録番号: 1330763 - 51 - 3)のNMP(2ml)中の淡黄色の溶液に、アルゴン下で、DIPEA(228mg、

50

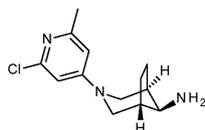
309 μ l、1.77 mmol)、続いて、2,4-ジクロロ-6-メチルピリジン(215 mg、1.33 mmol)を加えた。バイアルをアルゴン下で密閉し、反応混合物を150で一晩撹拌した。TLC及びLC-MSは、反応が完了したことを示した。反応混合物をH₂O(15 mL)で希釈し、EtOAc(2 × 15 mL)で抽出した。有機層を飽和NaCl(1 × 15 mL)で逆抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、12 g、ヘプタン中0%~100% EtOAc)で精製して、標題化合物(113 mg、321 μ mol、収率36.3%)を白色の固体として得た。MS ES+(m/z): 352.2 [(M+H)+]

【0297】

工程2

(8-エンド)-3-(2-クロロ-6-メチルピリジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン

【化261】



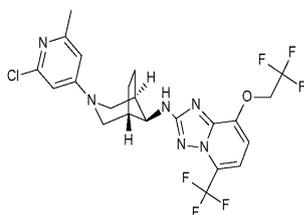
N-[(8-エンド)-3-(2-クロロ-6-メチル-4-ピリジル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]カルバミン酸tert-ブチル(110 mg、313 μ mol)のDCM(1.5 ml)中の淡黄色の溶液に、HCl 37%(185 mg、154 μ l、1.88 mmol)を加えた。反応混合物を室温で2時間撹拌した。TLC及びLC-MSは、反応が完了したことを示した。反応混合物を飽和NaHCO₃(10 mL)でクエンチし、DCM(6 × 15 mL)で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して、標題化合物(75 mg、収率95.3%)を淡黄色の固体として得た。MS ES+(m/z): 252.2 [(M+H)+]

【0298】

最終カップリング工程3

N-[(8-エンド)-3-(2-クロロ-6-メチル-4-ピリジル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

【化262】



実施例1と同様にして、Buchwaldカップリングにより、ナトリウムt-ブトキシド及びキサントホス(7.63 mg、13.2 μ mol)の存在下、Pd₂(dba)₃·CHCl₃を用いて、2-プロモ-8-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(30 mg、82.4 μ mol)(実施例71の中間体3)、(8-エンド)-3-(2-クロロ-6-メチルピリジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン(24.9 mg、98.9 μ mol)から、標題化合物(7.1 mg、収率16.1%)を淡黄色の固体として調製した。MS ES+(m/z): 535.2 [(M+H)+]

【0299】

実施例96

10

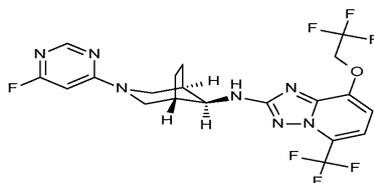
20

30

40

50

N - [(8 - エンド) - 3 - (6 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ
[3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5
- (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - ア
ミン
【化 2 6 3】



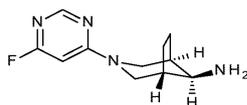
10

【 0 3 0 0 】

中間体 2

(8 - エンド) - 3 - (6 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 .
2 . 1] オクタン - 8 - アミン

【化 2 6 4】

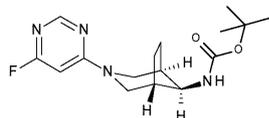


【 0 3 0 1 】

工程 1

N - [(8 - エンド) - 3 - (6 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ
[3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] カルバミン酸 tert - ブチル

【化 2 6 5】



20

アルゴン下、4,6-ジフルオロピリミジン (1 5 4 mg、1 . 3 3 mmol) のエタノール
(1 0 ml) 中溶液に、N - [(8 - エンド) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン
- 8 - イル] カルバミン酸 tert - ブチル (2 0 0 mg、8 8 4 μ mol) (C A S 登録番号：
1 3 3 0 7 6 3 - 5 1 - 3)、続いて、トリエチルアミン (3 5 8 mg、4 9 3 μ l、3 .
5 3 mmol) を加えた。反応混合物を 1 0 0 で一晩撹拌した。T L C は、反応が完了した
ことを示した。粗反応混合物を減圧下で濃縮し、次に、H₂O (1 0 ml) 及び D C M (3
× 2 0 ml) で抽出した粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、2 4 g、
ヘプタン中 0 % ~ 7 0 % E t O A c) で精製して、標題化合物 (2 4 7 . 3 mg、収率 8
6 . 8 %) を白色の固体として得た。M S E S + (m / z) : 3 2 3 . 2 [(M + H
) +]

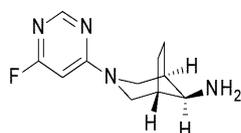
30

【 0 3 0 2 】

工程 2

(8 - エンド) - 3 - (6 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 .
2 . 1] オクタン - 8 - アミン

【化 2 6 6】



40

N - [(8 - エンド) - 3 - (6 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシク
ロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] カルバミン酸 tert - ブチル (2 3 9 . 5 mg、7 4

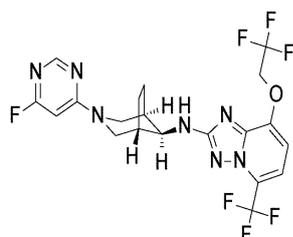
50

3 μmol) の D C M (4 . 0 ml) 中の淡黄色の溶液に、 H C l 37% (439 mg、 366 μl 、 4.46 mmol) を加えた。反応混合物を室温で3時間かけて攪拌した。T L C 及び L C - M S は、反応が完了したことを示した。次に、反応物を N a O H (32%) でクエンチし、p H 10 にした。混合物を H₂ O (5 mL) で希釈し、D C M (7 \times 15 mL) で抽出した。有機層を M g S O₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して、標題化合物 (148 . 4 mg、収率 89 . 9%) を白色の粉末として得た。M S E S + (m / z) : 223 . 2 [(M + H) +]

【 0303 】

最終カップリング工程 3

N - [8 - エンド - 3 - (6 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン
【化 267】



10

20

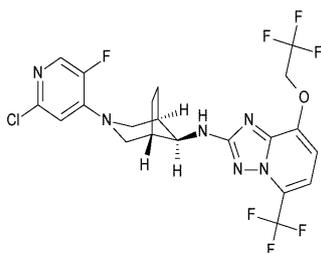
実施例 1 と同様にして、B u c h w a l d カップリングにより、ナトリウム t - ブトキシド (15 . 8 mg、165 μmol) 及びキサントホス (7 . 63 mg、13 . 2 μmol) の存在下、P d₂ (d b a)₃ . C H C l₃ (6 . 82 mg、6 . 59 μmol) を用いて、2 - ブロモ - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (30 mg、82 . 4 μmol) (実施例 71 の中間体 3)、((8 - エンド) - 3 - (6 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - アミン (20 . 1 mg、90 . 6 μmol) から、標題化合物 (31 . 9 mg、収率 76 . 6%) を黄色の固体として調製した。M S E S + (m / z) : 506 . 3 [(M + H) +]

【 0304 】

実施例 97

N - [(8 - エンド) - 3 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - ピリジル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 268】



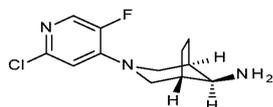
40

【 0305 】

中間体 2

(8 - エンド) - 3 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - ピリジル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - アミン

【化269】

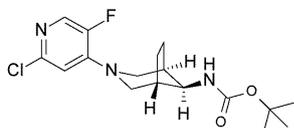


【0306】

工程1

N-[(8-エンド)-3-(2-クロロ-5-フルオロ-4-ピリジル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]カルバミン酸tert-ブチル

【化270】



10

N-[(8-エンド)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]カルバミン酸tert-ブチル(200mg、884 μmol)(CAS登録番号:1330763-51-3)のNMP(3.33ml)中溶液に、DIPEA(228mg、309 μl、1.77mmol)、続いて、2,4-ジクロロ-5-フルオロピリジン(176mg、1.06mmol)を加えた。反応混合物をアルゴンで2分間脱気した。バイアルをアルゴン下で密閉し、暗赤色の反応混合物を150℃で一晩撹拌した。TLCは、反応が完了したことを示した。反応混合物をH₂O(20ml)に加え、EtOAc(3×50ml)で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、12g、ヘプタン中0%~60%EtOAc)で精製して、標題化合物(253.8mg、713 μmol、収率80.7%)をオフホワイトの粉末として得た。MS ES+(m/z):356.2 [(M+H)⁺]

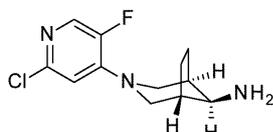
20

【0307】

工程2

(8-エンド)-3-(2-クロロ-5-フルオロピリジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン

【化271】



30

N-[(8-エンド)-3-(2-クロロ-5-フルオロ-4-ピリジル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]カルバミン酸tert-ブチル(243.3mg、684 μmol)のDCM(3.4ml)中の淡黄色の溶液に、HCl 37%(404mg、337 μl、4.1mmol)を加えた。反応混合物を室温で3時間かけて撹拌した。TLC及びLC-MSは、反応が完了したことを示した。RMをNaOH(32%)でクエンチし、pH 10にした。次に、それをH₂O(5mL)で希釈し、DCM(7×15mL)で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して、標題化合物(167.7mg、収率95.9%)をオフホワイトの固体として得た。MS ES+(m/z):256.1 [(M+H)⁺]

40

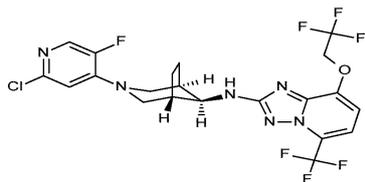
【0308】

最終カップリング工程3

N-[(8-エンド)-3-(2-クロロ-5-フルオロ-4-ピリジル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

50

【化 2 7 2】



実施例 1 と同様にして、Buchwald カップリングにより、ナトリウム *t*-ブトキシド及びキサントホスの存在下、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ を用いて、2-プロモ - 8 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン (30 mg、82.4 μmol) (実施例 7 1 の中間体 3)、(8-エンド) - 3 - (2-クロロ - 5-フルオロピリジン - 4-イル) - 3-アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8-アミン (23.2 mg、90.6 μmol) (20.1 mg、90.6 μmol) から、標題化合物 (21.3 mg、収率 48%) を白色の固体として調製した。MS ES+ (m/z): 539.3 [(M+H)+]。

10

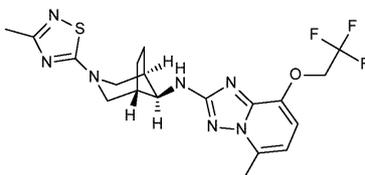
【0309】

実施例 9 8

5-メチル-N-[(8-エンド)-3-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

20

【化 2 7 3】



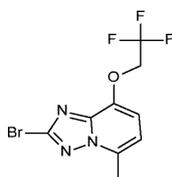
【0310】

中間体 3

2-プロモ-5-メチル-8-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン

30

【化 2 7 4】



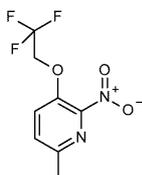
【0311】

工程 1

6-メチル-2-ニトロ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン

40

【化 2 7 5】



実施例 3、中間体 3、工程 1 と同様にして、6-メチル-2-ニトロピリジン-3-オール (2 g、13 mmol)、1,1,1-トリフルオロ-2-ヨードエタン (2.72 g、1.28 ml、13 mmol) 及び塩基として K_2CO_3 (3.59 g、26 mmol) から、標題

50

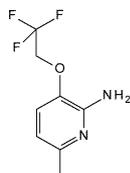
化合物 (3 . 0 6 g、4 8 . 3 %) を黄色の固体として調製した。MS ES + (m / z) : 2 3 7 . 1 [(M + H) ⁺]。

【 0 3 1 2 】

工程 2

6 - メチル - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン - 2 - アミン

【化 2 7 6】



10

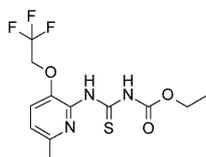
実施例 3、中間体 3、工程 2 と同様にして、6 - メチル - 2 - ニトロ - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン (1 . 4 8 g、6 . 2 7 mmol) から、標題化合物 (0 . 2 7 3 g、2 1 . 1 %) を淡黄色の固体として調製した。MS ES + (m / z) : 2 0 7 . 1 [(M + H) ⁺]。

【 0 3 1 3 】

工程 3

N - [[6 - メチル - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 2 - ピリジル] カルバモチオイル] カルバミン酸エチル

【化 2 7 7】



20

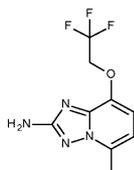
実施例 1、中間体 3、工程 3 と同様にして、6 - メチル - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン - 2 - アミン (1 . 5 4 g、7 . 4 7 mmol)、エトキシカルボニルイソチオシアナート (2 . 0 2 g、1 4 . 9 mmol) から、標題化合物 (1 . 9 4 g、7 7 %) を黄色の固体として調製した。MS ES + (m / z) : 3 3 8 . 0 [(M + H) ⁺]。

【 0 3 1 4 】

工程 4

5 - メチル - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 2 7 8】



40

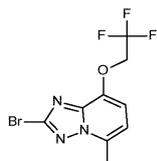
実施例 1、中間体 3、工程 4 と同様にして、N - [[6 - メチル - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 2 - ピリジル] カルバモチオイル] カルバミン酸エチル (1 . 9 4 g、5 . 7 5 mmol) ヒドロキシルアミン塩酸塩 (2 . 0 6 g、2 8 . 8 mmol) 及びヒューニツヒ塩基 (2 . 2 3 g、1 7 . 3 mmol) から、標題化合物 (1 . 1 8 g、8 3 . 3 %) を淡黄色の固体として調製した。MS ES + (m / z) : 2 4 7 . 1 [(M + H) ⁺]

【 0 3 1 5 】

50

工程 5

2 - ブロモ - 5 - メチル - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4]
トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン
 【化 2 7 9】



10

実施例 1、中間体 3、工程 5 と同様にして、5 - メチル - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (2 0 0 mg、8 1 2 μmol)、亜硝酸 tert - ブチル及び臭化銅 (I I) から、標題化合物 (2 0 9 mg、8 3 %) を白色の固体として調製した。MS ES + (m / z) : 3 1 1 . 9 [(M + H) +]

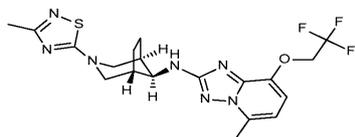
【0316】

最終カップリング工程 6

5 - メチル - N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

20

【化 2 8 0】



実施例 1 と同様にして、B u c h w a l d カップリングにより、ナトリウム t - ブトキシド (2 7 mg、2 8 1 μmol) 及びキサントホス (1 2 . 4 mg、1 3 . 2 μmol) の存在下、(8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - アミン (3 0 mg、1 3 4 μmol) (実施例 1、中間体 2)、P d ₂ (d b a) ₃ . C H C l ₃ (1 1 . 1 mg、2 1 . 4 μmol) を用いて、2 - ブロモ - 5 - メチル - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (4 1 . 5 mg、1 3 4 μmol) から、標題化合物 (2 6 mg、収率 4 2 . 9 %) を白色の固体として調製した。MS ES + (m / z) : 4 5 4 . 2 [(M + H) +]

30

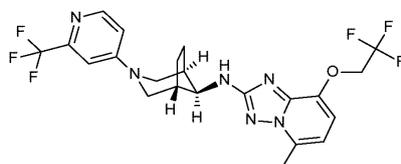
【0317】

実施例 9 9

5 - メチル - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - N - [(8 - エンド) - 3 - [2 - (トリフルオロメチル) - 4 - ピリジル] - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

40

【化 2 8 1】



実施例 1 と同様にして、B u c h w a l d カップリングにより、ナトリウム t - ブトキシド及びキサントホスの存在下、(8 - エンド) - 3 - (2 - (トリフルオロメチル)

50

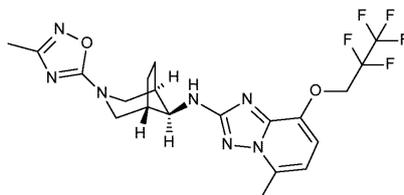
ピリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - アミン (4 5 mg、1 6 6 μ mol) (実施例 6 2 の中間体 2)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ を用いて、2 - ブロモ - 5 - メチル - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (5 1 . 4 mg、1 6 6 μ mol) (実施例 9 8 の中間体 3) から、標題化合物 (4 0 mg、収率 4 8 . 2 %) を白色の固体として調製した。MS ES + (m / z) : 5 0 1 . 2 [(M + H) +]

【 0 3 1 8 】

実施例 1 0 0

5 - メチル - N - [8 - エンド - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロポキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【 化 2 8 2 】

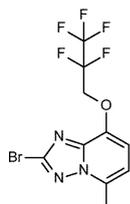


【 0 3 1 9 】

中間体 3

2 - ブロモ - 5 - メチル - 8 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロポキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン

【 化 2 8 3 】

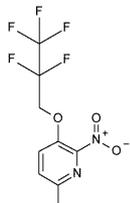


【 0 3 2 0 】

工程 1

6 - メチル - 2 - ニトロ - 3 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロポキシ) ピリジン

【 化 2 8 4 】



実施例 3、中間体 3、工程 1 と同様にして、6 - メチル - 2 - ニトロピリジン - 3 - オール (2 g、1 3 mmol)、1 - 1 , 1 , 1 , 2 , 2 - ペンタフルオロ - 3 - ヨードプロパン (5 . 0 6 g、2 . 4 8 ml、1 9 . 5 mmol) 及び塩基として K_2CO_3 (3 . 5 9 g、2 6 mmol) から、標題化合物 (3 . 7 1 g、2 1 . 2 %) を黄色の油状物として調製した。MS ES + (m / z) : 2 3 7 . 1 [(M + H) +]。

【 0 3 2 1 】

工程 2

6 - メチル - 3 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロポキシ) ピリジン - 2 - ア

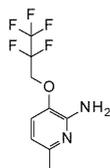
10

20

30

40

50

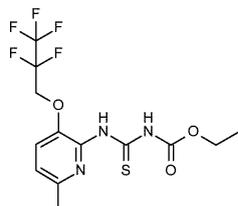
ミン**【化 2 8 5】**

実施例 1、中間体 3、工程 2 と同様にして、6 - メチル - 2 - ニトロ - 3 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロポキシ) ピリジン (2 0 0 mg、6 9 9 μmol) から、標
題化合物 (0 . 1 4 6 g、8 1 . 5 %) を淡褐色の固体として調製した。MS ES + (m / z) : 2 5 7 . 1 [(M + H) ⁺]。

10

【 0 3 2 2 】工程 3

N - [[6 - メチル - 3 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロポキシ) - 2 - ピリジル] カルバモチオイル] カルバマート

【化 2 8 6】

20

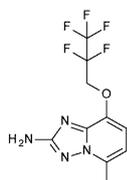
実施例 1、中間体 3、工程 3 と同様にして、6 - メチル - 3 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロポキシ) ピリジン - 2 - アミン (1 . 0 5 g、4 . 1 mmol)、エトキシカルボニルイソチオシアナート (1 . 1 1 g、8 . 2 mmol) から、標題化合物 (1 . 5 9 g、9 3 . 2 %) を黄色の固体として調製した。MS ES + (m / z) : 3 8 8 . 1 [(M + H) ⁺]。

【 0 3 2 3 】

30

工程 4

5 - メチル - 8 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロポキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 2 8 7】

40

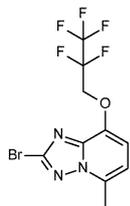
実施例 1、中間体 3、工程 4 と同様にして、N - [[6 - メチル - 3 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロポキシ) - 2 - ピリジル] カルバモチオイル] カルバミン酸エチル (1 . 4 8 g、3 . 8 2 mmol) ヒドロキシルアミン塩酸塩 (1 . 3 7 g、1 9 . 1 mmol) 及びヒューニツヒ塩基 (1 . 4 8 g、1 1 . 5 mmol) から、標題化合物 (1 . 0 4 g、9 1 . 9 %) を白色の固体として調製した。MS ES + (m / z) : 3 9 7 . 1 [(M + H) ⁺]

【 0 3 2 4 】工程 5

2 - プロモ - 5 - メチル - 8 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロポキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン

50

【化 2 8 8】



実施例 1、中間体 3、工程 5 と同様にして、5 - メチル - 8 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 -
 ペンタフルオロプロポキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 -
 アミン (3 0 0 mg、1 . 0 1 mmol)、亜硝酸 tert - ブチル (1 7 4 mg、1 . 5 2 mmol)
 及び臭化銅 (I I) (3 4 3 mg、1 . 5 2 mmol) から、標題化合物 (3 4 3 mg、9 4 %)
 を黄色の油状物として調製した。MS ES + (m / z) : 3 6 2 [(M + H) +]

10

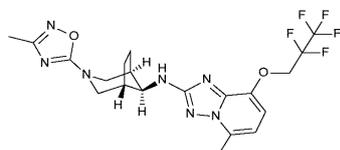
【 0 3 2 5】

最終カップリング工程 6

5 - メチル - N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール -
 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2
 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - ア

ミン

【化 2 8 9】



20

【 0 3 2 6】

実施例 7 9 と同様にして、Buchwald カップリングにより、(8 - エンド) - 3 -
 (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2
 . 1] オクタン - 8 - アミン (5 0 mg、2 4 0 μmol) (実施例 7 9、中間体 2)、2 -
 ブロモ - 5 - メチル - 8 - (2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロポキシ) - [1 ,
 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (8 6 . 4 mg、2 4 0 μmol)、ジブプロモピ
 ス (トリ - tert - ブチルホスフィン) ジパラジウム (I) (1 8 . 7 mg、2 4 μmol) 及
 び塩基としてナトリウム tert - ブトキシド (4 7 . 3 mg、4 9 2 μmol) から、標題化
 物 (2 5 mg、2 1 . 4 %) を白色の固体として調製した。MS ES + (m / z) : 4 8
 8 . 3 [(M + H) +]。

30

【 0 3 2 7】

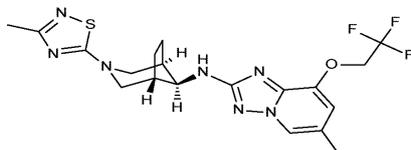
実施例 1 0 1

6 - メチル - N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール -
 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2
 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - ア

40

ミン

【化 2 9 0】



【 0 3 2 8】

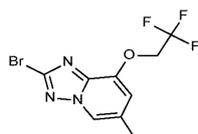
中間体 3

2 - ブロモ - 6 - メチル - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4]

50

トリアゾロ[1,5-a]ピリジン

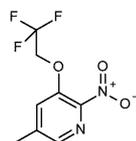
【化291】



【0329】

工程15-メチル-2-ニトロ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン

【化292】

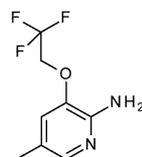


実施例3、中間体3、工程1と同様にして、5-メチル-2-ニトロピリジン-3-オール(1.5g、9.44mmol)、1,1,1-トリフルオロ-2-ヨードエタン(1.98g、9.44mmol)及び塩基としてK₂CO₃(2.61g、18.9mmol)から、標題化合物(1.23g、55.2%)を固体として調製した。MS ES+(m/z) : 237.1 [(M+H)⁺]

【0330】

工程25-メチル-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-2-アミン

【化293】

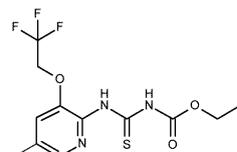


実施例3、中間体3、工程2と同様にして、5-メチル-2-ニトロ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン(1.23g、6.27mmol)から、標題化合物(1.07g、93.1%)を淡褐色の固体として調製した。MS ES+(m/z) : 207.1 [(M+H)⁺]

【0331】

工程3N-[[5-メチル-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]カルバモチオイル]カルバミン酸エチル

【化294】



実施例1、中間体3、工程3と同様にして、5-メチル-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-2-アミン(1g、4.85mmol)、エトキシカルボニルイソチオシアナート(1.31g、9.7mmol)から、標題化合物(1.52g、92.9%)を黄色の固体として調製した。MS ES+(m/z) : 338.1 [(M+H)⁺]

10

20

30

40

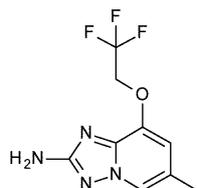
50

【0332】

工程4

6 - メチル - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化295】



10

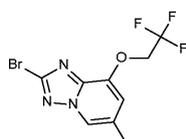
実施例1、中間体3、工程4と同様にして、N - [[5 - メチル - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 2 - ピリジル] カルバモチオイル] カルバミン酸エチル (1 . 5 2 g、4 . 5 1 mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (1 . 6 1 g、2 2 . 5 mmol) 及びヒューニツヒ塩基 (1 . 7 5 g、1 3 . 5 mmol) から、標題化合物 (0 . 9 4 3 g、8 5 %) を淡黄色の固体として調製した。MS ES + (m / z) : 2 4 7 . 1 [(M + H) +]

【0333】

工程5

2 - ブロモ - 6 - メチル - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン

【化296】



20

実施例1、中間体3、工程5と同様にして、6 - メチル - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (2 0 0 mg、8 1 2 μmol)、亜硝酸tert - ブチル及び臭化銅 (I I) から、標題化合物 (2 0 4 mg、8 1 %) を白色の固体として調製した。MS ES + (m / z) : 3 1 2 . 0 [(M + H) +]

30

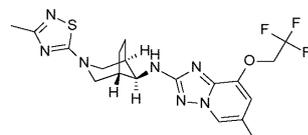
【0334】

最終カップリング工程6

6 - メチル - N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

ミン

【化297】



40

実施例1と同様にして、B u c h w a l dカップリングにより、ナトリウム t - ブトキシド (3 1 . 5 mg、3 2 8 μmol) 及びキサントホス (1 4 . 4 mg、2 5 μmol) の存在下、2 - ブロモ - 6 - メチル - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (4 8 . 4 mg、1 5 6 μmol)、P d ₂ (d b a) ₃ . C H C l ₃ (1 2 . 9 mg、1 2 . 5 μmol) を用いて、(8 - エンド) - 3 - (3

50

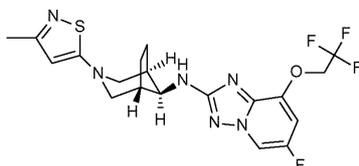
-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン(35 mg、156 μmol)(実施例1の中間体2)から、標題化合物(40 mg、収率48.2%)を白色の固体として調製した。MS ES+(m/z): 454.2 [(M+H)+]

【0335】

実施例102

6-フルオロ-N-[(8-エンド)-3-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

【化298】



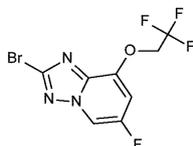
10

【0336】

中間体3

2-ブromo-6-フルオロ-8-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン

【化299】



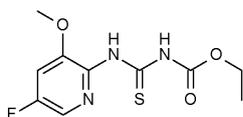
20

【0337】

工程1

N-[(5-フルオロ-3-メトキシ-2-ピリジル)カルバモチオイル]カルバミン酸エチル

【化300】



30

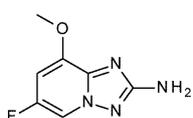
実施例4、中間体3、工程1と同様にして、5-フルオロ-3-メトキシピリジン-2-アミン(496 mg、3.49 mmol)、エトキシカルボニルイソチオシアネート(0.458 g、3.49 mmol)から、標題化合物(0.937 g、98.3%)を白色の固体として調製した。MS ES+(m/z): 3274.1 [(M+H)+]

【0338】

工程2

6-フルオロ-8-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

【化301】



40

実施例4、中間体3、工程2と同様にして、N-[(5-フルオロ-3-メトキシ-2-ピリジル)カルバモチオイル]カルバミン酸エチル(0.904 g、3.31 mmol)、

50

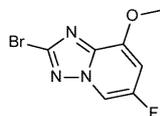
ヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.15 g、16, 5 mmol) 及びヒューニツヒ塩基 (1.26 g、9.73 mmol) から、標題化合物 (0.603 g、78.4%) を白色の固体として調製した。MS ES+ (m/z) : 183.1 [(M+H)⁺]

【0339】

工程 3

2 - プロモ - 6 - フルオロ - 8 - メトキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン

【化302】



10

実施例 4、中間体 3、工程 3 と同様にして、6 - フルオロ - 8 - メトキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (448 mg、2.46 mmol) 亜硝酸 tert - ブチル及び臭化銅 (II) から、標題化合物 (605 mg、82.2%) を白色の固体として調製した。MS ES+ (m/z) : 248.0 [(M+H)⁺]

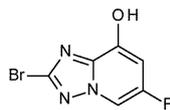
【0340】

工程 4

2 - プロモ - 6 - フルオロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - オール

20

【化303】



実施例 4、中間体 3、工程 4 と同様にして、ジクロロメタン (5 ml、5 mmol) 中の 2 - プロモ - 6 - フルオロ - 8 - メトキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (250 mg、1.02 mmol) 及び 1 M BBr₃ から、標題化合物 (138.2 mg、58.6%) を白色の粉末として調製した。MS ES+ (m/z) : 233.9 [(M+H)⁺]

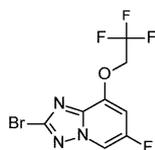
30

【0341】

工程 5

2 - プロモ - 6 - フルオロ - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン

【化304】



40

実施例 4、中間体 3、工程 5 と同様にして、2 - プロモ - 6 - フルオロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - オール (100 mg、431 μmol)、1,1,1 - トリフルオロ - 2 - ヨードエタン (136 mg、63.7 μl、647 μmol) 及び塩基として K₂CO₃ (119 mg、862 μmol) から、標題化合物 (69.6 mg、51.4%) を白色の粉末として調製した。

【0342】

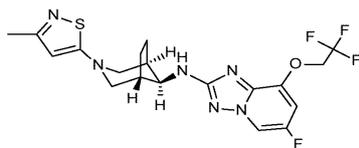
最終カップリング工程 6

6 - フルオロ - N - [(8 - エンド - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3

50

- アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ
エトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 3 0 5】



実施例 1 と同様にして、Buchwaldカップリングにより、ナトリウム t - ブトキシド及びキサントホスの存在下、2 - プロモ - 6 - フルオロ - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (2 1 . 1 mg、6 7 . 2 μmol)、Pd₂(dba)₃・CHCl₃ を用いて、(8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - アミン (1 5 mg、6 7 . 2 μmol) (実施例 1 4 の中間体 2) から、標題化合物 (9 . 1 mg、収率 2 9 . 7 %) を白色の固体として調製した。MS E S + (m / z) : 4 5 7 . 2 [(M + H) +]

10

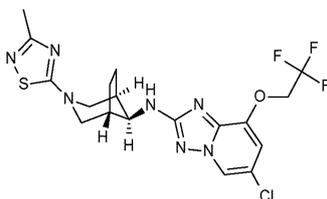
【 0 3 4 3】

実施例 1 0 3

6 - クロロ - N - [8 - エンド - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 -
イル) - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - ト
リフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

20

【化 3 0 6】



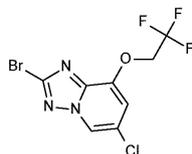
【 0 3 4 4】

中間体 3

2 - プロモ - 6 - クロロ - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4]
トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン

30

【化 3 0 7】



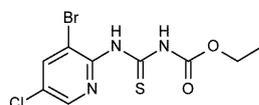
【 0 3 4 5】

工程 1

N - [(3 - プロモ - 5 - クロロ - 2 - ピリジル) カルバモチオイル] カルバミン酸エチ
ル

40

【化 3 0 8】



実施例 7 1、中間体 3、工程 1 と同様にして、3 - プロモ - 5 - クロロピリジン - 2 - アミン (2 g、9 . 6 4 mmol) 及びエトキシカルボニルイソチオシアナート (1 . 3 3 g、1 0 . 1 mmol) から、標題化合物を淡褐色の固体として調製した。HRMS : 3 3 9 .

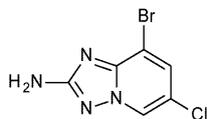
50

9 3 3 2 3 [(M + H) ⁺]

【 0 3 4 6 】

工程 28 - ブロモ - 6 - クロロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【 化 3 0 9 】



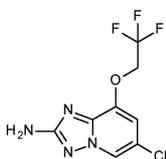
10

実施例 7 1、中間体 3、工程 2 と同様にして、N - [(3 - ブロモ - 5 - クロロ - 2 - ピリジル) カルバモチオイル] カルバミン酸エチル (3 . 1 g、9 . 1 6 mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (6 3 6 mg、9 . 1 6 mmol) 及びヒューニツヒ塩基 (1 . 1 8 g、9 . 1 6 mmol) から、標題化合物を淡黄色の固体として調製した。HRMS : 2 4 8 . 9 3 5 9 8 [(M + H) ⁺]

【 0 3 4 7 】

工程 36 - クロロ - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【 化 3 1 0 】



20

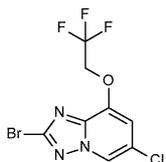
実施例 7 1、中間体 3、工程 3 と同様にして、8 - ブロモ - 6 - クロロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (1 5 0 mg、6 0 6 μmol)、2 , 2 , 2 - トリフルオロエタノール (9 1 mg、9 0 9 μmol)、NaH (3 4 . 4 mg、7 8 8 μmol)、臭化銅 (I) (8 6 9 μg、6 , 0 6 μmol) から、標題化合物 (5 4 mg、3 3 . 4 %) を淡黄色の固体として調製した。HRMS : 2 6 7 . 0 2 5 6 [(M + H) ⁺]

30

【 0 3 4 8 】

工程 42 - ブロモ - 6 - クロロ - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン

【 化 3 1 1 】



40

実施例 1、中間体 3、工程 5 と同様にして、6 - クロロ - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (5 2 mg、1 9 5 μmol)、亜硝酸 tert - ブチル及び臭化銅 (II) から、標題化合物 (4 8 mg、7 4 . 5 %) を白色の固体として調製した。HR - MS : 3 3 1 . 9 2 1 6 6 [(M + H) ⁺]

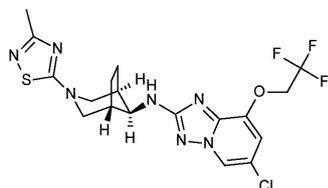
【 0 3 4 9 】

50

最終カップリング工程 5

6 - クロロ - N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - ア
ミン

【化 3 1 2】



10

実施例 79 と同様にして、Buchwaldカップリングにより、(8 エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - アミン (16 . 8 mg、74 . 9 μmol、当量 : 1) (実施例 1、中間体 2)、2 - ブロモ - 6 - クロロ - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (24 . 8 mg、75 μmol)、ジプロモビス (トリ - tert - ブチルホスフィン) ジパラジウム (I) (5 . 82 mg、7 . 49 μmol) 及び塩基としてナトリウム tert - ブトキシド (14 . 8 mg、154 μmol) から、標題化合物 (35 . 5 mg、44 . 2 %) をオフホワイトの固体として調製した。MS ES + (m / z) : 474 . 1 [(M + H) +]。

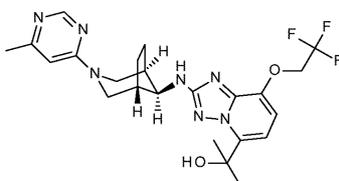
20

【 0 3 5 0 】

実施例 104

2 - [2 - [[(8 エンド) - 3 - (6 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] アミノ] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル] プロパン - 2 - オール

【化 3 1 3】



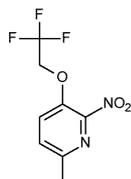
30

【 0 3 5 1 】

中間体 3工程 1

6 - メチル - 2 - ニトロ - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン

【化 3 1 4】



40

6 - メチル - 2 - ニトロピリジン - 3 - オール (5 g、32 . 4 mmol) の DMF (60 ml) 中溶液に、K₂CO₃ (8 . 97 g、64 . 9 mmol) を加え、反応混合物を 90 まで温め、1 時間攪拌した。反応物を室温まで冷やし、その後、1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ヨードエタン (13 . 6 g、6 . 4 ml、64 . 9 mmol) を加え、そして、混合物を密閉バイアル中、アルゴン下で 2 日間、125 まで加熱した。TLC 及び LC - MS は

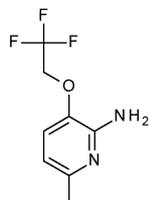
50

、反応が完了したことを示した。反応混合物を H_2O (75 mL) で希釈し、水相を DCM (3 × 75 mL) で抽出した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘプタン中 0% ~ 60% $EtOAc$) で精製して、標題化合物 (5.12 g、21.7 mmol、収率 66.8%) を得た。MS ES + (m/z) : 237.0 [(M+H)+]。

【0352】

工程 2

6 - メチル - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - ピリジン - 2 - イルアミン
【化 3 1 5】



10

アルゴン下、機械式攪拌機を備えた四つ口フラスコ中で、6 - メチル - 2 - ニトロ - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン (5 . 1 g 、 2 1 . 6 mmol) をエタノール (1 6 6 ml) 中に溶解し、塩酸 (1 2 0 g 、 9 9 . 7 ml 、 8 2 1 mmol) 、続いて、鉄 (7 . 2 4 g 、 1 3 0 mmol) を加えた。反応物を 9 0 まで温め、2 時間攪拌した。有機溶媒を減圧下で除去した。残留物をジクロロメタン中に溶解し、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液を加えた。水相を DCM (3 × 1 0 0 mL) で抽出した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘプタン中 0% ~ 100% $EtOAc$) で精製して、標題化合物 (3 . 8 8 g 、 1 8 . 8 mmol 、 収率 8 7 . 1 %) を黄色の固体として得た。MS ES + (m / z) : 2 0 7 . 1 [(M + H) +] 。

20

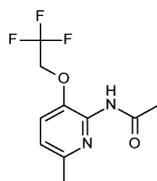
【0353】

工程 3

N - (6 - メチル - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン - 2 - イル) アセトアミド

30

【化 3 1 6】



6 - メチル - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン - 2 - アミン (3 . 8 g 、 1 8 . 4 mmol) のジクロロメタン (8 0 ml) 中溶液に、トリエチルアミン (2 . 8 g 、 3 . 8 5 ml 、 2 7 . 6 mmol) 、続いて、無水酢酸 (3 . 7 6 g 、 3 . 4 8 ml 、 3 6 . 9 mmol) を加えた。反応物を室温で一晩攪拌した。LC - MS は、出発物質が残っているために反応が未完了であることを示したので、完了に達するために、トリエチルアミン (1 . 4 g 、 1 . 9 3 ml 、 1 3 . 8 mmol) 及び無水酢酸 (1 . 8 8 g 、 1 . 7 4 ml 、 1 8 . 4 mmol) を加え、反応物を室温で更に 2 4 時間攪拌した。反応物を H_2O (1 5 0 mL) の添加によりクエンチし、 DCM (3 × 1 0 0 mL) で抽出した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、減圧下で濃縮して、標題化合物 (3 . 8 9 g 、 1 5 . 7 mmol 、 収率 8 5 %) を淡黄色の固体として得た。MS ES + (m / z) : 2 4 9 . 1 [(M + H) +] 。

40

【0354】

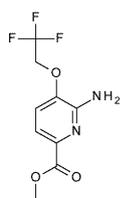
工程 4

6 - アミノ - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン - 2 - カルボン酸メチ

50

ル

【化 3 1 7】



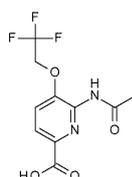
【 0 3 5 5】

工程 4 A

6 - アセトアミド - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピコリン酸

10

【化 3 1 8】



N - (6 - メチル - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン - 2 - イル) アセトアミド (3 . 9 g 、 1 5 . 7 mmol) の水 (7 8 ml) 中懸濁液を、8 5 ° まで温めた。リン酸二水素カリウム (4 . 2 8 g 、 3 1 . 4 mmol) を該溶液に加え、続いて、過マンガン酸ナトリウム一水和物 (NaMgO_4) (7 . 5 4 g 、 4 7 . 1 mmol) を白色の懸濁液に少量ずつ加えた。添加後、反応物を 8 5 ° で 1 時間攪拌し、更に過マンガン酸ナトリウム一水和物 (3 . 7 7 g 、 2 3 . 6 mmol) を少量ずつ加え、反応物を 8 5 ° で 1 時間攪拌した。 MnO_2 を濾別し、水層を EtOAc (2 × 2 0 mL) で抽出して不純物を除去した。水相を減圧下で濃縮し、高真空ポンプで一晩乾燥して、6 - アセトアミド - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピコリン酸を粗中間体として得た。MS ES + (m / z) : 2 7 9 . 1 [(M + H) +]。

20

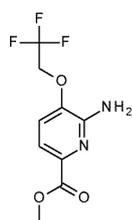
【 0 3 5 6】

工程 4 B :

6 - アミノ - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピコリン酸メチル

30

【化 3 1 9】



粗中間体の 6 - アセトアミド - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピコリン酸を、メタノール中の HCl 3 M (6 0 g 、 5 0 ml 、 1 5 0 mmol) 中に懸濁し、混合物を一晩還流した。粗反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、DCM (3 × 1 0 0 mL) を用いて飽和 NaHCO_3 (1 0 0 mL) から抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮して、標題化合物 (1 . 2 g 、 4 . 8 mmol 、 収率 3 0 . 5 %) を粗生成物として得た。MS ES + (m / z) : 2 5 1 . 1 [(M + H) +]。

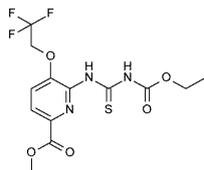
40

【 0 3 5 7】

工程 5

6 - (エトキシカルボニルカルバモチオイルアミノ) - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン - 2 - カルボン酸メチル

【化320】



6 - アミノ - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピコリン酸メチル (1 . 1 5 g 、 4 . 6 mmol) の 1 , 4 - ジオキサン (2 0 ml) 中の淡黄色の溶液に、エトキシカルボニルイソチオシアナート (9 0 4 mg 、 8 1 5 μ l 、 6 . 9 mmol) を加え、反応混合物を 1 0 0 で 6 時間かけて攪拌した。LC - MS 及び TLC は、反応が完了したことを示した。粗反応混合物を減圧下で濃縮して、標題化合物 (1 . 8 g 、 4 . 7 2 mmol 、 収率 1 0 3 %) を粗生成物として得た。MS ES + (m / z) : 3 8 2 . 1 (1 0 0 %) [(M + H) +] 。

10

【0358】

工程 6

2 - アミノ - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - カルボン酸メチル

【化321】



20

6 - (3 - (エトキシカルボニル) チオウレイド) - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピコリン酸メチル (1 . 7 5 g 、 4 . 5 9 mmol) の MeOH (1 0 ml) 及び EtOH (1 0 ml) 中の黄色の懸濁液に、ヒューニツヒ塩基 (1 . 7 8 g 、 2 . 4 ml 、 1 3 . 8 mmol) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩 (1 . 5 9 g 、 2 2 . 9 mmol) を室温で加えた。反応混合物を 6 0 に至るまで加熱し、そして、TLC 及び LC / MS は、2 時間後に反応が完了したことを示した。溶媒を減圧下で除去した。そして、残留物を H₂O (1 0 0 mL) 中に溶解し、DCM で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘプタン中 0 ~ 1 0 0 % EtOAc) で精製して、標題化合物 (8 3 2 mg 、 収率 6 2 . 5 %) を白色の固体として得た。MS ES + (m / z) : 2 9 1 . 1 [(M + H) +] 。

30

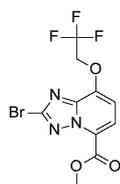
【0359】

工程 7

2 - ブロモ - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - カルボン酸メチル

40

【化322】



実施例 1、中間体 3、工程 5 と同様にして、事前に 6 0 まで加熱した、亜硝酸 tert - ブチル (3 7 3 mg 、 4 3 2 μ l 、 3 . 6 2 mmol) 及び臭化銅 (II) (8 0 8 mg 、 3 . 6 2 mmol) の暗褐色のアセトニトリル (2 0 ml) 中溶液に、2 - アミノ - 8 - (2 , 2 , 2

50

-トリフルオロエトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボン酸メチル(700mg、2.41mmol)を少量ずつ15分間で添加し、そして、反応混合物を75℃で2時間撹拌することにより、この実施例において標題化合物を調製した。HCl水溶液(1M、20ml)を加え、水相を分離し、そして、DCM(3×50mL)で抽出した。反応混合物を1MHCl(20ml)でクエンチし、H₂O(25ml)で希釈し、そして、DCM(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘプタン中0%~60%EtOAc)で精製して、標題化合物(752mg、収率88%)を白色の固体として得た。MS ES+(m/z):356.1 [(M+H)⁺]

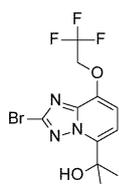
【0360】

10

工程8

2-[2-ブromo-8-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル]プロパン-2-オール

【化323】



20

メチルマグネシウムブロミド溶液(2.82ml、8.47mmol)を、-30℃で、2-ブromo-8-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボン酸メチル(750mg、2.12mmol)のTHF(25ml)中の無色の溶液に滴下して加え、反応混合物を-30℃で1時間撹拌し、0℃まで放温し、そして、反応を完了させるためにこの温度で1時間撹拌した。飽和NH₄Cl水溶液(25mL)をゆっくり加え、続いて、水(25ml)を加えた。水相をDCM(3×50mL)で抽出し、合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、そして、減圧下で濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘプタン中0%~60%EtOAc)で精製して、標題化合物(511mg、収率68.1%)を得た。MS ES+(m/z):356.1 [(M+H)⁺]

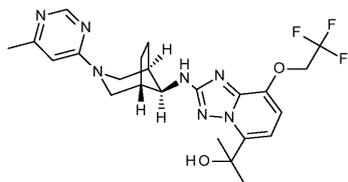
30

【0361】

最終カップリング

2-[2-[[[(8-エンド)-3-(6-メチルピリミジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]アミノ]-8-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル]プロパン-2-オール

【化324】



40

実施例1と同様にして、Buchwaldカップリングにより、マイクロ波中、120℃で20分間加熱して、ナトリウムtert-ブトキシド(14.7mg、152μmol)及びキサントホス(7.06mg、12.2μmol)の存在下、Pd₂(dba)₃·CHCl₃(6.31mg、6.1μmol)を用いて、2-(2-ブromo-8-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)プロパン-2-オール(27mg、76.2μmol)(既述の中間体3)及び中間体2(実施

50

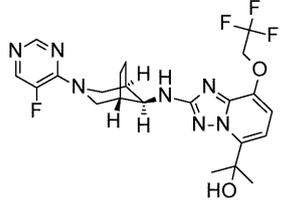
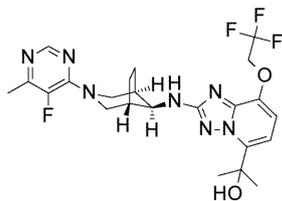
例 50) の (8 エンド) - 3 - (6 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - アミン (20 mg、91.5 μmol) から、標題化合物 (20 mg、収率 53.4%) を淡黄色の固体として調製した。MS ES+ (m/z) : 492.4 [(M+H)⁺]

【0362】

実施例 104 と同様にして、幾つかの別の誘導体を、2 - (2 - ブロモ - 8 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - イル) プロパン - 2 - オール (既述の中間体 3) 及び既に記載された中間体 2 を用いて、Buchwaldカップリングにより、合成している。それらは、表 9 における実施例 105 ~ 110 を含む。

【表 11】

表 9

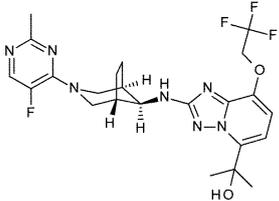
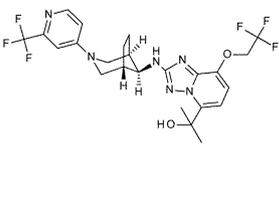
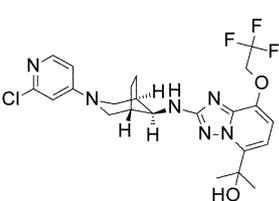
実施例	系統名 反応物の収率	出発物質	MW 実測値 (M+H) ⁺
105 	2-[2-[[(8 エンド)-3-(5-フルオロピリミジン-4-イル)-3-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル] アミノ]-8-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-[1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン-5-イル] プロパン-2-オール (16 mg、収率 38.1%)	2-(2-ブロモ-8-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-[1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン-5-イル) プロパン-2-オール (30 mg、84.7 μmol) 及び (8 エンド) 3-(5-フルオロピリミジン-4-イル)-3-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-アミン (中間体 II、実施例 58) (21.7 mg、97.6 μmol)	496.4
106 	2-[2-[[(8 エンド)-3-(5-フルオロ-6-メチルピリミジン-4-イル)-3-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル] アミノ]-8-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-[1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン-5-イル] プロパン-2-オール (29.4 mg、収率 68.1%)	2-(2-ブロモ-8-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-[1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリジン-5-イル) プロパン-2-オール (30 mg、84.7 μmol) 及び (8 エンド)-3-(5-フルオロ-6-メチルピリミジン-4-イル)-3-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-アミン (中間体 II、実施例 59) (24 mg、102 μmol)	510.4

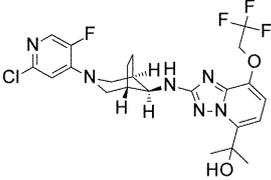
10

20

30

40

<p style="text-align: center;">107</p> 	<p>2-[2-[[(8 エンド)-3-(5-フルオロ-2-メチルピリミジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]アミノ]-8-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ [1,5-a]ピリジン-5-イル]プロパン-2-オール (26.7 mg、収率 61.9%)</p>	<p>2-(2-ブromo-8-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ [1,5-a]ピリジン-5-イル)プロパン-2-オール (30 mg、84.7 μmol) 及び (8 エンド)-3-(5-フルオロ-2-メチルピリミジン-4-イル)-3-アザビシクロ [3.2.1]オクタン-8-アミン (中間体 II、実施例 60) (24 mg、102 μmol)</p>	<p style="text-align: center;">510.3</p>	10
<p style="text-align: center;">108</p> 	<p>2-[8-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-[[(8 エンド)-3-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-3-アザビシクロ [3.2.1]オクタン-8-イル]アミノ]-[1,2,4]トリアゾロ [1,5-a]ピリジン-5-イル]プロパン-2-オール (30.2 mg、収率 65.5%)</p>	<p>2-(2-ブromo-8-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ [1,5-a]ピリジン-5-イル)プロパン-2-オール (30 mg、84.7 μmol) 及び (8 エンド)-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-3-アザビシクロ [3.2.1]オクタン-8-アミン (中間体 II、実施例 62) (27.6 mg、102 μmol)</p>	<p style="text-align: center;">545.3</p>	20
<p style="text-align: center;">109</p> 	<p>2-[2-[[(8 エンド)-3-(2-クロロピリジン-4-イル)-3-アザビシクロ [3.2.1]オクタン-8-イル]アミノ]-8-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ [1,5-a]ピリジン-5-イル]プロパン-2-オール (17 mg、収率 39.3%)</p>	<p>2-(2-ブromo-8-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ [1,5-a]ピリジン-5-イル)プロパン-2-オール (30 mg、84.7 μmol) 及び (8 エンド)-3-(2-クロロピリジン-4-イル)-3-アザビシクロ [3.2.1]オクタン-8-アミン (中間体 II、実施例 69) (24.2 mg、102 μmol)</p>	<p style="text-align: center;">511.3</p>	40

<p style="text-align: center;">110</p> 	<p>2-[2-[[8-endo]-3-(2-クロロ-5-フルオロピリジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]アミノ]-8-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル]プロパン-2-オール (18.3 mg、収率 40.8%)</p>	<p>2-(2-ブromo-8-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)プロパン-2-オール (30 mg、84.7 μmol) 及び (8-endo)-3-(2-クロロ-5-フルオロピリジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン (中間体 II、実施例 97) (26 mg、102 μmol)</p>	<p style="text-align: center;">529.2</p>
--	---	---	--

10

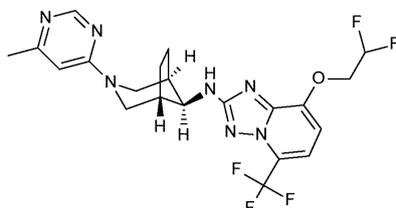
【0363】

実施例 111

8-(2,2-ジフルオロエトキシ)-N-[(8-endo)-3-(6-メチルピリミジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-5-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

20

【化325】



【0364】

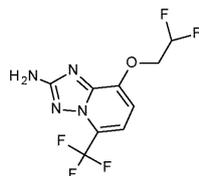
中間体 3

工程 1

8-(2,2-ジフルオロエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

30

【化326】



40

実施例 71、中間体 3、工程 3 と同様にして、8-ブromo-5-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン (150 mg、534 μmol) (実施例 71、工程 2 の生成物) 及び 2,2-ジフルオロエタノール (65.7 mg、50.7 μmol、801 μmol) から、標題化合物 (124 mg、439 μmol、収率 61.6%) をオフホワイトの固体として調製した。MS E S⁺ (m/z) : 283.1 [(M+H)⁺]。

【0365】

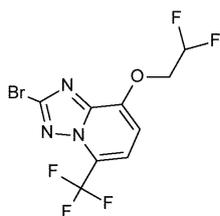
工程 2

2-ブromo-8-(2,2-ジフルオロエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)-[1

50

[2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン

【化 3 2 7】



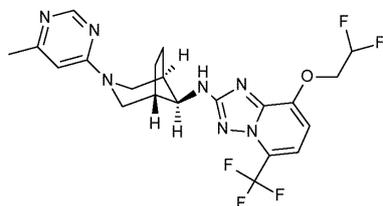
実施例 1、中間体 3、工程 4 と同様にして、8 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (1 2 0 mg、4 2 5 μmol)、亜硝酸 tert - ブチル及び臭化銅 (I I) から、標題化合物 (1 2 3 . 9 mg、収率 8 4 . 2 %) を白色の固体として調製した。MS ES + (m / z) : 3 4 6 . 0 [(M + H) ⁺]

【 0 3 6 6 】

最終カップリング工程 3

8 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - N - [(8 エンド) - 3 - (6 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 3 2 8】



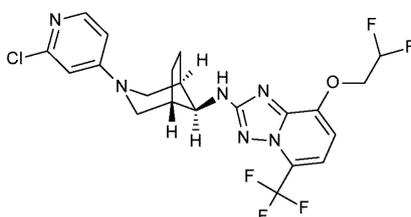
実施例 1 と同様にして、B u c h w a l d カップリングにより、マイクロ波中、1 3 0 で 3 0 分間加熱して、ナトリウム tert - ブトキシド (1 6 . 7 mg、1 7 3 μmol) 及びキサントホス (8 . 0 3 mg、1 3 . 9 μmol) の存在下、P d ₂ (d b a) ₃ . C H C l ₃ (7 . 1 8 mg、6 . 9 4 μmol) を用いて、2 - ブロモ - 8 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (既述の中間体 3) (3 0 mg、8 6 . 7 μmol) 及び中間体 2 (実施例 5 0) の (8 エンド) - 3 - (6 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - アミン ((2 2 . 7 mg、1 0 4 μmol) から、標題化合物 (3 2 . 8 mg、6 7 . 8 μmol 、収率 7 8 . 3 %) を淡黄色の固体として調製した。MS ES + (m / z) : 4 8 4 . 2 [(M + H) ⁺]。

【 0 3 6 7 】

実施例 1 1 2

N - [(8 エンド) - 3 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 3 2 9】



10

20

30

40

50

実施例 1 と同様にして、B u c h w a l d カップリングにより、マイクロ波中、130
 で 30 分間加熱して、ナトリウム tert - ブトキシド (16.7mg、173 μmol) 及び
 キサントホス (8.03mg、13.9 μmol) の存在下、Pd₂(dba)₃·CHCl₃
 (7.18mg、6.94 μmol) を用いて、2 - プロモ - 8 - (2, 2 - ジフルオロエ
 トキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリ
 ジン (30mg、86.7 μmol) (既述の (実施例 111 での) 中間体 3) 及び中間体 2
 (実施例 69) の (8 エンド) - 3 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 3 - アザピ
 シクロ [3.2.1] オクタン - 8 - アミン (22.7mg、95.4 μmol) から、標題
 化合物 (21.6mg、収率 49.5%) を淡黄色の固体として調製した。MS ES + (m/z): 503.2 [(M+H)⁺].

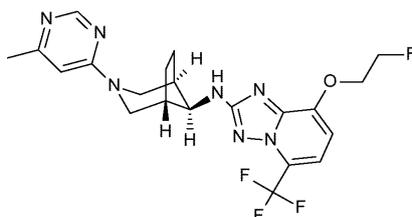
10

【0368】

実施例 113

8 - (2 - フルオロエトキシ) - N - [(8 エンド) - 3 - (6 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザピシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化330】



20

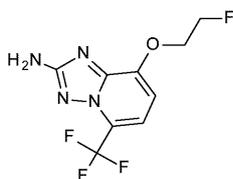
【0369】

中間体 3

工程 1

8 - (2 - フルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 2, 4] トリアゾ
 ロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化331】



30

実施例 71、中間体 3、工程 3 と同様にして、8 - プロモ - 5 - (トリフルオロメチル)
) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (500mg、1.7
 8mmol) (実施例 71、工程 2 の生成物) 及び 2 - フルオロエタノール (171mg、15
 7 μl、2.67mmol) から、標題化合物 (230.5mg、873 μmol、収率 49%) を
 オフホワイトの固体として調製した。MS ES + (m/z): 265.1 [(M+H)⁺].

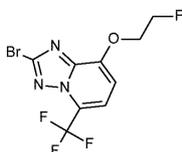
40

【0370】

工程 2

2 - プロモ - 8 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1
 , 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン

【化332】



50

実施例 1、中間体 3、工程 4 と同様にして、8 - (2 - フルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (230 mg、871 μmol)、亜硝酸 tert - ブチル及び臭化銅 (II) から、標題化合物 (221.8 mg、676 μmol 、収率 78%) を白色の固体として調製した。MS ES + (m/z) : 330.0 [(M+H)⁺].

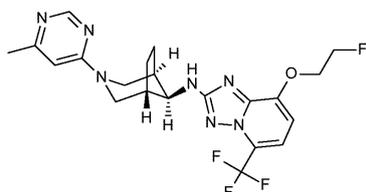
【0371】

最終カップリング工程 3

8 - (2 - フルオロエトキシ) - N - [(8 エンド) - 3 - (6 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

10

【化 333】



実施例 1 と同様にして、Buchwald カップリングにより、マイクロ波中、120 で 20 分間加熱して、ナトリウム tert - ブトキシド (17.6 mg、183 μmol) 及びキサントホス (8.47 mg、14.6 μmol) の存在下、Pd₂(dba)₃ · CHCl₃ (7.57 mg、7.32 μmol) を用いて、2 - ブロモ - 8 - (2 - フルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン (30 mg、91.4 μmol) (既述の中間体 3) 及び中間体 2 (実施例 50) の (8 エンド) - 3 - (6 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - アミン (24 mg、110 μmol) から、標題化合物 (36.8 mg、79.1 μmol 、収率 86.5%) を淡黄色の固体として調製した。MS ES + (m/z) : 466.3 (100%) [(M+H)⁺]

20

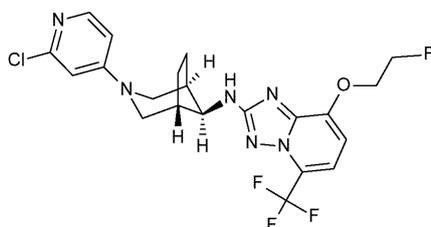
【0372】

30

実施例 114

N - [(8 エンド) - 3 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 - フルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 334】



40

実施例 1 と同様にして、Buchwald カップリングにより、マイクロ波中、120 で 20 分間加熱して、ナトリウム tert - ブトキシド (17.6 mg、183 μmol) 及びキサントホス (8.47 mg、14.6 μmol) の存在下、Pd₂(dba)₃ · CHCl₃ (7.57 mg、67.32 μmol) を用いて、2 - ブロモ - 8 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン (30 mg、91.4 μmol) (既述の (実施例 113 での) 中間体 3) 及び中間体 2 (実施例 69) の (8 エンド) - 3 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 3 - アザ

50

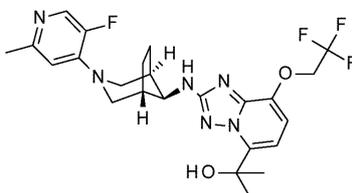
ピシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン(23.9mg、101 μ mol)から、標題化合物(20.7mg、42.7 μ mol、収率46.7%)を淡黄色の固体として調製した。MS ES+(m/z):485.3 [(M+H)⁺]

【0373】

実施例115

2-[2-[[(1R, 5S, 8s) - 3 - (5-フルオロ-2-メチル-4-ピリジル) - 3 - アザピシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]アミノ] - 8 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-5-イル]プロパン-2-オール

【化335】



10

実施例1と同様にして、Buchwaldカップリングにより、マイクロ波中、120で20分間、ナトリウム tert-ブトキシド(16.3mg、169 μ mol)及びキサントホス(7.84mg、13.6 μ mol)の存在下、Pd₂(dba)₃·CHCl₃(7.02mg、6.78 μ mol)を用いて、2-[2-プロモ-8-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-5-イル]プロパン-2-オール(30mg、84.7 μ mol)(実施例104に記載された調製物)及び(1R, 5S, 8s) - 3 - (5-フルオロ-2-メチル-4-ピリジル) - 3 - アザピシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン(23.9mg、102 μ mol)(実施例70に記載された調製物)から、標題化合物を調製した。それ(43mg、85 μ mol、収率63.4%)をオフホワイトの固体として得た。MS ES+(m/z):509.2 [(M+H)⁺]

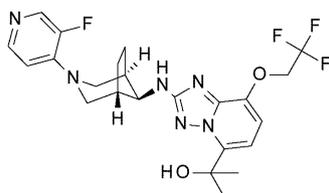
20

【0374】

実施例116

2-[2-[[(1R, 5S, 8s) - 3 - (3-フルオロ-4-ピリジル) - 3 - アザピシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]アミノ] - 8 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-5-イル]プロパン-2-オール

【化336】



40

実施例1と同様にして、Buchwaldカップリングにより、マイクロ波中、120で20分間、ナトリウム tert-ブトキシド(16.3mg、169 μ mol)及びキサントホス(7.84mg、13.6 μ mol)の存在下、Pd₂(dba)₃·CHCl₃(7.02mg、6.78 μ mol)を用いて、2-[2-プロモ-8-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-5-イル]プロパン-2-オール(30mg、84.7 μ mol)(実施例104に記載された調製物)及び(1R, 5S, 8s) - 3 - (3-フルオロ-4-ピリジル) - 3 - アザピシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン(22.5mg、102 μ mol)(実施例90に記載された調製

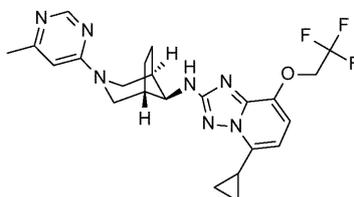
50

物) から、標題化合物を調製した。それ (4 1 . 9 mg、8 4 . 7 μ mol、収率 6 2 . 3 %) をオフホワイトの固体として得た。MS ES + (m / z) : 4 9 5 . 4 [(M + H) +]。

【 0 3 7 5 】

実施例 1 1 7

5 - シクロプロピル - N - [(1 R , 5 S , 8 s) - 3 - (6 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン
【化 3 3 7 】

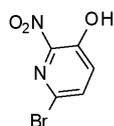


10

【 0 3 7 6 】

工程 1 : 6 - ブロモ - 2 - ニトロ - ピリジン - 3 - オール

【化 3 3 8 】



20

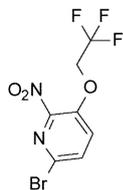
2 - ニトロピリジン - 3 - オール (1 5 g、1 0 4 mmol) の DMF (1 8 9 mL) 中溶液を 0 °C まで冷却し、次に、N - プロモスクシンイミド (2 4 g、1 3 5 mmol) を 2 5 分間かけて徐々に加えた。該溶液を 0 °C で更に 1 5 分間攪拌し、次に、混合物を室温まで放温し、そして、一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、1 0 0 % C H ₂ C l ₂ を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して、6 - ブロモ - 2 - ニトロ - ピリジン - 3 - オール (1 3 . 6 7 g、5 6 . 2 mmol、収率 5 4 . 1 %) を黄色の固体として得た。MS ES + (m / z) : 2 1 9 . 1 [(M + H) +]。

30

【 0 3 7 7 】

工程 2 : 6 - ブロモ - 2 - ニトロ - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン

【化 3 3 9 】



40

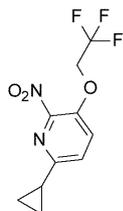
0 3 7 6 の 6 - ブロモ - 2 - ニトロ - ピリジン - 3 - オール (1 1 . 9 g、4 8 . 9 mmol) の DMF (2 5 6 mL) 中の黄色の溶液に、K ₂ C O ₃ (1 0 . 1 g、7 3 . 4 mmol) を加えた。次に、トリフルオロメタンスルホン酸 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル (1 7 . 6 g、1 0 . 9 ml、7 3 . 4 mmol) を滴下して加え、反応混合物を室温まで放温し、一晩攪拌した。反応混合物を減圧下 (H V) で濃縮し、E t O A c で希釈し、そして、水及び 1 M N a O H で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。(H e p t : E t O A c 2 : 1 ~ 1 : 1) を用いるカラムクロマトグラフィーで、6 - ブロモ - 2 - ニトロ - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン (1 3 . 7 1 g、4 5 . 5 mmol、収率 9 3 . 1 %) を黄色の油状物として得た。

【 0 3 7 8 】

50

工程 3 : 6 - シクロプロピル - 2 - ニトロ - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ)
ピリジン

【化 3 4 0】

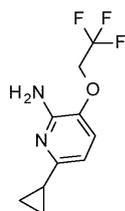


アルゴン下、密閉管中で、6 - プロモ - 2 - ニトロ - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン (1 . 0 0 g 、 3 . 3 2 mmol) を、トルエン (1 1 . 7 mL) 及び水 (1 . 1 7 mL) 中に溶解した。シクロプロピルボロン酸 (5 1 4 mg 、 5 . 9 8 mmol)、リン酸三カリウム (potassium phosphate tribasic) (1 . 4 1 g 、 6 . 6 4 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (9 3 . 2 mg 、 3 3 2 μmol) 及び酢酸パラジウム (II) (3 7 . 3 mg 、 1 6 6 μmol) を加え、得られた反応混合物を 1 0 0 °C で一晩撹拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、水で 2 回洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (Hept : EtOAc 1 0 0 : 0 ~ 7 0 : 3 0) で、6 - シクロプロピル - 2 - ニトロ - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン (8 0 1 mg 、 3 . 0 6 mmol 、 収率 9 2 %) を淡褐色の油状物として得た。MS ES + (m / z) : 2 6 3 . 1 [(M + H) +]。

【 0 3 7 9 】

工程 4 : 6 - シクロプロピル - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン - 2 - アミン

【化 3 4 1】



6 - シクロプロピル - 2 - ニトロ - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン (7 . 5 g 、 2 8 . 6 mmol) のエタノール (1 5 0 mL) 中溶液に、Fe 粉末 (6 . 5 g 、 1 1 6 mmol) 及び酢酸 (7 6 mL) を加えた。反応混合物を 8 0 °C で 5 時間撹拌し、次に、減圧下で濃縮した。残留物を EtOAc 及び水で希釈し、固体の NaOH 及び 1 M NaOH を用いて pH 9 まで塩基性化し、そして、celite に通して濾過した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (Hept : EtOAc 2 : 1) により、6 - シクロプロピル - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン - 2 - アミン (6 . 2 8 g 、 2 7 mmol 、 収率 9 4 . 5 %) をオフホワイトの固体として得た。MS ES + (m / z) : 2 3 3 . 1 [(M + H) +]。

【 0 3 8 0 】

工程 5 : N - [[6 - シクロプロピル - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 2 - ピリジル] カルバモチオイル] カルバミン酸エチル

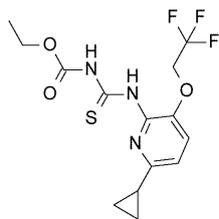
10

20

30

40

【化342】



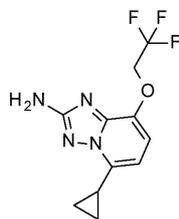
6 - シクロプロピル - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン - 2 - アミン (6 . 2 8 g , 2 7 mmol) の 1 , 4 - ジオキサソ (1 0 0 mL) 中溶液に、エトキシカルボニルイソチオシアナート (3 . 8 4 g , 3 . 4 6 ml , 2 8 . 4 mmol) を加え、反応混合物を室温で 7 5 分間攪拌した。得られた沈殿物 (6 . 3 4 g) を濾過により集め、濾液を減圧下で濃縮し、そして、カラムクロマトグラフィー (H e p t : E t O A c 9 0 : 1 0 ~ 5 0 : 5 0) で精製して、別の生成物 (2 . 9 g) を得た。更なる精製は必要なかった (9 . 2 4 g , 収率 9 4 %) 。 M S E S + (m / z) : 3 6 4 . 2 [(M + H) +] 。

10

【0381】

工程 6 : 5 - シクロプロピル - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化343】



20

N - [[6 - シクロプロピル - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン - 2 - イル] カルバモチオイル] - カルバミン酸エチル (6 . 3 4 g , 1 7 . 4 mmol) とヒドロキシルアミン塩酸塩 (6 . 1 2 g , 8 7 . 2 mmol) の E t O H (5 2 mL) 及び M e O H (5 2 mL) 中混合物に、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (6 . 7 7 g , 9 . 0 6 mL , 5 2 . 3 mmol) を加えた。反応混合物を 7 0 ° で 4 5 分間攪拌し、減圧下で濃縮し、E t O A c 中に希釈し、そして、水で洗浄した。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (H e p t : E t O A c 1 : 1 ~ 1 : 2) で、5 - シクロプロピル - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (4 . 4 1 g , 1 6 . 2 mmol , 収率 9 2 . 8 %) を白色の固体として得た。M S E S + (m / z) : 2 7 3 . 2 [(M + H) +] 。

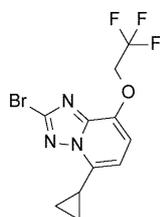
30

【0382】

工程 7 : 2 - ブロモ - 5 - シクロプロピル - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン

40

【化344】



臭化銅 (5 . 5 4 g , 2 4 . 3 mmol) 及び亜硝酸 tert - ブチル (2 . 7 8 g , 3 . 2 1

50

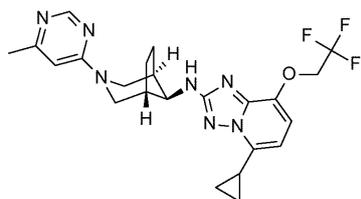
ml、24.3 mmol) の CH_3CN (80 mL) 中溶液に、5 - シクロプロピル - 8 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (4.41 g、16.2 mmol) の CH_3CN (20 mL) 中溶液を 60 で加えた。反応混合物を 75 で 5 分間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、EtOAc で希釈し、そして、水で洗浄した。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (Hept : EtOAc 6 : 1 ~ 4 : 1) で、2 - ブロモ - 5 - シクロプロピル - 8 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン (4.81 g、14.3 mmol、収率 88.3%) を無色の油状物として得た。MS ES + (m/z) : 336.1 [(M+H)+]。

10

【0383】

工程 8 : 5 - シクロプロピル - N - [(1R, 5S, 8s) - 3 - (6 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 345】



20

2 - ブロモ - 5 - シクロプロピル - 8 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン (700 mg、2.08 mmol)、(1R, 5S, 8s) - 3 - (6 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - アミン (500 mg、2.29 mmol) (実施例 50 に記載された調製物) 及びナトリウム tert - ブトキシド (801 mg、8.33 mmol) を MeTHF (83 mL) 中に合わせ、アルゴンでフラッシュし、次に、続いて、2 - ジ - tert - ブチルホスフィノ - 2', 4', 6' - トリイソプロピルピフェニル (26.5 mg、62.5 μmol) 及び トリス (ジベンジリデン - アセトン) ジパラジウム (0) (28.6 mg、31.2 μmol) を添加した。反応混合物を 80 で 2 時間攪拌した。反応混合物を水及び EtOAc で希釈し、有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (Hept : EtOAc 40 : 60 ~ 0 : 100) で、標題化合物の 5 - シクロプロピル - N - [(1R, 5S, 8s) - 3 - (6 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) [1, 2, 4] トリアゾロ - [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (633 mg、1.34 mmol、収率 64.2%) を淡黄色の泡状物として得た。MS ES + (m/z) : 474.3 [(M+H)+]。

30

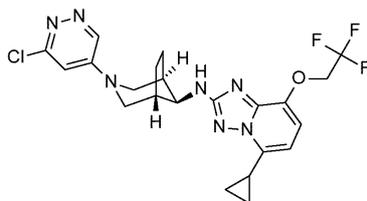
【0384】

40

実施例 118

N - [(1R, 5S, 8s) - 3 - (6 - クロロピリダジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル] - 5 - シクロプロピル - 8 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化346】



実施例1と同様にして、Buchwaldカップリングにより、マイクロ波中、120
 で30分間、ナトリウム tert-ブトキシド (59.2mg、616 μmol) 及びキサント
 ホス (27.1mg、46.9 μmol) の存在下、Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (24
 .3mg、23.5 μmol) を用いて、2-ブromo-5-シクロプロピル-8-(2,2,
 2-トリフルオロエトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (98
 mg、293 μmol) (実施例117に記載された調製物) 及び (1R, 5S, 8s)-3-
 -(6-クロロピリダジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8
 -アミン (70mg、293 μmol) (本明細書中に後述される調製物) から、標題化合物
 を調製した。それ (44mg、89 μmol、収率30%) を淡黄色の固体として得た。MS
 ES+(m/z): 494.3 [(M+H)+]。

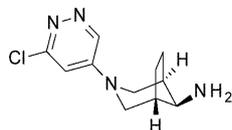
10

【0385】

(1R, 5S, 8s)-3-(6-クロロピリダジン-4-イル)-3-アザビシクロ[
 3.2.1]オクタン-8-アミンの調製

20

【化347】



【0386】

第1工程: トリエチルアミン (1.25g、12.4mmol) と共に、N-[(1R, 5S,
 8s)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]カルバミン酸tert-ブ
 チル (700mg、3.09mmol)、3,5-ジクロロピリダジン (691mg、4.64mm
 ol) のエタノール (42mL) 中溶液を、85 で3時間、次に、室温で60時間攪拌した
 。反応混合物をH₂O (30mL) で希釈し、EtOAc (3×30mL) で抽出した。有機
 層をMgSO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー
 (シリカゲル 20g、溶離剤 ヘプタン中 0%~70% EtOAc) で精製して、N-
 [(1R, 5S, 8s)-3-(6-クロロピリダジン-4-イル)-3-アザビシクロ
 [3.2.1]オクタン-8-イル]カルバミン酸tert-ブチル (923mg、88%) を
 得た。MS ES+(m/z): 339.2 [(M+H)+]。

30

【0387】

第2工程: N-[(1R, 5S, 8s)-3-(6-クロロピリダジン-4-イル)-3-
 -アザビシクロ-[3.2.1]オクタン-8-イル]カルバミン酸tert-ブチル (92
 3mg、2.72mmol) のCH₂Cl₂ 中溶液に、HCl 37%水溶液 (1.61g、1
 6.3mmol) を加えた。飽和NaHCO₃ 及びDCMを用いて抽出した後に、標題化合物
 (651mg、収率100%) を褐色の固体として得た MS ES+(m/z): 239
 .1 [(M+H)+]。

40

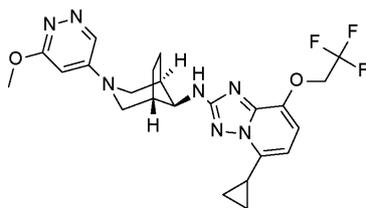
【0388】

実施例119

5-シクロプロピル-N-[(1R, 5S, 8s)-3-(6-メトキシピリダジン-4
 -イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-8-(2,2,2-
 トリフルオロエトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミ
 ン

50

【化348】



実施例1と同様にして、Buchwaldカップリングにより、マイクロ波中、120
 で30分間、ナトリウム tert-ブトキシド (34.5mg、359 μmol) 及びキサント
 ホス (15.8mg、27.3 μmol) の存在下、Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (14
 .1mg、13.7 μmol) を用いて、2-ブロモ-5-シクロプロピル-8-(2,2,
 2-トリフルオロエトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (57
 mg、171 μmol) (実施例117に記載された調製物) 及び (1R, 5S, 8s)-3-
 -(6-メトキシピリダジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-
 8-アミン (40mg、171 μmol) (本明細書中に後述される調製物) から、標題化
 物を調製した。それ (47mg、96 μmol、収率56%) を淡黄色の固体として得た。M
 S ES + (m/z) : 490.3 [(M+H)+]。

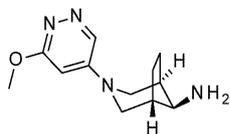
10

【0389】

(1R, 5S, 8s)-3-(6-メトキシピリダジン-4-イル)-3-アザビシクロ
 [3.2.1]オクタン-8-アミンの調製

20

【化349】



【0390】

工程1: N-[(1R, 5S, 8s)-3-(6-クロロピリダジン-4-イル)-3-
 アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]カルバミン酸tert-ブチル (4.31
 4g、12.1mmol) (実施例118の物質) を、部分的にメタノール (150mL) 中に
 溶解した。バイアルをアルゴンでフラッシュした。ナトリウムメトキシド溶液 (メタノ
 ール中 25%) (7.94g、8.4ml、36.7mmol) を滴下して加え、バイアルをアル
 ギンで再びフラッシュし、密閉した。反応混合物を85 で一晩撹拌した。LC/MS
 は、まだ出発物質であることを示した。反応混合物を室温まで冷やした。ナトリウムメ
 トキシド溶液 (メタノール中 25%) (2.65g、2.8ml、12.2mmol) を加え、
 反応混合物を85 で更に6日間撹拌した。反応混合物を室温まで冷やし、次に、ISO
 LUTE HM-N上に吸着させ、そして、ヘプタン中 EtOAc (0~100%) を用
 いるシリカゲル (120g) 上のクロマトグラフィーに付した。生成物含有している全
 ての画分を合わせ、濃縮して、N-[(1R, 5S, 8s)-3-(6-メトキシピリダ
 ジン-4-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]カルバミン酸
 tert-ブチル (2.423g、7.25mmol、収率59.9%) をオフホワイトの固体と
 して得た。MS ES + (m/z) : 335.2 [(M+H)+]。

30

40

【0391】

工程2: N-[(1R, 5S, 8s)-3-(6-メトキシピリダジン-4-イル)-3-
 アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]カルバミン酸tert-ブチル (500
 mg、1.5mmol) 及びTFA (3.4g、2.3mL、29.9mmol) をCH₂Cl₂ (1
 0mL) 中に合わせた。反応混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物を高減圧下でエバ
 ポレートし、CH₂Cl₂ 中に再溶解し、そして、飽和K₂CO₃ 水溶液で1回洗浄した
 。水層をCH₂Cl₂ で2回抽出した。水相をMeOH : DCM (5%) で更に6回抽出
 した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下でエバポレートして、(1R,

50

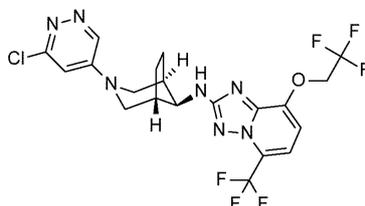
5 S , 8 s) - 3 - (6 - メトキシピリダジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - アミン (3 3 8 mg、 1 . 4 4 mmol、 収率 9 6 . 5 %) をオフホワイトの固体として得た。MS ES + (m / z) : 2 3 5 . 2 [(M + H) +]。

【 0 3 9 2 】

実施例 1 2 0

N - [(1 R , 5 S , 8 s) - 3 - (6 - クロロピリダジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【 化 3 5 0 】



10

実施例 1 と同様にして、B u c h w a l d カップリングにより、マイクロ波中、1 1 0 で 3 0 分間、ナトリウム tert - ブトキシド (4 8 . 3 mg、 5 0 3 μmol) 及びキサントホス (2 3 . 3 mg、 4 0 . 2 μmol) の存在下、Pd₂ (d b a)₃ . C H C l₃ (2 0 . 8 mg、 2 0 . 1 μmol) を用いて、2 - ブロモ - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (9 1 mg、 2 5 1 μmol) (実施例 7 1 に記載された調製物) 及び (1 R , 5 S , 8 s) - 3 - (6 - クロロピリダジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - アミン (6 0 mg、 2 5 1 μmol) (実施例 1 1 8 に記載された調製物) から、標題化合物を調製した。それ (4 1 mg、 7 8 μmol、 収率 3 1 %) を淡黄色の固体として得た。MS ES + (m / z) : 5 2 2 . 2 [(M + H) +]。

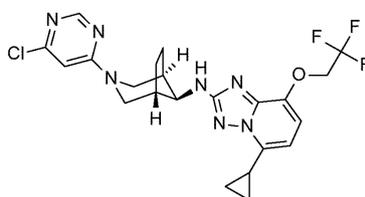
20

【 0 3 9 3 】

実施例 1 2 1

N - [(1 R , 5 S , 8 s) - 3 - (6 - クロロピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 5 - シクロプロピル - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【 化 3 5 1 】



40

実施例 1 と同様にして、B u c h w a l d カップリングにより、マイクロ波中、1 2 0 で 3 0 分間、ナトリウム tert - ブトキシド (3 3 . 8 mg、 3 5 2 μmol) 及びキサントホス (1 5 . 5 mg、 2 6 . 8 μmol) の存在下、Pd₂ (d b a)₃ . C H C l₃ (1 3 . 9 mg、 1 3 . 4 μmol) を用いて、2 - ブロモ - 5 - シクロプロピル - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (5 6 mg、 1 6 8 μmol) (実施例 1 1 7 に記載された調製物) 及び (1 R , 5 S , 8 s) - 3 - (6 - クロロピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - アミン (4 0 mg、 1 6 8 μmol) (実施例 6 1 に記載された調製物) から、標題化合物を調製した。それ (1 4 mg、 2 8 μmol、 収率 1 6 %) を白色の固体として得た。MS ES + (m / z) : 4 9 4 . 2 [(M + H) +]。

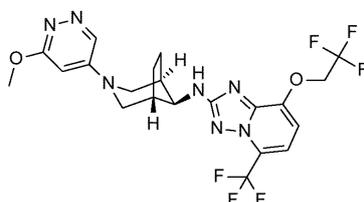
50

【0394】

実施例122

N - [(1 R , 5 S , 8 s) - 3 - (6 - メトキシピリダジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化352】



10

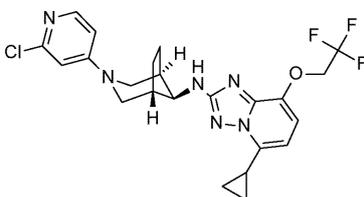
実施例1と同様にして、Buchwaldカップリングにより、マイクロ波中、110で30分間、ナトリウム tert - ブトキシド (24.6mg、256 μmol) 及びキサントホス (11.9mg、20.5 μmol) の存在下、Pd₂(dba)₃・CHCl₃ (10.6mg、10.2 μmol) を用いて、2 - ブロモ - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (46mg、128 μmol) (実施例71に記載された調製物) 及び (1 R , 5 S , 8 s) 20
(30mg、128 μmol) (実施例119に記載された調製物) から、
標題化合物を調製した。それ (33mg、64 μmol、収率50%) を白色の固体として得た。MS ES + (m / z) : 518.3 [(M + H) +]。

【0395】

実施例123

N - [(1 R , 5 S , 8 s) - 3 - (2 - クロロ - 4 - ピリジル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 5 - シクロプロピル - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化353】



30

実施例1と同様にして、Buchwaldカップリングにより、マイクロ波中、120で30分間、ナトリウム tert - ブトキシド (38.2mg、398 μmol) 及びキサントホス (17.5mg、30.3 μmol) の存在下、Pd₂(dba)₃・CHCl₃ (15.7mg、15.1 μmol) を用いて、2 - ブロモ - 5 - シクロプロピル - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (63mg、189 μmol) (実施例117に記載された調製物) 及び (1 R , 5 S , 8 s) - 3 - (2 - クロロ - 4 - ピリジル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - アミン (45mg、189 μmol) (実施例69に記載された調製物) から、
標題化合物を調製した。それ (43mg、87 μmol、収率46%) を黄色の固体として得た。MS ES + (m / z) : 493.3 [(M + H) +]。

40

フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I
 A 6 1 P 25/28 (2006.01) A 6 1 K 31/506
 A 6 1 P 9/00 (2006.01) A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 25/00 (2006.01) A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 25/00
- (72)発明者 バウマン, カールハインツ
 スイス国、4 0 7 0 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4、ツェー/オー・エフ・
 ホフマン - ラ・ロシュ・アーゲー
- (72)発明者 ガレイ, ガイド
 スイス国、4 0 7 0 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4、ツェー/オー・エフ・
 ホフマン - ラ・ロシュ・アーゲー
- (72)発明者 ヤーシュケ, ゲオルク
 スイス国、4 0 7 0 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4、ツェー/オー・エフ・
 ホフマン - ラ・ロシュ・アーゲー
- (72)発明者 ヤーコップ - ルートネ, ローラント
 スイス国、4 0 7 0 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4、ツェー/オー・エフ・
 ホフマン - ラ・ロシュ・アーゲー
- (72)発明者 リンベルク, アンニャ
 スイス国、4 0 7 0 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4、ツェー/オー・エフ・
 ホフマン - ラ・ロシュ・アーゲー
- (72)発明者 ナイトハルト, ヴェルナー
 スイス国、4 0 7 0 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4、ツェー/オー・エフ・
 ホフマン - ラ・ロシュ・アーゲー
- (72)発明者 ラトニ, アサヌ
 スイス国、4 0 7 0 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4、ツェー/オー・エフ・
 ホフマン - ラ・ロシュ・アーゲー
- (72)発明者 ロドリゲス - サルミエント, ロサ・マリア
 スイス国、4 0 7 0 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4、ツェー/オー・エフ・
 ホフマン - ラ・ロシュ・アーゲー

審査官 松澤 優子

- (56)参考文献 特表2014-506903(JP,A)
 特表2013-519701(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D
 A 6 1 K
 A 6 1 P
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)