

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6831372号
(P6831372)

(45) 発行日 令和3年2月17日 (2021.2.17)

(24) 登録日 令和3年2月1日 (2021.2.1)

(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 31/439 (2006.01)

A 6 1 K 31/439

A 6 1 P 7/04 (2006.01)

A 6 1 P 7/04

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00

請求項の数 15 (全 146 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-512604 (P2018-512604)
 (86) (22) 出願日 平成28年9月5日 (2016.9.5)
 (65) 公表番号 特表2018-526410 (P2018-526410A)
 (43) 公表日 平成30年9月13日 (2018.9.13)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2016/070800
 (87) 国際公開番号 W02017/042114
 (87) 国際公開日 平成29年3月16日 (2017.3.16)
 審査請求日 令和1年8月16日 (2019.8.16)
 (31) 優先権主張番号 15184480.0
 (32) 優先日 平成27年9月9日 (2015.9.9)
 (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ッセ124
 (74) 代理人 110001508
 特許業務法人 津国
 (72) 発明者 バウマン, カールハインツ
 ドイツ国、79588 エフリンゲン-キ
 ルヒェン、アルテ・ラントシュトラッセ
 17

最終頁に続く

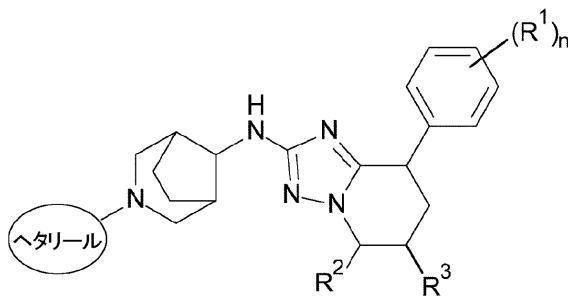
(54) 【発明の名称】 架橋ピペリジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】

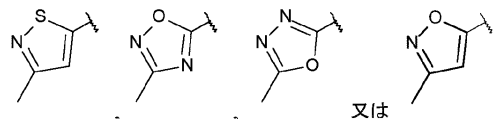


I

(式中、

ヘタリールは、O、S、又はNから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する、5員のヘテロアリアル基であって、これらの基は

【化 2】



あり；

R^1 は、水素、ハロゲン、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、ハロゲンにより置換されている C_{1-7} アルキル、ハロゲンにより置換されている $S-C_{1-7}$ アルキル、もしくはハロゲンにより置換されている C_{1-7} アルコキシであるか、

10

又は、隣接する 2 個の炭素原子が、フェニル上に、 $-O-CH_2-O-$ を含有する追加の環を形成しており；

n は、1～5 であり；

R^2 は、水素、又はハロゲンにより置換されている C_{1-7} アルキルであり；

R^3 は、水素、又はハロゲンにより置換されている C_{1-7} アルキルである）

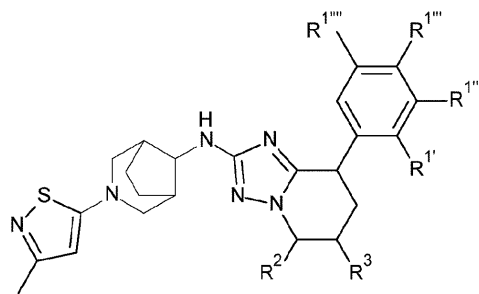
で示される化合物、あるいは、その薬学的に活性な酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応するエナンチオマーもしくは光学異性体、もしくはその立体異性体。

【請求項 2】

式 Ia：

【化 3】

20



Ia

30

(式中、

$R^{1'}$ は、水素、ハロゲン、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、ハロゲンにより置換されている C_{1-7} アルキル、又はハロゲンにより置換されている C_{1-7} アルコキシであり；

$R^{1''}$ は、水素、ハロゲン、ハロゲンにより置換されている C_{1-7} アルキル、又はハロゲンにより置換されている C_{1-7} アルコキシであり；

$R^{1'''}$ は、水素、ハロゲン、 C_{1-7} アルキル、ハロゲンにより置換されている C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、ハロゲンにより置換されている C_{1-7} アルコキシ、ハロゲンにより置換されている $S-C_{1-7}$ アルキルであるか；

又は、 $R^{1''}$ と $R^{1'''}$ は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $-O-CH_2-O-$ を含有する環を形成しており；

40

$R^{1''''}$ は、水素又はハロゲンであり；

R^2 は、水素、又はハロゲンにより置換されている C_{1-7} アルキルであり；

R^3 は、水素、又はハロゲンにより置換されている C_{1-7} アルキルである）

で示される請求項 1 記載の化合物、あるいは、その薬学的に活性な酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応するエナンチオマーもしくは光学異性体、もしくはその立体異性体。

【請求項 3】

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 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン

50

- 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 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [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 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [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 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [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 - 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 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [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 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [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 - 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 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [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 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

8 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 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] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [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 - 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 - (トリフルオロメチルスルファニル) フェニル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [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 - (4 - ((トリフルオロメチル) チオ) フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [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 - (4 - ((トリフルオロメチル) チオ) フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [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 - (4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [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 - 50

アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-8-(4-(2,2,2-トリフル
オロエチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[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-(トリフルオロメチル)フェニル
)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[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-(トリフルオロメチル)フェニル
)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン
-2-アミン(エナンチオマーA)

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-(トリフルオロメチル)フェニル
)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン
-2-アミン(エナンチオマーB)

(+)-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-(トリフルオロメチル)
フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[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-(トリフルオロメチル)
フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[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-(トリフルオロメトキシ)
フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[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-(トリフルオロメトキシ)
フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[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-(トリフルオロメトキシ)
フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[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-(トリフルオロメトキシ)
フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]
ピリジン-2-アミン

8-(4-メトキシフェニル)-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)-5,6,7,
8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

(+)-8-(4-メトキシフェニル)-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
,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-
アミン

(-)-8-(4-メトキシフェニル)-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
,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-
アミン

10

20

30

40

50

(+) - 8 - (4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 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 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

(-) - 8 - (4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 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 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [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 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [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 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

(+) - 8 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 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 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

20

(-) - 8 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 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 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

(+) - 8 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 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 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

(-) - 8 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 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 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

30

8 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 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 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

(+) - 8 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 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 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

40

(-) - 8 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 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 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [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 - (4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ)フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

8 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 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

50

10

20

30

40

50

ン - 8 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン、及び

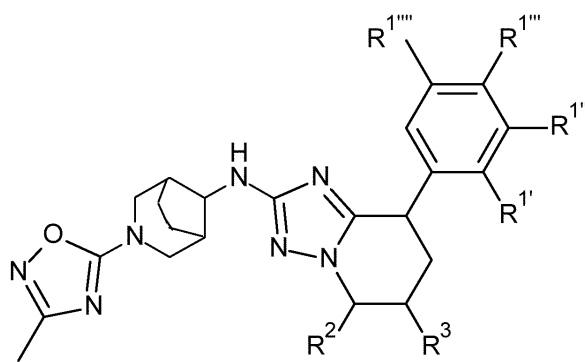
(+) - 8 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 - チアゾール - 5 - イル) - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

からなる群より選択される、請求項 2 記載の化合物、あるいは、その薬学的に活性な酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応するエナンチオマーもしくは光学異性体、もしくはその立体異性体。

【請求項 4】

式 I b :

【化 4】



Ib

(式中、

$R^{1'}$ は、水素、ハロゲン、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、ハロゲンにより置換されている C_{1-7} アルキル、又はハロゲンにより置換されている C_{1-7} アルコキシであり；

$R^{1''}$ は、水素、ハロゲン、ハロゲンにより置換されている C_{1-7} アルキル、又はハロゲンにより置換されている C_{1-7} アルコキシであり；

$R^{1'''}$ は、水素、ハロゲン、 C_{1-7} アルキル、ハロゲンにより置換されている C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、ハロゲンにより置換されている C_{1-7} アルコキシ、ハロゲンにより置換されている $S - C_{1-7}$ アルキルであるか；

又は、 $R^{1''}$ と $R^{1'''}$ は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $-O-CH_2-O-$ を含有する環を形成しており；

$R^{1''''}$ は、水素又はハロゲンであり；

R^2 は、水素、又はハロゲンにより置換されている C_{1-7} アルキルであり；

R^3 は、水素、又はハロゲンにより置換されている C_{1-7} アルキルである）

で示される請求項 1 記載の化合物、あるいは、その薬学的に活性な酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応するエナンチオマーもしくは光学異性体、も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 , 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 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

8 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 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 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

(-) - 8 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 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 - アザピ

10

20

30

40

50

シクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[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-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[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-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

8-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-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)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

(-)-8-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-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)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[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-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[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-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[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-(2,3,4-トリフルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[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-(2,3,4-トリフルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[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-(2,3,4-トリフルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[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-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[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-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[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-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

10

20

30

40

50

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) - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [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 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [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 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン、及び

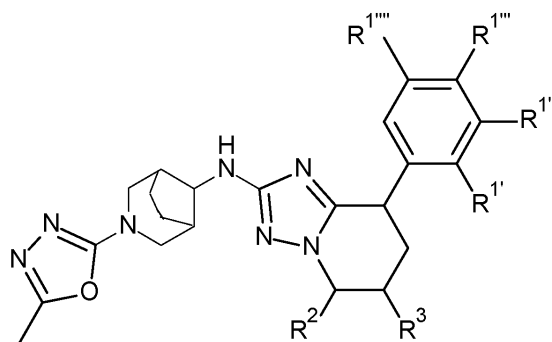
(-) - N - ((8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

からなる群より選択される、請求項 4 記載の化合物、あるいは、その薬学的に活性な酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応するエナンチオマーもしくは光学異性体、もしくはその立体異性体。

【請求項 6】

式 I c :

【化 5】



Ic

(式中、

$R^{1'}$ は、水素、ハロゲン、 C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、ハロゲンにより置換されている C_{1-7} アルキル、又はハロゲンにより置換されている C_{1-7} アルコキシであり；

$R^{1''}$ は、水素、ハロゲン、ハロゲンにより置換されている C_{1-7} アルキル、又はハロゲンにより置換されている C_{1-7} アルコキシであり；

$R^{1'''}$ は、水素、ハロゲン、 C_{1-7} アルキル、ハロゲンにより置換されている C_{1-7} アルキル、 C_{1-7} アルコキシ、ハロゲンにより置換されている C_{1-7} アルコキシ、ハロゲンにより置換されている $S - C_{1-7}$ アルキルであるか；

又は、 $R^{1''}$ と $R^{1'''}$ は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $-O-CH_2-O-$ を含有する環を形成しており；

$R^{1''''}$ は、水素又はハロゲンであり；

R^2 は、水素、又はハロゲンにより置換されている C_{1-7} アルキルであり；

R^3 は、水素、又はハロゲンにより置換されている C_{1-7} アルキルである)

で示される請求項 1 記載の化合物、あるいは、その薬学的に活性な酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応するエナンチオマーもしくは光学異性体、もしくはその立体異性体。

【請求項 7】

50

ロメチル) - 8 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン、及び

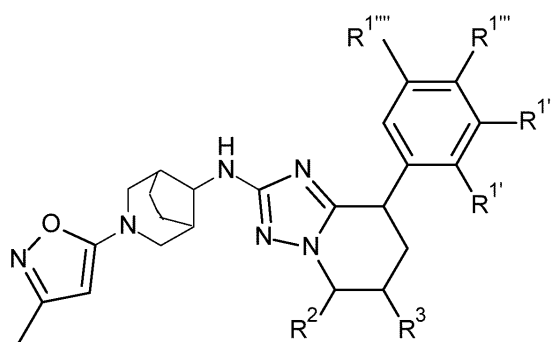
(-) - N - ((8 - エンド) - 3 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 3 - アザピシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

からなる群より選択される、請求項 6 記載の化合物、あるいは、その薬学的に活性な酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応するエナンチオマーもしくは光学異性体、もしくはその立体異性体。

【請求項 8】

式 I d :

【化 6】



Id

(式中、

R^{1'} は、水素、ハロゲン、C₁₋₇ アルキル、C₁₋₇ アルコキシ、ハロゲンにより置換されている C₁₋₇ アルキル、又はハロゲンにより置換されている C₁₋₇ アルコキシであり；

R^{1''} は、水素、ハロゲン、ハロゲンにより置換されている C₁₋₇ アルキル、又はハロゲンにより置換されている C₁₋₇ アルコキシであり；

R^{1'''} は、水素、ハロゲン、C₁₋₇ アルキル、ハロゲンにより置換されている C₁₋₇ アルキル、C₁₋₇ アルコキシ、ハロゲンにより置換されている C₁₋₇ アルコキシ、ハロゲンにより置換されている S - C₁₋₇ アルキルであるか；

又は、R^{1'''} と R^{1''''} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、-O-CH₂-O- を含有する環を形成しており；

R^{1''''} は、水素又はハロゲンであり；

R² は、水素、又はハロゲンにより置換されている C₁₋₇ アルキルであり；

R³ は、水素、又はハロゲンにより置換されている C₁₋₇ アルキルである）

で示される請求項 1 記載の化合物、あるいは、その薬学的に活性な酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応するエナンチオマーもしくは光学異性体、もしくはその立体異性体。

【請求項 9】

(-) - N - ((エンド) - 3 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - 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 - (2, 3, 4 - トリフルオロフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

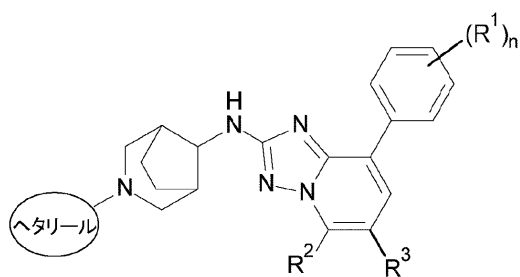
である、請求項 8 記載の化合物、あるいは、その薬学的に活性な酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応するエナンチオマーもしくは光学異性体、もしくはその立体異性体。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 9 のいずれか一項記載の化合物、あるいは、その薬学的に活性な酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応するエナンチオマーもしくは光学異性体、もしくはその立体異性体を調製するための方法であって、

a) 式 :

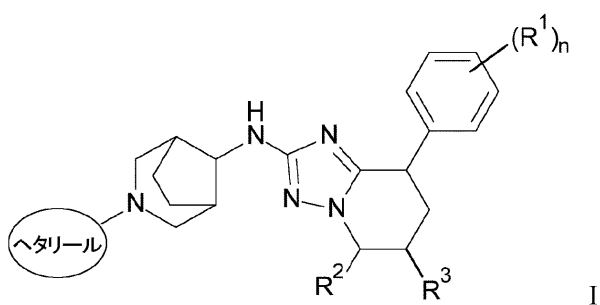
【化 7】



10

で示される化合物を、接触水素化によるか、又はヨウ素の存在下、メタノール中、Mgを用いて還元して、式Ⅰ :

【化 8】



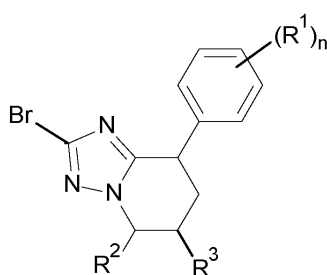
20

で示される化合物とし

(式中、置換基は、請求項 1 に記載されるとおりの意味を有する)、そして、所望であれば、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 :

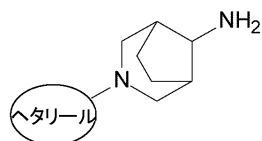
【化 9】



30

で示される化合物を、式 :

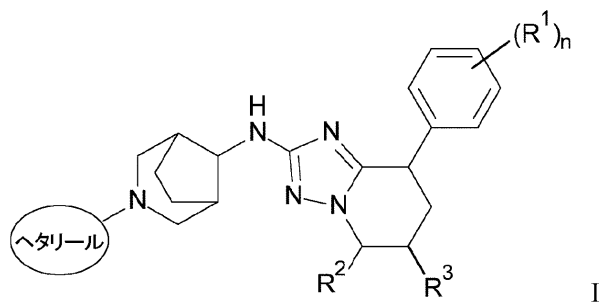
【化 10】



40

で示される化合物と反応させて、式Ⅰ :

【化 1 1】



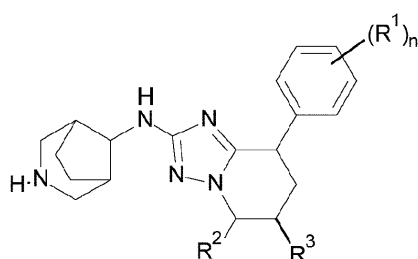
10

で示される化合物とすること

(式中、基は、請求項 1 に記載されるとおりの意味を有する)、又は

c) 式：

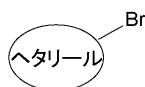
【化 1 2】



20

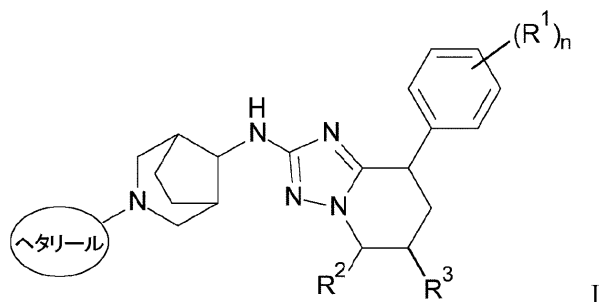
で示される化合物を、式：

【化 1 3】



で示される化合物と反応させて、式 I：

【化 1 4】



30

で示される化合物とし

(式中、基は、請求項 1 に記載されるとおりの意味を有する)、そして

所望であれば、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、方法。

【請求項 1 1】

1 つ以上の請求項 1 ~ 9 のいずれか一項記載の化合物、あるいは、その薬学的に活性な酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応するエナンチオマーもしくは光学異性体、もしくはその立体異性体と、薬学的に許容し得る賦形剤とを含有する医薬。

【請求項 1 2】

アルツハイマー病、脳アミロイド血管症、オランダ型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、又はダウン症候群を処置するための

50

、請求項 1 1 記載の医薬。

【請求項 1 3】

アルツハイマー病、脳アミロイド血管症、オランダ型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 ～ 9 のいずれか一項記載の化合物、あるいは、その薬学的に活性な酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応するエナンチオマーもしくは光学異性体、もしくはその立体異性体の使用。

【請求項 1 4】

治療活性物質として使用するための、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項記載の化合物、あるいは、その薬学的に活性な酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応するエナンチオマーもしくは光学異性体、もしくはその立体異性体。

10

【請求項 1 5】

アルツハイマー病、脳アミロイド血管症、オランダ型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 ～ 9 のいずれか一項記載の化合物、あるいは、その薬学的に活性な酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応するエナンチオマーもしくは光学異性体、もしくはその立体異性体。

【発明の詳細な説明】

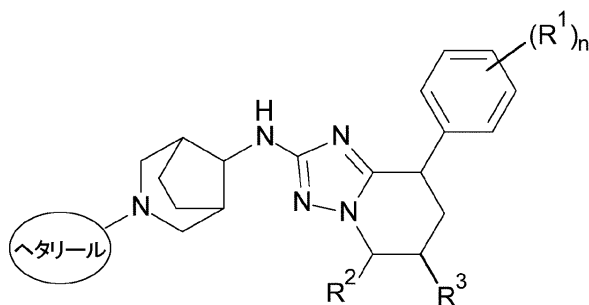
【技術分野】

【0001】

20

本発明は、式：

【化 1】



I

30

（ヘタリール（hetaryl）は、O、S、又はNから選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含有する、5 員のヘテロアリール基であり；

R¹ は、水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンにより置換されている低級アルキル、ハロゲンにより置換されている S - 低級アルキル、もしくはハロゲンにより置換されている低級アルコキシであるが、

又は、隣接する 2 個の炭素原子が、フェニル上に、-O-CH₂-O-を含有する追加の環を形成していてもよく；

n は、1 ～ 5 であり；

40

R² は、水素、又はハロゲンにより置換されている低級アルキルであり；

R³ は、水素、又はハロゲンにより置換されている低級アルキルである）

で示される化合物に、

あるいは、その薬学的に活性な酸付加塩に、ラセミ混合物に、又はその対応するエナンチオマーもしくは光学異性体、もしくはその立体異性体に、関する。

【0002】

現在、式 I の本化合物は、
- セクレターゼのモジュレーターであることが見出されており、それらは、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、ならびに、脳アミロイド血管症、オランダ型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、及びダウン症候群のような他の疾患の治

50

療又は予防に有用であり得る。

【0003】

アルツハイマー病（AD）は、晩年期における認知症の最も一般的な原因である。病理学的には、ADは、脳における、細胞外プラークにおけるアミロイドの沈着及び細胞内神経原線維変化（intracellular neurofibrillary tangle）により特徴付けられる。アミロイドプラークは、主として、一連のタンパク質分解的切断工程により - アミロイド前駆体タンパク質（APP）から生じるアミロイドペプチド（A_βペプチド）からなる。APPのいくつかの形態が同定されているが、その最も豊富なものは、695、751、及び770アミノ酸長のタンパク質である。それらはすべて、選択的スプライシングによって単一の遺伝子から生じる。A_βペプチドは、APPの同じドメインに由来する。

10

【0004】

A_βペプチドは、 α -及び γ -セクレターゼと称される2つのタンパク質分解酵素の連続作用によってAPPから産生される。 γ -セクレターゼは、先ず、膜貫通ドメイン（TM）のすぐ外側のAPPの細胞外ドメインで切断して、TM-及び細胞質ドメインを含有するAPPのC末端断片（CTF_C）を産生する。CTF_Cは、TM内のいくつかの隣接位置で切断してA_βペプチド及び細胞質断片を産生する、 α -セクレターゼの基質である。 α -セクレターゼにより仲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_βペプチド、例えば、A₃₈、A₄₀、及びA₄₂を生じる。後者は、神経毒性凝集体を形成するその強い傾向のために、より病原性の高いアミロイドペプチドであると見なされている。

20

【0005】

γ -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。 γ -セクレターゼは、4つの必須サブユニット（プレセニリン（PS、PS1及びPS2を含む）、ニカストリン、咽頭前部欠損（anterior pharynx defective）1（APH-1）、及びプレセニリンエンハンサー2（PEN-2））からなる高分子量複合体である。3.4の分解能におけるヒト γ -セクレターゼの原子構造が発表されている（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）。プレセニリンは、触媒部位を有しており、そして、TM内でそれらの基質を切断し、かつそれら自体がポリトピック型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。 γ -セクレターゼの他の必須構成要素であるニカストリンなら

30

びにaph1及びpen-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ている。 γ -セクレターゼの証明されている基質は、APP、及びNotch受容体ファミリーのタンパク質であるが、 γ -セクレターゼは、緩やかな基質特異性を有し、そしてAPP及びNotchとは無関係の多数の更なる膜タンパク質がインビトロで γ -セクレターゼにより切断されることが報告されている。

40

【0006】

γ -セクレターゼ活性は、A_βペプチドの産生に不可欠である。このことは、遺伝学的手段、すなわち、プレセニリン遺伝子の破壊と、低分子量阻害化合物との両方により示されている。ADに関するアミロイドカスケード仮説によれば、A_βの産生及び沈着は、該疾患の最大原因である。したがって、 γ -セクレターゼの選択的及び効力の強い阻害が、ADの予防及び治療に有用であり得ると考えられていた。

別の処置方法は、A₄₂産生の選択的減少をもたらす γ -セクレターゼ活性の調節である。これは、凝集及びプラーク形成の能力が無い又は低く、かつ神経毒性が無い又は低い、より短いA_βアイソフォーム（例えば、A₃₈、A₃₇、又はその他）の増加をもたらすこととなる。 γ -セクレターゼ活性の調節に対するこの効果を示す化合物としては、特定の非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）及び関連する類似体が挙げられる（Weggen et al. Nature, 414 (2001) 212-16）。

【0008】

したがって、本発明の化合物は、脳における γ -アミロイドの沈着に関連する疾患、特

50

に、アルツハイマー病、ならびに脳アミロイド血管症、オランダ型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、及びダウン症候群のような他の疾患の治療又は予防に有用であろう。

【0009】

数多くの文献、例えば、以下の刊行物が - セクレターゼの調節に関する現在の知見を報告している：

- 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

【0010】

式 I の化合物についての以下の定義が使用される：

20

【0011】

本明細書で使用される場合、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岐鎖基、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-ブチルなどを示す。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。

【0012】

本明細書で使用される場合、用語「ハロゲンにより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り置き換えられている、上に定義されるとおりのアルキル基、例えば、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 CH_2CHF_2 、 CH_2CF_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ などを示す。

30

【0013】

本明細書で使用される場合、用語「低級アルコキシ」は、O原子を介して結合している、上に定義されるとおりのアルキル基を示す。

【0014】

用語「ハロゲン」は、塩素、ヨウ素、フッ素、及び臭素を示す。

【0015】

本明細書で使用される場合、用語「ハロゲンにより置換されている低級アルコキシ」は、酸素原子を介して接続されている、上に定義されるとおりのハロゲンにより置換されているアルキル基を示す。

【0016】

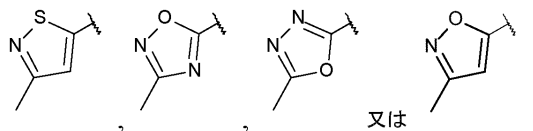
本明細書で使用される場合、用語「ハロゲンにより置換されているS-低級アルキル」は、硫黄原子を介して接続されている、上に定義されるとおりのハロゲンにより置換されているアルキル基を示す。

40

【0017】

用語「O、S、又はNから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する、5員のヘテロアリール基」は、以下：

【化 2】



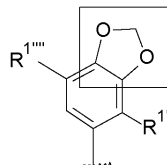
からなる群から選択される。

【0018】

「又は、隣接する2個の炭素原子が、フェニル上に、 $-O-CH_2-O-$ を含有する追加の環を形成していてもよい」という用語は：

10

【化 3】



を意味する。

【0019】

用語「薬学的に許容し得る酸付加塩」は、無機及び有機酸（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など）との塩を包含する。

20

【0020】

本発明の目的は、式 I の化合物と、アルツハイマー病、脳アミロイド血管症、オランダ型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、又はダウン症候群の処置のための医薬の調製のためのそのような化合物の使用と、それらの製造と、そして本発明に係る式 I の化合物に基づく医薬とである。

【0021】

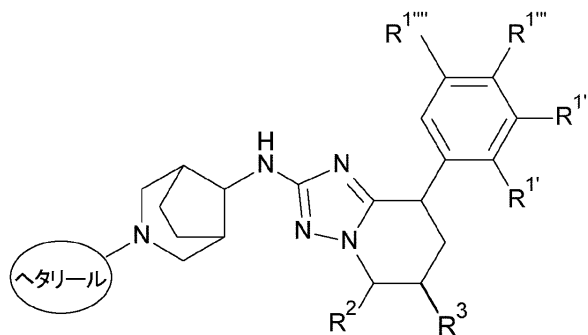
本発明の更なる目的は、式 I の化合物についての、光学的に純粋なエナンチオマー、ラセミ体、又はジアステレオマー混合物のすべての形態である。

30

【0022】

本発明の1つの目的は、式 I - 1 :

【化 4】



I-1

40

（式中、

ヘタリールは、O、S、又はNから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する、5員のヘテロアリアル基であり；

$R^{1'}$ は、水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンにより置換されている低級アルキル、又はハロゲンにより置換されている低級アルコキシであり；

$R^{1''}$ は、水素、ハロゲン、ハロゲンにより置換されている低級アルキル、又はハロゲ

50

ンにより置換されている低級アルコキシであり；

$R^{1'}$ は、水素、ハロゲン、低級アルキル、ハロゲンにより置換されている低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンにより置換されている低級アルコキシ、ハロゲンにより置換されている S - 低級アルキルであるか；

又は、 R^2 と R^3 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $-O-CH_2-O-$ を含有する環を形成しており；

$R^{1''}$ は、水素又はハロゲンであり；

R^2 は、水素、又はハロゲンにより置換されている低級アルキルであり；

R^3 は、水素、又はハロゲンにより置換されている低級アルキルである）

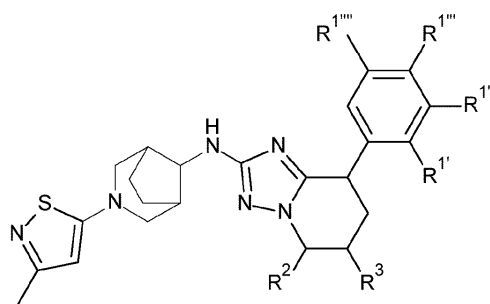
で示される化合物、

あるいは、その薬学的に活性な酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応するエナンチオマーもしくは光学異性体、もしくはその立体異性体である。

【0023】

本発明のある実施態様は、式 Ia：

【化5】



Ia

(式中、

$R^{1'}$ は、水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンにより置換されている低級アルキル、又はハロゲンにより置換されている低級アルコキシであり；

$R^{1''}$ は、水素、ハロゲン、ハロゲンにより置換されている低級アルキル、又はハロゲンにより置換されている低級アルコキシであり；

$R^{1'''} R^{1''}$ は、水素、ハロゲン、低級アルキル、ハロゲンにより置換されている低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンにより置換されている低級アルコキシ、ハロゲンにより置換されている S - 低級アルキルであるか；

又は、 R^2 と R^3 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $-O-CH_2-O-$ を含有する環を形成しており；

$R^{1''}$ は、水素又はハロゲンであり；

R^2 は、水素、又はハロゲンにより置換されている低級アルキルであり；

R^3 は、水素、又はハロゲンにより置換されている低級アルキルである）

で示される化合物、

あるいは、その薬学的に活性な酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応するエナンチオマーもしくは光学異性体、もしくはその立体異性体、例えば、以下の化合物：

【0024】

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 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [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 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 8 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [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 - アザピシ
クロ [3 , 2 , 1] オクタン - 8 - イル) - 8 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル

50

10

20

30

40

50

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 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [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 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [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 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a]

10

ピリジン - 2 - アミン
(+) - 8 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 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 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

(-) - 8 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 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 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

(+) - 8 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 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 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

20

(-) - 8 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 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 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

8 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 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 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

30

(+) - 8 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 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 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

(-) - 8 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 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 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [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 - (4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

40

8 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 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 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

(+) - 8 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 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 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ

50

(+) - 8 - (4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 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 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a]
ピリジン - 2 - アミン

(-) - 8 - (4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 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) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a]
 プリジン - 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 - (p - トリル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [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 - (p - トリル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

(-) - 8 - (2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 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) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 . 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

(+) - 8 - (2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 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) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

8 - (5 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 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 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5
- a] ピリジン - 2 - アミン

(+) - 8 - (5 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 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 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 . 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

(-) - 8 - (5 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 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 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

8 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 - 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] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

(-) - 8 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 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] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン、又は

(+) - 8 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 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] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 -

20

30

40

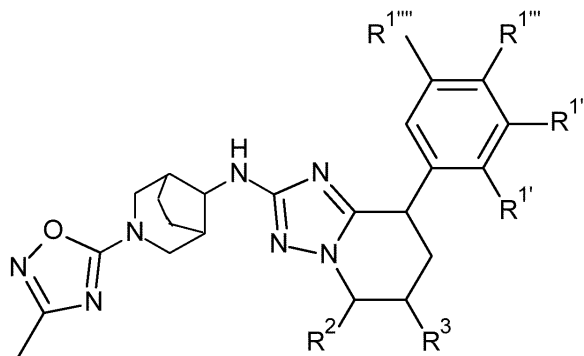
50

a] ピリジン - 2 - アミンである。

【 0 0 2 5 】

本発明の 1 つの更なる実施態様は、式 I b :

【 化 6 】



Ib

10

(式中、

$R^{1'}$ は、水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンにより置換されている低級アルキル、又はハロゲンにより置換されている低級アルコキシであり；

$R^{1''}$ は、水素、ハロゲン、ハロゲンにより置換されている低級アルキル、又はハロゲンにより置換されている低級アルコキシであり；

20

$R^{1'''}$ は、水素、ハロゲン、低級アルキル、ハロゲンにより置換されている低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンにより置換されている低級アルコキシ、ハロゲンにより置換されている S - 低級アルキルであるか；

又は、 R^2 と R^3 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、 $-O-CH_2-O-$ を含有する環を形成しており；

$R^{1''''}$ は、水素又はハロゲンであり；

R^2 は、水素、又はハロゲンにより置換されている低級アルキルであり；

R^3 は、水素、又はハロゲンにより置換されている低級アルキルである)

で示される化合物、

あるいは、その薬学的に活性な酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応するエナンチオマーもしくは光学異性体、もしくはその立体異性体、例えば、以下の化合物：

30

【 0 0 2 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 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 8 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

8 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 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) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

40

(-) - 8 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 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) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [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 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [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 - (4 - (トリ

50

(+) - 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) - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

50

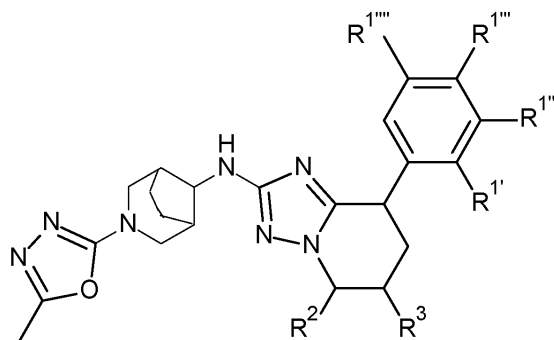
(-) - N - ((8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン、又は

(-) - N - ((8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 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) - 6 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [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 1 つの更なる実施態様は、式 I c :

【 化 7 】



Ic

(式中、

$R^{1'}$ は、水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンにより置換されている低級アルキル、又はハロゲンにより置換されている低級アルコキシであり；

$R^{1''}$ は、水素、ハロゲン、ハロゲンにより置換されている低級アルキル、又はハロゲンにより置換されている低級アルコキシであり；

$R^{1'''} R^{1''}$ は、水素、ハロゲン、低級アルキル、ハロゲンにより置換されている低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンにより置換されている低級アルコキシ、ハロゲンにより置換されている S - 低級アルキルであるか；

又は、 R^2 と R^3 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $-O-CH_2-O-$ を含有する環を形成しており；

$R^{1''''}$ は、水素又はハロゲンであり；

R^2 は、水素、又はハロゲンにより置換されている低級アルキルであり；

R^3 は、水素、又はハロゲンにより置換されている低級アルキルである）

で示される化合物、

あるいは、その薬学的に活性な酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応するエナンチオマーもしくは光学異性体、もしくはその立体異性体、例えば、以下の化合物：

【 0 0 2 8 】

8 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 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 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [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 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (ジアステレオマー A)

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 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1

10

20

30

40

50

, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (ジアステレオマー B)

(+) - 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 - (2, 3, 4 - トリフルオロフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [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 - (2, 3, 4 - トリフルオロフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [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 - (2, 3, 4 - トリフルオロフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [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 - (2, 3, 4 - トリフルオロフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [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 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [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 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [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 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

(-) - 8 - (3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) - 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, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [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 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [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 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [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 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [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 9 】

本発明の 1 つの更なる実施態様は、式 I d :

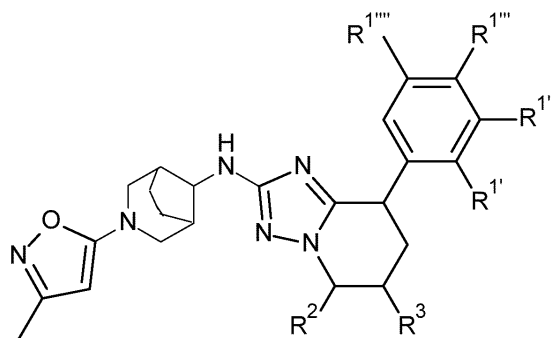
10

20

30

40

【化 8】



Id

10

(式中、

$R^{1'}$ は、水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンにより置換されている低級アルキル、又はハロゲンにより置換されている低級アルコキシであり；

$R^{1''}$ は、水素、ハロゲン、ハロゲンにより置換されている低級アルキル、又はハロゲンにより置換されている低級アルコキシであり；

$R^{1'''}$ は、水素、ハロゲン、低級アルキル、ハロゲンにより置換されている低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンにより置換されている低級アルコキシ、ハロゲンにより置換されている S - 低級アルキルであるか；

20

又は、 R^2 と R^3 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、 $-O-CH_2-O-$ を含有する環を形成しており；

$R^{1''''}$ は、水素又はハロゲンであり；

R^2 は、水素、又はハロゲンにより置換されている低級アルキルであり；

R^3 は、水素、又はハロゲンにより置換されている低級アルキルである）

で示される化合物、

あるいは、その薬学的に活性な酸付加塩、ラセミ混合物、又はその対応するエナンチオマーもしくは光学異性体、もしくはその立体異性体、例えば、以下の化合物：

【0030】

(-) - N - ((エンド) - 3 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - 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 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミンである。

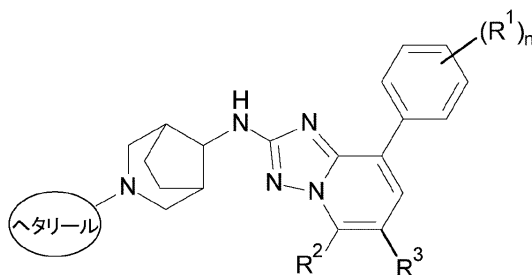
30

【0031】

式 I の本化合物及びそれらの薬学的に許容し得る塩は、当技術分野で公知の方法によって、例えば、以下に記載の方法によって調製することができ、ここで、該方法は：

a) 式：

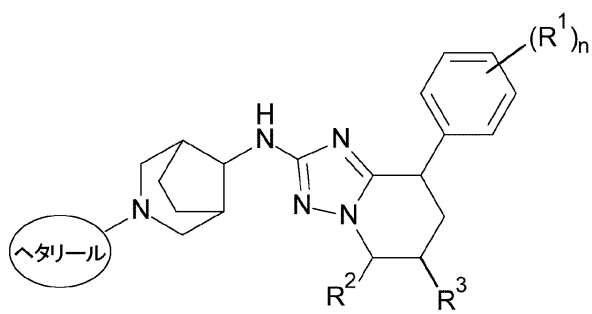
【化 9】



40

で示される化合物を、接触水素化によるか、又はヨウ素の存在下、メタノール中、 Mg を用いて還元して、式：

【化 10】



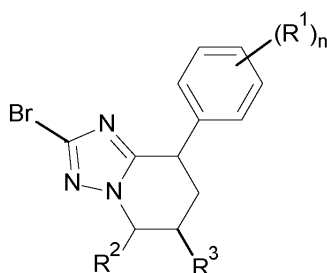
10

で示される化合物とし

(式中、置換基は上記のとりの意味を有する)、そして、
 所望であれば、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：

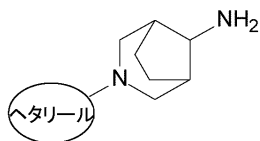
【化 11】



20

で示される化合物を、式：

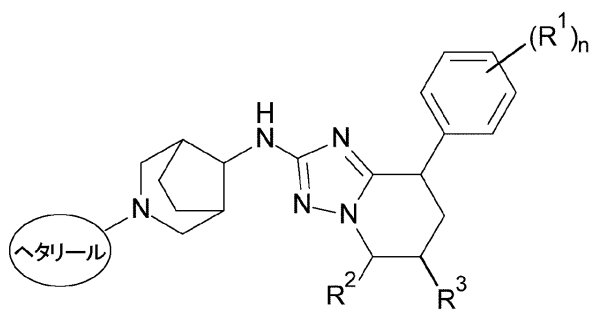
【化 12】



30

で示される化合物と反応させて、式：

【化 13】



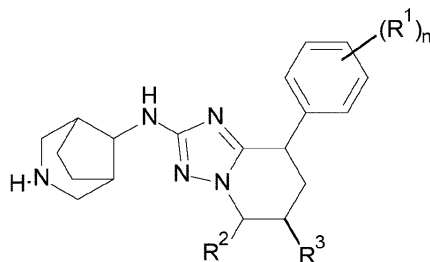
40

で示される化合物とすること

(式中、基は上記のとりの意味を有する)、又は

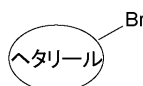
c) 式：

【化 1 4】



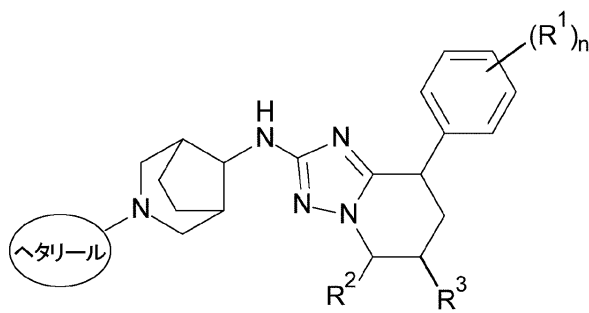
で示される化合物を、式：

【化 1 5】



で示される化合物と反応させて、式：

【化 1 6】



で示される化合物とし

(式中、基は上記のと通りの意味を有する)、そして

所望であれば、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。

【0032】

本発明の式 I の化合物の調製は、連続型又は収束型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。反応及び得られる生成物の精製を実施するために必要とされる技能は、当業者に公知である。以下の方法の説明において使用される置換基及び指数は、そうでないことが指示されていない限り、本明細書において先に示した意味を有する。

【0033】

より詳細には、式 I の化合物は、下記に示す方法によるか、実施例に示す方法によるか、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、当業者に公知である。反応順序はスキームに提示するものに限定されないが、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更することができる。出発物質は、市販されているか、又は、下記に示す方法と類似の方法によるか、実施例に記載の方法によるか、もしくは当技術分野で公知の方法によって調製することができる。

【0034】

特に、式 I の化合物は、スキーム 1 ~ 9 のいずれかに従い、標準的方法に従って調製することができる。

【0035】

10

20

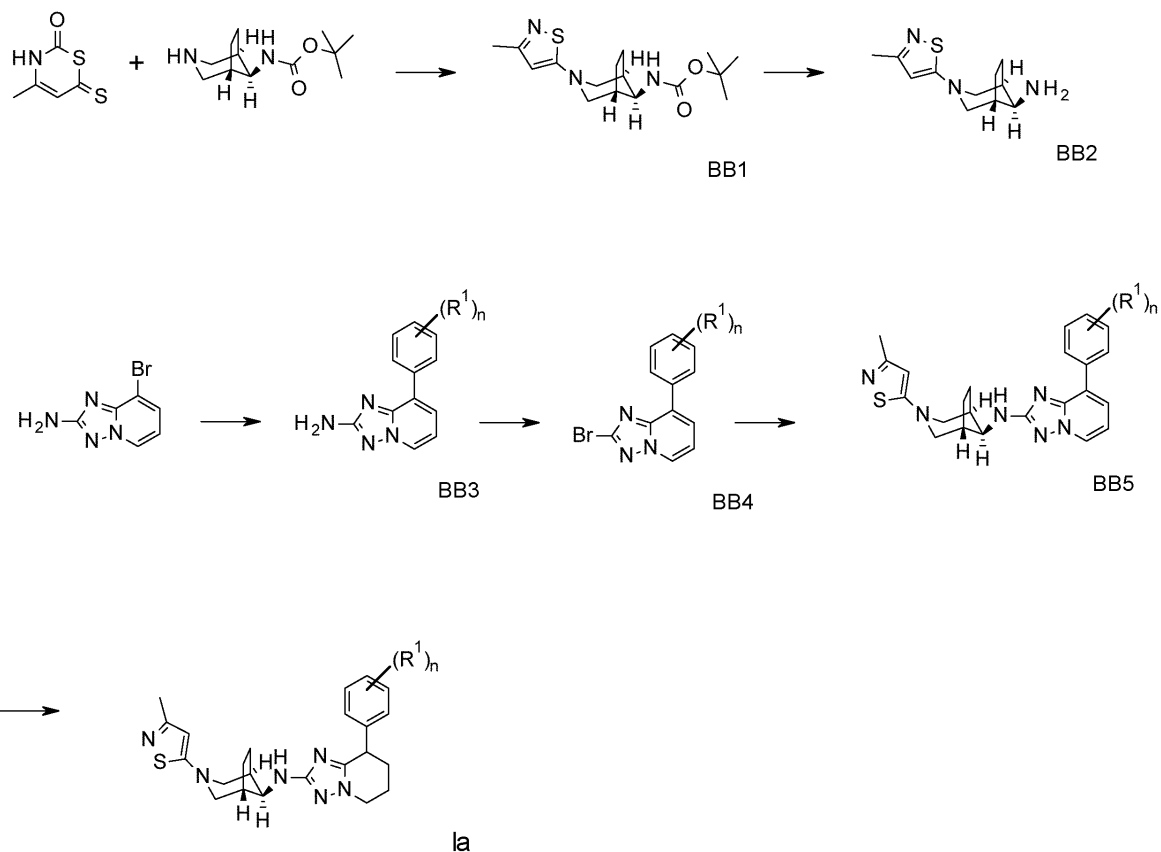
30

40

50

【化 17】

スキーム 1



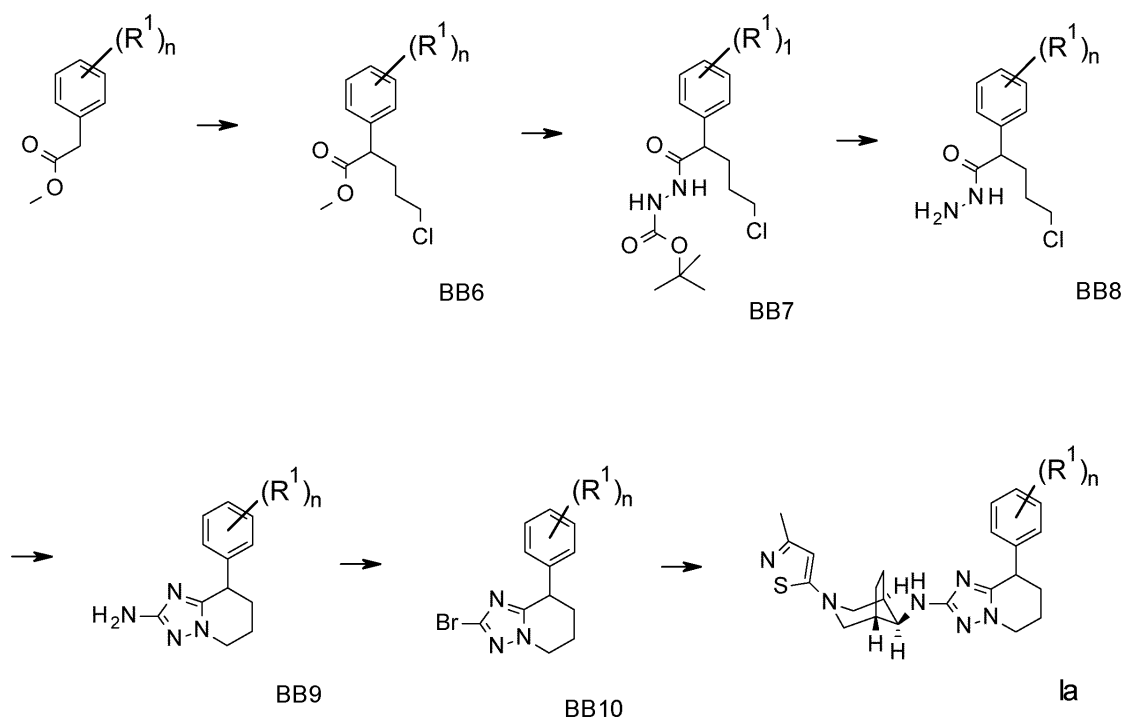
【0036】

式 Ia で示される化合物は、構成要素 (building block) BB1 (これは、公知の 4 - メチル - 6 - チオキソ - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - 1, 3 - チアジン - 2 - オンの、N - 保護 (8 - エンド) - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - アミンを用いた開環と、それに続く、例えばヨウ素を用いた酸化的閉環とによって調製される) から出発して得ることができる (スキーム 1)。BB2 への脱保護、そして、BB2 の、一般式 BB4 で示される化合物との、例えばパラジウム触媒の存在下での標準的なブッフヴァルト (Buchwald) カップリングは、構成要素 BB5 をもたらす。中間体 BB4 は、公知の 8 - ブロモ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミンから、アリールボロン酸又はエステルそれぞれとの、例えば、塩基及び水の存在下、溶媒 (例えば、ジオキサン) 中、パラジウムで触媒された標準的なスズキカップリングにより中間体 BB3 を生成し、そして続いて、臭化物 BB4 へのザントマイヤー変換を行うことによって、調製することができる。次いで式 I で示される化合物は、例えば接触水素化によるか、又はヨウ素の存在下、メタノール中、マグネシウムを用いた、標準的な方法による芳香族環の還元によって、得られる。式 Ia で示される化合物のエナンチオマーの分離は、キラルカラムにて分取 HPLC によって達成される。

【0037】

【化 18】

スキーム 2



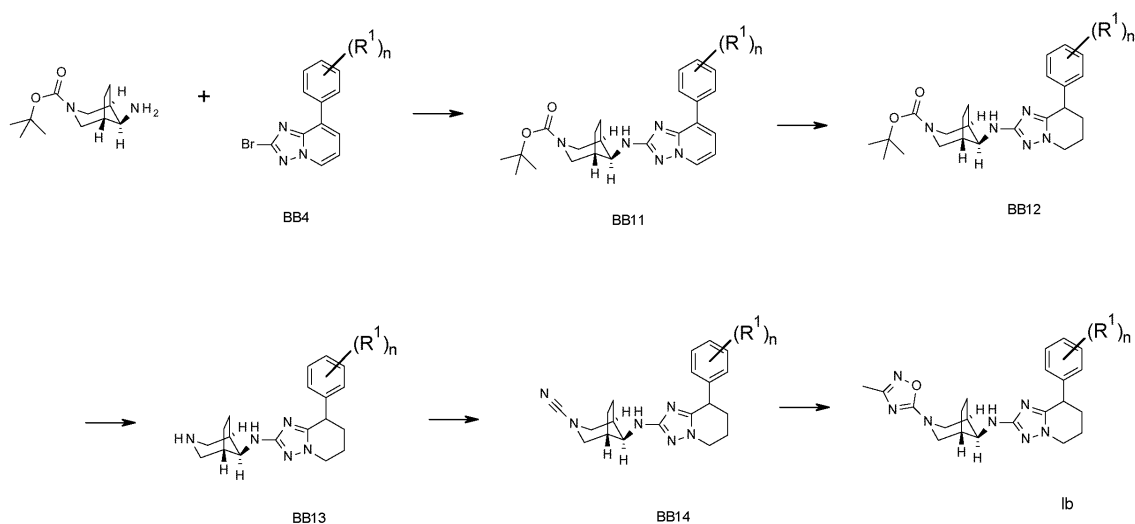
【0038】

あるいは、式 Ia で示される化合物は、一般式 BB10 で示される対応する 2 - ブロモ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジンの、アミン（例えば、BB2）とのブッフヴァルトカップリングによって、得ることができる（スキーム 2）。塩基（例えば、水素化ナトリウム）を用いた脱プロトン化と、適当な溶媒（例えば、ジメチルホルムアミド）中の、1 , 3 - ジハロプロパン（ハロゲン = Br、Cl、又は I）との反応とによるフェニル酢酸エステルのアルキル化は、中間体 BB6 をもたらす。次いでエステル BB6 は、例えば塩基性条件下で酸へと加水分解され、そして、アミド BB7 は、tert - ブチルヒドラジンカルボキシレートを用いて、標準的な条件下で調製される。酸性条件下の保護基の切断はヒドラジド BB8 を生成し、これは、酸性条件下でシアナミドを用いて反応させて、BB9 とすることができる。これに続く、溶媒（例えば、アセトニトリル）中の、亜硝酸 tert - ブチル、臭化銅（II）を使用した BB9 のザントマイヤー変換は、中間体 BB10 をもたらす。次いで式 I で示される化合物は、対応するアミンとのブッフヴァルトカップリングによって、得られる。

【0039】

【化 19】

スキーム 3



10

【0040】

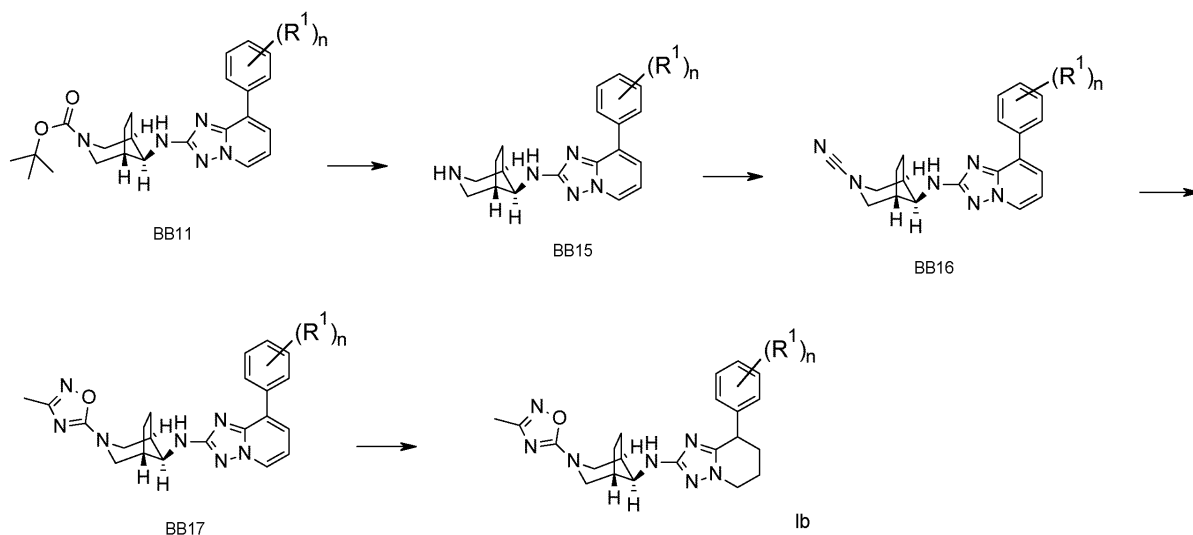
式 1 b で示される化合物は、構成要素 B B 4 から出発して得ることができる（スキーム 3）。公知の B o c 保護（8 - エンド） - tert - ブチル - 8 - アミノ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボキシレートとの標準的なブッフヴァルトカップリングは、B B 1 1 を与え、これを、接触水素化によるか、又はヨウ素の存在下、メタノール中、マグネシウムを用いて、標準的な条件下で飽和させて、B B 1 2 を生成する。脱保護はアミン B B 1 3 を与え、次いでこれを使用して、例えば、臭化シアンとの反応によりヘテロアリール基を導入して中間体 B B 1 4 を生成し、続いてヒドロキシアセトイミドアミドを用いて一般式 I b の 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール誘導体へと閉環する。

20

【0041】

【化 20】

スキーム 4



30

40

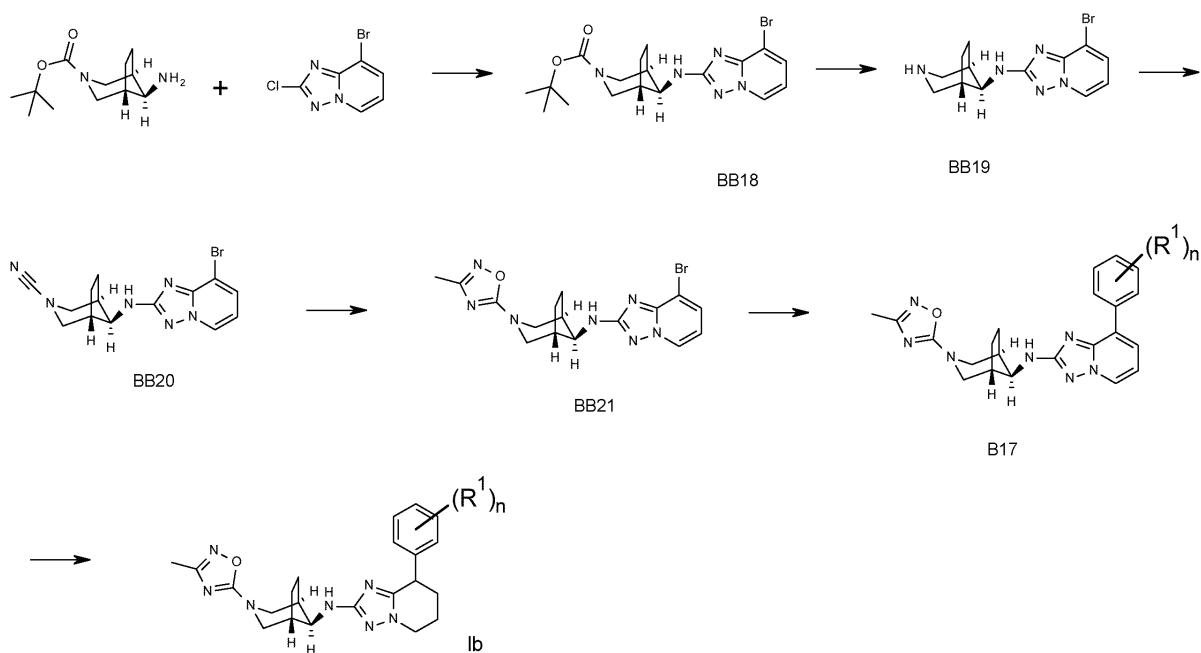
【0042】

あるいは、工程の順序を変更することもできる（スキーム 4）。次いでヘテロアリール基は、B B 1 1 を脱保護して中間体 B B 1 5 を生成し、これを、例えば臭化シアンと反応させて B B 1 6 とし、続いてヒドロキシアセトイミドアミドを用いて 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール中間体 B B 1 7 へと閉環した後、導入される。縮環した環の上記条件下での還元は式 I b で示される化合物を生成する。

【0043】

【化 2 1】

スキーム 5



【0044】

式 1 b で示される化合物を調製する工程の別の順序は、臭化物 B B 1 8 (これは、公知の 8 - ブロモ - 2 - クロロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン及び (8 - エンド) - tert - ブチル - 8 - アミノ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボキシラートから、溶媒 (例えば、ジメチルスルホキシド) 中、フッ化セシウムの存在下での置換反応によって得ることができる) から出発する (スキーム 5)。B B 1 9 への保護基の切断、そして、B B 2 0 への例えば臭化シアンとの反応と、それに続くヒドロキシアセトイミドアミドを用いた閉環とによるヘテロアリール基の導入は、1, 2, 4 - オキサジアゾール中間体 B B 2 1 をもたらす。対応するアリールボロン酸又はエステルを用いた標準的なスズキ反応によるアリール置換基の導入は、B B 1 7 をもたらし、これは、スキーム 4 に記載のように、式 I b の化合物へと還元される。

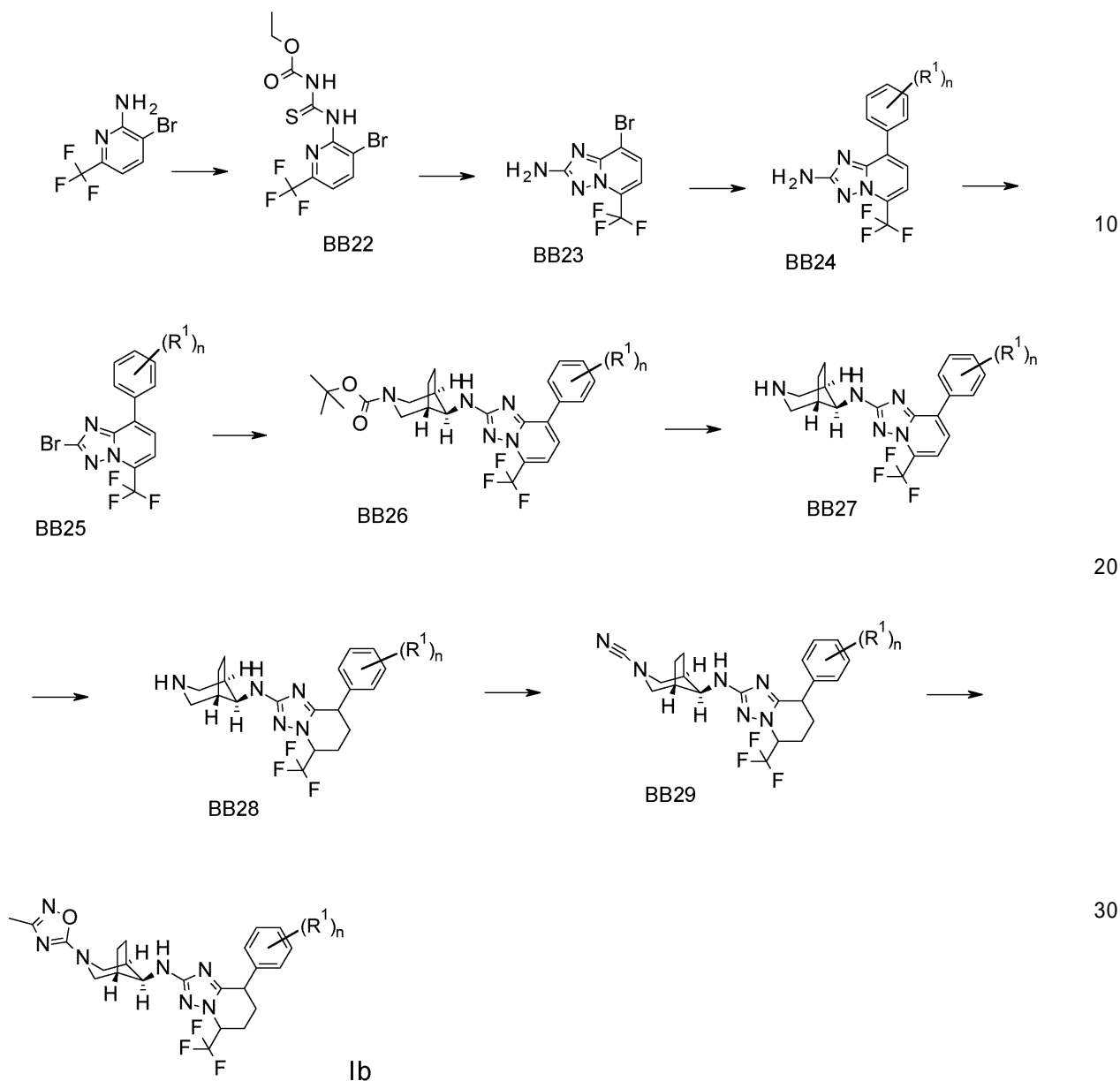
【0045】

10

20

30

スキーム 6



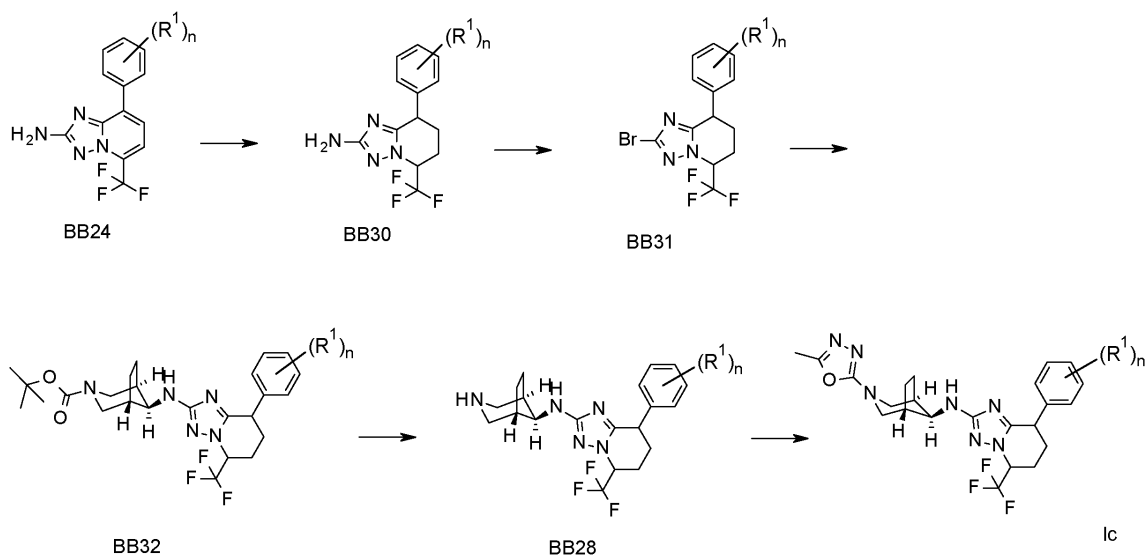
[1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン部分構造の 5 位に (又は 6 位に) トリフルオロメチル置換基を有する式 1 b で示される化合物は、スキーム 3 及びスキーム 4 に記載の方法と同様の方法で、主要中間体 B B 2 5 から得ることができる (スキーム 6) 。 B B 2 5 は、公知の 3 - ブロモ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - アミン (これを、O - エチル - カルボンイソチオシアナチダート (O-ethyl-carbonisothiocyanate) と反応させて、チオ尿素 B B 2 2 を生成し、これを、塩基の存在下、二酸化炭素の遊離下で、ヒドロキシルアミンを用いて処理すると、環化反応を起こして、縮環したトリアゾール B B 2 3 を生成する (例えば、M. Nettekoven et al., Synthesis 2003, 11, 1649-1652 により記載されるとおり)) から出発して調製される。標準的なスズキ反応による 8 - アリール置換基の導入は、B B 2 4 をもたらし、次いでこれは、ザントマイヤー反応によって臭化物 B B 2 5 へと変換される。 (8 - エンド) - tert - ブチル - 8 - アミノ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボキシレートとの標準的なブッフヴァルト反応は、B B 2 6 を与える。B O C 保護基は、B B 2 7 を生成するために標準的な酸性条件下で除去することができるが、次の工程の水素化条件下でも除去されることが

見出された。BB28へのこの炭担持パラジウム触媒水素化は、約80の温度及び80バールの圧力において最もよく作用する。例えば、BB29への臭化シアンとの反応と、それに続くヒドロキシアセトイミドアミドを用いた閉環とによるヘテロアリール基の導入は、式Ibで示される化合物をもたらす。ジアステレオ異性体及びエナンチオマーは、分取HPLCによって分離することができる。

【0047】

【化23】

スキーム7



【0048】

[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン部分構造の5位にトリフルオロメチル置換基を有する式Icで示される化合物はまた、まず、炭担持パラジウムを用いて、約80の温度及び80バールの圧力で、BB24をBB30へと水素化し、続いてザントマイヤー反応を行ってBB31のプロモ置換基を導入することによって、得ることもできる(スキーム7)。(8-エンド)-tert-ブチル-8-アミノ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレートとのブッフヴァルト反応は、BB32をもたらし、次いでこれは、酸性条件下でBB28へと脱保護される。例えば2-プロモ-5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾールとの反応によるヘテロアリール基の導入は、式Icで示される化合物をもたらす。ジアステレオ異性体及びエナンチオマーは、分取HPLCによって分離することができる。

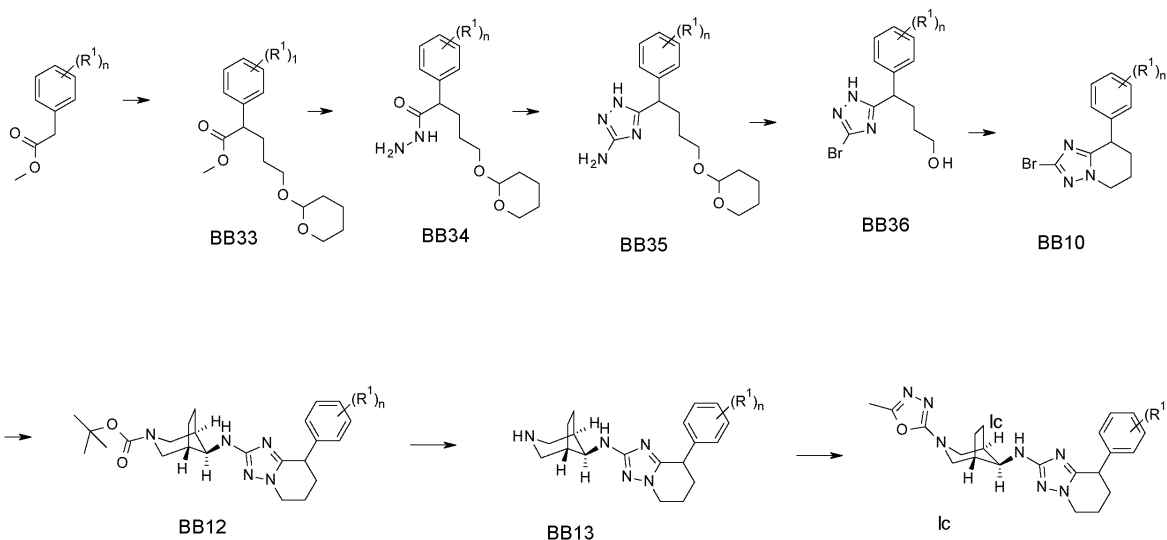
【0049】

R³がCF₃である化合物は、R²がCF₃である場合について上述したのと同じ方法で調製することができる。

【0050】

【化 2 4】

スキーム 8



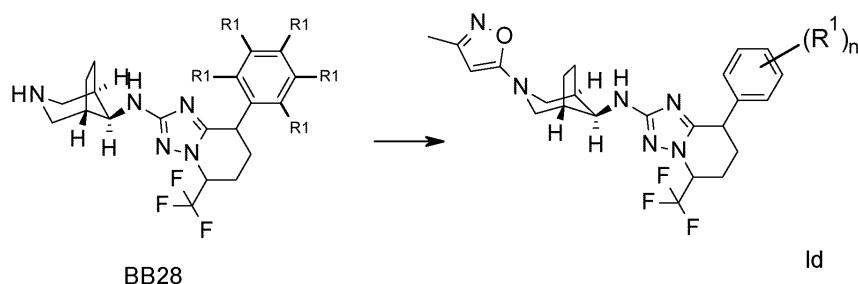
【 0 0 5 1】

式 I c で示される化合物はまた、B B 1 0 から、(8 - エンド) - tert - ブチル - 8 - アミノ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボキシレートとのブッフヴァルト反応により B B 1 2 を与え、そしてスキーム 3 に示すように、続いて B O C 保護基を切断して B B 1 3 を与え、次いでこれを、例えば 2 - プロモ - 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾールと反応させることによって、得ることもできる (スキーム 8) 。 中間体 B B 1 0 は、対応するフェニル酢酸エステルから出発して得ることができる。例えば、D M F 中、低温での、水素化ナトリウムを用いた脱プロトン化、そして、2 - (3 - プロモプロポキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピランを用いたアルキル化は、中間体 B B 3 3 をもたらす。メタノール中の、ヒドラジン水和物との反応はヒドラジド B B 3 4 をもたらし、これは、メチルカルバミミドチオアートヘミスルファートを用いて B B 3 5 へと環化される。ザントマイヤー変換及び酸処理は中間体 B B 3 6 をもたらし、これは、ミツノブ条件下で 2 - (トリメチルホスホラニリデン) アセトニトリルを用いて B B 1 0 へと環化することができる。

【 0 0 5 2】

【化 2 5】

スキーム 9



【 0 0 5 3】

式 I d で示される化合物は、B B 2 8 から、例えば、溶媒 (例えば、ジメチルホルムアミド) 中、ジエチルサリチルアミド及びリン酸三カリウムの存在下、5 - ヨード - 3 - メチルイソオキサゾール及び触媒としてのヨウ化銅 (I) との反応によって、得ることができる (スキーム 9) 。 エナンチオマーは、分取キラル H P L C によって分離することができる。

【 0 0 5 4】

以下に示す試験に従って化合物を調べた。

【 0 0 5 5】

10

20

30

40

50

- セクレターゼアッセイの説明
細胞の - セクレターゼアッセイ

スウェーデン型の二重変異 (K 5 9 5 N / M 5 9 6 L) を有するヒト A P P 6 9 5 を過剰発現するヒト神経膠腫 H 4 細胞を、10% FCS、0.2 mg/l ハイグロマイシン B を含有する IMDM 培地中に、96 ウェルプレート中、30,000 細胞 / ウェル / 100 μ l でプレATINGし、そして、37、5% CO₂ でインキュベートした。

【0056】

プレATINGの3~4時間後、化合物を培地中に希釈し、そして50 μ l を1.5倍濃縮物として添加して、最終濃度を達成する。化合物のインキュベーションを24時間行う。最終用量は、典型的には、半ログステップで4 μ M から0.0013 μ M までの範囲であり、その結果8点の用量応答曲線となる。

10

【0057】

ビヒクルのみ及び参照化合物を使用した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%とした。

【0058】

37、5% CO₂ でインキュベートした後、上清を、AlphaLisaアッセイキット (Human Amyloid beta 1-42 Kit: カタログ番号 AL203C、Perkin Elmer) による、分泌 A₄₂ の定量化に供した。細胞培養上清 20 μ l をアッセイプレートに移した。次いで、AlphaLisa結合捕捉抗体とビオチン化検出抗体との混合物 10 μ l を添加し、そしてアッセイプレートを穏やかに振とうしながら室温で3時間インキュベートした。ドナービーズ 20 μ l を更に添加後、アッセイプレートを室温で、かつ直接光に曝露することなく常に振とうしながら、30分間インキュベートした。次いでアッセイプレートを、Paradigm AlphaLisa Readerにて、内蔵プログラムを使用して、励起680 nm及び発光570 nmで読み取った。

20

【0059】

次いで、測定し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、非線形回帰フィット解析 (nonlinear regression fit analysis) により、A₄₂ 分泌の阻害についての IC₅₀ 値を算出した。

【0060】

以下のリストに、A₄₂ 分泌の阻害 (μ M) について、すべての化合物についてのデータを記載する：

30

【0061】

【表 1】

実施例番号	EC ₅₀ Aβ42 (μM)	実施例番号	EC ₅₀ Aβ42 (μM)
1a	0.022	20a	0.006
1b	0.008	20b	0.008
1c	0.005	21a	0.007
2a	0.003	21b	0.026
2b	0.009	22a	0.003
3a	0.003	22b	0.008
3b	0.010	22c	0.004
3c	0.003	23a	0.011
4	0.004	23b	0.003
5a	0.004	23c	0.011
5b	0.007	24	0.034
5c	0.002	25a	0.029
6a	0.012	25b	0.021
6b	0.006	26a	0.026
7a	0.005	26b	0.020
7b	0.005	27a	0.062
7c	0.004	27b	0.015
8a	0.007	28a	0.022
8b	0.004	28b	0.035
9a	0.005	29a	0.016
9b	0.006	29b	0.017
10a	0.018	29c	0.053
10b	0.003	30	0.028
11a	0.010	31a	0.051
11b	0.013	31b	0.029
11c	0.020	31c	0.026
12a	0.003	31d	0.011
12b	0.004	32a	0.026

10

20

30

40

13a	0.003	32b	0.022
13b	0.006	32c	0.040
14a	0.002	33	0.045
14b	0.004	34a	0.041
15a	0.005	34b	0.047
15b	0.007	34c	0.013
16a	0.003	35a	0.047
16b	0.003	35b	0.050
16c	0.003	35c	0.032
17	0.019	36a	0.021
18a	0.010	36b	0.030
18b	0.009	36c	0.010
18c	0.003	37	0.032
19a	0.015	38	0.010
19b	0.007		

10

20

【 0 0 6 2 】

式 I の化合物及び式 I の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 사용할 ことができる。医薬製剤は、経口的に、例えば、錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬質及び軟質ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤、又は懸濁剤の剤形で投与することができる。しかしながら、投与はまた、経直腸的に、例えば坐剤の剤形で、非経口的に、例えば注射液の剤形で、行うこともできる。投与はまた、局所的に、例えば、経皮投与、又は点眼剤もしくは点耳剤の剤形で、行うこともできる。

【 0 0 6 3 】

式 I の化合物は、医薬製剤の製造のために、薬学的に不活性な無機又は有機担体と共に加工することができる。ラクトース、トウモロコシデンプン又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩などを、例えば、錠剤、コーティング錠、糖衣錠、及び硬質ゼラチンカプセル剤のためのかかる担体として使用することができる。軟質ゼラチンカプセル剤のために好適な担体は、例えば、植物油、ロウ、脂肪、半固体及び液体のポリオールなどである。しかしながら、活性物質の性質に応じて、軟質ゼラチンカプセル剤の場合は、通常担体は必要とされない。液剤及びシロップ剤の製造のために好適な担体は、例えば、水、ポリオール、グリセロール、植物油などである。坐剤のために好適な担体は、例えば、天然又は硬化油、ロウ、脂肪、半液体又は液体のポリオールなどである。

30

【 0 0 6 4 】

医薬製剤は、更に、保存剤、可溶化剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味料、着色剤、香料、浸透圧を変化させるための塩、緩衝剤、マスキング剤、又は酸化防止剤を含有することができる。それらはまた、更に他の治療上有益な物質を含有することもできる。

40

【 0 0 6 5 】

式 I の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もまた、1 以上の式 I の化合物及び / 又は薬学的に許容し得る酸付加塩、ならびに、所望であれば、1 以上の他の治療上有益な物質を、1 以上の治療上不活性な担体と一緒に、ガレヌス投与剤形にすることを含み、それらの製造のための方法と同様に、本発明の目的である。

【 0 0 6 6 】

本発明によれば、式 I の化合物、及びそれらの薬学的に許容し得る塩は、A 4 2 分泌の阻害に基づく疾病（例えば、アルツハイマー病）の制御又は予防に有用である。

50

【 0 0 6 7 】

投与量は広い範囲内で変化させることができ、そして、当然のことであるが、各特定の症例の個々の要件に合わせて調整すべきであろう。経口投与の場合、成人の投与量は、1日当たり約0.01mgから約1000mgの一般式Iの化合物、又は対応する量のその薬学的に許容し得る塩で変更することができる。一日投与量を、単回用量として又は分割用量で投与してもよく、加えて、それが必要であることが判明した場合にはその上限を超えてもよい。

【 0 0 6 8 】

錠剤の処方（湿式造粒法）

項目	成分	mg / 錠剤				
1.	式Iの化合物	5	25	100	500	10
2.	無水ラクトースDTG	125	105	30	150	
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30	
4.	微晶質セルロース	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	

【 0 0 6 9 】

製造手順

1. 項目1、2、3、及び4を混合し、そして精製水で顆粒化する。
2. 顆粒を50 で乾燥させる。
3. 顆粒を好適な製粉装置に通す。
4. 項目5を添加し、そして3分間混合して；好適なプレス機にて圧縮する。

【 0 0 7 0 】

カプセル剤の処方

項目	成分	mg / カプセル				
1.	式Iの化合物	5	25	100	500	30
2.	水和ラクトース	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	

【 0 0 7 1 】

製造手順

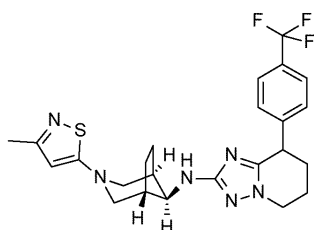
1. 項目1、2、及び3を好適な混合器において30分間混合する。
2. 項目4及び5を添加し、そして3分間混合する。
3. 好適なカプセル中に充填する。

【 0 0 7 2 】

実施例1a

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 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

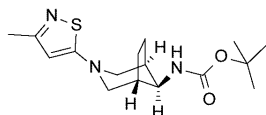
【化26】



【 0 0 7 3 】

a) tert - ブチル ((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) カルバマート

【 化 2 7 】

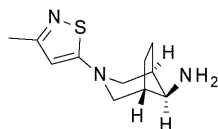


250 mlの丸底フラスコ中で、4 - メチル - 6 - チオキソ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 3 - チアジン - 2 - オン (C A S 9 7 3 0 9 - 8 2 - 5、1 . 5 0 g、9 . 4 2 mmol)、tert - ブチル (8 - エンド) - 3 - アザビスクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イルカルバマート (C A S 8 4 7 8 6 2 - 2 6 - 4、2 . 1 3 g、9 . 4 2 mmol)、4 - メチルモルホリン (2 . 8 6 g、3 . 1 1 ml、2 8 . 3 mmol) 及び 4 - ジメチルアミノピリジン (1 1 . 5 mg、9 4 . 2 μmol) を、ジオキサン (1 5 0 ml) と合わせて、明褐色の溶液を与えた。反応混合物を 8 0 に加熱し、一晚撹拌した。ジイソプロピルエチルアミン (4 . 8 7 g、6 . 5 8 ml、3 7 . 7 mmol) を加え、混合物を氷浴中で冷却した。ジオキサン (1 0 ml) 中のヨウ素 (4 . 7 8 g、1 8 . 8 mmol) を加え、反応混合物を室温に温めながら、一晚撹拌した。粗反応混合物を真空中で濃縮し、クロマトグラフィー (シリカゲル - N H 2、4 0 g、酢酸エチル / ヘプタン = 5 0 : 5 0 ~ 1 0 0 : 0) により精製して、標記化合物を明褐色の固体として生成した (1 . 0 9 g、3 6 %)。M S : m / z = 3 2 4 . 2 [M + H] ⁺。

【 0 0 7 4 】

b) (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

【 化 2 8 】

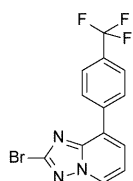


250 mlの丸底フラスコ中で、tert - ブチル ((8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビスクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) カルバマート (2 . 9 9 g、9 . 2 4 mmol) を、ジクロロメタン (1 8 0 ml) と合わせて、褐色の溶液を与えた。塩酸 (2 5 %、1 0 ml) を加え、反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応混合物を氷浴中で冷却し、水 (5 0 ml) を加え、混合物を水酸化ナトリウム水溶液 (4 N) で塩基性化した。ジクロロメタンでの抽出及びクロマトグラフィー (シリカゲル - N H 2、4 0 g、酢酸エチル / ヘプタン = 5 0 : 5 0 ~ 1 0 0 : 0) は、標記化合物を明褐色の固体として生成した (1 . 6 4 g、8 0 %)。M S : m / z = 2 2 4 . 2 [M + H] ⁺。

【 0 0 7 5 】

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

【 化 2 9 】



10

20

30

40

50

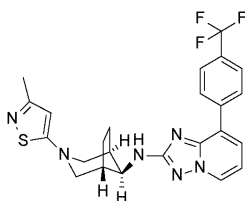
60 で、アセトニトリル (38 ml) 中の亜硝酸tert-ブチル (1.67 g、1.92 ml、16.2 mmol) 及び臭化銅 (II) (3.61 g、16.2 mmol) の暗褐色の溶液に、8-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン (CAS 1257704-98-5、3.00 g、10.8 mmol) を数回に分けて加えた。添加後、混合物を75 で2時間加熱した。反応混合物を塩酸 (1M、50 ml) でクエンチし、酢酸エチル (3 × 100 ml) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、クロマトグラフィー (シリカゲル、40 g、酢酸エチル/ヘプタン = 0 : 100 ~ 50 : 50) により精製した。画分を濃縮し、真空下で乾燥させて、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (3.15 g、85%)。MS : m/z = 342.0、344.0 [M + H]⁺。

10

【0076】

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

【化30】



20

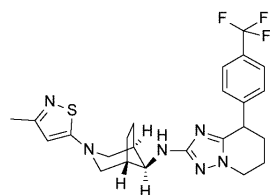
ジオキサン (15 ml) 中の2-ブロモ-8-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン (460 mg、1.34 mmol)、(8-エンド)-3-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン (300 mg、1.34 mmol)、ナトリウムtert-ブトキシド (271 mg、2.82 mmol)、キサントホス (127 mg、215 μmol) 及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)クロロホルム付加物 (115 mg、107 μmol) の懸濁液を、マイクロ波中、150 で30分間加熱した。粗反応混合物を真空下で濃縮し、クロマトグラフィー (シリカゲル、50 g、酢酸エチル/ヘプタン = 40 : 60 ~ 100 : 0) により精製して、標記化合物を暗褐色の固体として生成した (545 mg、84%)。MS : m/z = 485.2 [M + H]⁺。

30

【0077】

e) 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-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

【化31】



40

メタノール (20 ml) 及びテトラヒドロフラン (10 ml) 中の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-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン (545 mg、1.12 mmol)、ヨウ素 (2.85 mg、11.2 μmol) 及びマグネシウム (219 mg、9 mmol) の溶液を、80 で24

50

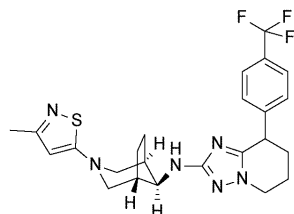
時間加熱した。反応混合物を室温に冷やし、焼結ガラスで濾過し、クロマトグラフィー（シリカゲル、50 g、酢酸エチル/メタノール = 100 : 0 ~ 70 : 30）により精製して、標記化合物を褐色の固体として生成した（320 mg、58 %）。MS : $m/z = 489.2 [M+H]^+$ 。

【0078】

実施例 1 b

(+) - 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 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン

【化 3 2】



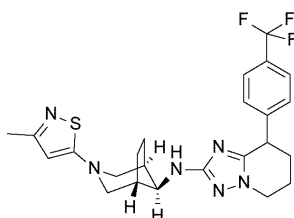
ラセミの N - ((8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) - 8 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン（実施例 1 a）の、Reprosil Chiral NR（エタノール/ヘプタン = 40 : 60）でのクロマトグラフィーは、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した（84 mg、29 %）。MS : $m/z = 489.3 [M+H]^+$ 。

【0079】

実施例 1 c

(-) - 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 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン

【化 3 3】



ラセミの 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 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン（実施例 1 a）の、Reprosil Chiral NR（エタノール/ヘプタン = 40 : 60）でのクロマトグラフィーは、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した（108 mg、38 %）。MS : $m/z = 489.3 [M+H]^+$ 。

【0080】

実施例 2 a

(-) - 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 - (2, 3, 4 - トリフルオロフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン

10

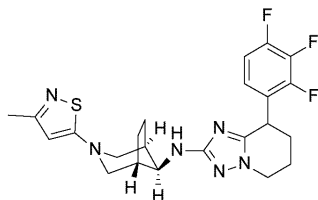
20

30

40

50

【化 3 4】

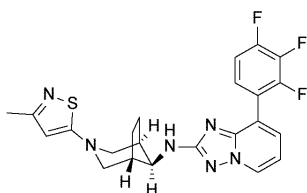


【0081】

a) 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 , 3 , 4 - トリフルオロフェニ
 ル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

10

【化 3 5】



ジオキサン (4 ml) 中の (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 (55 mg、246 μ mol)、
 2 - ブロモ - 8 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a]
 ピリジン (CAS 1329673 - 61 - 1、80.8 mg、246 μ mol)、キサントホス (22.8 mg、
 39.4 μ mol)、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 (20.4 mg、19.7 μ mol) 及びナトリウム ter
 t - ブトキシド (49.7 mg、517 μ mol) の懸濁液を、マイクロ波中、150 で30
 分間加熱した。粗反応混合物を真空下で濃縮し、クロマトグラフィー (シリカゲル、12
 g、酢酸エチル / ヘプタン = 20 : 80 ~ 100 : 0) により精製した。生成物画分を真
 空下で濃縮し、ジエチルエーテル (0.5 ml) / ペンタン (1 ml) でトリチュレートして
 、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (87 mg、75 %)。MS : m / z =
 471.3 [M + H] ⁺。

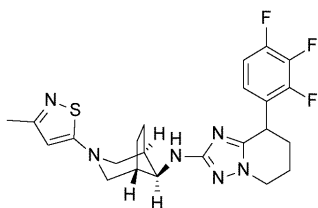
20

30

【0082】

b) (-) - 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 - (2 , 3 , 4 - トリ
 フルオロフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 ,
 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 3 6】



40

10 ml のマイクロ波バイアル中で、メタノール (4.44 ml) 及びテトラヒドロフラン
 (2.22 ml) 中、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 , 3 , 4 - トリフ
 ルオロフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (8
 5.0 mg、0.18 mmol)、マグネシウム (35.1 mg、1.45 mmol) 及びヨウ素 (4
 59 μ g、1.81 μ mol) を合わせた。バイアルにキャップをし、油浴中で、70 で3

50

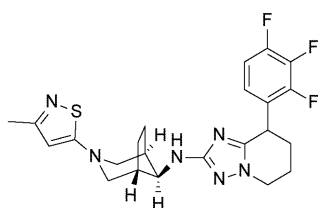
時間加熱した。反応混合物を室温に冷やし、焼結ガラスで濾過した。クロマトグラフィー（シリカゲル、12 g、酢酸エチル/メタノール = 100 : 0 ~ 80 : 20）により精製して、N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 - チアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミンをラセミ体として与えた。Reprosil Chiral-AM (エタノール / ヘプタン = 40 : 60) によりエナンチオマーを分離して、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (10 . 9 mg、13 %)。MS : m / z = 475 . 3 [M + H] ⁺。

【 0083 】

実施例 2 b

(+) - 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 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【 化 37 】



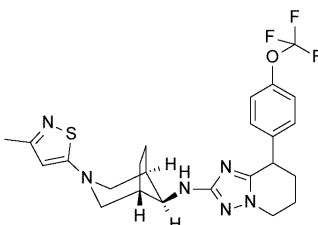
ラセミの N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 - チアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (前記実施例) のエナンチオマーを、Reprosil Chiral-AM (エタノール / ヘプタン = 40 : 60) により分離して、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (9 . 6 mg、11 %)。MS : m / z = 475 . 3 [M + H] ⁺。

【 0084 】

実施例 3 a

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 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

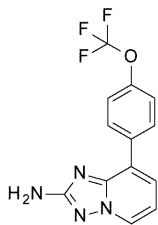
【 化 38 】



【 0085 】

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

【化 3 9】



500 mlの丸底フラスコ中で、ジオキサン(300 ml)及び水(30 ml)中、8-プロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン(CAS 1124382-72-4、6.00 g、28.2 mmol)、(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸(11.6 g、56.3 mmol)及び炭酸セシウム(18.4 g、56.3 mmol)を合わせて、明褐色の溶液を与えた。1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体(2.06 g、2.82 mmol)を加えた。反応混合物を100 で2時間撹拌した。クロマトグラフィー(シリカゲル、330 g、酢酸エチル/ヘプタン=40:60~100:0)は、標記化合物を明褐色の固体として生成した(7.64 g、92%)。MS: m/z = 295.2 [M+H]⁺。

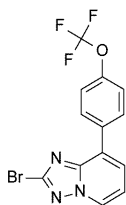
10

【0086】

b) 2-プロモ-8-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン

20

【化 4 0】



150 mlの丸底フラスコ中で、亜硝酸tert-ブチル(3.47 g、4 ml、33.6 mmol)及び臭化銅(II)(7.52 g、33.6 mmol)を、アセトニトリル(120 ml)と合わせて、黒色の溶液を与えた。反応混合物を60 に加熱し、次に8-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン(6.60 g、22.4 mmol)を加えた。温度を80 に上昇させ、撹拌を2時間続けた。混合物を室温に冷やし、真空下で濃縮した。塩酸(1N、25 ml)を加え、次いで酢酸エチル(3 x 150 ml)で抽出した。クロマトグラフィー(シリカゲル、330 g、酢酸エチル/ヘプタン=0:100~40:60)により精製して、標記化合物を白色の固体として生成した(7.25 g、90%)。MS: m/z = 358.1及び360.0 [M+H]⁺。

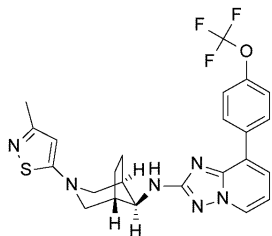
30

【0087】

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

40

【化 4 1】



マイクロ波バイアル中で、ジオキサン（16 ml）中、2 - ブロモ - 8 - （4 - （トリフル
ル2 - ブロモ - 8 - （4 - （トリフルオロメトキシ）フェニル） - [1, 2, 4] トリア
ゾロ [1, 5 - a] ピリジン（497 mg、1.39 mmol）、（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（310 mg、1.39 mmol）、ナトリウム *tert* - ブトキシド（280 mg、2.91 mm
ol）、キサントホス（132 mg、222 μ mol）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（117 mg、111 μ mol）を合わせた。バイア
ルにキャップをし、マイクロ波中、150 で30分間加熱した。クロマトグラフィー（
シリカゲル、20 g、酢酸エチル / ヘプタン = 10 : 90 ~ 100 : 0）により精製して
、標記化合物を明褐色の泡状物として生成した（460 mg、66 %）。MS : m/z = 5
01.2 [M + H]⁺。

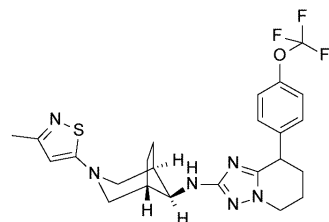
10

20

【0088】

d) 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 - （4 - （トリフルオロメトキシ）フ
ェニル） - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピ
リジン - 2 - アミン

【化 4 2】



30

100 mlの丸底フラスコ中で、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 - （4 - （
トリフルオロメトキシ）フェニル） - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン
- 2 - アミン（460 mg、919 μ mol）、マグネシウム（179 mg、7.35 mmol）及
びヨウ素（2.33 mg、9.19 μ mol）を、メタノール（30 ml）及びテトラヒドロフ
ラン（15 ml）と合わせて、明褐色の溶液を与えた。反応混合物を80 に加熱し、4時
間攪拌した。混合物を室温に冷やし、焼結ガラスで濾過した。クロマトグラフィー（シリ
カゲル、20 g、酢酸エチル / ヘプタン = 20 : 80 ~ 100 : 0）は、標記化合物を褐
色の油状物として生成した（360 mg、78 %）。MS : m/z = 505.3 [M + H]
⁺。

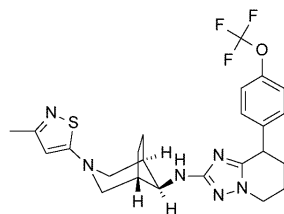
40

【0089】

実施例 3 b

(+) - 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 - [4 - （トリフルオロメト
キシ）フェニル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5
- a] ピリジン - 2 - アミン

【化 4 3】



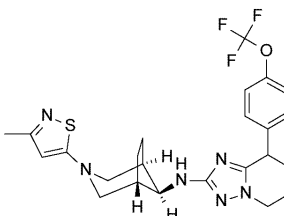
ラセミの N - ((8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 8 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (実施例 3 a) の、Reprosil Chiral NR (エタノール / ヘプタン = 40 : 60) でのクロマトグラフィーは、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (164 mg、46 %)。MS : m / z = 503 . 3 [M + H] ⁺。

【 0 0 9 0 】

実施例 3 c

(-) - 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 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 4 4】



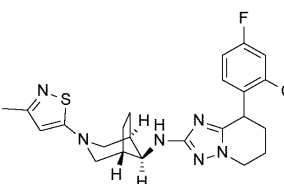
ラセミの N - ((8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 8 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (実施例 3 a) の、Reprosil Chiral NR (エタノール / ヘプタン = 40 : 60) でのクロマトグラフィーは、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (140 mg、39 %)。MS : m / z = 503 . 5 [M + H] ⁺。

【 0 0 9 1 】

実施例 4

8 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 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] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

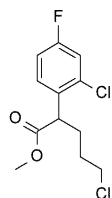
【化 4 5】



【 0 0 9 2 】

a) メチル - 5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) ペンタノアート

【化 4 6】

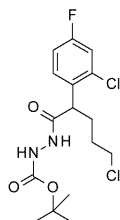


250 mlの三口フラスコ中で、メチル 2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アセタート (3 . 9 8 g 、 1 9 . 6 mmol) を、ジメチルホルムアミド (7 0 ml) と合わせて、無色の溶液を与えた。0 で、水素化ナトリウム (9 4 3 mg 、 2 1 . 6 mmol) を少量ずつゆっくりと加えた。撹拌を 0 で 1 0 分間、次に室温で 3 0 分間続けた。次に、反応混合物を再び 0 に冷却し、1 - クロロ - 3 - ヨードプロパン (4 . 3 0 g 、 2 . 2 6 ml 、 2 1 . 0 mmol) を撹拌 (温度 < 5) しながらか滴下した。撹拌を 0 で 1 時間、次に室温で一晩続けた。反応混合物を水 1 0 0 ml にゆっくりと注ぎ、酢酸エチル (4 × 1 5 0 ml) で抽出した。有機層を合わせ、飽和ブライン (2 × 1 0 0 ml) で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮し、クロマトグラフィー (シリカゲル、4 0 g 、酢酸エチル / ヘプタン = 0 : 1 0 0 ~ 5 0 : 5 0) により精製して、標記化合物を無色の液体として生成した (4 . 6 3 g 、 8 4 %) 。MS : m / z = 2 7 9 . 2 [M + H] ⁺。

【 0 0 9 3 】

b) tert - ブチル - 2 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) ペンタノイル) ヒドラジンカルボキシラート

【化 4 7】

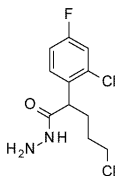


1 0 mlの丸底フラスコ中で、メチル 5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) ペンタノアート (1 . 2 g 、 4 . 3 mmol) を、メタノール (3 ml) と合わせて、明黄色の溶液を与えた。水酸化ナトリウム水溶液 (5 M 、 4 ml 、 2 0 . 0 mmol) を加え、撹拌を室温で一晩続けた。粗反応混合物を真空下で濃縮し、水 1 0 ml に注ぎ、塩酸 (5 M) で酸性化して、酢酸エチル (5 × 5 0 ml) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物をジクロロメタン (2 0 ml) に取り、tert - ブチルヒドラジンカルボキシラート (7 3 9 mg 、 5 . 5 9 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (1 . 1 7 g 、 1 . 5 8 ml 、 9 . 0 3 mmol) を加えた。混合物を 0 に冷却し、次にビス (2 - オキソ - 3 - オキサゾリジニル) ホスフィン酸クロリド (1 . 6 4 g 、 6 . 4 5 mmol) を加え、撹拌を 0 で 1 時間、次に室温で 3 時間続けた。粗反応混合物を真空下で濃縮し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 2 5 ml に注いだ。酢酸エチル (3 × 7 5 ml) の抽出及びクロマトグラフィー (シリカゲル、4 0 g 、酢酸エチル / ヘプタン = 1 0 / 9 0 ~ 5 0 : 5 0) は、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (6 7 2 mg 、 4 1 %) 。MS : m / z = 3 7 7 . 3 及び 3 7 9 . 3 [M - H] ⁻。

【 0 0 9 4 】

c) 5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) ペンタンヒドラジド

【化 4 8】



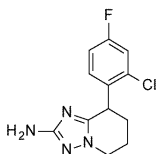
25 mlの丸底フラスコ中で、tert - ブチル 2 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) ペンタノイル) ヒドラジンカルボキシラート (660 mg、1.74 mmol) を、酢酸エチル (5 ml) と合わせて、明黄色の溶液を与えた。塩化水素 (酢酸エチル中 4 N、6.00 g、5 ml、20.0 mmol) を加え、攪拌を室温で一晩続けた。混合物を氷浴中で冷却し、水酸化ナトリウム水溶液 (4 N) でアルカリ性にした。反応混合物を酢酸エチル (3 × 50 ml) で抽出して、標記化合物を明黄色の油状物として生成した (486 mg、定量)。MS : m / z = 279.2 及び 281.1 [M + H]⁺。

10

【 0 0 9 5】

d) 8 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 4 9】



20

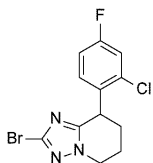
50 mlの丸底フラスコ中で、5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) ペンタンヒドラジド (1.50 g、5.37 mmol)、p - トルエンスルホン酸一水和物 (971 mg、5.1 mmol) 及びシアナミド (1.22 g、29.0 mmol) を、エタノール (30 ml) と合わせて、明黄色の溶液を与えた。反応混合物を 90 ° で 2 時間加熱した。次に、反応混合物を室温に冷やし、トリエチルアミン (2.28 g、3.15 ml、22.6 mmol) を加えた。混合物を 90 ° で一晩攪拌した。粗反応混合物を真空下で濃縮し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 25 ml に注いで、酢酸エチル (5 × 50 ml) で抽出した。クロマトグラフィー (シリカゲル、40 g、酢酸エチル / ヘプタン = 0 : 100 ~ 10 : 90) は、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (0.98 g、69%)。MS : m / z = 267.1 [M + H]⁺。

30

【 0 0 9 6】

e) 2 - ブロモ - 8 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン

【化 5 0】



40

60 ° で、アセトニトリル (6 ml) 中の亜硝酸tert - ブチル (174 mg、200 µl、1.69 mmol) 及び臭化銅 (II) (377 mg、1.69 mmol) の暗褐色の溶液に、8 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (300 mg、1.12 mmol) を数回に分けて加えた。添加後、混合物を 75 ° で 2 時間加熱した。反応混合物を塩酸 (1 M) 10 ml でクエンチし、酢酸エチル (3 × 25 ml) で抽出した。クロマトグラフィー (シリカ

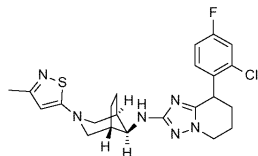
50

ゲル、12 g、酢酸エチル/ヘプタン = 0 : 100 ~ 50 : 50) は、標記化合物を無色の粘性油状物として生成した (191 mg、51%)。MS : $m/z = 330.0$ 及び $332.0 [M+H]^+$ 。

【0097】

f) 8 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 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] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化51】



10

10 ml のマイクロ波バイアル中で、ジオキサン (1.4 ml) 中、(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 (20 mg、89.6 μmol)、2 - ブロモ - 8 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5 - a] ピリジン (29.6 mg、89.6 μmol)、キサントホス (8.29 mg、14.3 μmol)、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 (7.42 mg、7.16 μmol) 及びナトリウム tert - ブトキシド (18.1 mg、188 μmol) を合わせた。バイアルにキャップをし、マイクロ波中、150 で30分間加熱した。クロマトグラフィー (シリカゲル、12 g、酢酸エチル/ヘプタン = 20 : 80 ~ 100 : 0) により精製し、ジエチルエーテル/ペンタン (0.5 ml / 1 ml) でトリチュレーションして、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (7.8 mg、18%)。MS : $m/z = 472.1 [M-H]^+$ 。

20

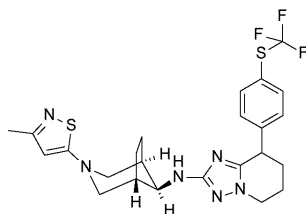
【0098】

実施例 5 a

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 - [4 - (トリフルオロメチルスルファニル)フェニル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

30

【化52】

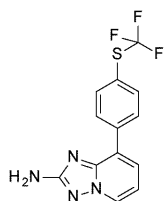


40

【0099】

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

【化53】



50

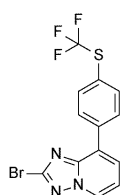
150 mlの丸底フラスコ中で、8 - ブロモ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (1 . 40 g、6 . 58 mmol)、4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチルチオ) フェニル) - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (2 . 00 g、6 . 58 mmol) 及び炭酸セシウム (4 . 29 g、13 . 2 mmol) を、ジオキサン (80 ml) 及び水 (8 . 00 ml) と合わせて、白色の懸濁液を与えた。1 , 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - パラジウム (II) ジクロリドジクロロメタン錯体 (481 mg、658 μ mol) を加えた。反応混合物を100 に加熱し、一晩撹拌した。クロマトグラフィー (シリカゲル、70 g、酢酸エチル / ヘプタン = 30 : 70 ~ 100 : 0) は、標記化合物を明褐色の固体として生成した (1 . 77 g、87 %)。MS : $m/z = 311.0 [M+H]^+$ 。

10

【 0100 】

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

【 化 5 4 】



20

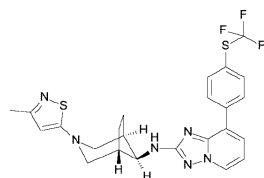
25 mlの丸底フラスコ中で、亜硝酸tert - ブチル (245 mg、282 μ l、2 . 37 mmol) 及び臭化銅 (II) (530 mg、2 . 37 mmol) を、アセトニトリル (10 ml) と合わせて、黒色の溶液を与えた。反応混合物を60 に加熱し、次に8 - (4 - ((トリフルオロメチル) チオ) フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (491 mg、1 . 58 mmol) を加えた。反応混合物を80 で1時間加熱した。次に、混合物を室温に冷やし、塩酸 (1N、25 ml) を加え、反応混合物を酢酸エチル (3 x 100 ml) で抽出した。クロマトグラフィー (シリカゲル、12 g、酢酸エチル / ヘプタン = 0 : 100 ~ 70 : 30) は、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (472 mg、80 %)。MS : $m/z = 374.1$ 及び $376.1 [M+H]^+$ 。

30

【 0101 】

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

【 化 5 5 】



40

ジオキサン (16 ml) 中の (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 (269 mg、1 . 2 mmol)、2 - ブロモ - 8 - (4 - ((トリフルオロメチル) チオ) フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (450 mg、1 . 2 mmol)、キサントホス (111 mg、192 μ mol)、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 (99 . 6 mg、96 . 2 μ mol) 及びナトリウムtert - ブトキシド (243 mg、2 . 53 mmol) の懸濁液を、マイクロ波中、150 で30分間加熱した。クロマトグラフ

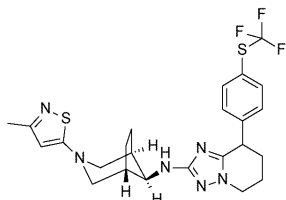
50

ィー（シリカゲル、40 g、酢酸エチル／ヘプタン＝20：80～100：0）は、標記化合物を明褐色の泡状物として生成した（389 mg、63％）。MS：m/z＝517・3 [M+H]⁺。

【0102】

d) 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-[4-(トリフルオロメチルスルファニル)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

【化56】



10

50 mlの丸底フラスコ中で、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-(4-(トリフルオロメチル)チオ)フェニル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン（310 mg、600 μmol）、マグネシウム（117 mg、4.8 mmol）及びヨウ素（1.52 mg、6 μmol）を、メタノール（16 ml）及びテトラヒドロフラン（8 ml）と合わせて、明褐色の溶液を与えた。反応混合物を80℃で4時間加熱した。混合物を室温に冷やし、焼結ガラスで濾過した。クロマトグラフィー（シリカゲル、12 g、酢酸エチル／ヘプタン＝30：70～100：0）は、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した（197 mg、63％）。MS：m/z＝519・5 [M-H]⁻。

20

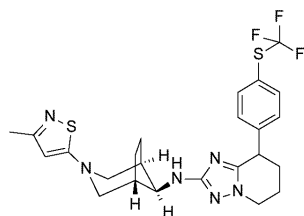
【0103】

実施例 5 b

(+)-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-(4-(トリフルオロメチル)チオ)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

30

【化57】



ラセミの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-[4-(トリフルオロメチルスルファニル)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン（実施例 5 a）の、Reprosil Chiral NR（エタノール／ヘプタン＝40：60）でのクロマトグラフィーは、標記化合物を明褐色の固体として生成した（68 mg、41％）。MS：m/z＝519・4 [M-H]⁻。

40

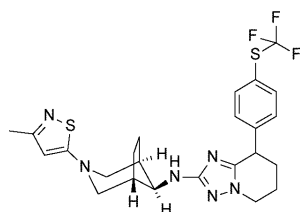
【0104】

実施例 5 c

(-)-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-(4-(トリフルオロメチル)チオ)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

50

- a] ピリジン - 2 - アミン
【化 5 8】



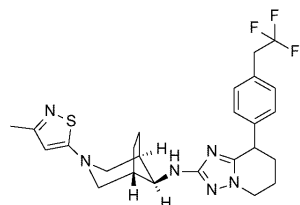
ラセミの N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 - チアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 8 - [4 - (トリフルオロメチルスルファニル) フェニル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (実施例 5 a) の、Reposil Chiral NR (エタノール / ヘプタン = 4 0 : 6 0) でのクロマトグラフィーは、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (6 1 mg、3 7 %)。MS : m / z = 5 1 9 . 4 [M - H] ⁻。

【 0 1 0 5 】

実施例 6 a

(+) - 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 - (4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

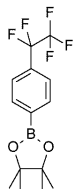
【化 5 9】



【 0 1 0 6 】

a) 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - (4 - (ペルフルオロエチル) フェニル) - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン

【化 6 0】



1 0 0 ml の丸底フラスコ中で、1 - ブロモ - 4 - (ペルフルオロエチル) ベンゼン (2 g、7 . 2 7 mmol)、4 , 4 , 4 ' , 4 ' , 5 , 5 , 5 ' , 5 ' - オクタメチル - 2 , 2 ' - ビ (1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン) (2 . 2 2 g、8 . 7 3 mmol) 及び酢酸カリウム (2 . 1 4 g、2 1 . 8 mmol) を、ジオキサン (5 0 ml) と合わせ、そしてアルゴンを反応混合物で 1 0 分間泡立てた。次に、1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - パラジウム (II) ジクロリドジクロロメタン錯体 (2 6 6 mg、3 6 4 μmol) を加え、反応混合物を 8 0 に 2 時間加熱した。クロマトグラフィー (シリカゲル、4 0 g、酢酸エチル / ヘプタン = 1 0 : 9 0 ~ 1 0 0 : 0) は、標記化合物を暗褐色の固体として生成した (2 . 0 5 g、7 9 %)。MS : m / z (%) = 3 2 2 . 1 (1 0)、3 0 7 . 1 (1 0 0)、2 7 9 . 1 (1 0)、2 5 3 . 1 (1 0)、2 3 6 . 1 (8 8)、2 2 3 (8 8)、2 0 3 . 0 (2)、1 5 3 (2 3)。

10

20

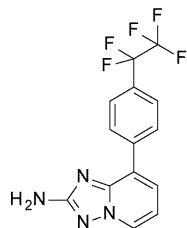
30

50

【 0 1 0 7 】

b) 8 - (4 - (ペルフルオロエチル) フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【 化 6 1 】



10

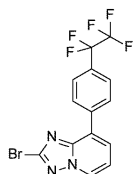
250 ml の丸底フラスコ中で、8 - ブロモ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (1 . 5 g 、 7 . 0 4 mmol) 、 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - (4 - (ペルフルオロエチル) フェニル) - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (2 . 2 7 g 、 7 . 0 4 mmol) 及び炭酸セシウム (4 . 5 9 g 、 1 4 . 1 mmol) を、ジオキサン (1 0 0 ml) 及び水 (1 0 ml) と合わせて、暗褐色の溶液を与えた。1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - パラジウム (I I) ジクロリドジクロロメタン錯体 (5 1 5 mg 、 7 0 4 μmol) を加えた。反応混合物を 8 0 で 2 時間加熱した。粗反応混合物をクロマトグラフィー (シリカゲル、4 0 g 、酢酸エチル / ヘプタン = 5 0 : 5 0 ~ 1 0 0 : 0) により精製して、標記化合物を明褐色の粘性油状物として生成した (1 . 5 3 g 、 6 6 %) 。MS : m / z = 3 2 9 . 2 [M + H] ⁺。

20

【 0 1 0 8 】

c) 2 - ブロモ - 8 - (4 - (ペルフルオロエチル) フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン

【 化 6 2 】



30

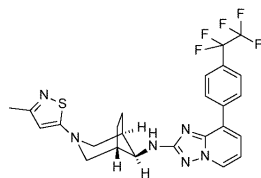
50 ml の丸底フラスコ中で、亜硝酸 tert - ブチル (3 3 0 mg 、 3 8 0 μl 、 3 . 2 mmol) 及び臭化銅 (I I) (7 1 4 mg 、 3 . 2 mmol) を、アセトニトリル (3 0 ml) と合わせて、黒色の溶液を与えた。反応混合物を 6 0 に加熱し、アセトニトリル (2 ml) 中の 8 - (4 - (ペルフルオロエチル) フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (7 0 0 mg 、 2 . 1 3 mmol) をゆっくりと加えた。反応混合物を 8 0 で 2 時間加熱した。反応混合物を室温に冷やし、塩酸 (1 N 、 2 0 ml) をゆっくりと加えた。反応混合物を水 2 0 ml に注ぎ、酢酸エチル (3 × 1 0 0 ml) で抽出した。クロマトグラフィー (シリカゲル、4 0 g 、酢酸エチル / ヘプタン = 1 5 : 8 5 ~ 1 0 0 : 0) は、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (4 6 1 mg 、 5 5 %) 。MS : m / z = 3 9 2 . 1 及び 3 9 4 . 1 [M + H] ⁺。

40

【 0 1 0 9 】

d) 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 - (4 - (ペルフルオロエチル) フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 6 3】

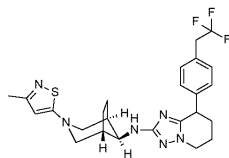


10 mlのマイクロ波バイアルに、ジオキサン（5 ml）中の（8 - エンド） - 3 - （3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル） - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - アミン（60 mg、269 μ mol）、2 - プロモ - 8 - （4 - （ペルフルオロエチル）フェニル） - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン（105 mg、269 μ mol）、キサントホス（24.9 mg、43 μ mol）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）クロロホルム付加物（22.2 mg、21.5 μ mol）及びナトリウムtert - ブトキシド（54.2 mg、564 μ mol）を加えた。バイアルにキャップをし、マイクロ波中、145 で30分間加熱した。クロマトグラフィー（シリカゲル、12 g、酢酸エチル / ヘプタン = 30 : 70 ~ 100 : 0）及びジエチルエーテル / ペンタン（0.5 ml / 1 ml）でのトリチュレーションは、標記化合物を明褐色の固体として生成した（75 mg、52 %）。MS : m / z = 535.3 [M + H] ⁺。

【 0 1 1 0 】

e) (+) - 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 - (4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 6 4】



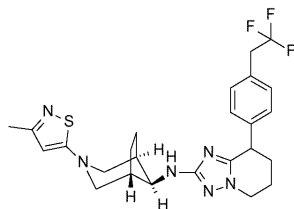
メタノール（10 ml）及びテトラヒドロフラン（5 ml）中のN - （（8 - エンド） - 3 - （3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル） - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル） - 8 - （4 - （ペルフルオロエチル）フェニル） - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン（70 mg、131 μ mol）の溶液に、マグネシウム（25.5 mg、1.05 mmol）及びヨウ素（332 μ g、1.31 μ mol）を加え、反応混合物を80 で2時間加熱した。反応混合物を室温に冷やし、メタノール（30 ml）で希釈した。濾過及びクロマトグラフィー（シリカゲル、12 g、酢酸エチル / ヘプタン = 50 : 50 ~ 100 : 0）は、明黄色の固体35 mgを与え、これを、Reprosil Chiral NR（エタノール / ヘプタン = 40 / 60）のキラルHPLCにより精製して、標記化合物を口ウ状のオフホワイトの固体として生成した（11 mg、17 %）。MS : m / z = 503.2 [M + H] ⁺。

【 0 1 1 1 】

実施例 6 b

(-) - 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 - (4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 6 5】



ラセミの 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 - (4 - (2 , 2 , 2 - トリフル
オロエチル) フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a]

10

ピリジン - 2 - アミン (実施例 6 a) の、Reprosil Chiral NR (エタノール /

ヘプタン = 4 0 : 6 0) でのクロマトグラフィーは、標記化合物をロウ状のオフホワイト

の固体として生成した (1 1 mg、1 7 %)。MS : m / z = 5 0 3 . 2 [M + H] ⁺。

【 0 1 1 2 】

実施例 7 a

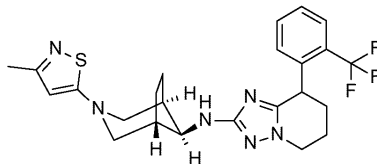
N - ((8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1]

20

オクタン - 8 - イル) - 8 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 -

テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 6 6】

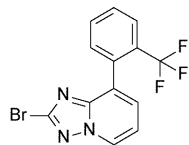


【 0 1 1 3 】

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

【化 6 7】

30



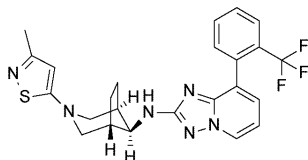
1 0 0 ml の丸底フラスコ中で、亜硝酸 tert - ブチル (5 5 6 mg、6 4 0 μ l、5 . 3 9 mmol) 及び臭化銅 (I I) (1 . 2 g、5 . 3 9 mmol) を、アセトニトリル (2 5 ml) と
合わせて、黒色の溶液を与えた。反応混合物を 6 0 に加熱し、次に 8 - (2 - (トリ
フルオロメチル) フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - ア
ミン (C A S 1 2 6 2 1 9 8 - 0 8 - 2、1 . 0 0 g、3 . 5 9 mmol) を加えた。混合
物を 8 0 で 2 時間加熱した。反応混合物を室温に冷やし、塩酸 (1 N、2 5 ml) を加え
、反応混合物を酢酸エチル (3 × 1 0 0 ml) で抽出した。クロマトグラフィー (シリカゲ
ル、5 0 g、酢酸エチル / ヘプタン = 0 : 1 0 0 ~ 7 0 : 3 0) は、標記化合物を白色の
固体として生成した (1 . 0 4 g、8 4 %)。MS : m / z = 3 4 2 . 0 及び 3 4 4 . 0 [M + H] ⁺。

40

【 0 1 1 4 】

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

【化 6 8】

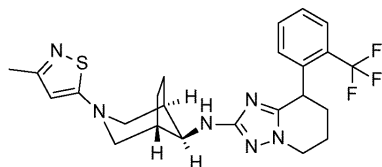


マイクロ波バイアルに、ジオキサン（10 ml）中の2-ブromo-8-（2-（トリフルオロメチル）フェニル）- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン（306 mg、896 μmol ）、（8-エンド）-3-（3-メチルイソチアゾール-5-イル）-3-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-アミン（200 mg、896 μmol ）、ナトリウム *tert*-ブトキシド（181 mg、1.88 mmol）、キサントホス（84.6 mg、143 μmol ）及びトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）クロロホルム付加物（76.4 mg、71.6 μmol ）を加えた。バイアルにキャップをし、マイクロ波中、150 で30分間加熱した。クロマトグラフィー（シリカゲル、20 g、酢酸エチル/ヘプタン = 0 : 100 ~ 70 : 30）は、標記化合物を明褐色の固体として生成した（370 mg、85 %）。MS : $m/z = 485.3 [M + H]^+$ 。

【0115】

c) 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-（トリフルオロメチル）フェニル）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン

【化 6 9】



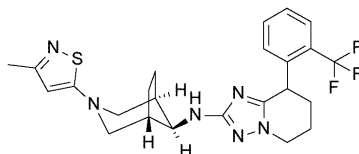
50 mlの丸底フラスコ中で、N-（（8-エンド）-3-（3-メチルイソチアゾール-5-イル）-3-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル）-8-（2-（トリフルオロメチル）フェニル）- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン（330 mg、681 μmol ）、マグネシウム（132 mg、5.45 mmol）及びヨウ素（1.73 mg、6.81 μmol ）を、メタノール（16 ml）及びテトラヒドロフラン（8 ml）と合わせて、明褐色の溶液を与えた。反応混合物を80 で4時間加熱した。混合物を室温に冷やし、焼結ガラスで濾過した。クロマトグラフィー（シリカゲル、20 g、酢酸エチル/ヘプタン = 10 : 90 ~ 80 : 20）は、標記化合物を明黄色の固体として生成した（265 mg、80 %）。MS : $m/z = 489.4 [M + H]^+$ 。

【0116】

実施例 7 b

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-（トリフルオロメチル）フェニル）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン（エナンチオマー A）

【化 7 0】



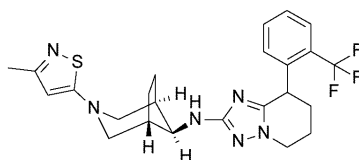
ラセミの N - ((8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 8 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (実施例 7 a) の、Reprosil Chiral NR (エタノール / ヘプタン = 40 : 60) でのクロマトグラフィーは、標記化合物を無色の固体として生成した (99 . 4 mg、42 %) 。 MS : $m/z = 489.3 [M + H]^+$ 。

【 0 1 1 7 】

実施例 7 c

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 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (エナンチオマー B)

【 化 7 1 】



20

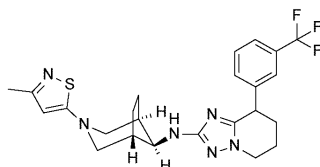
ラセミの N - ((8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 8 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (実施例 7 a) の、Reprosil Chiral NR (エタノール / ヘプタン = 40 : 60) でのクロマトグラフィーは、標記化合物を無色の固体として生成した (100 mg、43 %) 。 MS : $m/z = 489.3 [M + H]^+$ 。

【 0 1 1 8 】

実施例 8 a

(+) - 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 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

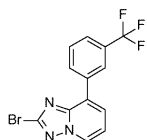
【 化 7 2 】



【 0 1 1 9 】

a) 2 - ブロモ - 8 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン

【 化 7 3 】



25 mL の丸底フラスコ中で、亜硝酸 tert - ブチル (500 mg、576 μ l、4.85 mmol) 及び臭化銅 (II) (1.08 g、4.85 mmol) を、アセトニトリル (15 ml) と合わせて、黒色の溶液を与えた。反応混合物を 60 に加熱し、次に 8 - (3 - (トリフ

50

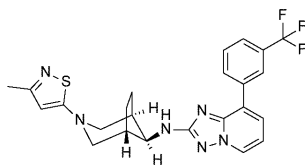
ルオロメチル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン(CAS 1202616-57-6、900mg、3.23mmol)を加えた。反応物を80で1時間加熱した。次に、混合物を室温に冷やし、塩酸(1N、30ml)を加え、反応混合物を酢酸エチル(3×100mL)で抽出した。クロマトグラフィー(シリカゲル、40g、酢酸エチル/ヘプタン=20:80~60:40)は、標記化合物を白色の固体として生成した(974mg、88%)。MS:m/z=342.0及び344.0[M+H]⁺。

【0120】

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

10

【化74】



10mLのマイクロ波バイアルに、ジオキサン(16mL)中の(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(100mg、448μmol)、2-ブromo-8-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(153mg、448μmol)、キサントホス(41.5mg、71.6μmol)、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(37.1mg、35.8μmol)及びナトリウムtert-ブトキシド(90.4mg、940μmol)を加えた。バイアルにキャップをし、マイクロ波中、150で30分間加熱した。クロマトグラフィー(シリカゲル、10g、酢酸エチル/ヘプタン=20:80~100:0)は、標記化合物を褐色の固体として生成した(160mg、74%)。MS:m/z=485.3[M+H]⁺。

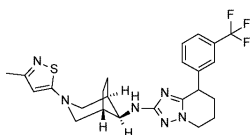
20

【0121】

c) 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-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

30

【化75】



50mLの丸底フラスコ中で、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-(トリフルオロメチル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン(145mg、299μmol)、マグネシウム(58.2mg、2.39mmol)及びヨウ素(760μg、2.99μmol)を、メタノール(8ml)及びテトラヒドロフラン(8ml)と合わせて、明褐色の溶液を与えた。反応混合物を80で一晩加熱した。混合物を室温に冷やし、焼結ガラスで濾過した。クロマトグラフィー(シリカゲル、12g、酢酸エチル/ヘプタン=30:70~100:0)は、標記化合物を無色の固体として生成した(85mg、58%)。MS:m/z=489.4[M+H]⁺。

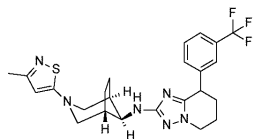
40

【0122】

d) (+)-N-(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 - イル) - 8 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン
【化 7 6】



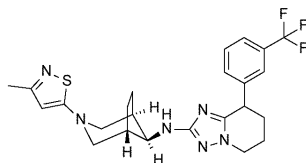
ラセミの N - ((8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 8 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (実施例 8 a - c) の、Reposil Chiral NR (エタノール/ヘプタン = 40 : 60) でのクロマトグラフィーは、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (35 . 2 mg、44 %)。MS : m / z = 489 . 4 [M + H] ⁺。

【 0 1 2 3】

実施例 8 b

(-) - 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 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 7 7】



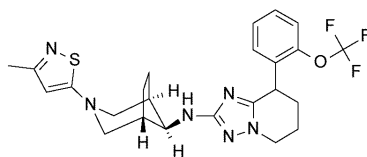
ラセミの N - ((8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 8 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (実施例 8 a - c) の、Reposil Chiral NR (エタノール/ヘプタン = 40 : 60) でのクロマトグラフィーは、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (23 . 8 mg、30 %)。MS : m / z = 489 . 3 [M + H] ⁺。

【 0 1 2 4】

実施例 9 a

(+) - 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 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 7 8】



【 0 1 2 5】

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

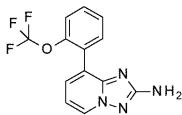
10

20

30

40

【化 79】

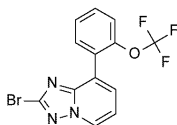


150 mlの丸底フラスコ中で、ジオキサン(60 ml)及び水(6 ml)中、8-ブromo-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン(1.5 g、7.04 mmol)、(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸(2.17 g、10.6 mmol)及び炭酸セシウム(4.59 g、14.1 mmol)を合わせて、無色の溶液を与えた。1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体(515 mg、704 μmol)を加えた。反応混合物を100℃で2時間攪拌した。クロマトグラフィー(シリカゲル、70 g、酢酸エチル/ヘプタン=40:60~100:0)は、標記化合物を明褐色の固体として生成した(1.8 g、87%)。MS:m/z=295.2[M+H]⁺。

【0126】

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

【化 80】

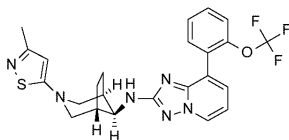


100 mlの丸底フラスコ中で、亜硝酸tert-ブチル(526 mg、606 μl、5.1 mmol)及び臭化銅(II)(1.14 g、5.1 mmol)を、アセトニトリル(30 ml)と合わせて、黒色の溶液を与えた。反応混合物を60℃に加熱し、次に8-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン(1.00 g、3.4 mmol)を加えた。反応物を80℃で2時間加熱した。混合物を室温に冷やし、真空下で濃縮した。塩酸(1N、25 ml)を加え、混合物を酢酸エチル(3×150 ml)で抽出した。クロマトグラフィー(シリカゲル、50 g、酢酸エチル/ヘプタン=0:100~40:60)は、標記化合物を白色の固体として生成した(1.10 g、90%)。MS:m/z=358.0及び361.1[M+H]⁺。

【0127】

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

【化 81】



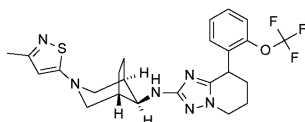
マイクロ波バイアルに、ジオキサン(3 ml)中の2-ブromo-8-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(104 mg、291 μmol)、(8-エンド)-3-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン(65 mg、291 μmol)、ナトリウムtert-ブトキシド(58.7 mg、611 μmol)、キサントホス(27.8 mg、46.6 μmol)及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)クロロホルム付加物(24.6 mg、23.3 μmol)を加えた。バイアルにキャップをし、マイクロ波中

、150 で30分間加熱した。粗反応混合物を真空下で濃縮し、クロマトグラフィー（シリカゲル、20g、酢酸エチル／ヘプタン＝40：60～100：0）により精製して、標記化合物を明褐色の固体として生成した（93mg、64%）。MS：m/z＝501・3[M+H]⁺。

【0128】

d) 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-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

【化82】

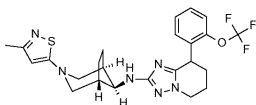


50mlの丸底フラスコ中で、N-((8-エンド)-3-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-8-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン(85mg、170μmol)、マグネシウム(33mg、1.36mmol)及びヨウ素(431μg、1.7μmol)を、メタノール(8ml)及びテトラヒドロフラン(4ml)と合わせて、明褐色の溶液を与えた。反応混合物を80 で4時間加熱した。混合物を室温に冷やし、焼結ガラスで濾過した。クロマトグラフィー（シリカゲル、10g、酢酸エチル／ヘプタン＝30：70～100：0）は、標記化合物を明褐色の油状物として生成した（73mg、85%）。MS：m/z＝505・4[M+H]⁺。

【0129】

e) (+)-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-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

【化83】



ラセミの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-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン(実施例9a-d)の、Reprosil Chiral NR(エタノール／ヘプタン＝40：60)でのクロマトグラフィーは、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した（22mg、30%）。MS：m/z＝505・3[M+H]⁺。

【0130】

実施例9b

(-)-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-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

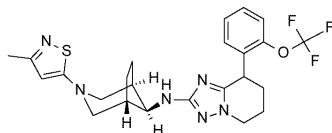
10

20

30

40

【化 8 4】



ラセミの 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 - [2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (実施例 9 a - d) の、Reprosil Chiral NR (エタノール / ヘプタン = 4 0 : 6 0) でのクロマトグラフィーは、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (1 8 mg、2 5 %)。MS : $m/z = 505.3 [M + H]^+$ 。

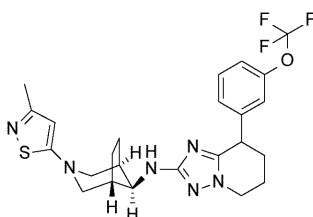
10

【 0 1 3 1】

実施例 1 0 a

(+) - 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 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 8 5】

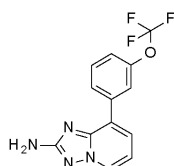


20

【 0 1 3 2】

a) 8 - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 8 6】



30

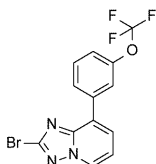
1 0 0 mL の丸底フラスコ中で、8 - ブロモ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (1 . 5 g、7 . 0 4 mmol)、(3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ボロン酸 (1 . 4 5 g、7 . 0 4 mmol) 及び炭酸セシウム (4 . 5 9 g、1 4 . 1 mmol) を、ジオキサン (5 0 ml) 及び水 (5 ml) と合わせて、明黄色の溶液を与えた。アルゴン下、1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - パラジウム (II) ジクロリドジクロロメタン錯体 (5 1 5 mg、7 0 4 μmol) を加えた。反応混合物を 1 0 0 で 2 時間加熱した。クロマトグラフィー (シリカゲル、4 0 g、酢酸エチル / ヘプタン = 2 0 : 8 0 ~ 8 0 : 2 0) は、標記化合物を白色の固体として生成した (1 . 8 2 g、8 8 %)。MS : $m/z = 295.2 [M + H]^+$ 。

40

【 0 1 3 3】

b) 2 - ブロモ - 8 - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン

【化 8 7】

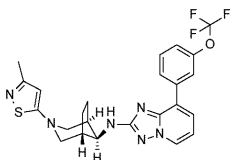


2.5 mLの丸底フラスコ中で、亜硝酸tert-ブチル(526 mg、606 μ l、5.1 mmol)及び臭化銅(II)(1.14 g、5.1 mmol)を、アセトニトリル(16.7 ml)と合わせて、黒色の溶液を与えた。反応混合物を60 に加熱し、次に8-(3-(トリフル
10
ルオロメトキシ)フェニル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-アミン(1 g、3.4 mmol)を加えた。混合物を80 で1時間加熱した。次に、混合物を室温に冷やし、塩酸(1N、30 ml)を加え、反応混合物を酢酸エチル(3 \times 100 ml)で抽出した。クロマトグラフィー(シリカゲル、40 g、酢酸エチル/ヘプタン=20:80~50:50)は、標記化合物を白色の固体として生成した(1.15 g、95%)。MS:m/z=358.0及び360.0[M+H]⁺。

【0134】

c) N-(8-エンド)-3-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-3-アザ
15
ビスクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-8-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-アミン

【化 8 8】

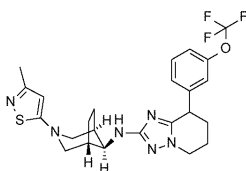


マイクロ波バイアルに、ジオキサン(2.1 ml)中の2-ブromo-8-(3-(トリフル
20
ルオロメトキシ)フェニル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン(104 mg、291 μ mol)、(8-エンド)-3-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-3-アザ
ビスクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン(65 mg、291 μ mol)、ナ
トリウムtert-ブトキシド(58.7 mg、611 μ mol)、キサントホス(27.8 mg、
46.6 μ mol)及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)クロロホルム
付加物(24.6 mg、23.3 μ mol)を加えた。バイアルにキャップをし、マイクロ
波中、150 で30分間加熱した。クロマトグラフィー(シリカゲル、20 g、酢酸エ
チル/ヘプタン=50:50~100:0)は、標記化合物を明黄色の固体として生成し
た(72 mg、49%)。MS:m/z=501.3[M+H]⁺。

【0135】

d) (+)-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-(3-(トリフルオロメト
40
キシ)フェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-アミン

【化 8 9】



2.5 mLの丸底フラスコ中で、マグネシウム(26 mg、1.07 mmol)及びN-(8-
50

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 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン(67 mg、134 μ mol)を、メタノール(10 ml)及びテトラヒドロフラン(5 ml)と合わせて、灰色の懸濁液を与えた。ヨウ素(340 μ g、1.34 μ mol)を加え、反応混合物を80 に加熱し、15時間攪拌した。反応混合物をメタノール(25 ml)で希釈し、焼結ガラスで濾過した。クロマトグラフィー(シリカゲル、12 g、酢酸エチル/ヘプタン = 50 : 50 ~ 100 : 0)、クロマトグラフィー(Reprosil Chiral NR、エタノール/ヘプタン = 40 : 60)は、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した(7 mg、10%)。MS : m/z = 505.3 [M + H]⁺。

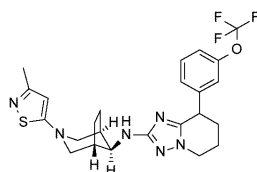
10

【0136】

実施例10b

(-) - 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 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン

【化90】



20

ラセミの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 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン(実施例10a)の、Reprosil Chiral NR(エタノール/ヘプタン = 40 : 60)でのクロマトグラフィーは、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した(11 mg、16%)。MS : m/z = 505.3 [M + H]⁺。

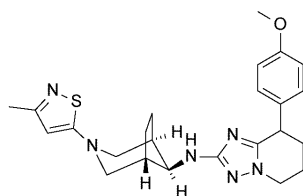
【0137】

30

実施例11a

8 - (4 - メトキシフェニル) - 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, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン

【化91】

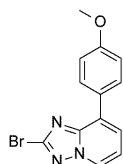


40

【0138】

a) 2 - ブロモ - 8 - (4 - メトキシフェニル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン

【化92】



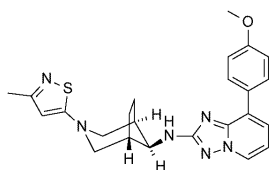
50

100 mLの丸底フラスコ中で、臭化銅(II)(1.8 g、8.05 mmol、当量：1.5)及び亜硝酸tert-ブチル(831 mg、957 μ l、8.05 mmol)を、アセトニトリル(60 ml)と合わせて、黒色の溶液を与えた。反応混合物を60 に加熱し、8-(4-メトキシフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン(CAS 1202616-64-5、1.29 g、5.37 mmol)を加えた。反応混合物を80 で2時間加熱した。反応混合物を室温に冷やし、水25 mlに注いだ。混合物を塩酸(2N)で酸性化し、酢酸エチル(5 x 150 ml)で抽出した。クロマトグラフィー(シリカゲル、40 g、酢酸エチル/ヘプタン=20:80~100:0)は、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した(555 mg、34%)。MS: m/z = 304.0及び306.0 $[M+H]^+$ 。

【0139】

b) 8-(4-メトキシフェニル)-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

【化93】

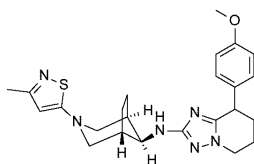


10 mLのマイクロ波バイアルに、ジオキサン(5 ml)中の(8-エンド)-3-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン(100 mg、448 μ mol)、2-ブromo-8-(4-メトキシフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(136 mg、448 μ mol)、キサントホス(41.5 mg、71.6 μ mol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)クロロホルム付加物(37.1 mg、35.8 μ mol)及びナトリウムtert-ブトキシド(90.4 mg、940 μ mol)を加えた。バイアルにキャップをし、マイクロ波中、150 で30分間加熱した。クロマトグラフィー(シリカゲル、12 g、酢酸エチル/ヘプタン=50:50~100:0)及びジエチルエーテル/ペンタン(0.5 ml/2 ml)でのトリチュレーションは、標記化合物を固体として生成した(142 mg、71%)。MS: m/z = 447.3 $[M+H]^+$ 。

【0140】

c) 8-(4-メトキシフェニル)-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)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

【化94】



25 mLの丸底フラスコ中で、8-(4-メトキシフェニル)-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(130 mg、291 μ mol)、マグネシウム(56.6 mg、2.33 mmol)及びヨウ素(739 μ g、2.91 μ mol)を、メタノール(10 ml)及びテトラヒドロフラン(5 ml)と合わ

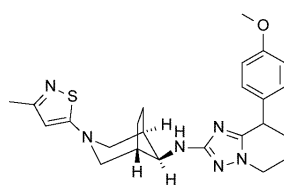
せて、褐色の懸濁液を与えた。反応混合物を 80 で 2 時間加熱した。ヨウ素 (739 μ g、2.91 μ mol) を再び加え、攪拌を 80 で 1 時間続けた。反応混合物を室温に冷やし、メタノール (20 ml) を加え、混合物を焼結ガラスで濾過した。クロマトグラフィー (シリカゲル、12 g、酢酸エチル / ヘプタン = 50 : 50 ~ 100 : 0) 及びジエチルエーテル / ペンタン (0.5 ml / 2 ml) でのトリチュレーションは、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (68 mg、52%)。MS : $m/z = 451.2 [M+H]^+$ 。

【0141】

実施例 11b

(+) - 8 - (4 - メトキシフェニル) - 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, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 95】



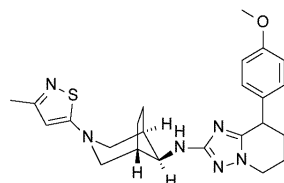
ラセミの 8 - (4 - メトキシフェニル) - N - ((8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (実施例 11a) の、Reprosil Chiral NR (エタノール / ヘプタン = 40 : 60) でのクロマトグラフィー及びジエチルエーテル / ペンタン (0.5 ml / 1 ml) でのトリチュレーションは、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (27 mg、46%)。MS : $m/z = 451.3 [M+H]^+$ 。

【0142】

実施例 11c

(-) - 8 - (4 - メトキシフェニル) - 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, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 96】



ラセミの 8 - (4 - メトキシフェニル) - 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, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (実施例 11a) の、Reprosil Chiral NR (エタノール / ヘプタン = 40 : 60) でのクロマトグラフィー及びジエチルエーテル / ペンタン (0.5 ml / 1 ml) でのトリチュレーションは、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (23 mg、39%)。MS : $m/z = 451.3 [M+H]^+$ 。

【0143】

実施例 12a

(+) - 8 - (4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - ((8 - エ

10

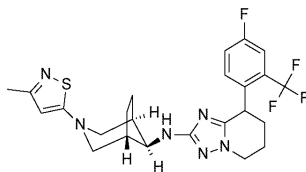
20

30

40

50

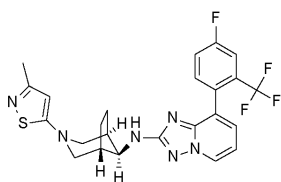
ンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ[3.2.1]
]オクタン - 8 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン
 【化97】



【0144】

10

a) 8 - (4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 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
 【化98】



20

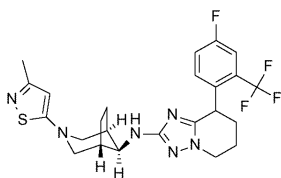
マイクロ波バイアルに、ジオキサン(16ml)中の2 - ブロモ - 8 - (4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン(CAS 1314787 - 75 - 1、677mg、1.88mmol)、tert - ブチル((8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル)カルバマート(420mg、1.88mmol)、ナトリウム tert - ブトキシド(380mg、3.95mmol)、キサントホス(179mg、301μmol)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(159mg、150μmol)を加えた。バイアルにキャップをし、マイクロ波中、150 で30分間加熱した。クロマトグラフィー(シリカゲル、50g、酢酸エチル/ヘプタン=40:60~100:0)は、標記化合物を明褐色の固体として生成した(630mg、67%)。MS: m/z = 503.2 [M + H]⁺。

30

【0145】

b) 8 - (4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 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, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン

【化99】



40

100mlの丸底フラスコ中で、8 - (4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 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(545mg、1.08mmol)、ヨウ素(2.75mg、10.8μmol)及びマグネシウム(211mg、8.68mmol)を、メタノール(30ml)及びテトラヒドロフラン(15ml)と合わせて、明褐色の溶液を与えた。反応混合物を80 で24時間加熱した。混合物を室温に冷やし、焼結ガラスで濾過した。クロマトグラフィー

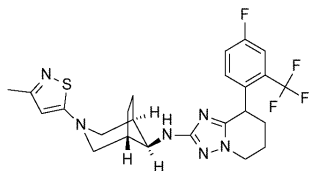
50

(シリカゲル、20 g、酢酸エチル/ヘプタン = 60 : 40 ~ 100 : 0) は、標記化合物を明黄色の油状物として生成した (310 mg、51%)。MS : $m/z = 507.2 [M + H]^+$ 。

【0146】

c) (+) - 8 - (4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 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, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン

【化100】



10

ラセミの 8 - (4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 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, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン (実施例 12 a - b) の、Reprosil Chiral NR (エタノール/ヘプタン = 40 : 60) でのクロマトグラフィーは、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (112 mg、36%)。MS : $m/z = 507.2 [M + H]^+$ 。

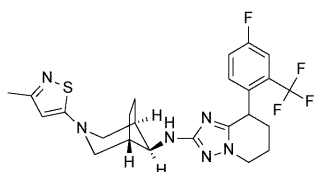
20

【0147】

実施例 12 b

(-) - 8 - (4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 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, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン

【化101】



30

ラセミの 8 - (4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 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, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン (実施例 12 a - b) の、Reprosil Chiral NR (エタノール/ヘプタン = 40 : 60) でのクロマトグラフィーは、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (68 mg、22%)。MS : $m/z = 507.2 [M + H]^+$ 。

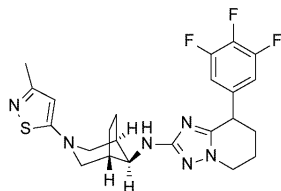
40

【0148】

実施例 13 a

(-) - 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, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン

【化 1 0 2】

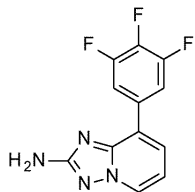


【 0 1 4 9】

a) 8-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

10

【化 1 0 3】



150 mlの丸底フラスコ中で、8-プロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン(1.5 g、7.04 mmol)、(3,4,5-トリフルオロフェニル)ボロン酸(1.24 g、7.04 mmol)及び炭酸セシウム(4.59 g、14.1 mmol)を合わせた。混合物をジオキサン(60 ml)及び水(6 ml)に溶解した。1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体(515 mg、704 μmol)を加え、混合物を100 で2時間撹拌した。クロマトグラフィー(シリカゲル、50 g、酢酸エチル/ヘプタン=40:60~100:0)は、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した(1.2 g、58%)。MS:m/z=265.2[M+H]⁺。

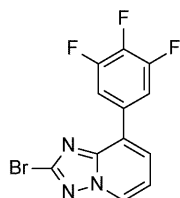
20

【 0 1 5 0】

b) 2-プロモ-8-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン

30

【化 1 0 4】



100 mlの丸底フラスコ中で、亜硝酸tert-ブチル(632 mg、728 μl、6.13 mmol)及び臭化銅(II)(1.37 g、6.13 mmol)を、アセトニトリル(34 ml)と合わせて、黒色の溶液を与えた。反応混合物を60 に加熱し、次に8-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン(1.20 g、4.09 mmol)を加えた。混合物を80 で2時間加熱し、次に室温に冷やした。反応混合物を真空下で濃縮した。塩酸(1N、25 ml)を加え、混合物を酢酸エチル(3×150 ml)で抽出した。クロマトグラフィー(シリカゲル、50 g、酢酸エチル/ヘプタン=0:100~50:50)は、標記化合物を白色の固体として生成した(640 mg、48%)。MS:m/z=328.0及び330.0[M+H]⁺。

40

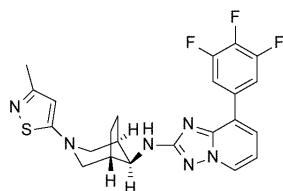
【 0 1 5 1】

c) 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-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

50

ル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 1 0 5】

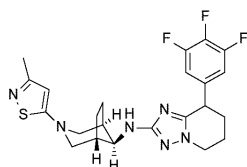


マイクロ波バイアルに、ジオキサン (4 ml) 中の 2 - ブロモ - 8 - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (1 1 8 mg、3 5 8 μmol)、(8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - アミン (8 0 mg、3 5 8 μmol)、ナトリウム *tert* - ブトキシド (7 2 . 3 mg、7 5 2 μmol)、キサントホス (3 4 . 2 mg、5 7 . 3 μmol) 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 (3 0 . 3 mg、2 8 . 7 μmol) を加えた。バイアルにキャップをし、マイクロ波中、1 5 0 $^{\circ}\text{C}$ で 3 0 分間加熱した。クロマトグラフィー (シリカゲル、2 0 g、酢酸エチル / ヘプタン = 4 0 : 6 0 ~ 1 0 0 : 0) は、標記化合物を明褐色の固体として生成した (1 2 5 mg、7 3 %)。MS : $m/z = 4 7 1 . 3 [M + H]^+$ 。

【 0 1 5 2】

d) (-) - 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 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 1 0 6】



5 0 ml の丸底フラスコ中で、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 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (1 1 5 mg、2 4 4 μmol)、ヨウ素 (6 2 0 μg 、2 . 4 4 μmol) 及びマグネシウム (4 7 . 5 mg、1 . 9 6 mmol) を、メタノール (1 2 ml) 及びテトラヒドロフラン (6 ml) と合わせて、明褐色の溶液を与えた。反応混合物を 8 0 $^{\circ}\text{C}$ で 1 4 時間加熱した。混合物を室温に冷やし、焼結ガラスで濾過した。粗物質をクロマトグラフィー (シリカゲル、2 0 g、ジクロロメタン / メタノール = 1 0 0 : 0 ~ 8 5 : 0) により精製して、ラセミの 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 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミンを、Reprosil Chiral NR (エタノール / ヘプタン = 4 0 : 6 0) により更に処理して、標記化合物を白色の固体として生成した (2 5 . 2 mg、2 2 %)。MS : $m/z = 4 7 5 . 3 [M + H]^+$ 。

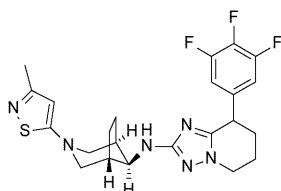
【 0 1 5 3】

実施例 1 3 b

(+) - (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 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピ

リジン - 2 - アミン

【化 1 0 7】



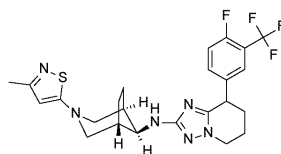
ラセミの N - ((8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 8 - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (実施例 1 3 a) のエナンチオマーの、Reprosil Chiral NR (エタノール / ヘプタン = 4 0 : 6 0) での分離は、標記化合物を白色の固体として生成した (2 2 . 2 mg、1 9 %) 。 MS : m / z = 4 7 5 . 3 [M + H] ⁺ 。

【 0 1 5 4 】

実施例 1 4 a

(+) - 8 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 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 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

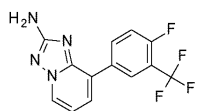
【化 1 0 8】



【 0 1 5 5 】

a) 8 - (4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イルアミン

【化 1 0 9】

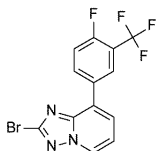


1 5 0 ml の丸底フラスコ中で、8 - ブロモ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (1 g、4 . 6 9 mmol)、(4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ボロン酸 (9 7 6 mg、4 . 6 9 mmol) 及び炭酸セシウム (3 . 0 6 g、9 . 3 9 mmol) を、ジオキサン (5 0 ml) 及び水 (5 ml) と合わせて、無色の溶液を与えた。1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - パラジウム (II) ジクロリドジクロロメタン錯体 (3 4 3 mg、4 6 9 μmol) を加えた。反応混合物を、1 0 0 で 3 時間撹拌した。クロマトグラフィー (シリカゲル、5 0 g、酢酸エチル / ヘプタン = 4 0 : 6 0 ~ 1 0 0 : 0) は、標記化合物を明褐色の固体として生成した (1 . 2 4 g、8 9 %) 。 MS : m / z = 2 9 7 . 1 [M + H] ⁺ 。

【 0 1 5 6 】

b) 2 - ブロモ - 8 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン

【化 1 1 0】

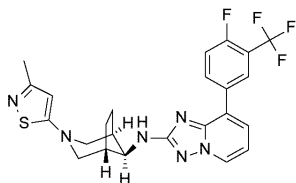


100 mlの丸底フラスコ中で、亜硝酸tert - ブチル (647 mg、746 μ l、6.28 mmol) 及び臭化銅 (II) (1.4 g、6.28 mmol) を、アセトニトリル (30 ml) と合わせて、黒色の溶液を与えた。反応混合物を60 に加熱し、次に8 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (1.24 g、4.19 mmol) を加えた。反応物を80 で2時間加熱した。反応混合物を室温に冷やし、真空下で濃縮した。塩酸 (1N、25 ml) を加え、反応混合物を酢酸エチル (3 x 150 ml) で抽出した。クロマトグラフィー (シリカゲル、50 g、酢酸エチル / ヘプタン = 0 : 100 ~ 40 : 60) は、標記化合物を白色の固体として生成した (1.27 g、84%)。MS : m / z = 360.1 及び 362.1 [M + H]⁺。

【0157】

c) 8 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 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

【化 1 1 1】

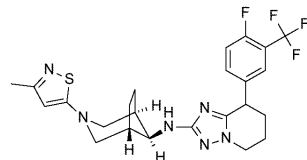


マイクロ波バイアルに、ジオキサン (3 ml) 中の2 - ブロモ - 8 - (4 - (トリフルオロ - 2 - ブロモ - 8 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン (88.7 mg、246 μ mol)、(8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - アミン (55 mg、246 μ mol)、ナトリウムtert - ブトキシド (49.7 mg、517 μ mol)、キサントホス (23.5 mg、39.4 μ mol) 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 (20.8 mg、19.7 μ mol) を加えた。バイアルにキャップをし、マイクロ波中、150 で30分間加熱した。クロマトグラフィー (シリカゲル、20 g、酢酸エチル / ヘプタン = 40 : 60 ~ 100 : 0) は、標記化合物を黄色の固体として生成した (88 mg、71%)。MS : m / z = 603.3 [M + H]⁺。

【0158】

d) 8 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 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, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 1 1 2】



10

20

30

40

50

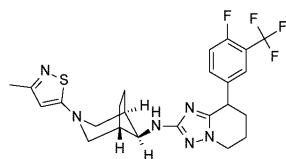
50 mlの丸底フラスコ中で、8 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - ((8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン(82 mg、163 μ mol)、マグネシウム(31.7 mg、1.31 mmol)及びヨウ素(414 μ g、1.63 μ mol)を、メタノール(8 ml)及びテトラヒドロフラン(4 ml)と合わせて、明褐色の溶液を与えた。反応混合物を80 で4時間加熱した。混合物を室温に冷やし、焼結ガラスで濾過した。クロマトグラフィー(シリカゲル、10 g、酢酸エチル/ヘプタン = 50 : 50 ~ 100 : 0)は、標記化合物を明褐色の固体として生成した(82 mg、99%)。MS : m/z = 507.3 [M + H]⁺。

10

【0159】

e) (+) - 8 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 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, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン

【化113】



20

ラセミの8 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 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, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン(実施例14a - d)のエナンチオマーの、Reprosil Chiral-AM(エタノール/ヘプタン = 30 : 70)での分離は、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した(16.3 mg、20%)。MS : m/z = 507.3 [M + H]⁺。

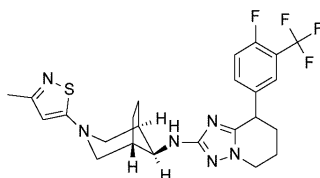
【0160】

30

実施例14b

(-) - 8 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 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, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン

【化114】



40

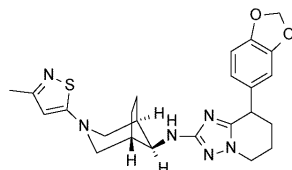
ラセミの8 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - ((8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン(実施例14a - d)のエナンチオマーの、Reprosil Chiral-AM(エタノール/ヘプタン = 30 : 70)での分離は、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した(16.4 mg、20%)。MS : m/z = 507.3 [M + H]⁺。

【0161】

50

実施例 15 a

(+)-8-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-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)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン
【化115】

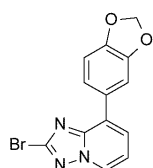


10

【0162】

a) 8-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-2-ブromo-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン

【化116】



20

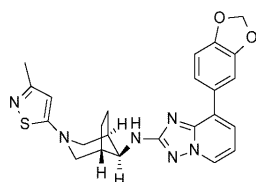
アセトニトリル(10 ml)に溶解した臭化銅(II)(406 mg、1.82 mmol)及び亜硝酸tert-ブチル(187 mg、216 μ l、1.82 mmol)の溶液を、60 に加熱し、8-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン(CAS 1369174-82-2、420 mg、1.65 mmol)を少量ずつ加えた。添加完了後、反応混合物を75 で2時間加熱した。再び、臭化銅(II)(406 mg、1.82 mmol)及び亜硝酸tert-ブチル(187 mg、216 μ l、1.82 mmol)を加え、攪拌を75 で1時間続けた。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、70 g、メタノール(10%アンモニア)/ジクロロメタン=0:100~15/85)は、標記化合物を黄色の固体として生成した(320 mg、61%)。MS: m/z = 318.0及び320.1[M+H]⁺。

30

【0163】

b) 8-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-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

【化117】



40

マイクロ波バイアルに、ジオキサ(4 ml)中の8-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-2-ブromo-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジンa)ピリジン(114 mg、358 μ mol)、(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(80 mg、358 μ mol)、ナトリウムtert-ブトキシド(72.3 mg、752 μ mol)、キサントホス(34.2 mg、57.3 μ mol)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(30.3 mg、28.7 μ mol)を加えた。バイアルにキャップをし、マイクロ波中、150 で30分間加熱した。クロマトグラフィー(シリカゲル、

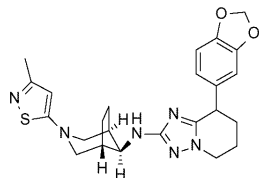
50

20 g、酢酸エチル/ヘプタン = 40 : 60 ~ 100 : 0) は、標記化合物を明褐色の固体として生成した (120 mg、73%)。MS : $m/z = 461.3 [M + H]^+$ 。

【0164】

c) 8 - (ベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 5 - イル) - 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, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン

【化118】



10

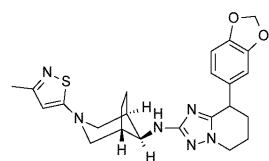
50 mlの丸底フラスコ中で、8 - (ベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 5 - イル) - N - ((8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン (113 mg、245 μmol)、ヨウ素 (623 μg 、2.45 μmol) 及びマグネシウム (47.7 mg、1.96 mmol) を、メタノール (12 ml) 及びテトラヒドロフラン (6 ml) と合わせて、明褐色の溶液を与えた。反応混合物を80 で14時間加熱した。混合物を室温に冷やし、焼結ガラスで濾過した。クロマトグラフィー (シリカゲル、20 g、ジクロロメタン/メタノール = 100 : 0 ~ 85 : 15) は、標記化合物を明褐色の固体として生成した (110 mg、97%)。MS : $m/z = 465.3 [M + H]^+$ 。

20

【0165】

d) (+) - 8 - (ベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 5 - イル) - 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, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン

【化119】



30

ラセミの8 - (ベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 5 - イル) - 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, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン (実施例15a - c) の、Chiralpak AD (イソプロパノール/ヘプタン = 40 : 60) でのクロマトグラフィーは、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (30.9 mg、28%)。MS : $m/z = 465.3 [M + H]^+$ 。

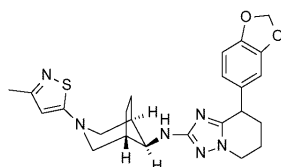
40

【0166】

実施例15b

(-) - 8 - (ベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 5 - イル) - 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, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン

【化 1 2 0】



ラセミの 8 - (ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル) - 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)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン (実施例 15a-c) の、Chiralpak AD (イソプロパノール/ヘプタン = 40 : 60) でのクロマトグラフィーは、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (19.6 mg、18%)。MS : $m/z = 465.3 [M+H]^+$ 。

10

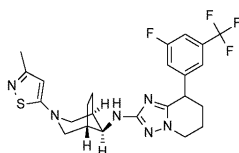
【0167】

実施例 16a

8 - (3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル) - 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)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

【化 1 2 1】

20

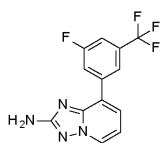


【0168】

a) 8 - (3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル) - [1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

【化 1 2 2】

30



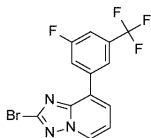
150 ml の丸底フラスコ中で、ジオキサン (70 ml) 及び水 (7 ml) 中、8-ブromo-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン (1.50 g、7.04 mmol)、(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル) ボロン酸 (1.46 g、7.04 mmol) 及び炭酸セシウム (4.59 g、14.1 mmol) を合わせて、無色の溶液を与えた。1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体 (515 mg、704 μmol) を加えた。反応混合物を 100 で 3 時間撹拌した。クロマトグラフィー (シリカゲル、70 g、酢酸エチル/ヘプタン = 40 : 60 ~ 100 : 0) は、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (1.69 g、81%)。MS : $m/z = 297.1 [M+H]^+$ 。

40

【0169】

b) 2-ブromo-8-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン

【化 1 2 3】



150 mlの丸底フラスコ中で、亜硝酸tert - ブチル (882 mg、1.02 ml、8.56 mmol) 及び臭化銅 (I I) (1.91 g、8.56 mmol) を、アセトニトリル (60 ml) と合わせて、黒色の溶液を与えた。反応混合物を60 に加熱し、次に8 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a]

10

ピリジン - 2 - アミン (1.69 g、5.71 mmol) を加えた。反応物を80 で2時間加熱した。反応混合物を室温に冷やし、真空下で濃縮した。塩酸 (1N、25 ml) を加え、反応混合物を酢酸エチル (3 × 150 ml) で抽出した。クロマトグラフィー (シリカゲル、70 g、酢酸エチル / ヘプタン = 20 : 80 ~ 100 : 0) は、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (1.84 g、90 %)。MS : m / z = 362.1 及び 362.1 [M + H] ⁺。

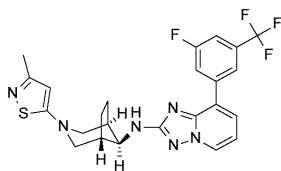
【 0 1 7 0】

c) 8 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 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]

20

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 2 4】



マイクロ波バイアルに、ジオキサン (4 ml) 中の2 - ブロモ - 8 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (129 mg、358 μmol)、(8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 -

30

- イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - アミン (80 mg、358 μmol)、ナトリウムtert - ブトキシド (72.3 mg、752 μmol)、キサントホス (34.2 mg、57.3 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 (30.3 mg、28.7 μmol) を加えた。バイアルにキャップをし、マイクロ波中、150 で30分間加熱した。クロマトグラフィー (シリカゲル、20 g、酢酸エチル / ヘプタン = 40 : 60 ~ 100 : 0) は、標記化合物を褐色の固体として生成した (120 mg、67 %)。MS : m / z = 503.3 [M + H] ⁺。

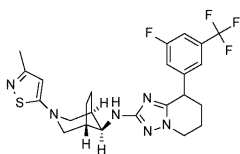
【 0 1 7 1】

d) 8 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 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]

40

オクタン - 8 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 1 2 5】



50 mlの丸底フラスコ中で、8 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニ

50

ル) - 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]ピリジン - 2 - アミン(120 mg、239 μ mol)、ヨウ素(606 μ g、2.39 μ mol)及びマグネシウム(46.4 mg、1.91 mmol)を、メタノール(12 ml)及びテトラヒドロフラン(6 ml)と合わせて、明褐色の溶液を与えた。反応混合物を80 で14時間加熱した。混合物を室温に冷やし、焼結ガラスで濾過した。クロマトグラフィー(シリカゲル、20 g、酢酸エチル/ヘプタン = 60 : 40 ~ 100 : 0)は、標記化合物を黄色の固体として生成した(80 mg、66%)。MS : m/z = 507.3 [M + H]⁺。

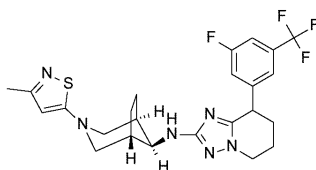
【0172】

10

実施例 16 b

(+) - 8 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 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) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン

【化126】



20

ラセミの 8 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 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) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン(実施例 16 a)の、Reprosil Chiral NR(エタノール/ヘプタン = 30 : 70)でのクロマトグラフィーは、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した(29.7 mg、40%)。MS : m/z = 507.3 [M + H]⁺。

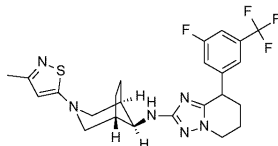
【0173】

実施例 16 c

30

(-) - 8 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 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) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン

【化127】



40

ラセミの 8 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 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) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン(実施例 16 a)の、Reprosil Chiral NR(エタノール/ヘプタン = 30 : 70)でのクロマトグラフィーは、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した(28.2 mg、38%)。MS : m/z = 507.3 [M + H]⁺。

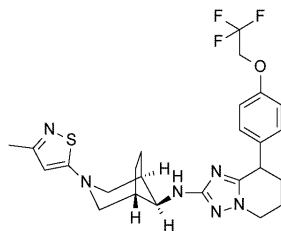
【0174】

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 - アザピシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) - 8 - (4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキ

50

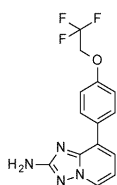
シ) フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン
【化 1 2 8】



10

【 0 1 7 5 】

a) 8 - (4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン
【化 1 2 9】

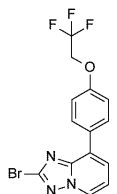


20

100 mLの丸底フラスコ中で、8 - ブロモ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (775 mg、3.64 mmol)、炭酸セシウム (2.37 g、7.27 mmol) 及び (4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル) ボロン酸 (800 mg、3.64 mmol) を、ジオキサン (45 ml) 及び水 (4.5 ml) と合わせて、明褐色の溶液を与えた。1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - パラジウム (I I) ジクロリドジクロロメタン錯体 (266 mg、364 μ mol) を加え、反応混合物を80 で3時間加熱した。クロマトグラフィー (シリカゲル、40 g、酢酸エチル / ヘプタン = 50 : 50 ~ 100 : 0) は、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (690 mg、62 %)。MS : m/z = 309.1 [$M + H$]⁺。

【 0 1 7 6 】

b) 2 - ブロモ - 8 - (4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン
【化 1 3 0】



30

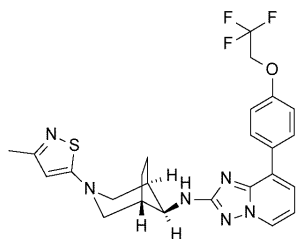
100 mLの丸底フラスコ中で、臭化銅 (I I) (739 mg、3.31 mmol) 及び亜硝酸 tert - ブチル (341 mg、393 μ l、3.31 mmol) を、アセトニトリル (35 ml) と合わせて、黒色の溶液を与えた。反応混合物を60 に加熱し、8 - (4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (680 mg、2.21 mmol) を加えた。反応混合物を80 で加熱し、2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷やし、水25 mlに注ぎ、塩酸 (2N) で酸性化して、酢酸エチル (5 x 150 ml) で抽出した。クロマトグラフィー (シリカゲル、40 g、酢酸エチル / ヘプタン = 20 : 80 ~ 100 : 0) は、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (533 mg、65 %)。MS : m/z = 372.1 及び 374.1 [$M + H$]⁺。

40

50

【 0 1 7 7 】

c) 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 - (4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ
 エトキシ) フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン
 【 化 1 3 1 】



10

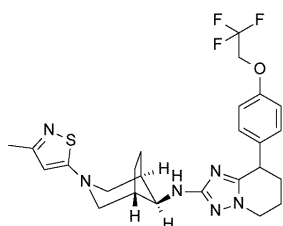
1 0 mLのマイクロ波バイアルに、ジオキサン (5 mL) 中の (8 - エンド) - 3 - (3 -
 メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - ア
 ミン (1 0 0 mg、4 4 8 μ mol)、2 - ブロモ - 8 - (4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ
 エトキシ) フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (1 6 7 mg、
 4 4 8 μ mol)、キサントホス (4 1 . 5 mg、7 1 . 6 μ mol)、トリス (ジベンジリデン
 アセトン) ジパラジウム (0) クロロホルム付加物 (3 7 . 1 mg、3 5 . 8 μ mol) 及び
 ナトリウム tert - ブトキシド (9 0 . 4 mg、9 4 0 μ mol) を加えた。バイアルにキャッ
 プをし、マイクロ波中、1 5 0 で 3 0 分間加熱した。クロマトグラフィー (シリカゲル
 、1 2 g、酢酸エチル / ヘプタン = 5 0 : 5 0 ~ 1 0 0 : 0) は、標記化合物を明褐色の
 固体として生成した (3 5 mg、1 5 %)。MS : m / z = 5 1 5 . 3 [M + H] ⁺。

20

【 0 1 7 8 】

d) 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 - (4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ
 エトキシ) フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1
 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【 化 1 3 2 】



30

1 0 mLの丸底フラスコ中で、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 - (4 - (2
 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a
] ピリジン - 2 - アミン (3 0 mg、5 8 . 3 μ mol)、マグネシウム (1 1 . 3 mg、4 6
 6 μ mol) 及びヨウ素 (1 4 8 μ g、0 . 5 8 3 μ mol) を、メタノール (5 mL) 及びテト
 ラヒドロフラン (2 . 5 mL) と合わせて、暗赤色の懸濁液を与えた。反応混合物を 8 0
 で 2 時間加熱した。ヨウ素 (1 4 8 μ g、0 . 5 8 3 μ mol) を再び加え、攪拌を 1 時間続
 けた。マグネシウム (1 1 . 3 mg、4 6 6 μ mol) 及びヨウ素 (1 4 8 μ g、0 . 5 8 3 μ
 mol) を再び加え、攪拌を 8 0 で一晩続けた。反応混合物を室温に冷やし、メタノール
 (1 0 mL) を加え、混合物を焼結ガラスで濾過した。クロマトグラフィー (シリカゲル、
 1 2 g、酢酸エチル / ヘプタン = 5 0 : 5 0 ~ 1 0 0 : 0) 及び分取 HPLC (Gemini N
 X 3u、5 0 x 4 . 6 mm、アセトニトリル / ギ酸 (水中 0 . 0 5 %) = 9 0 . 9 : 9 . 1)
 は、標記化合物をオフホワイトの泡状物として生成した (3 mg、1 0 %)。MS : m / z
 = 5 1 9 . 3 (3 0 %) [M + H] ⁺。

40

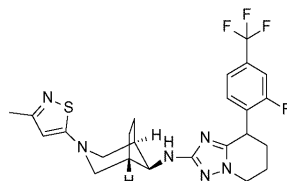
50

【 0 1 7 9 】

実施例 1 8 a

8 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 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 - 8 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【 化 1 3 3 】

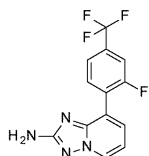


10

【 0 1 8 0 】

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

【 化 1 3 4 】



20

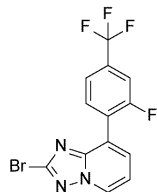
1 0 0 mL の丸底フラスコ中で、8 - ブロモ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (1 . 0 2 g 、 4 . 8 1 mmol) 、炭酸セシウム (3 . 1 3 g 、 9 . 6 2 mmol) 及び (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ボロン酸 (1 . 0 g 、 4 . 8 1 mmol) を、ジオキサン (5 0 ml) 及び水 (5 ml) と合わせて、明褐色の溶液を与えた。1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - パラジウム (I I) ジクロリドジクロロメタン錯体 (3 5 2 mg 、 4 8 1 μmol) を加え、反応混合物を 8 0 で 3 時間加熱した。クロマトグラフィー (シリカゲル、4 0 g 、酢酸エチル / ヘプタン = 5 0 : 5 0 ~ 1 0 0 : 0) は、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (1 1 5 mg 、 8 . 0 %) 。MS : m / z = 2 9 7 . 1 [M + H] ⁺。

30

【 0 1 8 1 】

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

【 化 1 3 5 】



40

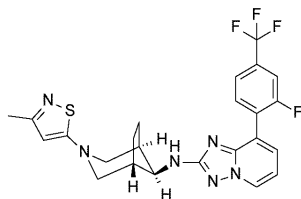
2 5 mL の丸底フラスコ中で、臭化銅 (I I) (1 2 4 mg 、 5 5 7 μmol) 及び亜硝酸tert - ブチル (5 7 . 4 mg 、 6 6 . 2 μl 、 5 5 7 μmol) を、アセトニトリル (6 ml) と合わせて、黒色の溶液を与えた。反応混合物を 6 0 に加熱し、8 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (1 1 0 mg 、 3 7 1 μmol) を加えた。反応混合物を 8 0 で 2 時間加熱した。反応混合物を室温に冷やし、水 2 5 ml に注ぎ、塩酸 (2 N) で酸性化し、酢酸エチル (5 × 1 5 0 ml) で抽出した。クロマトグラフィー (シリカゲル、4 0 g 、酢酸エチル / ヘプタン = 2 0 : 8 0 ~ 1 0 0 : 0) は、標記化合物をオフホワイトの固体として生成し

50

た (1 1 4 mg、 8 5 %)。MS : $m/z = 360.0$ 及び $362.0 [M+H]^+$ 。

【 0 1 8 2 】

c) 8 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 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
【 化 1 3 6 】



10

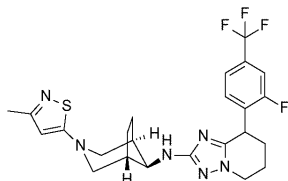
1 0 mLのマイクロ波バイアルに、ジオキサン (6 mL) 中の (8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - アミン (6 8 . 2 mg、 3 0 5 μmol)、2 - ブロモ - 8 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (1 1 0 mg、 3 0 5 μmol)、キサントホス (2 8 . 3 mg、 4 8 . 9 μmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) クロロホルム付加物 (2 5 . 3 mg、 2 4 . 4 μmol) 及びナトリウム tert - ブトキシド (6 1 . 6 mg、 6 4 1 μmol) を加えた。バイアルにキャップをし、マイクロ波中、1 5 0 で 3 0 分間加熱した。クロマトグラフィー (シリカゲル、1 2 g、酢酸エチル / ヘプタン = 5 0 : 5 0 ~ 1 0 0 : 0) は、標記化合物を明褐色の固体として生成した (6 1 mg、 4 0 %)。MS : $m/z = 503.2 [M+H]^+$ 。

20

【 0 1 8 3 】

d) 8 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 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 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【 化 1 3 7 】



30

2 5 mLの丸底フラスコ中で、8 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 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 (5 6 mg、 1 1 1 μmol)、マグネシウム (2 1 . 7 mg、 8 9 1 μmol) 及びヨウ素 (2 8 3 μg 、 1 . 1 1 μmol) を、メタノール (1 0 mL) 及びテトラヒドロフラン (5 mL) と合わせて、暗赤色の懸濁液を与えた。反応混合物を 8 0 に加熱し、2 時間攪拌した。ヨウ素 (2 8 3 μg 、 1 . 1 1 μmol) を再び加え、攪拌を 8 0 で一晩続けた。反応混合物を室温に冷やし、メタノール (1 0 mL) を加え、混合物を焼結ガラスで濾過した。クロマトグラフィー (シリカゲル、1 2 g、酢酸エチル / ヘプタン = 5 0 : 5 0 ~ 1 0 0 : 0) は、標記化合物を生成した (5 5 mg、 9 7 %)。MS : $m/z = 505.3 [M+H]^+$ 。

40

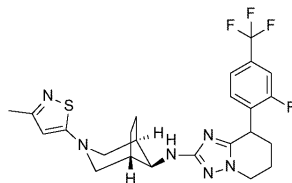
【 0 1 8 4 】

実施例 1 8 b

(+) - 8 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 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]

50

】オクタン - 8 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン
【化 1 3 8】



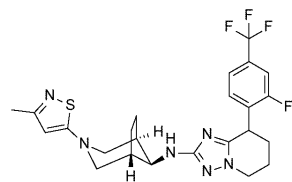
ラセミの 8 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - ((8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (実施例 1 8 a) の、Reprosil Chiral NR (エタノール / ヘプタン = 4 0 : 6 0) でのクロマトグラフィー及びジエチルエーテル / ペンタン (0 . 5 ml / 2 ml) でのトリチュレーションは、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (1 0 mg、1 8 %)。MS : m / z = 5 0 7 . 2 [M + H] ⁺。

【 0 1 8 5】

実施例 1 8 c

(-) - 8 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 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, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 1 3 9】



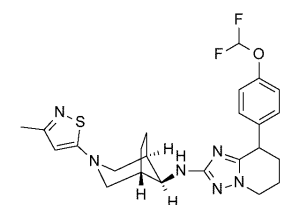
ラセミの 8 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - ((8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (実施例 1 8 a) の、Reprosil Chiral NR (エタノール / ヘプタン = 4 0 : 6 0) でのクロマトグラフィー及びジエチルエーテル / ペンタン (0 . 5 ml / 2 ml) でのトリチュレーションは、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (1 1 mg、2 0 %)。MS : m / z = 5 0 5 . 3 [M - H] ⁻。

【 0 1 8 6】

実施例 1 9 a

(+) - 8 - (4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 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, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 1 4 0】



【 0 1 8 7】

10

20

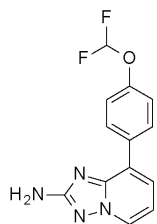
30

40

50

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

【化 1 4 1】

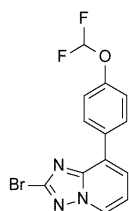


150 ml の丸底フラスコ中で、ジオキサラン (70 ml) 及び水 (7 ml) 中、8 - ブロモ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (1.5 g、7.04 mmol)、2 - (4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (1.9 g、7.04 mmol) 及び炭酸セシウム (4.59 g、14.1 mmol) を合わせて、無色の溶液を与えた。1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - パラジウム (II) ジクロリドジクロロメタン錯体 (515 mg、704 μmol) を加えた。反応混合物を、100 で10時間攪拌した。クロマトグラフィー (シリカゲル、70 g、酢酸エチル / ヘプタン = 50 : 50 ~ 100 : 0) は、標記化合物を明褐色の固体として生成した (1.77 g、91%)。MS : m / z = 277.2 [M + H]⁺。

【 0 1 8 8】

b) 2 - ブロモ - 8 - (4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン

【化 1 4 2】

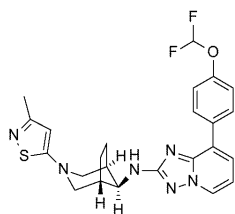


150 ml の丸底フラスコ中で、臭化銅 (II) (2.15 g、9.61 mmol) 及び亜硝酸 tert - ブチル (991 mg、1.14 ml、9.61 mmol) を、アセトニトリル (70 ml) と合わせて、黒色の溶液を与えた。反応混合物を60 に加熱し、次に8 - (4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (1.77 g、6.41 mmol) を加えた。反応物を80 で2時間加熱した。反応混合物を室温に冷やし、真空下で濃縮した。塩酸 (1N、25 ml) を加え、反応混合物を酢酸エチル (3 × 150 ml) で抽出した。クロマトグラフィー (シリカゲル、70 g、酢酸エチル / ヘプタン = 20 : 80 ~ 100 : 0) は、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (1.70 g、78%)。MS : m / z = 340.0 及び 342.0 [M + H]⁺。

【 0 1 8 9】

c) 8 - (4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 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

【化 1 4 3】

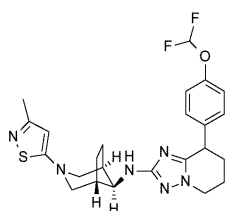


マイクロ波バイアルに、ジオキサン（5 ml）中の 2 - ブロモ - 8 - （ 4 - （ジフルオロメトキシ）フェニル） - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン（ 1 2 9 mg、 3 8 1 μ mol ）、（ 8 - エンド） - 3 - （ 3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル） - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - アミン（ 8 5 mg、 3 8 1 μ mol ）、ナトリウム tert - ブトキシド（ 7 6 . 8 mg、 7 9 9 μ mol ）、キサントホス（ 3 6 . 3 mg、 6 0 . 9 μ mol ）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（ 3 2 . 2 mg、 3 0 . 4 μ mol ）を加えた。バイアルにキャップをし、マイクロ波中、 1 5 0 で 3 5 分間加熱した。クロマトグラフィー（シリカゲル、 2 0 g、酢酸エチル / ヘプタン = 4 0 : 6 0 ~ 1 0 0 : 0 ）は、標記化合物を明褐色の固体として生成した（ 8 9 mg、 4 9 % ）。MS : m / z = 4 8 3 . 2 [M + H] ⁺。

【 0 1 9 0 】

d) 8 - （ 4 - （ジフルオロメトキシ）フェニル） - 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） - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 1 4 4】

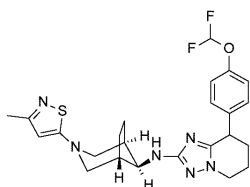


5 0 ml の丸底フラスコ中で、 8 - （ 4 - （ジフルオロメトキシ）フェニル） - N - （（ 8 - エンド） - 3 - （ 3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル） - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル） - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン（ 8 4 mg、 1 7 4 μ mol ）、ヨウ素（ 4 4 2 μ g、 1 . 7 4 μ mol ）及びマグネシウム（ 3 3 . 8 mg、 1 . 3 9 mmol ）を、メタノール（ 1 0 ml ）及びテトラヒドロフラン（ 5 ml ）と合わせて、明褐色の溶液を与えた。反応混合物を 8 0 で 1 4 時間加熱した。反応混合物を室温に冷やし、焼結ガラスで濾過した。クロマトグラフィー（シリカゲル、 2 0 g、酢酸エチル / メタノール = 1 0 0 : 0 ~ 8 0 : 2 0 ）は、標記化合物を黄色の固体として生成した（ 6 3 mg、 6 7 % ）。MS : m / z = 4 8 7 . 3 [M + H] ⁺。

【 0 1 9 1 】

e) （ + ） - 8 - （ 4 - （ジフルオロメトキシ）フェニル） - 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） - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 1 4 5】



ラセミの 8 - (4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 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 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a]

10

【 0 1 9 2 】

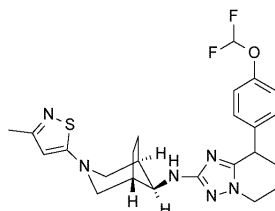
実施例 1 9 b

(-) - 8 - (4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 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 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a]

ピリジン - 2 - アミン

【化 1 4 6】

20



ラセミの 8 - (4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 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 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a]

30

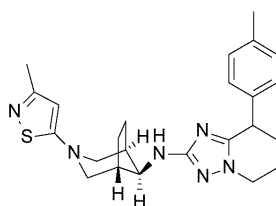
【 0 1 9 3 】

実施例 2 0 a

(-) - 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 - (p - トリル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a]

【化 1 4 7】

40

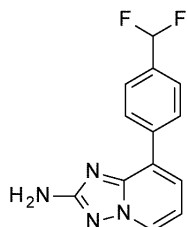


【 0 1 9 4 】

a) 8 - (4 - (ジフルオロメチル) フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a]

- a] ピリジン - 2 - アミン

【化 1 4 8】

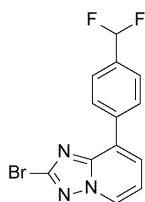


150 mlの丸底フラスコ中で、ジオキサラン(50 ml)及び水(5 ml)中、8 - ブロモ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン(1.12 g、5.27 mmol)、2 - (4 - (ジフルオロメチル)フェニル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン(1.34 g、5.27 mmol)及び炭酸セシウム(3.44 g、10.5 mmol)を合わせて、無色の溶液を与えた。1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン - パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体(386 mg、527 μmol)を加えた。反応混合物を、100 で10時間攪拌した。クロマトグラフィー(シリカゲル、70 g、酢酸エチル/ヘプタン = 40 : 60 ~ 100 : 0)は、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した(690 mg、50%)。MS : m/z = 261.2 [M + H]⁺。

【0195】

b) 2 - ブロモ - 8 - (4 - (ジフルオロメチル)フェニル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン

【化 1 4 9】

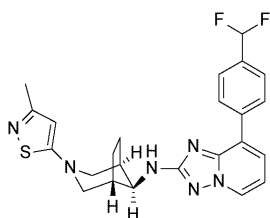


150 mlの丸底フラスコ中で、臭化銅(II)(888 mg、3.98 mmol)及び亜硝酸tert - ブチル(410 mg、472 μl、3.98 mmol)を、アセトニトリル(50 ml)と合わせた。反応混合物を60 に加熱し、8 - (4 - (ジフルオロメチル)フェニル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン(690 mg、2.65 mmol)を加えた。反応物を80 で2時間加熱した。反応混合物を室温に冷やし、真空下で濃縮した。塩酸(1N、25 ml)を加え、反応混合物を酢酸エチル(3 × 150 ml)で抽出した。クロマトグラフィー(シリカゲル、50 g、酢酸エチル/ヘプタン = 20 : 80 ~ 100 : 0)は、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した(660 mg、77%)。MS : m/z = 324.0及び326.0 [M + H]⁺。

【0196】

c) 8 - (4 - (ジフルオロメチル)フェニル) - 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

【化 1 5 0】



10

20

30

40

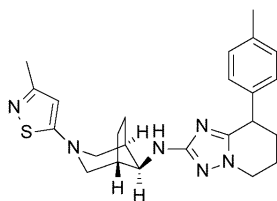
50

マイクロ波バイアルに、ジオキサン（5 ml）中の2 - ブロモ - 8 - （4 - （ジフルオロメチル）フェニル） - [1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5 - a] ピリジン（123 mg、381 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（85 mg、381 μmol ）、ナトリウムtert - ブトキシド（76.8 mg、799 μmol ）、キサントホス（36.3 mg、60.9 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（32.2 mg、30.4 μmol ）を加えた。バイアルにキャップをし、マイクロ波中、150 で35分間加熱した。クロマトグラフィー（シリカゲル、20 g、酢酸エチル/ヘプタン = 40 : 60 ~ 100 : 0）は、標記化合物を明褐色の固体として生成した（125 mg、70%）。MS : $m/z = 467.2 [M + H]^+$ 。

【0197】

d) 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 - （p - トリル） - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化151】

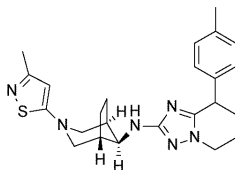


50 mlの丸底フラスコ中で、8 - （4 - （ジフルオロメチル）フェニル） - N - （（8 - エンド） - 3 - （3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル） - 3 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル） - [1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン（120 mg、257 μmol ）、ヨウ素（653 μg 、2.57 μmol ）及びマグネシウム（50 mg、2.06 mmol）を、メタノール（10 ml）及びテトラヒドロフラン（5 ml）と合わせて、明褐色の溶液を与えた。反応混合物を80 で14時間加熱した。質量分光分析は、2つのフルオロ原子が反応の間で失われたことを示した。混合物を室温に冷やし、焼結ガラスで濾過した。クロマトグラフィー（シリカゲル、20 g、酢酸エチル/ヘプタン = 60 : 40 ~ 100 : 0）は、標記化合物を橙色の固体として生成した（85 mg、68%）。MS : $m/z = 435.3 [M + H]^+$ 。

【0198】

e) () - 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 - （p - トリル） - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化152】

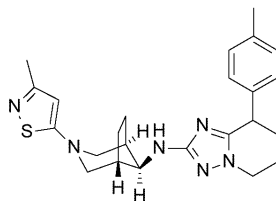


ラセミのN - （（8 - エンド） - 3 - （3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル） - 3 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル） - 8 - （p - トリル） - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン（実施例20a - d）の、Reprosil Chiral NR（エタノール/ヘプタン = 40 : 60）でのクロマトグラフィーは、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した（26 mg、31%）。MS : $m/z = 435.3 [M + H]^+$ 。

【 0 1 9 9 】

実施例 2 0 b

(+) - 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 - (p - トリル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン
【 化 1 5 3 】



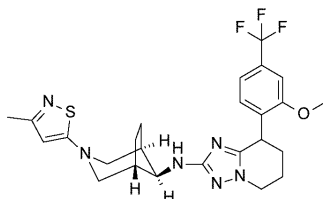
10

ラセミの 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 - (p - トリル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (実施例 2 0 a - d) の、Reposil Chiral NR (エタノール / ヘプタン = 4 0 : 6 0) でのクロマトグラフィーは、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (2 2 mg、2 3 %) 。 MS : m / z = 4 3 5 . 3 [M + H] ⁺ 。

【 0 2 0 0 】

実施例 2 1 a

(-) - 8 - (2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 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 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン
【 化 1 5 4 】

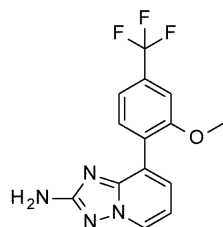


30

【 0 2 0 1 】

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

【 化 1 5 5 】



40

1 0 0 mL の丸底フラスコ中で、8 - ブロモ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (1 g、4 . 6 9 mmol)、炭酸セシウム (3 . 0 6 g、9 . 3 9 mmol) 及び (2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ボロン酸 (1 . 1 4 g、5 . 1 6 mmol) を、ジオキサン (5 0 ml) 及び水 (5 ml) と合わせて、明褐色の溶液を与えた。1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - パラジウム (II) ジクロリドジクロロメタン錯体 (3 4 3 mg、4 6 9 μmol) を加え、反応混合物を 8 0 に加熱し、3 時間攪拌した。クロマトグラフィー (シリカゲル、4 0 g、酢酸エチル / ヘプタ

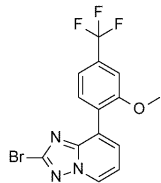
50

ン = 50 : 50 ~ 100 : 0) は、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (1.24 g、86%)。MS : $m/z = 309.1 [M+H]^+$ 。

【0202】

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

【化156】



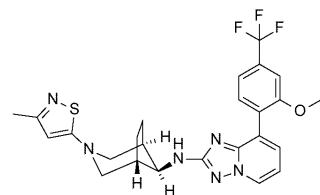
10

100 mLの丸底フラスコ中で、臭化銅(II) (1.09 g、4.87 mmol) 及び亜硝酸tert-ブチル (502 mg、578 μ l、4.87 mmol) を、アセトニトリル (50 ml) と合わせて、黒色の溶液を与えた。溶液を60 に加熱した。次に、8-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン (1.00 g、3.24 mmol) を加え、反応混合物を80 で2時間加熱した。反応混合物を室温に冷やし、水25 mlに注ぎ、塩酸(2N)で酸性化して、酢酸エチル(3 x 50 ml)で抽出した。クロマトグラフィー(シリカゲル、40 g、酢酸エチル/ヘプタン = 10 : 90 ~ 50 : 50) は、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (1.05 g、87%)。MS : $m/z = 372.0$ 及び $374.0 [M+H]^+$ 。

20

【0203】

c) 8-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-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



30

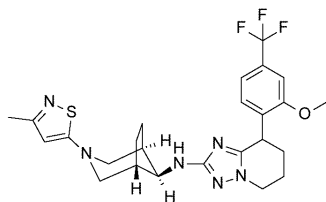
マイクロ波バイアルに、ジオキサン(20 ml)中の(8-エンド)-3-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン(240 mg、1.07 mmol)、2-ブロモ-8-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(400 mg、1.07 mmol)、キサントホス(99.5 mg、172 μ mol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)クロロホルム付加物(89 mg、86 μ mol)及びナトリウムtert-ブトキシド(217 mg、2.26 mmol)を加えた。バイアルにキャップをし、マイクロ波中、150 で30分間加熱した。クロマトグラフィー(シリカゲル、12 g、酢酸エチル/ヘプタン = 50 : 50 ~ 100 : 0) は、標記化合物を明褐色の固体として生成した (348 mg、63%)。MS : $m/z = 515.2 [M+H]^+$ 。

40

【0204】

d) (-)-8-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-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)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

【化 1 5 8】



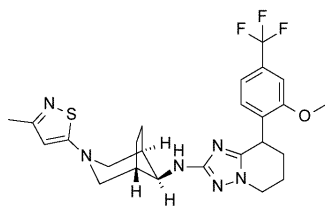
100 mLの丸底フラスコ中で、8 - (2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - ((8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン(310 mg、602 μmol)、マグネシウム(117 mg、4.82 mmol)及びヨウ素(1.53 mg、6.02 μmol)を、メタノール(50 ml)及びテトラヒドロフラン(25 ml)と合わせて、明褐色の懸濁液を与えた。反応混合物を80で2時間加熱した。ヨウ素(1.53 mg、6.02 μmol)を再び加え、攪拌を1時間続けた。反応混合物を室温に冷やし、メタノール(20 ml)を加えて、混合物を焼結ガラスで濾過した。クロマトグラフィー(シリカゲル、40 g、酢酸エチル/ヘプタン = 50 : 50 ~ 100 : 0)及びラセミの8 - (2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 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, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミンをクロマトグラフィー(ChiralPak AD、エタノール/ヘプタン = 40 : 60)は、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した(70 mg、22%)。MS : $m/z = 519.2 [M + H]^+$ 。

【0205】

実施例 2 1 b

(+) - 8 - (2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 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, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン

【化 1 5 9】



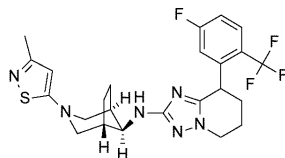
ラセミの8 - (2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - ((8 - エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン(実施例 2 1 a、ChiralPak AD、エタノール/ヘプタン = 40 : 60)のクロマトグラフィーは、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した(64 mg、21%)。MS : $m/z = 519.2 [M + H]^+$ 。

【0206】

実施例 2 2 a

8 - (5 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 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, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン

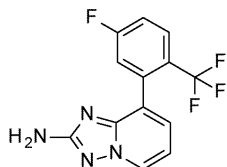
【化 1 6 0】



【 0 2 0 7】

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

【化 1 6 1】

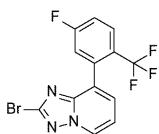


150 ml の丸底フラスコ中で、ジオキサン (70 ml) 及び水 (7 ml) 中、8 - ブロモ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (1.5 g、7.04 mmol)、(5 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ボロン酸 (2.2 g、10.6 mmol) 及び炭酸セシウム (4.59 g、14.1 mmol) を合わせて、無色の溶液を与えた。1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - パラジウム (II) ジクロリドジクロロメタン錯体 (515 mg、704 μmol) を加えた。反応混合物を、100 で12時間撹拌した。クロマトグラフィー (シリカゲル、70 g、酢酸エチル / ヘプタン = 40 : 60 ~ 100 : 0) は、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (600 mg、29%)。MS : m/z = 297.1 [M + H]⁺。

【 0 2 0 8】

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

【化 1 6 2】

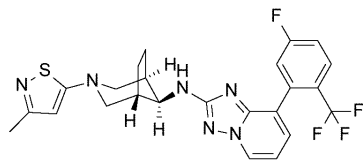


100 ml の丸底フラスコ中で、亜硝酸tert - ブチル (313 mg、361 μl、3.04 mmol) 及び臭化銅 (II) (679 mg、3.04 mmol) を、アセトニトリル (30 ml) と合わせて、黒色の溶液を与えた。反応混合物を60 に加熱し、次に8 - (5 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (600 mg、2.03 mmol) を加えた。反応物を80 で2時間加熱した。反応混合物を室温に冷やし、真空下で濃縮した。塩酸 (1N、25 ml) を加え、反応混合物を酢酸エチル (3 × 150 ml) で抽出した。クロマトグラフィー (シリカゲル、50 g、酢酸エチル / ヘプタン = 0 : 100 ~ 100 : 0) は、標記化合物を白色の固体として生成した (0.66 g、91%)。MS : m/z = 360.0 及び 362.0 [M + H]⁺。

【 0 2 0 9】

c) 8 - (5 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 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

【化 1 6 3】

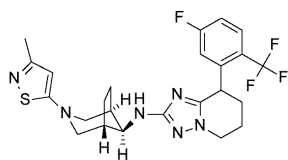


10 mLのマイクロ波バイアルに、(8-エンド)-3-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン(150 mg、672 μmol)、2-プロモ-8-(5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(242 mg、672 μmol)、キサントホス(62.2 mg、107 μmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)クロロホルム付加物(55.6 mg、53.7 μmol)及びナトリウムtert-ブトキシド(136 mg、1.41 mmol)を、ジオキサン(6 ml)と合わせて、黒色の懸濁液を与えた。バイアルにキャップをし、マイクロ波中、150 で30分間加熱した。クロマトグラフィー(シリカゲル、20 g、酢酸エチル/ヘプタン=20:80~100:0)は、標記化合物を褐色の油状物として生成した(170 mg、50%)。MS: $m/z = 503.2 [M+H]^+$ 。

【0210】

d) 8-(5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-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)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

【化 1 6 4】



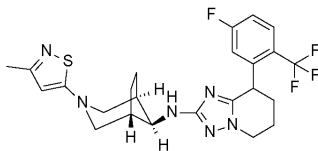
50 mlの丸底フラスコ中で、8-(5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-((8-エンド)-3-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン(165 mg、328 μmol)、ヨウ素(833 μg 、3.28 μmol)及びマグネシウム(63.8 mg、2.63 mmol)を、メタノール(10 ml)及びテトラヒドロフラン(5 ml)と合わせて、明褐色の溶液を与えた。反応混合物を80 に加熱し、14時間攪拌した。混合物を室温に冷やし、焼結ガラスで濾過した。クロマトグラフィー(シリカゲル、12 g、酢酸エチル/ヘプタン=50:50~100:0)は、標記化合物を黄色の固体として生成した(110 mg、66%)。MS: $m/z = 507.2 [M+H]^+$ 。

【0211】

実施例 2 2 b

(+)-8-(5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-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)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

【化 1 6 5】



ラセミの 8 - (5 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 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 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (実施例 2 2 a) の、Reposil Chiral NR (エタノール / ヘプタン = 4 0 : 6 0) でのクロマトグラフィーは、標記化合物を白色の固体として生成した (3 9 . 2 mg、3 8 %)。MS : $m/z = 507.2 [M + H]^+$ 。

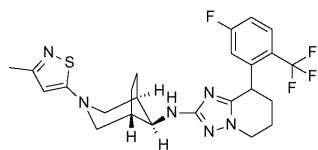
10

【 0 2 1 2】

実施例 2 2 c

(-) - 8 - (5 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 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 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 1 6 6】



20

ラセミの 8 - (5 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 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 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (実施例 2 2 a) の、Reposil Chiral NR (エタノール / ヘプタン = 4 0 : 6 0) でのクロマトグラフィーは、標記化合物を白色の固体として生成した (3 7 . 4 mg、3 6 %)。MS : $m/z = 507.2 [M + H]^+$ 。

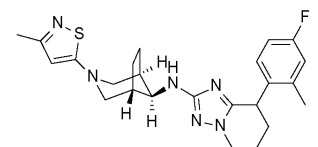
30

【 0 2 1 3】

実施例 2 3 a

8 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 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] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 1 6 7】

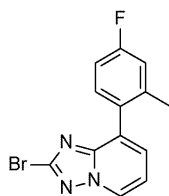


40

【 0 2 1 4】

a) 2 - ブロモ - 8 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン

【化 1 6 8】



50 mLの丸底フラスコ中で、亜硝酸tert - ブチル (549 mg、633 μ l、5.33 mmol) 及び臭化銅 (II) (1.19 g、5.33 mmol) を、アセトニトリル (25 ml) と合わせて、暗褐色の溶液を与えた。反応混合物を60 に加熱し、次に8 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (CAS 1262197 - 62 - 5、860 mg、3.55 mmol) を加えた。反応物を80 で2時間加熱した。混合物を室温に冷やし、一晩攪拌した。クロマトグラフィー (シリカゲル、50 g、酢酸エチル / ヘプタン = 30 : 70 ~ 100 : 0) は、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (943 mg、87%)。MS : m / z = 306.0 及び 308.0 [M + H]⁺。

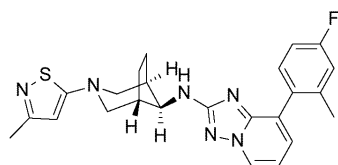
10

【0215】

b) 8 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 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

20

【化 1 6 9】



10 mlのマイクロ波バイアル中で、(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 - アミン (200 mg、896 μ mol)、2 - ブロモ - 8 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン (274 mg、896 μ mol)、キサントホス (82.9 mg、143 μ mol)、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 (74.2 mg、71.6 μ mol) 及びナトリウムtert - ブトキシド (181 mg、1.88 mmol) を、ジオキサン (20 ml) と合わせた。バイアルにキャップをし、マイクロ波中、150 で30分間加熱した。クロマトグラフィー (シリカゲル、12 g、酢酸エチル / ヘプタン = 20 : 80 ~ 100 : 0) は、標記化合物を明褐色の固体として生成した (277 mg、69%)。MS : m / z = 449.2 [M + H]⁺。

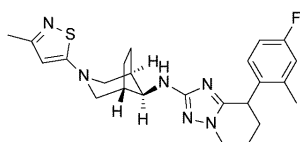
30

【0216】

c) 8 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 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] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

40

【化 1 7 0】



50 mLの丸底フラスコ中で、8 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - N - ((8

50

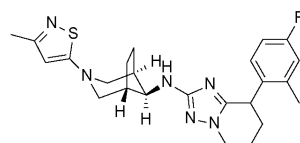
- エンド) - 3 - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン(240 mg、535 μ mol)、マグネシウム(104 mg、4.28 mmol)及びヨウ素(13.6 mg、53.5 μ mol)を、メタノール(20 ml)及びテトラヒドロフラン(10 ml)と合わせて、明褐色の懸濁液を与えた。反応混合物を80 で2時間加熱した。ヨウ素(13.6 mg、53.5 μ mol)及びマグネシウム(104 mg、4.28 mmol)を再び加え、反応物を80 で1日撹拌した。混合物を室温に冷やし、濾過した。マグネシウム(104 mg、4.28 mmol)及びヨウ素(13.6 mg、53.5 μ mol)を再び加えた。反応物を80 に加熱し、1日間撹拌した。反応物を室温に冷やし、濾過した。クロマトグラフィー(シリカゲル、12 g、酢酸エチル/ヘプタン = 65 : 35 ~ 100 : 0)は、標記化合物を橙色の固体として生成した(111 mg、41%)。MS : m/z = 453.2 [M + H]⁺。

【0217】

実施例23b

(-) - 8 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 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] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン

【化171】



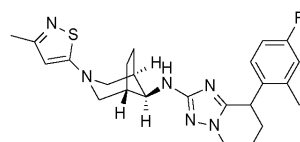
ラセミの8 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1, 2 - チアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン(実施例23a)の、Reprosil Chiral NR(エタノール/ヘプタン = 40 : 60)でのクロマトグラフィーは、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した(21.3 mg、43%)。MS : m/z = 453.3 [M + H]⁺。

【0218】

実施例23c

(+) - 8 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 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] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン

【化172】

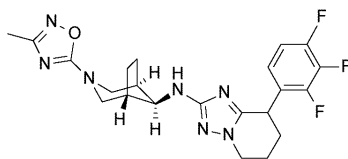


ラセミの8 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - N - [(8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1, 2 - チアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン(実施例23a)の、Reprosil Chiral NR(エタノール/ヘプタン = 40 : 60)でのクロマトグラフィーは、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した(21.3 mg、43%)。MS : m/z = 453.3 [M + H]⁺。

【0219】

実施例24

(-) - 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 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン
【化 1 7 3】

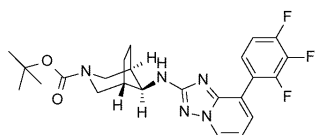


10

【 0 2 2 0 】

a) (8 - エンド) - tert - ブチル 8 - ((8 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) - [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 - カルボキシラート

【化 1 7 4】



20

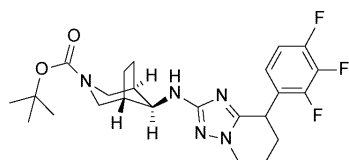
マイクロ波バイアル中で、(8 - エンド) - tert - ブチル 8 - アミノ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボキシラート (C A S 1 3 1 0 3 8 1 - 2 8 - 2、1 . 1 g、4 . 8 8 mmol)、2 - プロモ - 8 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (1 . 6 g、4 . 8 8 mmol)、キサントホス (4 5 1 mg、7 8 0 μmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) クロロホルム付加物 (4 0 4 mg、3 9 0 μmol) 及びナトリウム tert - ブトキシド (9 8 4 mg、1 0 . 2 mmol) を、ジオキサン (4 0 ml) と合わせて、黒色の懸濁液を与えた。バイアルにキャップをし、マイクロ波中、1 4 5 で 3 0 分間加熱した。クロマトグラフィー (シリカゲル、5 0 g、酢酸エチル / ヘプタン = 3 0 : 7 0 ~ 7 0 : 3 0) は、標記化合物を明褐色の固体として生成した (1 . 4 8 g、6 4 %)。MS : m / z = 4 7 4 . 2 [M + H] ⁺。

30

【 0 2 2 1 】

b) (8 - エンド) - tert - ブチル 8 - ((8 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [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 - カルボキシラート

【化 1 7 5】



40

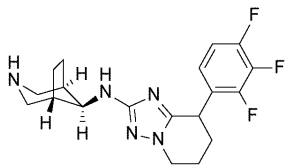
5 0 0 mL の丸底フラスコ中で、(8 - エンド) - tert - ブチル 8 - ((8 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボキシラート (1 . 4 7 g、3 . 1 mmol)、マグネシウム (6 0 4 mg、2 4 . 8 mmol) 及びヨウ素 (7 . 8 8 mg、3 1 μmol) を、メタノール (2 0 0 ml) 及びテトラヒドロフラン (1 0 0 ml) と合わせて、褐色の懸濁液を与えた。反応混合物を 6 0 で 2 時間加熱した。クロマトグラフィー (S i - アミン (Silicycle FLH-R52030B)、1 2 g、酢酸エチル / ヘプタン =

50

50 : 50 ~ 100 : 0) は、標記化合物を明黄色の泡状物として生成した (1.36 g、92%)。MS : $m/z = 478.3 [M+H]^+$ 。

【0222】

c) N - ((8 - エンド) - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル) - 8 - (2, 3, 4 - トリフルオロフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン
【化176】



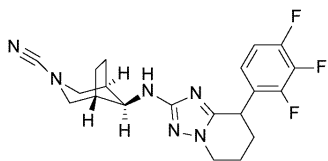
10

150 mLの丸底フラスコ中で、(8 - エンド) - tert - ブチル 8 - ((8 - (2, 3, 4 - トリフルオロフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [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 - カルボキシレート (1.35 g、2.83 mmol) を、ジクロロメタン (100 ml) と合わせて、明黄色の溶液を与えた。トリフルオロ酢酸 (4.64 g、3.14 ml、40.7 mmol) を加え、攪拌を室温で2時間続けた。反応混合物を水15 mlに注ぎ、水酸化ナトリウム水溶液 (4N) で塩基性化して、ジクロロメタン (5 × 100 ml) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を真空下で除去して、標記化合物を明褐色の固体として生成した (915 mg、86%)。MS : $m/z = 378.2 [M+H]^+$ 。

20

【0223】

d) (8 - エンド) - 8 - ((8 - (2, 3, 4 - トリフルオロフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [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177】



30

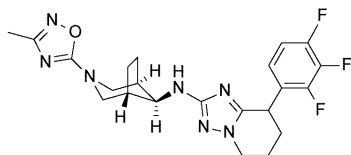
100 mLの丸底フラスコ中で、N - ((8 - エンド) - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル) - 8 - (2, 3, 4 - トリフルオロフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (915 mg、2.42 mmol) 及び重炭酸ナトリウム (224 mg、2.67 mmol) を、エタノール (35 ml) と合わせて、明褐色の懸濁液を与えた。臭化シアン (282 mg、2.67 mmol) を加え、攪拌を室温で一晩続けた。反応混合物を焼結ガラスで濾過し、濃縮し、真空下で乾燥させて、標記化合物 (MS : $m/z = 403.2 [M+H]^+$) を明褐色の固体として生成し、これを更に精製することなく次の工程に用いた。

40

【0224】

e) (-) - 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, 3, 4 - トリフルオロフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 1 7 8】



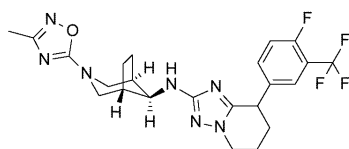
100 mLの丸底フラスコ中で、(8-エンド)-8-((8-(2,3,4-トリフルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)アミノ)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボニトリル(976 mg、2.43 mmol)を、エタノール(47 ml)と合わせて、明黄色の溶液を与えた。(E)-N'-ヒドロキシアセトイミジアミド(216 mg、2.91 mmol)を、次いでエタノール(5 ml)中の塩化亜鉛(397 mg、2.91 mmol、真空下で乾燥及び加熱)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次に塩酸(606 μ l、7.28 mmol)を加えた。混合物を60 で5時間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液50 mlに注いだ。ジクロロメタン(5 x 100 ml)での抽出及びクロマトグラフィー(Si-アミン、80 g、酢酸エチル/ヘプタン=50:50~100:0)は、ラセミの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-(2,3,4-トリフルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミンを生成した。HPLC(Chiralpeak AD、ヘプタン/イソプロパノール=60:40)及びジエチルエーテル/ペンタン(1 ml/2 ml)でのトリチュレーションは、標記化合物をオフホワイトの固体として(272 mg、24%)、MS:m/z=460.3[M+H]⁺、及び対応するエナンチオマー(+)-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-(2,3,4-トリフルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン(224 mg、20%)をオフホワイトの固体として生成した(MS:m/z=460.3[M+H]⁺)。

【0225】

実施例 25 a

8-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-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)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

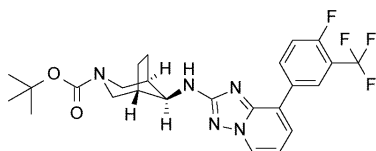
【化 1 7 9】



【0226】

a) (8-エンド)-tert-ブチル 8-((8-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-[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-カルボキシラート

【化 1 8 0】



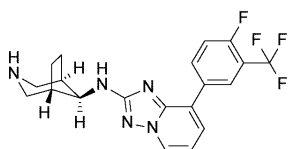
20 mlのマイクロ波バイアルに、ジオキサン(12 ml)中の(8-エンド)-tert-ブチル-8-アミノ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート(250 mg、1.1 mmol)、ナトリウムtert-ブトキシド(319 mg、3.31 mmol)及び2-プロモ-8-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(438 mg、1.22 mmol)を加えた。キサントホス(102 mg、177 μ mol)及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)クロロホルム付加物(91.5 mg、88.4 μ mol)を加えた。反応混合物を、マイクロ波中、145 で30分間加熱した。クロマトグラフィー(シリカゲル、20 g、酢酸エチル/ヘプタン=20:80~100:0)は、標記化合物を橙色の泡状物として生成した(454 mg、81%)。MS: m/z = 506.2 [M+H]⁺。

10

【0227】

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

【化181】



20

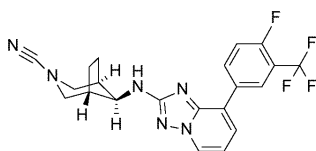
25 mlの丸底フラスコ中で、(8-エンド)-tert-ブチル 8-(8-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)アミノ)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート(456 mg、902 μ mol)を、ジクロロメタン(10 ml)と合わせて、明褐色の溶液を与えた。トリフルオロ酢酸(1.03 g、695 μ l、9.02 mmol)を加え、攪拌を室温で3時間続けた。反応混合物を水15 mlに注ぎ、水酸化ナトリウム水溶液(2N)で塩基性化して、ジクロロメタン(5×25 ml)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、真空下で乾燥させて、標記化合物を明褐色の固体として生成した(365 mg、定量)。MS: m/z = 406.2 [M+H]⁺。

【0228】

30

c) (8-エンド)-8-(8-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-[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-カルボニトリル

【化182】



25 mlの丸底フラスコ中で、N-(8-エンド)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-8-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン(360 mg、888 μ mol)及び重炭酸ナトリウム(82.1 mg、977 μ mol)を、エタノール(10 ml)と合わせて、明褐色の懸濁液を与えた。臭化シアン(103 mg、977 μ mol)を加え、攪拌を室温で一晩続けた。反応混合物を焼結ガラスで濾過し、有機相を濃縮し、真空下で乾燥させて、標記化合物を明褐色の固体として生成した(379 mg、定量)。MS: m/z = 431.2 [M+H]⁺。

40

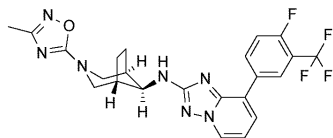
【0229】

d) 8-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-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

50

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 8 3】

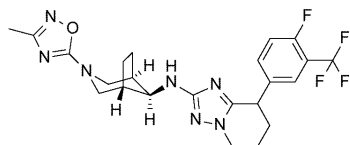


2.5 mLの丸底フラスコ中で、(8 - エンド) - 8 - ((8 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5 - a] ピリジン - 2 - イル)アミノ) - 3 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 3 - カルボニトリル(37.5 mg、87.1 μ mol)を、エタノール(1.5 ml)と合わせて、明黄色の溶液を与えた。(E) - N' - ヒドロキシアセトイミドアミド(77.5 mg、1.05 mmol)、次いでエタノール(1 ml)中の塩化亜鉛(14.2 mg、1.05 mmol、HV下で乾燥及び加熱)を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次に塩酸(218 μ l、2.61 mmol)を加えた。反応混合物を60 で5時間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮し、飽和重炭酸水溶液10 mlに注いで、ジクロロメタン(5 \times 2.5 ml)で抽出した。クロマトグラフィー(Si - アミン、12 g、酢酸エチル/ヘプタン = 50 : 50 ~ 100 : 0)は、標記化合物を明褐色の固体として生成した(27.6 mg、65%)。MS : m/z = 488.2 [M + H]⁺。

【0 2 3 0】

e) 8 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 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) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 1 8 4】



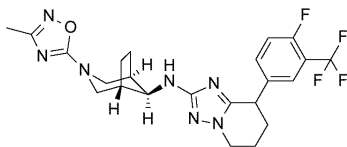
2.5 mlの丸底フラスコ中で、8 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - ((8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン(26.5 mg、54.4 μ mol)、マグネシウム(10.6 mg、4.35 mmol)及びヨウ素(1.38 mg、5.44 μ mol)を、メタノール(10 ml)及びテトラヒドロフラン(5 ml)と合わせて、暗赤色の懸濁液を与えた。反応混合物を80 で2時間加熱した。ヨウ素(1.38 mg、5.44 μ mol)を再び加え、攪拌を80で一晩続けた。クロマトグラフィー(Si - アミン、12 g、酢酸エチル/ヘプタン = 50 : 50 ~ 100 : 0)は、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した(12.4 mg、46%)。MS : m/z = 492.2 [M + H]⁺。

【0 2 3 1】

実施例 2.5 b

(-) - 8 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 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) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 1 8 5】



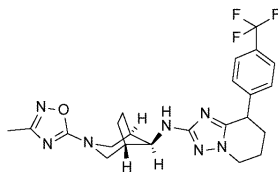
ラセミの 8 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - ((8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (実施例 2 5 a) の、真空下で Reprosil Chiral NR (エタノール / ヘプタン = 4 0 : 6 0) でのクロマトグラフィー及びジエチルエーテル / ペンタン (0 . 5 ml / 1 ml) でのトリチュレーションは、標記化合物をオフホワイトの固体として (3 6 mg、3 0 %)、MS : $m/z = 492.2 [M+H]^+$ 、対応するエナンチオマー (+) - 8 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 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) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (4 4 mg、3 7 %) と共にオフホワイトの固体として生成した (MS : $m/z = 492.3 [M+H]^+$)。

【 0 2 3 2】

実施例 2 6 a

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 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

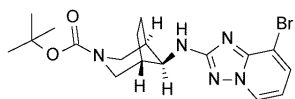
【化 1 8 6】



【 0 2 3 3】

a) (8 - エンド) - tert - ブチル 8 - ((8 - ブロモ - [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 - カルボキシレート

【化 1 8 7】

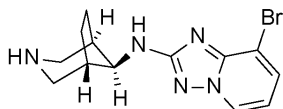


ジメチルスルホキシド (2 0 ml) 中の 8 - ブロモ - 2 - クロロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (CAS 1 2 5 7 7 0 5 - 0 4 - 6、8 0 0 mg、3 . 4 4 mmol) 及び (8 - エンド) - tert - ブチル - 8 - アミノ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボキシレート (8 5 7 mg、3 . 7 9 mmol) の溶液に、フッ化セシウム (4 . 1 8 g、2 7 . 5 mmol) を加えた。反応混合物を密閉管中で、1 3 0 °C で 4 日間攪拌した。ジエチルエーテル及び水を加えた。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させて、蒸発させた。粗物質をクロマトグラフィー (シリカゲル、4 0 g、酢酸エチル / ヘプタン = 0 : 1 0 0 ~ 5 0 : 5 0) により精製して、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (1 . 7 3 g、定量)。MS : $m/z = 422.1$ 及び $424.1 [M+H]^+$ 。

【 0 2 3 4 】

b) N - ((8 - エンド) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 8 - ブロモ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【 化 1 8 8 】

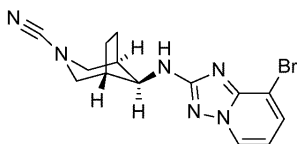


250mlの丸底フラスコ中で、(8-エンド) - tert - ブチル 8 - ((8 - ブロモ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボキシレート (1 . 73 g、3 . 69 mmol) を、ジクロロメタン (100 ml) と合わせて、明黄色の溶液を与えた。トリフルオロ酢酸 (4 . 2 g、2 . 84 ml、36 . 9 mmol) を加え、撹拌を室温で一晩続けた。反応混合物を水 100 ml に注ぎ、水酸化ナトリウム水溶液 (4 N、30 ml) で塩基性化し、ジクロロメタン (3 × 100 ml) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (1 . 18 g、99 %)。MS : m / z = 322 . 0 及び 324 . 0 [M + H] ⁺。

【 0 2 3 5 】

c) (8 - エンド) - 8 - ((8 - ブロモ - [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 8 9 】

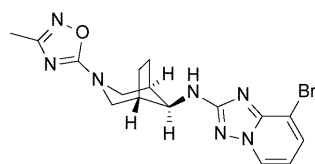


50mlの丸底フラスコ中で、N - ((8 - エンド) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 8 - ブロモ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (1 . 17 g、3 . 63 mmol) 及び重炭酸ナトリウム (336 mg、3 . 99 mmol) を、エタノール (27 ml) と合わせて、白色の懸濁液を与えた。臭化シアン (423 mg、3 . 99 mmol) を加え、撹拌を室温で一晩続けた。クロマトグラフィー (Si - アミン、50 g、酢酸エチル / ヘプタン = 60 : 40 ~ 100 : 0) は、標記化合物を白色の固体として生成した (1 . 12 g、89 %)。MS : m / z = 347 . 0 及び 349 . 0 [M + H] ⁺。

【 0 2 3 6 】

d) 8 - ブロモ - 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) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【 化 1 9 0 】



50mlの丸底フラスコ中で、(8-エンド) - 8 - ((8 - ブロモ - [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 (1 . 124 g、3 . 24 mmol) を、エタノール (25

10

20

30

40

50

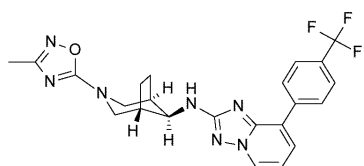
ml) と合わせた。(E)-N'-ヒドロキシアセトイミドアミド(288mg、3.88mmol)、次いでエタノール(0.5ml)中の塩化亜鉛(529mg、3.88mmol、HV下で乾燥及び加熱)を加えた。混合物を室温で一晩撹拌した。塩酸(809μl、9.71mmol)を加えた。反応混合物を60℃で5時間加熱し、次に真空下で濃縮した。残留物を酢酸エチル(100ml)及び20ml飽和重炭酸ナトリウム水溶液(20ml)で希釈し、酢酸エチルで抽出した。クロマトグラフィー(シリカゲル、50g、酢酸エチル/メタノール=90:10)は、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した(1.25g、96%)。MS:m/z=404.1及び406.1[M+H]⁺。

【0237】

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

10

【化191】



100mlの丸底フラスコ中で、ジオキサン(40ml)及び水(4ml)中の8-ブromo-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) - [1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン(150mg、371μmol)、(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ボロン酸(84.6mg、445μmol)及び炭酸セシウム(242mg、742μmol)を合わせて、無色の溶液を与えた。1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体(27.1mg、37.1μmol)を加えた。反応混合物を100℃で12時間撹拌した。クロマトグラフィー(シリカゲル、20g、酢酸エチル/ヘプタン=40:60~100:0)は、標記化合物を黄色の固体として生成した(125mg、72%)。MS:m/z=470.2[M+H]⁺。

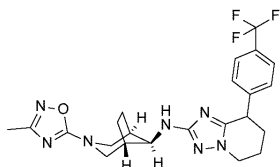
20

30

【0238】

f) 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 - (4-(トリフルオロメチル)フェニル) - 5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

【化192】



40

25mlの丸底フラスコ中で、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 - (4-(トリフルオロメチル)フェニル) - [1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン(145mg、309μmol)、マグネシウム(60.1mg、2.47mmol)及びヨウ素(784μg、3.09μmol)を、メタノール(10ml)及びテトラヒドロフラン(5ml)と合わせて、褐色の懸濁液を与えた。反応混合物を80℃で30分間加熱した。クロマトグラフィー(シリカゲル、12g、酢酸エチル/ヘプタン=5

50

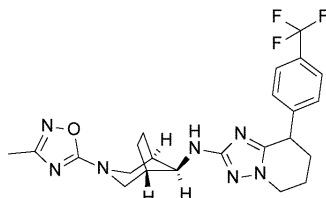
0 : 50 ~ 100 : 0) は、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (51 mg、35%)。MS : $m/z = 474.2 [M+H]^+$ 。

【0239】

実施例 26b

(-) - 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 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化193】



10

ラセミの 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 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (実施例 26a) の、Reprosil Chiral NR (エタノール / ヘプタン = 40 : 60) でのクロマトグラフィーは、標記化合物をオフホワイトの固体として (12 mg、26%)、MS : $m/z = 474.2 [M+H]^+$ 、及びエナンチオマー (+) - 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 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミンをオフホワイトの固体として生成した (14 mg、30%)、(MS : $m/z = 474.3 [M+H]^+$)。

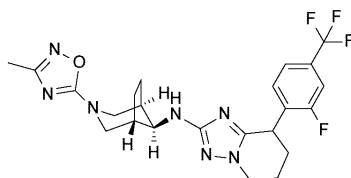
20

【0240】

実施例 27a

8 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 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) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化194】

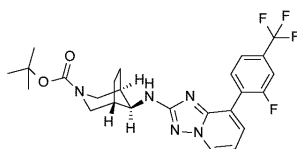


30

【0241】

a) (8 - エンド) - tert - ブチル 8 - ((8 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - [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 - カルボキシレート

【化195】



40

ジオキサン (8 ml) 中の (8 - エンド) - tert - ブチル - 8 - アミノ - 3 - アザビシク

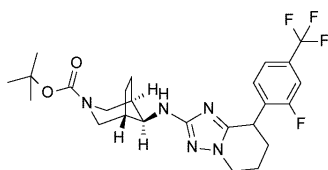
50

ロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート(240mg、1.06mmol)の溶液に、2-ブromo-8-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(382mg、1.06mmol)を加えた。ナトリウム tert-ブトキシド(306mg、3.18mmol)、キサントホス(98.2mg、170μmol)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(87.8mg、84.8μmol)を加えた。バイアルにキャップをし、マイクロ波中、145 で30分間加熱した。クロマトグラフィー(シリカゲル、70g、ヘプタン/酢酸エチル=100:0~50:50)は、標記化合物を黄色の固体として生成した(374mg、70%)。MS:m/z=506.3[M+H]⁺。

【0242】

b) (8-エンド)-tert-ブチル 8-((8-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[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-カルボキシレート

【化196】

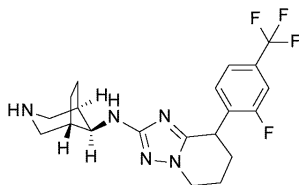


(8-エンド)-tert-ブチル 8-((8-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)アミノ)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート(371mg、734μmol)を、メタノール(6ml)及びテトラヒドロフラン(3ml)に溶解して、黄色の溶液を与えた。マグネシウム(143mg、5.87mmol)及びヨウ素(3.73mg、14.7μmol)を加えた。反応混合物を80 で2時間撹拌した。マグネシウム(70mg、2.92mmol)及びヨウ素(3.73mg、14.7μmol)を加えた。反応混合物を80 で4時間撹拌した。再び、ヨウ素(3.73mg、14.7μmol)を加えた。反応混合物を80 で一晩撹拌した。マグネシウム(30mg、1.25mmol)及びヨウ素(3.73mg、14.7μmol)を加えた。そして、撹拌を80 で20時間続けた。灰色の懸濁液を、dicaliteで濾過した。クロマトグラフィー(シリカゲル、100g、ヘプタン/酢酸エチル=100:0~0:100)は、標記化合物を黄色の固体として生成した(177mg、47%)。MS:m/z=510.4[M+H]⁺。

【0243】

c) N-((8-エンド)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-8-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

【化197】



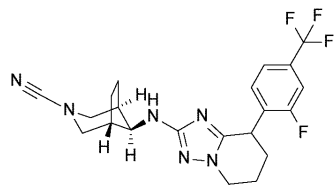
(8-エンド)-tert-ブチル 8-((8-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)アミノ)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート(177mg、347μmol)を、ジクロロメタン(4ml)に溶解した。トリフルオロ酢酸(396mg、268μl、3.47mmol)を加えた。反応混合物を室温

で一晩撹拌した。クロマトグラフィー（シリカゲル、50 g、ジクロロメタン/メタノール = 100 : 0 ~ 90 : 10）は、標記化合物を黄色の固体として生成した（140 mg、98 %）。MS : $m/z = 410.2 [M+H]^+$ 。

【0244】

d) (8-エンド)-8-((8-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[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198】



10

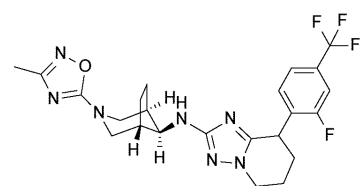
エタノール（3 ml）中のN-((8-endo)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-8-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン（140 mg、342 μmol ）の溶液に、重炭酸ナトリウム（31.6 mg、376 μmol ）及び臭化シアン（41.1 mg、376 μmol ）を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。クロマトグラフィー（シリカゲル、20 g、ヘプタン/酢酸エチル = 100 : 0 ~ 0 : 100）は、標記化合物を黄色の油状物として生成した（130 mg、88 %）。MS : $m/z = 435.3 [M+H]^+$ 。

20

【0245】

e) 8-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-((8-endo)-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)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

【化199】



30

((8-endo)-8-((8-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[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（130 mg、299 μmol ）を、エタノール（6 ml）に溶解し、N-ヒドロキシアセトイミドアミド（27.1 mg、359 μmol ）を加えた。次に、エタノール（1 ml）中の塩化亜鉛（49.9 mg、359 μmol 、真空下で乾燥及び加熱）の溶液を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。21.5時間後、塩酸（37 %、74.8 μl 、898 μmol ）を加えた。反応混合物を65 °Cで撹拌した。粗反応混合物を真空下で濃縮した。残留物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液2 mlに取り、酢酸エチル（3 x 20 ml）で抽出した。RP-HPLC（Gemini NX 3u、アセトニトリル/トリエチルアミン = 98 : 2）は、標記化合物を明黄色の口ウ状の固体として生成した（54 mg、95 %）。MS : $m/z = 492.2 [M+H]^+$ 。

40

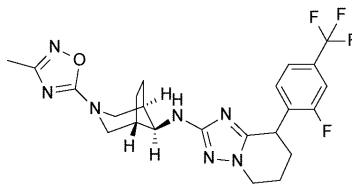
【0246】

実施例27b

(-)-8-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-((8-エ

50

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, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン
【化200】



10

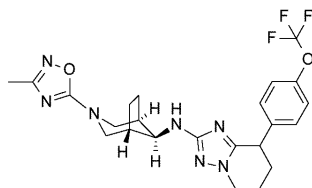
ラセミの 8 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - N - ((8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン (実施例 27a) の、Reprosil Chiral NR (エタノール/ヘプタン = 20 : 80) でのクロマトグラフィーは、標記化合物を白色の固体として (23 mg、43%)、MS : $m/z = 492.3 [M + H]^+$ 、及び対応するエナンチオマー (+) - 8 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 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) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミンを白色の固体として生成した (23 mg、43%)、(MS : $m/z = 492.3 [M + H]^+$)。 20

【0247】

実施例 28a

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 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン

【化201】

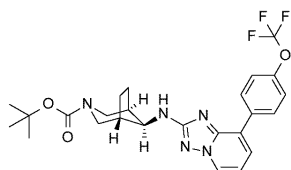


30

【0248】

a) (8 - エンド) - tert - ブチル 8 - ((8 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - [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 - カルボキシラート

【化202】



40

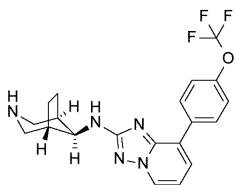
マイクロ波バイアル中で、(8 - エンド) - tert - ブチル - 8 - アミノ - 3 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 3 - カルボキシラート (350 mg、1.55 mmol)、2 - プロモ - 8 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン (609 mg、1.7 mmol) 及びナトリウム tert - ブチラート (446 mg、4.64 mmol) を、ジオキサン (12 ml) に溶解した。キサントホス (143 mg、247 μmol) 及びトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) クロロホルム 50

付加物 (128 mg、124 μmol) を加えた。反応混合物を、マイクロ波中で145 で30分間加熱した。クロマトグラフィー (シリカゲル、70 g、ヘプタン/酢酸エチル = 100 : 0 ~ 60 : 40) は、標記化合物を黄色の固体として生成した (547 mg、70%)。MS : $m/z = 504.3 [M+H]^+$ 。

【0249】

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

【化203】



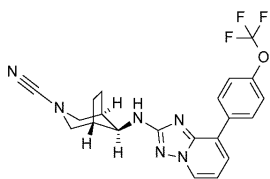
10

ジクロロメタン (10 ml) 中の (8 - エンド) - tert - ブチル 8 - ((8 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - [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 - カルボキシレート (543 mg、1.08 mmol) の黄色の溶液に、トリフルオロ酢酸 (1.23 g、831 μl 、10.8 mmol) を加えた。反応混合物を室温で6時間攪拌した。クロマトグラフィー (Si - アミン、50 g、ヘプタン/酢酸エチル = 100 : 0 ~ 40 : 60) は、標記化合物を明黄色の液体として生成した (365 mg、84%)。MS : $m/z = 404.2 [M+H]^+$ 。

【0250】

c) (8 - エンド) - 8 - ((8 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - [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 - カルボニトリル

【化204】



30

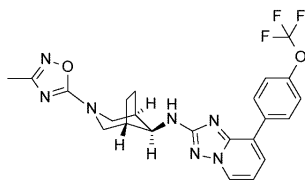
N - ((8 - エンド) - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル) - 8 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (362 mg、897 μmol) を、エタノール (4 ml) に溶解した。重炭酸ナトリウム (82.9 mg、987 μmol) 及び臭化シアン (108 mg、987 μmol) を加えた。反応混合物をアルゴン下、室温で一晩攪拌した。イオン)。臭化シアン (29.5 mg) 及び重炭酸ナトリウム (22.6 mg) を加え、攪拌を室温で2時間続けた。クロマトグラフィー (シリカゲル、50 g、ヘプタン/酢酸エチル = 100 : 0 ~ 50 : 50) は、標記化合物を白色の泡状物として生成した (336 mg、87%)。MS : $m/z = 429.1 [M+H]^+$ 。

【0251】

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

40

【化 2 0 5】

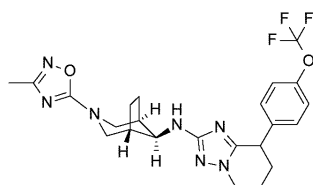


(8 - エンド) - 8 - ((8 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボニトリル (2 7 4 mg、6 4 0 μ mol) を、エタノール (4 ml) に溶解した。 (Z) - N ' - ヒドロキシアセトイミドアミド (5 9 . 8 mg、7 6 7 μ mol) を加えた。エタノール (1 ml) に溶解した塩化亜鉛 (1 0 7 mg、7 6 7 μ mol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。 (Z) - N ' - ヒドロキシアセトイミドアミド (1 5 mg、1 9 2 μ mol、当量 : 0 . 3) 及び塩化亜鉛 (2 6 . 7 mg、1 9 2 μ mol) を加えた。塩酸 (1 6 0 μ l、1 . 9 2 mmol) を加えた。反応混合物を 6 0 ° で 6 時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル 1 5 ml 及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液 5 ml で希釈した。酢酸エチルでの抽出及びクロマトグラフィー (シリカゲル、2 0 g、ヘプタン / 酢酸エチル = 1 0 0 : 0 ~ 3 0 : 7 0) は、標記化合物を白色の固体として生成した (2 5 0 mg、8 1 %)。MS : m / z = 4 8 6 . 3 [M + H] ⁺。

【 0 2 5 2】

e) 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 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 2 0 6】



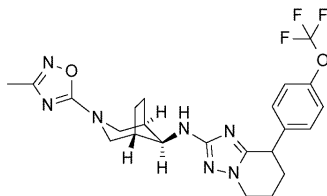
N - ((8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 8 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (2 8 5 mg、5 8 7 μ mol) を、メタノール (8 ml) 及びテトラヒドロフラン (4 ml) に溶解した。マグネシウム (1 1 4 mg、4 . 7 mmol) 及びヨウ素 (1 . 4 9 mg、5 . 8 7 μ mol) を加えた。明褐色の反応混合物を 8 0 ° で 4 時間攪拌した。マグネシウム (5 7 mg) 及びヨウ素 (2 mg) を加えた。反応混合物を 8 0 ° で一晩攪拌した。クロマトグラフィー (Si - アミン、5 0 g、ヘプタン / 酢酸エチル = 1 0 0 : 0 ~ 6 0 : 4 0) は、標記化合物を白色の固体として生成した (2 2 0 mg、7 7 %)。MS : m / z = 4 9 0 . 4 [M + H] ⁺。

【 0 2 5 3】

実施例 2 8 b

(-) - 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 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 2 0 7】



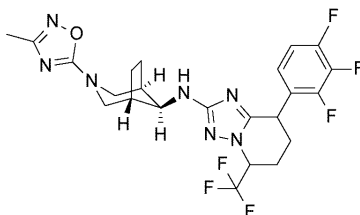
ラセミの N - ((8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 8 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (実施例 2 9 a) の Chiralpak AD (エタノール / ヘプタン = 4 0 : 6 0) でのクロマトグラフィーは、標記化合物を白色の固体として (5 7 mg、2 6 %)、MS : m / z = 4 9 0 . 3 [M + H] ⁺、及び対応するエナンチオマー (+) - 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 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミンを白色の固体として生成した (8 0 mg、3 6 %)、(MS : m / z = 4 9 0 . 3 [M + H] ⁺)。

【 0 2 5 4 】

実施例 2 9 a

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 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

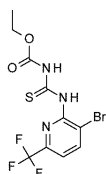
【化 2 0 8】



【 0 2 5 5 】

a) エチル - N - [[3 - ブロモ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] カルバノチオイル (carbamothioyl)] カルバマート

【化 2 0 9】

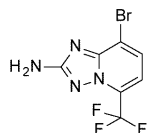


1 0 0 ml の丸底フラスコ中で、3 - ブロモ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - アミン (CAS 1 2 1 4 3 6 1 - 3 9 - 3、5 . 0 0 g、2 0 . 7 mmol) 及び O - エチル - カルボンイソチオシアナチダート (carbonisothiocyanatide) (2 . 9 9 g、2 2 . 8 mmol) を、ジオキサン (5 5 ml) と合わせて、黄色の溶液を与えた。反応混合物を室温で 5 分間攪拌した。次に、反応物を 7 0 で 1 時間加熱した。次に、反応物を 1 0 0 に加熱し、3 時間攪拌した。反応物を、一晚攪拌しながら室温まで放冷した。粗反応混合物を濃縮し、真空下で乾燥させて、標記化合物を明黄色の固体として生成した (5 . 8 9 g、7 6 %)。MS : m / z = 3 7 2 . 0 及び 3 7 4 . 0 [M + H] ⁺。

【 0 2 5 6 】

b) 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 1 0 】

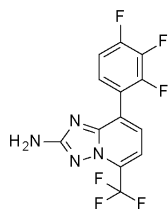


150 mlの丸底フラスコ中で、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (5.5 g、79.1 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (6.14 g、8.29 ml、47.5 mmol) を、メタノール (40 ml) 及びエタノール (40 ml) と合わせて、白色の懸濁液を与えた。エチル N - [[3 - ブロモ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] カルバモチオイル] カルバマート (5.89 g、15.8 mmol) を加え、反応物を室温で1.5時間撹拌した。次に、反応物を50 に加熱し、一晚撹拌した。粗反応混合物を真空下で濃縮した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (150 ml) に注ぎ、ジクロロメタン (3 × 250 ml) で抽出した。クロマトグラフィー (シリカゲル、210 g、酢酸エチル/ヘプタン = 20 : 80 ~ 50 : 50) は、標記化合物を白色の固体として生成した (3.27 g、74%)。MS : m / z = 281.0 及び 283.0 [M + H]⁺。

【 0 2 5 7 】

c) 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2, 3, 4 - トリフルオロフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【 化 2 1 1 】

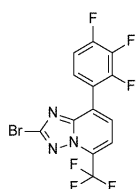


50 mlの丸底フラスコ中で、8 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (1.00 g、3.56 mmol)、(2, 3, 4 - トリフルオロフェニル) ボロン酸 (626 mg、3.56 mmol) 及び炭酸セシウム (2.32 g、7.12 mmol) を、ジオキサン (30 ml) と合わせて、橙色の懸濁液を与えた。1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - パラジウム (II) ジクロリドジクロロメタン錯体 (260 mg、356 μmol) を加え、反応混合物を80 で15時間加熱した。クロマトグラフィー (シリカゲル、40 g、酢酸エチル/ヘプタン = 30 : 70 ~ 100 : 0) は、標記化合物を明褐色の固体として生成した (629 mg、53%)。MS : m / z = 333.1 [M + H]⁺。

【 0 2 5 8 】

d) 2 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2, 3, 4 - トリフルオロフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン

【 化 2 1 2 】



10

20

30

40

50

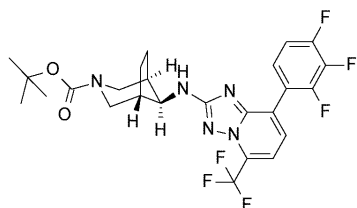
100 mlの丸底フラスコ中で、亜硝酸tert - ブチル (291 mg、335 μ l、2.82 mmol) 及び臭化銅 (II) (629 mg、2.82 mmol) を、アセトニトリル (50 ml) と合わせて、黒色の溶液を与えた。反応混合物を60 に加熱し、5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2, 3, 4 - トリフルオロフェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (624 mg、1.88 mmol) を加えた。反応混合物を80 で2時間加熱した。反応混合物を室温に冷やし、水25 mlに注ぎ、塩酸 (2N) で酸性化して、酢酸エチル (3 x 100 ml) で抽出した。クロマトグラフィー (シリカゲル、40 g、酢酸エチル / ヘプタン = 10 : 90 ~ 50 : 50) は、標記化合物を明褐色の固体として生成した (676 mg、91%)。MS : m / z = 396.0 及び 398.0 [M + H]⁺。

10

【0259】

e) (8 - エンド) - tert - ブチル 8 - ((5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2, 3, 4 - トリフルオロフェニル) - [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 - カルボキシラート

【化213】



20

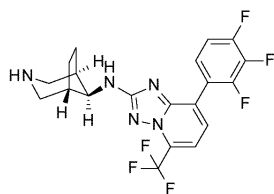
20 mlのマイクロ波バイアルに、(8 - エンド) - tert - ブチル - 8 - アミノ - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - カルボキシラート (383 mg、1.69 mmol)、キサントホス (157 mg、271 μ mol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) クロロホルム付加物 (140 mg、135 μ mol) 及びナトリウムtert - ブトキシド (341 mg、3.55 mmol) を、ジオキサン (15 ml) と合わせて、黒色の懸濁液を与えた。バイアルにキャップをし、マイクロ波中、145 で30分間加熱した。クロマトグラフィー (シリカゲル、20 g、酢酸エチル / ヘプタン = 30 : 70 ~ 70 : 30) は、標記化合物を明褐色の固体として生成した (765 mg、85%)。MS : m / z = 540.3 [M - H]⁻。

30

【0260】

f) 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, 3, 4 - トリフルオロフェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化214】



40

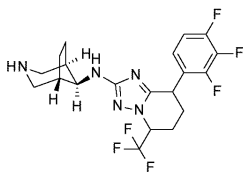
エタノール (20 ml) 中の (8 - エンド) - tert - ブチル 8 - ((5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2, 3, 4 - トリフルオロフェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - カルボキシラート (758 mg、1.4 mmol) と Pd / C (41.4 mg、389 μ mol) の懸濁液を、水素雰囲気下、80 及び 80 バールで18時間水素化した。MS 及び LCMS は、BOC なしで SM のみを示した。粗反応混合物を濃縮し、真空下で乾燥させ

50

て、標記化合物を明褐色の固体として生成した(618mg、定量)。MS: $m/z = 442.2 [M + H]^+$ 。

【0261】

g) 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-(2,3,4-トリフルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン
【化215】



10

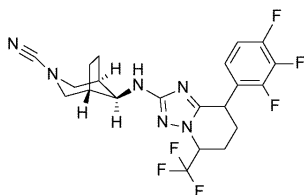
エタノール(10ml)中のN-((8-エンド)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)-8-(2,3,4-トリフルオロフェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン(486mg、1.1mmol)及びPd/C(117mg、1.1mmol)の懸濁液を、水素雰囲気下、80及び80バルで18時間水素化した。触媒を濾別し、反応を200mg Pd/C(200mg)を用いて100で繰り返した。触媒を濾別し、エタノールで洗浄した。クロマトグラフィー(Si-アミン、40g、酢酸エチル/メタノール=100:0~80:20)で画分を濃縮し、真空下で乾燥させて、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した(240mg、44%)。MS: $m/z = 446.2 [M + H]^+$ 。

20

【0262】

h) (8-エンド)-8-((5-(トリフルオロメチル)-8-(2,3,4-トリフルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[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216】



30

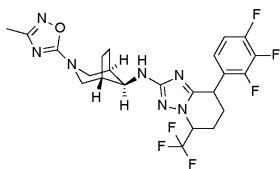
25mlの丸底フラスコ中で、N-((8-エンド)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)-8-(2,3,4-トリフルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン(236mg、530μmol)及び重炭酸ナトリウム(49mg、583μmol)を、エタノール(9ml)と合わせて、明褐色の懸濁液を与えた。臭化シアン(61.7mg、583μmol)を加え、攪拌を室温で3時間続けた。反応混合物を焼結ガラスで濾過し、真空下で濃縮して、標記化合物をオフホワイトの固体(249mg、定量)として生成し、これを更に精製することなく次の工程に用いた。MS: $m/z = 471.2 [M + H]^+$ 。

40

【0263】

i) 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-(2,3,4-トリフルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

【化 2 1 7】



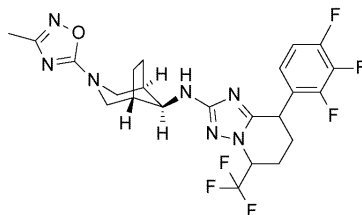
25 mlの丸底フラスコ中で、(8-エンド)-8-((5-(トリフルオロメチル)-8-(2,3,4-トリフルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)アミノ)-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボニトリル(249 mg、529 μmol)を、エタノール(12 ml)と合わせて、明黄色の溶液を与えた。(E)-N'-ヒドロキシアセトイミドアミド(39.2 mg、529 μmol)、次いでエタノール(2 ml)中の塩化亜鉛(86.6 mg、635 μmol 、HV下で乾燥及び加熱)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次に塩酸(132 μl 、1.59 mmol)を加えた。反応混合物を60 で5時間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液20 mlに注いで、ジクロロメタン(5 x 50 ml)で抽出した。クロマトグラフィー(Si-アミン、80 g、酢酸エチル/ヘプタン=50:50~100:0)は、標記化合物をオフホワイトのガム状物として生成した(121 mg、43%)。MS: m/z = 528.3 [M+H]⁺。

【0264】

実施例 29 b

(-)-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)-5-(トリフルオロメチル)-8-(2,3,4-トリフルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

【化 2 1 8】



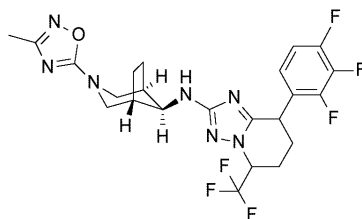
ラセミのN-((8-エンド)-3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)-8-(2,3,4-トリフルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン(実施例 29 a)の、Reposil Chiral NR(エタノール/ヘプタン=20:80)でのクロマトグラフィーは、標記化合物を白色の固体として生成した(19.3 mg、17%)。MS: m/z = 528.3 [M+H]⁺。

【0265】

実施例 29 c

(+)-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)-5-(トリフルオロメチル)-8-(2,3,4-トリフルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

【化 2 1 9】



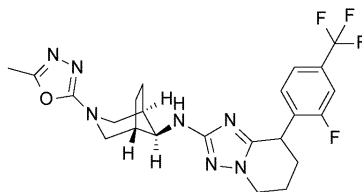
ラセミの N - ((8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (実施例 2 9 a) の、Reposil Chiral NR (エタノール / ヘプタン = 2 0 : 8 0) でのクロマトグラフィーは、標記化合物を白色の固体として生成した (1 7 . 1 mg、1 5 %)。MS : m / z = 5 2 8 . 3 [M + H] ⁺。

【 0 2 6 6】

実施例 3 0

8 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 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 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

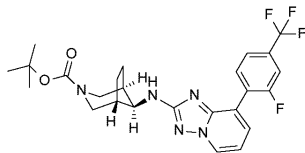
【化 2 2 0】



【 0 2 6 7】

a) (8 - エンド) - tert - ブチル 8 - ((8 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - [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 - カルボキシレート

【化 2 2 1】



2 5 ml のマイクロ波バイアル中、ジオキサン (8 ml) 中の (8 - エンド) - tert - ブチル 8 - アミノ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボキシレート (2 4 0 mg、1 . 0 6 mmol) の溶液に、2 - プロモ - 8 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (3 8 2 mg、1 . 0 6 mmol) を加えた。ナトリウム tert - ブトキシド (3 0 6 mg、3 . 1 8 mmol)、キサントホス (9 8 . 2 mg、1 7 0 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 7 . 8 mg、8 4 . 8 μmol) を加えた。バイアルにキャップをし、マイクロ波中、1 4 5 で 3 0 分間加熱した。クロマトグラフィー (シリカゲル、7 0 g、ヘプタン / 酢酸エチル = 1 0 0 : 0 ~ 5 0 : 3 0) は、標記化合物を黄色の固体として生成した (3 7 4 mg、7 0 %)。MS : m / z = 5 0 6 . 3 [M + H] ⁺。

10

20

30

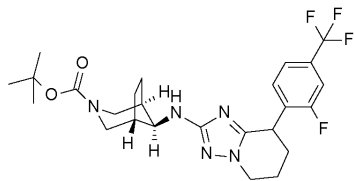
40

50

【 0 2 6 8 】

b) (8 - エンド) - tert - ブチル 8 - ((8 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [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 - カルボキシラート

【 化 2 2 2 】



10

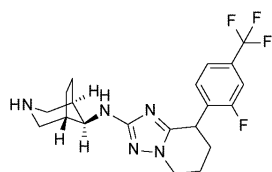
(8 - エンド) - tert - ブチル 8 - ((8 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボキシラート (3 7 1 mg、7 3 4 μ mol) を、メタノール (6 ml) 及びテトラヒドロフラン (3 ml) に溶解して、黄色の溶液を与えた。マグネシウム (1 4 3 mg、5 . 8 7 mmol) 及びヨウ素 (3 . 7 3 mg、1 4 . 7 μ mol) を加えた。反応混合物を 8 0 で 2 時間攪拌した。マグネシウム (7 0 mg) 及びヨウ素 (3 . 7 3 mg、1 4 . 7 μ mol) を加えた。反応混合物を 8 0 で 4 時間攪拌した。ヨウ素 (3 . 7 3 mg、1 4 . 7 μ mol) を加えた。反応混合物を 8 0 で一晩攪拌した。マグネシウム (3 0 mg) 及びヨウ素 (3 . 7 3 mg、1 4 . 7 μ mol) を加えた。反応混合物を 8 0 で 2 0 時間攪拌した。灰色の懸濁液を、dicaliteで濾過した。クロマトグラフィー (シリカゲル、1 0 0 g、ヘプタン / 酢酸エチル = 1 0 0 : 0 ~ 0 : 1 0 0) は、標記化合物を黄色の固体として生成した (1 7 7 mg、4 7 %)。MS : m / z = 5 1 0 . 4 [M + H] ⁺。

20

【 0 2 6 9 】

c) N - ((8 - エンド) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 8 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【 化 2 2 3 】



30

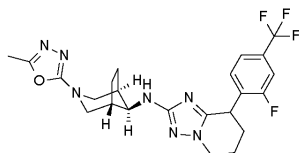
(8 - エンド) - tert - ブチル 8 - ((8 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボキシラート (1 7 mg、3 3 . 4 μ mol) を、ジクロロメタン (0 . 3 ml) に溶解した。トリフルオロ酢酸 (3 8 mg、2 5 . 7 μ l、3 3 4 μ mol) を加えた。反応混合物を 1 5 時間攪拌し、次に真空下で濃縮して、標記化合物を無色の油状物として生成した (1 7 mg、1 7 %)、MS : m / z = 4 1 0 . 3 [M + H] ⁺。粗生成物を精製することなく次の工程で用いた。

40

【 0 2 7 0 】

d) 8 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 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 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 2 2 4】



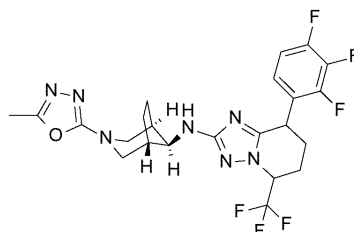
N - ((8 - エンド) - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 8 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (13 mg、31 . 8 μ mol) を、エタノール (0 . 7 ml) に溶解した。トリエチルアミン (16 . 1 mg、22 . 1 μ l、159 μ mol) 及び 2 - ブロモ - 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール (6 . 21 mg、38 . 1 μ mol) を加えた。反応混合物を、密閉管中で、130 で 5 時間攪拌した。クロマトグラフィー (Si - アミン、80 g、ヘプタン / 酢酸エチル = 100 : 0 ~ 40 : 60) は、標記化合物を白色の固体として生成した (11 mg、71 %)。MS : m / z = 492 . 4 [M + H] ⁺。

【 0 2 7 1】

実施例 3 1 a

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 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (ジアステレオマー A)

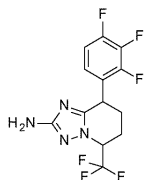
【化 2 2 5】



【 0 2 7 2】

a) 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 2 2 6】

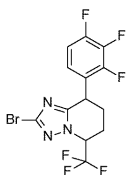


エタノール (30 ml) 中の 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (2 . 03 g、6 . 11 mmol)、塩酸 (6 . 11 ml、6 . 11 mmol) 及び Pd / C (181 mg、1 . 7 mmol) の懸濁液を、水素雰囲気下、80 及び 80 バールで 18 時間水素化した。触媒を濾別し、反応を同じ条件下、Pd / C (500 mg) で繰り返した。触媒を濾別した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 25 ml に注ぎ、酢酸エチル (3 x 100 ml) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、真空下で乾燥させて、標記化合物を明褐色の固体として生成した (1 . 02 g、50 %)。MS : m / z = 337 . 1 [M + H] ⁺。

【 0 2 7 3 】

b) 2 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2, 3, 4 - トリフルオロフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン

【化 2 2 7】



10

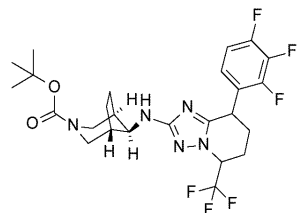
60 で、アセトニトリル (100 ml) 中の亜硝酸 tert - ブチル (46.9 mg、541 μ l、4.55 mmol) 及び臭化銅 (II) (1.02 g、4.55 mmol) の黒色の溶液に、5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2, 3, 4 - トリフルオロフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (1.02 g、3.03 mmol) を少量ずつ加えた。添加後、反応混合物を 75 で 1 時間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮し、塩酸 (1M、20 ml) で希釈して、酢酸エチル (3 x 100 ml) で抽出した。クロマトグラフィー (シリカゲル、10 g、酢酸エチル/ヘプタン = 20 : 80 ~ 80 : 20) は、標記化合物を明黄色の口状の固体として生成した (900 mg、74%)。MS : m/z = 400.1 及び 398.1 [M - H]⁻。

20

【 0 2 7 4 】

c) (8 - エンド) - tert - ブチル 8 - ((5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2, 3, 4 - トリフルオロフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [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 - カルボキシレート

【化 2 2 8】



30

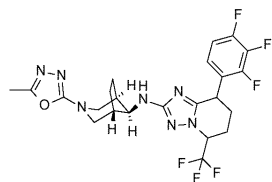
ジオキサン (5 ml) 中の (8 - エンド) - tert - ブチル - 8 - アミノ - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - カルボキシレート (100 mg、442 μ mol) の溶液に、2 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2, 3, 4 - トリフルオロフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン (177 mg、442 μ mol) を加えた。ジブromo - ビス - (トリ tert - ブチル) - ホスフィン - パラジウム (34.3 mg、44.2 μ mol) 及びナトリウム tert - ブトキシド (87.1 mg、906 μ mol) を加えた。反応混合物をマイクロ波中、150 で 30 分間加熱した。クロマトグラフィー (シリカゲル、12 g、酢酸エチル/ヘプタン = 50 : 50 ~ 100 : 0) は、標記化合物を明黄色のガム状物として生成した (51 mg、21%)。MS : m/z = 546.2 [M + H]⁺。

40

【 0 2 7 5 】

d) 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, 3, 4 - トリフルオロフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (ジアステレオマー A)

【化 2 2 9】



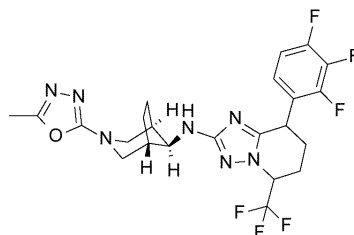
25 mlの丸底フラスコ中で、(8-エンド)-tert-ブチル 8-(5-(トリフル
 オロメチル)-8-(2,3,4-トリフルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒ
 ドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)アミノ)-3-ア
 ザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート(51 mg、93.5 μ mol) 10
 を、ジクロロメタン(5 ml)と合わせて、明黄色の溶液を与えた。トリフルオロ酢酸(1
 07 mg、72 μ l、93.5 μ mol)を加え、撹拌を1時間続けた。粗反応混合物を水5 mlに
 注ぎ、水酸化ナトリウム水溶液(4N)で塩基性化して、ジクロロメタン(4 x 20 ml)
 で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物をエタノー
 ル(5 ml)に取り、2-ブロモ-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール(15.2
 mg、93.5 μ mol)及びトリエチルアミン(37.8 mg、52.1 μ l、374 μ mol)
 を加えた。反応混合物を130 $^{\circ}$ Cに加熱し、一晚撹拌した。クロマトグラフィー(Si-
 アミン、12 g、酢酸エチル/ヘプタン=50:50~100:0)は、標記化合物、1
 つの単一のジアステレオ異性体(ピークA)を、オフホワイトの固体として生成した(9 20
 mg、18%)。MS: m/z = 528.3 $[M+H]^+$ 。

【0276】

実施例 3 1 b

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-(2,3,4-トリフルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,
 2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン(ジアステレオマーB)

【化 2 3 0】



実施例 3 1 aでのクロマトグラフィー(Si-アミン、12 g、酢酸エチル/ヘプタン
 = 50:50~100:0)は、同様に、標記化合物、1つの単一のジアステレオ異性体
 (ピークB)を、オフホワイトの固体として生成した(9 mg、18%)。MS: m/z =
 528.3 $[M+H]^+$ 。

【0277】

実施例 3 1 c

(+)-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-(2,3,4-トリフルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ
 -[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

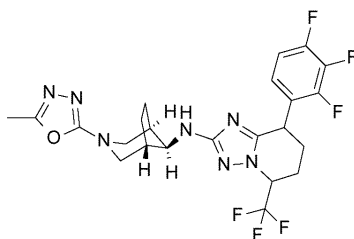
10

20

30

40

【化 2 3 1】

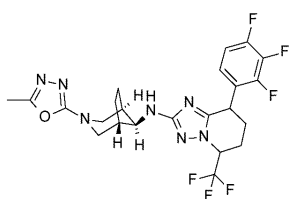


【 0 2 7 8】

a) 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 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

10

【化 2 3 2】



20

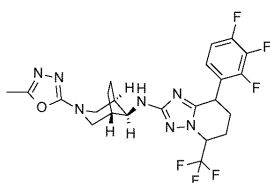
密閉管中で、N - ((8 - エンド) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (2 0 6 mg、4 6 3 μmol)、2 - ブロモ - 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール (7 5 . 4 mg、4 6 3 μmol) 及びトリエチルアミン (1 8 7 mg、2 5 8 μl、1 . 8 5 mmol) を、エタノール (2 0 ml) と合わせて、褐色の溶液を与えた。反応混合物を 1 3 0 に加熱し、一晚攪拌した。クロマトグラフィー (S i - アミン、1 2 g、酢酸エチル / ヘプタン = 5 0 : 5 0 ~ 1 0 0 : 0) は、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (1 9 8 mg、8 1 %)。MS : m / z = 5 2 8 . 3 [M + H] ⁺。

30

【 0 2 7 9】

b) (+) - 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 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 2 3 3】



40

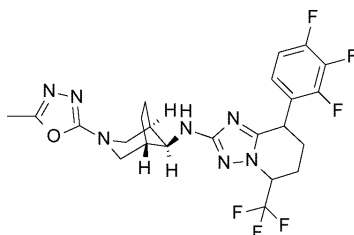
ラセミの N - ((8 - エンド) - 3 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (実施例 3 1 c - a) の、Reprosil Chiral NR (エタノール / ヘプタン = 2 0 : 8 0) でのクロマトグラフィーは、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (5 1 mg、2 7 %)。MS : m / z = 5 2 8 . 3 [M + H] ⁺。

【 0 2 8 0】

50

実施例 3 1 d

(-) - 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 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン
【化 2 3 4 】



10

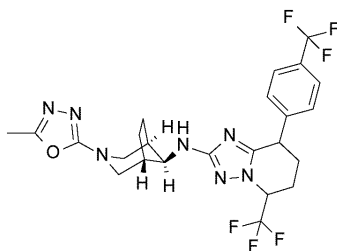
ラセミの N - ((8 - エンド) - 3 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (実施例 3 1 c - a) の、Reprosil Chiral NR (エタノール / ヘプタン = 2 0 : 8 0) でのクロマトグラフィーは、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (5 5 mg、2 9 %) 。 M S : m / z = 5 2 8 . 3 [M + H] ⁺ 。

20

【 0 2 8 1 】

実施例 3 2 a

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 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン
【化 2 3 5 】

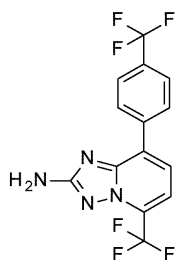


30

【 0 2 8 2 】

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

【化 2 3 6 】



40

1 0 0 ml の丸底フラスコ中で、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 (1 . 0 0 g、3 . 5 6 mmol)、(4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ボロン酸 (6 7 6 mg、3 . 5 6 mmol) 及び炭酸セ

50

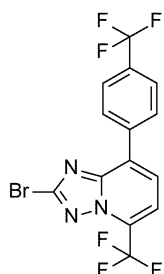
シウム (2.32 g、7.12 mmol) を、ジオキサン (30 ml) 及び水 (3 ml) と合わせて、明褐色の溶液を与えた。アルゴン下、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム (II) ジクロリドジクロロメタン錯体 (260 mg、356 μ mol) を加えた。反応混合物を 80 で一晩加熱した。(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ボロン酸 (676 mg、3.56 mmol) を再び加え、撹拌を 1 時間続けた。クロマトグラフィー(シリカゲル、1 kg、酢酸エチル/ヘプタン = 20 : 80 ~ 80 : 20) は、標記化合物を明褐色の固体として生成した (1.18 g、99%)。MS : m/z = 347.2 [M + H]⁺。

【0283】

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

10

【化237】



20

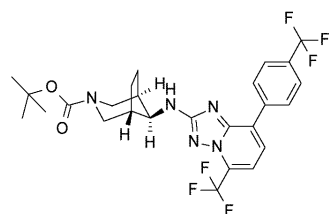
25 ml の丸底フラスコ中で、臭化銅 (II) (1.17 g、5.25 mmol) 及び亜硝酸 tert-ブチル (541 mg、623 μ l、5.25 mmol) を、アセトニトリル (15 ml) と合わせて、黒色の溶液を与えた。反応混合物を 60 に加熱し、次に 5-(トリフルオロメチル)-8-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-アミン (1.275 g、3.5 mmol) を加えた。反応混合物を 80 で 1 時間加熱した。クロマトグラフィー(シリカゲル、40 g、酢酸エチル/ヘプタン = 20 : 80 ~ 50 : 50) は、標記化合物を明褐色の粘性油状物として生成した (1.30 g、90%)。MS : m/z = 410.1 及び 412.1 [M + H]⁺。

【0284】

30

c) (8-エンド)-tert-ブチル 8-((5-(トリフルオロメチル)-8-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-[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-カルボキシレート

【化238】



40

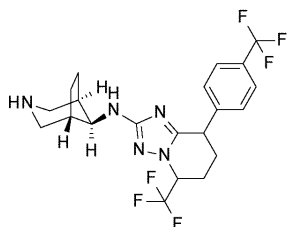
マイクロ波バイアル中で、(8-エンド)-tert-ブチル 8-アミノ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート (712 mg、3.15 mmol)、2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)-8-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン (1.29 g、3.15 mmol)、キサントホス (291 mg、503 μ mol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)クロロホルム付加物 (260 mg、252 μ mol) 及びナトリウム tert-ブトキシド (635 mg、6.61 mmol) を、ジオキサン (25 ml) と合わせて、黒色の懸濁液を与えた。バイアルをマイクロ波中、145 で 30 分間加熱した。クロマトグラフィー(シリ

50

カゲル、40 g、酢酸エチル/ヘプタン = 30 : 70 ~ 70 : 30) は、標記化合物を明褐色の固体として生成した (1.01 g、58%)。MS : $m/z = 554.6 [M + H]^+$ 。

【0285】

d) 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 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン
【化239】



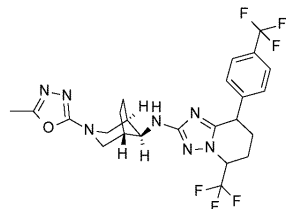
10

((8 - エンド) - tert - ブチル 8 - ((5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - [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 - カルボキシレート (1.01 g、1.82 mmol)、Pd - C (193 mg、1.82 mmol) 及び塩酸水溶液 (1N、1.82 ml、1.82 mmol) の脱気した懸濁液を、水素雰囲気下、100 及び 80 バールで 18 時間水素化した。反応混合物に、Pd - C (423 mg、3.98 mmol) を再び加え、水素化を 100 及び 80 バールで 20 時間続けた。触媒を濾別し、母液を真空下で濃縮した。反応混合物を水酸化ナトリウム水溶液 (1N、25 ml) に注ぎ、ジクロロメタン (4 x 100 ml) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、真空下で乾燥させて、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (759 mg、91%)。MS : $m/z = 458.5 [M - H]^-$ 。

20

【0286】

e) 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 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン
【化240】



30

密閉管中で、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 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン (530 mg、1.15 mmol)、2 - ブロモ - 5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール (188 mg、1.15 mmol) 及びトリエチルアミン (467 mg、643 μ l、4.61 mmol) を、エタノール (25 ml) と合わせて、褐色の溶液を与えた。反応混合物を 130 で一晩加熱した。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 = 0 : 100 ~ 50 : 50) は、標記化合物 (ジアステレオマー 1) を明黄色の固体として生成した (111 mg、18%)、MS : $m/z = 542.4 [M + H]^+$ 。(更に、少量の第二のジアステレオマーを単離した、15 mg、3%、MS : $m/z = 5$

40

50

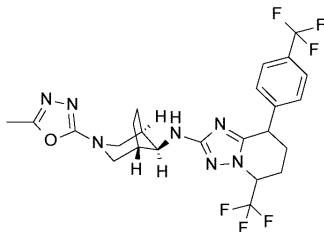
42.2 [M + H]⁺)。

【0287】

実施例 32b

(-) - 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 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 241】



10

ラセミの 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 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (実施例 32a) の Chiralpak AD (ヘプタン / エタノール = 60 : 40) でのクロマトグラフィーは、標記化合物を白色の固体として生成した (36 . 5 mg、35 %)。MS : m / z = 542 . 5 [M + H]⁺。

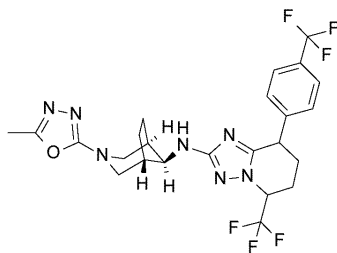
20

【0288】

実施例 32c

(+) - 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 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 242】



30

ラセミの 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 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (実施例 32a) の Chiralpak AD (ヘプタン / エタノール = 60 : 40) のクロマトグラフィーは、標記化合物を明褐色の油状物として生成した (27 . 8 mg、27 %)。MS : m / z = 542 . 5 [M + H]⁺。

40

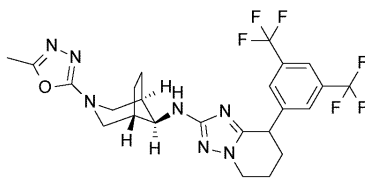
【0289】

実施例 33

(-) - 8 - (3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) - 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 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] ト

50

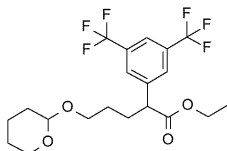
リアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン
【化243】



【0290】

a) エチル 2 - (3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) ペンタノアート
【化244】

10



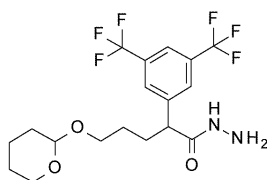
150 mlの丸底フラスコ中で、エチル 2 - (3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) アセタート (CAS 144632-97-3、5.30 g、17.7 mmol) を、ジメチルホルムアミド (45 ml) と合わせて、無色の溶液を与えた。反応混合物を 0 に冷却し、水素化ナトリウム (770 mg、17.7 mmol) を少量ずつ加えた。反応混合物を 0 で 20 分間、次に室温で 20 分間撹拌した。次に、ジメチルホルムアミド (45 ml) 中の 2 - (3 - プロモプロボキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン (3.94 g、2.99 ml、17.7 mmol) を、室温で滴下し、撹拌を 3 時間続けた。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 50 ml に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、真空下で乾燥させて、標記化合物を明黄色の液体として生成した (8.31 g、定量)。MS: $m/z = 443.2 [M+H]^+$ 。

20

【0291】

b) 2 - (3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) ペンタンヒドラジド
【化245】

30



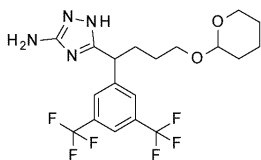
150 mlの丸底フラスコ中で、エチル 2 - (3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) ペンタノアート (8.2 g、18.5 mmol) 及びヒドラジン水和物 (12.1 g、11.9 ml、371 mmol) を、メタノール (50 ml) と合わせて、明黄色の溶液を与えた。混合物を 80 に一晩加熱した。粗反応混合物を真空下で濃縮し、水 (25 ml) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、真空下で乾燥させて、標記化合物を明黄色の粘性油状物として生成した (7.53 g、95%)。MS: $m/z = 429.2 [M+H]^+$ 。

40

【0292】

c) 5 - (1 - (3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) ブチル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - アミン

【化 2 4 6】

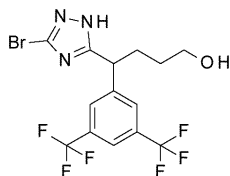


マイクロ波管中で、2 - プロパノール (1 2 ml) 中、2 - (3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) ペンタンヒドラジド (2 . 0 0 g 、 4 . 6 7 mmol) 、メチル カルバミドチオアートヘミ 10
 スルファート (methyl carbamimidothioate hemisulfate) (6 5 0 mg 、 2 . 3 3 mmol)
 及びトリエチルアミン (1 . 4 2 g 、 1 . 9 5 ml 、 1 4 mmol) を合わせた。混合物を油浴
 中、1 3 0 で 1 6 時間撹拌した。反応混合物を水 1 0 0 ml に注ぎ、ジクロロメタンで抽
 出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮し、クロマトグラフィー (シ
 リカゲル、4 0 g 、ジクロロメタン / メタノール = 1 0 0 : 0 ~ 9 0 : 1 0) により精製
 した。標記化合物を黄色の粘性油状物として得た (1 . 9 1 g 、 9 0 %) 。MS : m / z
 = 4 5 3 . 1 [M + H] ⁺ 。

【 0 2 9 3 】

d) 4 - (3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - (3 - ブロモ - 1 H
 - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) ブタン - 1 - オール 20

【化 2 4 7】

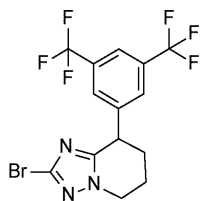


2 5 0 ml の丸底フラスコ中で、亜硝酸 tert - ブチル (3 8 0 mg 、 4 3 8 μ l 、 3 . 3 2 m
 mol) 及び臭化銅 (I I) (7 4 1 mg 、 3 . 3 2 mmol) を、アセトニトリル (1 0 0 ml)
 と合わせて、黒色の溶液を与えた。反応混合物を 6 0 に加熱し、次に、アセトニトリル 30
 (5 ml) 中の 5 - (1 - (3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - ((テ
 トラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) ブチル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾ
 ール - 3 - アミン (1 . 0 0 g 、 2 . 2 1 mmol) を加えた。反応混合物を 8 0 で 1 時間
 加熱した。塩酸水溶液 (2 N 、 5 ml) を加え、撹拌を 3 0 分間続けた。粗反応混合物を真
 空下で濃縮し、塩酸水溶液 (1 N 、 1 5 ml) に注いで、酢酸エチルで抽出した。クロマト
 グラフィー (シリカゲル、4 0 g 、酢酸エチル / ヘプタン = 1 0 : 9 0 ~ 1 0 0 : 0) は
 、標記化合物を黄色の粘性油状物として生成した (4 5 1 mg 、 4 7 %) 。MS : m / z =
 4 3 2 . 0 及び 4 3 3 . 9 [M + H] ⁺ 。

【 0 2 9 4 】

e) 8 - (3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - ブロモ - 5 , 6 , 7 40
 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン

【化 2 4 8】



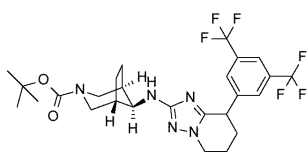
2 5 ml の丸底フラスコ中で、4 - (3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) -

4 - (3 - ブロモ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) ブタン - 1 - オール (440 mg、1.02 mmol) を、テトラヒドロフラン (15 ml) と合わせて、明黄色の溶液を与えた。2 - (トリメチルホスホラニリデン) アセトニトリル (テトラヒドロフラン中 0.5 M、2.44 ml、1.22 mmol) を加え、攪拌を室温で一晩続けた。2 - (トリメチルホスホラニリデン) アセトニトリル (テトラヒドロフラン中 0.5 M、2.44 ml、1.22 mmol) を再び加え、反応混合物を 60 で 5 時間加熱した。反応混合物を水 (20 ml) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。クロマトグラフィー (シリカゲル、40 g、酢酸エチル / ヘプタン = 10 : 90 ~ 50 : 50) は、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (74 mg、18 %)。MS : $m/z = 414.9 + 415.9 [M+H]^+$ 。

【 0295 】

f) (8 - エンド) - tert - ブチル 8 - ((8 - (3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [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 - カルボキシレート

【 化 249 】

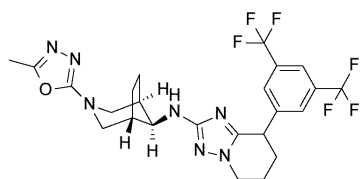


アルゴン下でのマイクロ波バイアル中で、ジオキサン (4 ml) 中、(8 - エンド) - tert - ブチル 8 - アミノ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボキシレート (40.2 mg、177 μ mol)、8 - (3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - ブロモ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (70 mg、169 μ mol)、1 , 2 , 3 , 4 , 5 - ペンタフェニル - 1 ' - (ジ - tert - ブチルホスフィノ) フェロセン (Q - Phos、19.2 mg、27 μ mol)、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 (14 mg、13.5 μ mol) 及びナトリウム tert - ブトキシド (34.1 mg、355 μ mol) を合わせて、黒色の懸濁液を与えた。バイアルにキャップをし、マイクロ波中、145 で 75 分間加熱した。クロマトグラフィー (シリカゲル - NH₂、12 g、酢酸エチル / ヘプタン = 0 : 100 ~ 50 : 50) は、標記化合物を明褐色の固体として生成した (55 mg、58 %)。MS : $m/z = 560.4 [M+H]^+$ 。

【 0296 】

g) 8 - (3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) - 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 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【 化 250 】



rac

25 ml の丸底フラスコ中で、(8 - エンド) - tert - ブチル 8 - ((8 - (3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [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 - カルボキシレート (55 mg、98.3 μ mol) を、ジクロロメタン (5 ml) と合わせて、無色の溶液を与えた。トリフルオロ酢酸 (112 mg、75.7 μ l

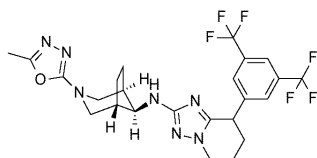
、983 μmol)を加え、攪拌を3時間続けた。粗反応混合物を真空下で濃縮し、エタノール(5 ml)に取った。2 - ブロモ - 5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール(17.6 mg、108 μmol)及びトリエチルアミン(49.7 mg、68.5 μl 、491 μmol)を加え、混合物を密閉マイクロ波バイアル中で、130 で週末にかけて攪拌した。クロマトグラフィー(シリカゲル - NH₂、12 g、酢酸エチル/ヘプタン = 50 : 50 ~ 100 : 0)は、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した(38 mg、71%)。MS : $m/z = 542.2 [M + H]^+$ 。

【0297】

(-) - 8 - (3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル) - 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, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン

10

【化251】



ラセミの8 - (3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル) - 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, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン(実施例33g)の、Reprosil Chiral NR(ヘプタン/エタノール = 60 : 40)でのクロマトグラフィーは、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した(8.0 mg、24%)。MS : $m/z = 540.3 [M + H]^+$ 。(更に対応する(+)-エナンチオマーを単離した、8 mg、24%、MS : $m/z = 540.3 [M + H]^+$)。

20

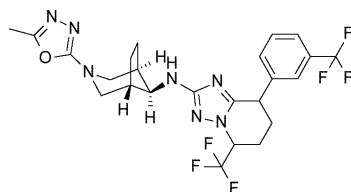
【0298】

実施例34a

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 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン

30

【化252】

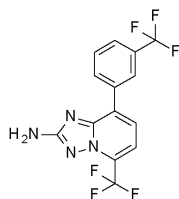


40

【0299】

a) 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン

【化253】



50

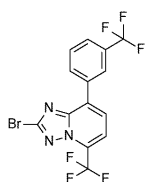
100 mlの丸底フラスコ中で、8 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン (2.00 g、7.12 mmol)、(3 - (トリフルオロメチル)フェニル) ボロン酸 (1.35 g、7.12 mmol) 及び炭酸セシウム (4.64 g、14.2 mmol) を、ジオキサン (40 ml) 及び水 (4 ml) と合わせて、明褐色の溶液を与えた。アルゴン下、1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン - パラジウム (II) ジクロリドジクロロメタン錯体 (521 mg、712 μ mol) を加えた。反応混合物を80 で2時間加熱した。クロマトグラフィー (シリカゲル、40 g、酢酸エチル / ヘプタン = 10 : 90 ~ 50 : 50) は、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (2.4 g、97%)。MS : m/z = 347.0 [M + H]⁺

10

【0300】

b) 2 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン

【化254】



20

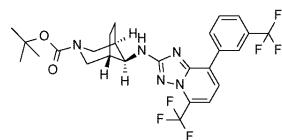
100 mlの丸底フラスコ中で、臭化銅 (II) (2.32 g、10.4 mmol) 及び亜硝酸tert - ブチル (1.07 g、1.24 ml、10.4 mmol) を、アセトニトリル (30 ml) と合わせて、黒色の溶液を与えた。反応混合物を60 に加熱し、次に5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - アミン (2.40 g、6.93 mmol) を加えた。反応混合物を80 で1時間加熱した。クロマトグラフィー (シリカゲル、40 g、酢酸エチル / ヘプタン = 20 : 80 ~ 50 : 50) は、標記化合物を明褐色の油状物として生成した (2.48 g、87%)。MS : m/z = 410.0 及び 412.0 [M + H]⁺。

【0301】

30

c) (8 - エンド) - tert - ブチル 8 - ((5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - [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 - カルボキシラート

【化255】



40

マイクロ波バイアル中で、(8 - エンド) - tert - ブチル 8 - アミノ - 3 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 3 - カルボキシラート (1.35 g、5.97 mmol)、2 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン (2.45 g、5.97 mmol)、キサントホス (553 mg、956 μ mol)、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 (495 mg、478 μ mol) 及びナトリウム tert - ブトキシド (1.21 g、12.5 mmol) を、ジオキサン (47 ml) と合わせて、黒色の懸濁液を与えた。バイアルにキャップをし、マイクロ波中、145 で30分間加熱した。クロマトグラフィー (シリカゲル、40 g、酢酸エチル / ヘプタン = 30 : 70 ~ 70 : 30) は、標記化合物を明褐色の固体として生成した (1.85 g、56%)。MS : m/z

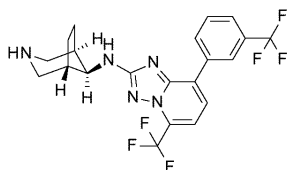
50

= 554.3 [M - H]⁻。

【0302】

e) 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 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化256】



10

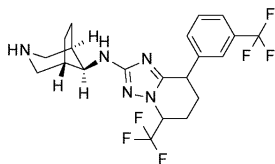
100 mlの丸底フラスコ中で、(8 - エンド) - tert - ブチル 8 - ((5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボキシレート (1.80 g、3.24 mmol) を、ジクロロメタン (30 ml) と合わせて、明褐色の溶液を与えた。トリフルオロ酢酸 (3.69 g、2.5 ml、32.4 mmol) を加え、攪拌を室温で3時間続けた。反応混合物を水 (20 ml) に注ぎ、水酸化ナトリウム水溶液 (4N) で塩基性化して、ジクロロメタンで抽出した。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) は、標記化合物を明黄色の固体として生成した (1.23 g、83%)。MS : m/z = 456.2 [M + H]⁺。

20

【0303】

f) 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 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化257】



30

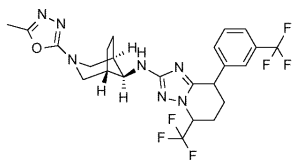
N - ((8 - エンド) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (1.23 g、2.7 mmol)、Pd - C (287 mg、2.7 mmol) 及び塩酸 (1N、2.7 ml、2.7 mmol) の脱気した懸濁液を、水素雰囲気下、60 及び 80 パールで週末にかけて水素化した。触媒をガラス繊維紙で濾別し、有機相を真空下で濃縮した。反応混合物を水酸化ナトリウム水溶液 (4M、25 ml) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、真空下で乾燥させて、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (1.19 g、86%)。MS : m/z = 460.2 [M + H]⁺。

40

【0304】

g) 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 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 2 5 8】



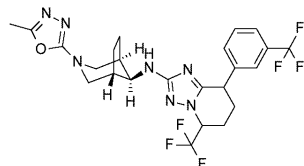
マイクロ波バイアルに、エタノール（7ml）中のN - （（8 - エンド） - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル） - 5 - （トリフルオロメチル） - 8 - （3 - （トリフルオロメチル）フェニル） - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン（120mg、261 μ mol）、トリエチルアミン（132mg、182 μ l、1.31mmol）及び2 - プロモ - 5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール（46.8mg、287 μ mol）を加えた。バイアルにキャップをし、油浴中で、130℃で3時間加熱した。クロマトグラフィー（シリカゲル - NH₂、4g、酢酸エチル / ヘプタン = 50 : 50 ~ 100 : 0）は、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した（130mg、92%）。MS : m / z = 542.3 [M + H]⁺。

【0305】

実施例 3 4 b

（+） - 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 - （3 - （トリフルオロメチル）フェニル） - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 2 5 9】



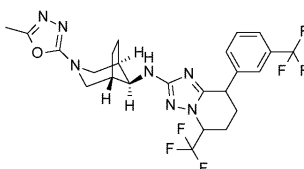
ラセミのN - （（8 - エンド） - 3 - （5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル） - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル） - 5 - （トリフルオロメチル） - 8 - （3 - （トリフルオロメチル）フェニル） - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン（実施例 3 4 a、130mg、240 μ mol）の、Reprosil Chiral NR（ヘプタン / エタノール = 70 : 30）でのクロマトグラフィーは、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した（48mg、37%）。MS : m / z = 542.2 [M + H]⁺。

【0306】

実施例 3 4 c

（-） - 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 - （3 - （トリフルオロメチル）フェニル） - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 2 6 0】



ラセミの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 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (実施例 3 4 a 、 1 3 0 mg 、 2 4 0 μ mol) の、Reprosil Chiral NR (ヘプタン / エタノール = 7 0 : 3 0) でのクロマトグラフィーは、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (3 1 mg 、 2 4 %) 。 MS : $m/z = 542.2 [M+H]^+$ 。

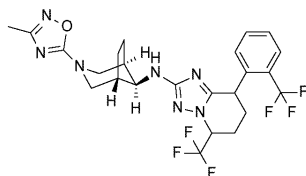
【 0 3 0 7 】

実施例 3 5 a

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 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

10

【 化 2 6 1 】

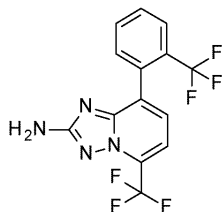


【 0 3 0 8 】

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

20

【 化 2 6 2 】



2 5 ml の丸底フラスコ中で、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 (4 0 0 mg 、 1 . 4 2 mmol) 、 (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ボロン酸 (2 7 0 mg 、 1 . 4 2 mmol) 及び炭酸セシウム (9 2 7 mg 、 2 . 8 5 mmol) を、ジオキサン (1 0 ml) 及び水 (1 ml) と合わせて、明褐色の溶液を与えた。アルゴン下、1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - パラジウム (II) ジクロリドジクロロメタン錯体 (1 0 4 mg 、 1 4 2 μ mol) を加えた。反応混合物を 8 0 で 2 時間加熱した。(2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ボロン酸 (2 7 0 mg 、 1 . 4 2 mmol) を再び加え、攪拌を一晩続けた。(2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ボロン酸 (2 7 0 mg 、 1 . 4 2 mmol) をもう一度加え、攪拌を更に 3 時間続けた。クロマトグラフィー (シリカゲル、4 0 g 、酢酸エチル / ヘプタン = 1 0 : 9 0 ~ 5 0 : 5 0) は、標記化合物を明褐色の油状物として生成した (2 8 6 mg 、 5 5 %) 。 MS : $m/z = 347.2 [M+H]^+$ 。

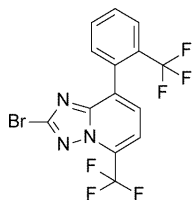
30

【 0 3 0 9 】

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

40

【化 2 6 3】

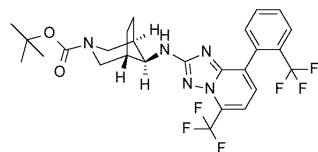


25 ml の丸底フラスコ中で、臭化銅 (II) (277 mg、1.24 mmol) 及び亜硝酸tert-ブチル (128 mg、147 μ l、1.24 mmol) を、アセトニトリル (5 ml) と合わせて、黒色の溶液を与えた。反応混合物を 60 に加熱し、次に 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (286 mg、826 μ mol) を加えた。反応混合物を 80 で 1 時間加熱した。クロマトグラフィー (シリカゲル、40 g、酢酸エチル/ヘプタン = 20 : 80 ~ 50 : 50) は、標記化合物を固体として生成した (399 mg、定量、純度 85%)。MS : m/z = 410.1 及び 412.1 [M + H]⁺。

【0310】

c) (8 - エンド) - tert - ブチル 8 - ((5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル) - [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 - カルボキシラート

【化 2 6 4】

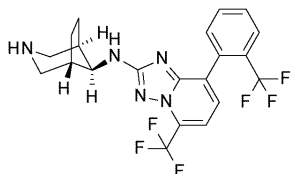


マイクロ波バイアルに、(8 - エンド) - tert - ブチル 8 - アミノ - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - カルボキシラート (220 mg、973 μ mol)、2 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン (399 mg、973 μ mol)、キサントホス (90.1 mg、156 μ mol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) クロロホルム付加物 (80.6 mg、77.8 μ mol) 及びナトリウムtert - ブトキシド (196 mg、2.04 mmol) を、ジオキサン (8 ml) と合わせて、黒色の懸濁液を与えた。バイアルにキャップをし、マイクロ波中、145 で 30 分間加熱した。クロマトグラフィー (シリカゲル、20 g、酢酸エチル/ヘプタン = 30 : 70 ~ 70 : 30) は、標記化合物を褐色の固体として生成した (339 mg、63%)。MS : m/z = 556.5 [M + H]⁺。

【0311】

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

【化 2 6 5】



10

20

30

40

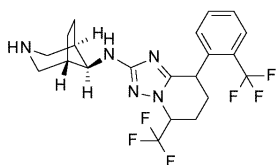
50

25 mlの丸底フラスコ中で、(8-エンド)-tert-ブチル 8-(5-(トリフルオロメチル)-8-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-[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-カルボキシレート(300 mg、540 μ mol)を、ジクロロメタン(10 ml)と合わせて、明黄色の溶液を与えた。トリフルオロ酢酸(1.48 g、1 ml、13 mmol)を加え、攪拌を室温で一晩続けた。反応混合物を水(5 ml)に注ぎ、水酸化ナトリウム水溶液(4 N)で塩基性化して、ジクロロメタンで抽出した。クロマトグラフィー(シリカゲル-NH₂、12 g、酢酸エチル/ヘプタン=50:50~100:0)は、標記化合物を明黄色の固体として生成した(129 mg、53%)。MS:m/z=456.2[M+H]⁺。

10

【0312】

e) 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-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン【化266】



20

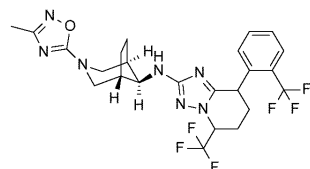
N-(8-エンド)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-(トリフルオロメチル)-8-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン(100 mg、220 μ mol)、Pd-C(23.4 mg、220 μ mol)及び塩酸(1 N、220 μ l、220 μ mol)の脱気した懸濁液を、水素雰囲気下、60 及び80 パールで18時間水素化した。次に、Pd-C(51.4 mg、483 μ mol)を再び加え、水素化を80 及び80 パールで20時間続けた。触媒をガラス繊維紙で濾別し、有機相を真空下で濃縮した。反応混合物を水酸化ナトリウム水溶液(4 M、2 ml)に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、真空下で乾燥させて、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した(93 mg、92%)。MS:m/z=460.2[M+H]⁺。

30

【0313】

f) 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-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

【化267】



40

25 mlの丸底フラスコ中で、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-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン(100 mg、218 μ mol)及び重炭酸ナトリウム(20.1 mg、239 μ mol)を、エタノール(5 ml)と合わせて、オフホワイトの懸濁液を与えた。臭化シアン(25.4 mg、239 μ mol)を加え、混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物を焼結ガラスで濾過し、真空下で乾燥させ、エタノール(5 ml)に取った。(E)

50

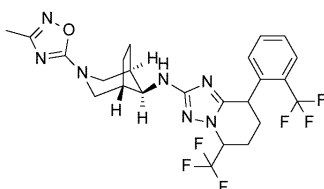
- N' - ヒドロキシアセトイミドアミド (19.3 mg、261 μmol)、次いで塩化亜鉛 (35.6 mg、261 μmol) を加え、攪拌を室温で一晩続けた。塩酸水溶液 (37 %、54.4 μl 、653 μmol) を加え、反応混合物を 60 で 15 時間加熱した。粗反応混合物を真空中で濃縮し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (25 ml) に注いで、ジクロロメタンで抽出した。クロマトグラフィー (シリカゲル - NH₂、12 g、酢酸エチル / ヘプタン = 30 : 70 ~ 100 : 0) は、標記化合物を明褐色の固体として生成した (67 mg、57 %)。MS : m/z = 542.4 [M + H]⁺。

【 0314 】

実施例 35 b

(+) - 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 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【 化 268 】



10

20

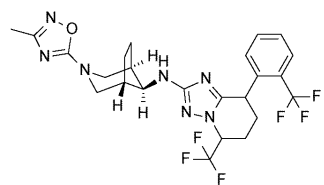
ラセミの N - ((8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (実施例 35 a、62 mg、114 μmol) の、Reposil Chiral NR (ヘプタン / エタノール = 80 : 20) でのクロマトグラフィーは、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (20 mg、32 %)。MS : m/z = 542.3 [M + H]⁺。

【 0315 】

実施例 35 c

(-) - 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 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【 化 269 】



30

40

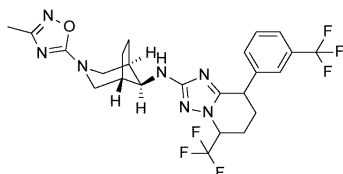
ラセミの N - ((8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (実施例 35 a、62 mg、114 μmol) の、Reposil Chiral NR (ヘプタン / エタノール = 80 : 20) でのクロマトグラフィーは、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (20 mg、32 %)。MS : m/z = 542.2 [M + H]⁺。

【 0316 】

実施例 36 a

50

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 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1
 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン
 【化 2 7 0 】



10

2.5 mLの丸底フラスコに、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 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (200 mg、435 μ mol) 及び重炭酸ナトリウム (40.2 mg、479 μ mol) を、エタノール (10 ml) と合わせて、オフホワイトの懸濁液を与えた。臭化シアン (50.7 mg、479 μ mol) を加え、撹拌を室温で4時間続けた。反応混合物を焼結ガラスで濾過し、真空下で乾燥させて、エタノール (10 ml) に取った。(E) - N' - ヒドロキシアセトイミドアミド (38.7 mg、52.2 μ mol)、次いで塩化亜鉛 (71.2 mg、52.2 μ mol) を加え、撹拌を室温で一晩続けた。塩酸水溶液 (37 %、109 μ l、1.31 mmol) を加え、反応混合物を60℃で5時間加熱した。粗反応混合物を真空下で濃縮し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (2.5 ml) に注いで、ジクロロメタンで抽出した。クロマトグラフィー (シリカゲル - NH₂、12 g、酢酸エチル / ヘプタン = 30 : 70 ~ 100 : 0) は、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (15.3 mg、65 %)。MS : m / z = 542.4 [M + H]⁺。

20

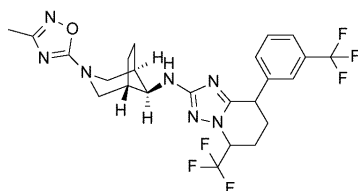
【 0 3 1 7 】

実施例 3 6 b

(+) - 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 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

30

【化 2 7 1 】



ラセミの 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 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (実施例 3 6 a、147 mg、271 μ mol) の、Reprosil Chiral NR (ヘプタン / エタノール = 80 : 20) でのクロマトグラフィーは、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (6.1 mg、4.2 %)。MS : m / z = 542.4 [M + H]⁺。

40

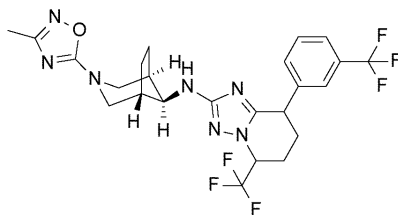
【 0 3 1 8 】

実施例 3 6 c

(-) - 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

50

メチル) - 8 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン
【化 2 7 2】



10

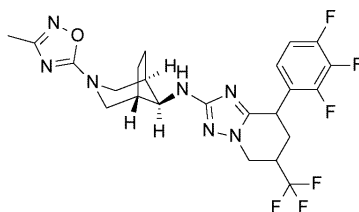
ラセミの N - ((8 - エンド) - 3 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 8 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (実施例 36 a、147 mg、271 μ mol) の、Reposil Chiral NR (ヘプタン/エタノール = 80 : 20) でのクロマトグラフィーは、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (48 mg、33%)。MS : m/z = 542.4 [M + H]⁺。

【0319】

実施例 37

(-) - 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) - 6 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2, 3, 4 - トリフルオロフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン
【化 2 7 3】

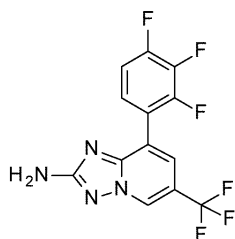
20



30

【0320】

a) 6 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2, 3, 4 - トリフルオロフェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - アミン
【化 2 7 4】



40

250 ml の丸底フラスコ中で、8 - プロモ - 6 - (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 (CAS 1257705-46-6、2.05 g、7.29 mmol)、(2, 3, 4 - トリフルオロフェニル) ボロン酸 (1.28 g、7.29 mmol) 及び炭酸セシウム (4.75 g、14.6 mmol) を、ジオキサン (150 ml) 及び水 (15 ml) と合わせて、明褐色の懸濁液を与えた。1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - パラジウム (II) ジクロリドジクロロメタン錯体 (534 mg、729 μ mol) を加えた。反応混合物を 80 で一晩加熱した。クロマトグラフィー (シリカゲル、40 g、酢酸エチル/ヘプタン = 50 : 50 ~ 100 : 0) は

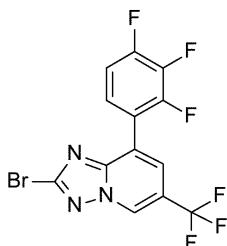
50

、標記化合物を明褐色の固体として生成した (1 . 9 8 g 、 7 4 %) 。 MS : $m/z = 333.0 [M + H]^+$ 。

【 0 3 2 1 】

b) 2 - ブロモ - 6 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン

【 化 2 7 5 】



10

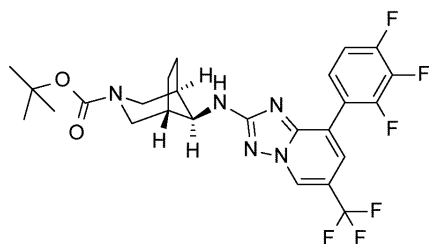
100 ml の丸底フラスコ中で、臭化銅 (II) (1 . 8 g 、 8 . 0 5 mmol) 及び亜硝酸 tert - ブチル (8 3 0 mg 、 9 5 7 μ l 、 8 . 0 5 mmol) を、アセトニトリル (2 0 0 ml) と合わせて、黒色の溶液を与えた。反応混合物を 6 0 に加熱し、6 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (1 . 9 8 g 、 5 . 3 6 mmol) を少量ずつ加えた。反応混合物を 8 0 で 2 時間加熱した。クロマトグラフィー (シリカゲル、4 0 g 、酢酸エチル / ヘプタン = 1 0 : 9 0 ~ 5 0 : 5 0) は、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (1 . 7 1 g 、 8 1 %) 。 MS : $m/z = 395.9$ 及び $397.9 [M + H]^+$ 。

20

【 0 3 2 2 】

c) (エンド) - tert - ブチル - 8 - ((6 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) - [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 - カルボキシレート

【 化 2 7 6 】



30

マイクロ波バイアル中で、(エンド) - tert - ブチル - 8 - アミノ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボキシレート (8 6 8 mg 、 3 . 8 4 mmol) 、 2 - ブロモ - 6 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (1 . 5 2 g 、 3 . 8 4 mmol) 、 キサントホス (3 5 5 mg 、 6 1 4 μ mol) 、 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 (3 1 8 mg 、 3 0 7 μ mol) 及びナトリウム tert - ブトキシド (7 7 4 mg 、 8 . 0 6 mmol) を、ジオキサン (3 0 ml) と合わせて、黒色の懸濁液を与えた。バイアルにキャップをし、マイクロ波中、1 4 5 で 3 0 分間加熱した。クロマトグラフィー (シリカゲル、1 2 g 、酢酸エチル / ヘプタン = 1 0 : 9 0 ~ 1 0 0 : 0) は、標記化合物を明褐色の固体として生成した (7 2 9 mg 、 3 5 %) 。 MS : $m/z = 540.2 [M - H]^-$ 。

40

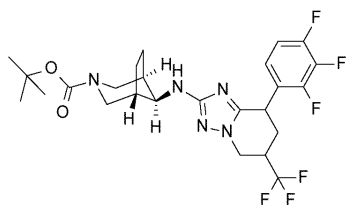
【 0 3 2 3 】

d) (エンド) - tert - ブチル - 8 - ((6 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [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

50

クタン - 3 - カルボキシラート

【化 2 7 7】

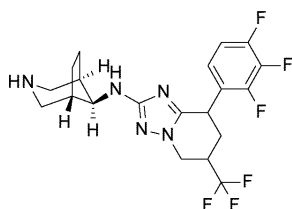


250 mlの丸底フラスコ中で、(エンド) - tert - ブチル - 8 - ((6 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボキシラート (520 mg、960 μ mol)、マグネシウム (187 mg、7.68 mmol) 及びヨウ素 (2.44 mg、9.6 μ mol) を、メタノール (90 ml) 及びテトラヒドロフラン (45 ml) と合わせて、褐色の懸濁液を与えた。反応混合物を60 で一晩加熱した。ヨウ素 (2.44 mg、9.6 μ mol) を再び加え、撹拌を60 で1時間続けた。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 = 10 : 90 ~ 50 : 50) は、標記化合物を明黄色の固体として生成した (338 mg、65 %)。MS : m / z = 546 . 3 [M + H]⁺。

【 0 3 2 4 】

e) N - ((エンド) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 2 7 8】

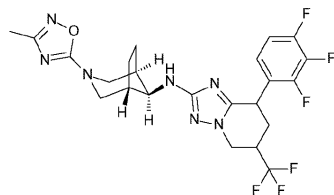


50 mlの丸底フラスコ中で、(エンド) - tert - ブチル - 8 - ((6 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボキシラート (335 mg、614 μ mol) を、ジクロロメタン (23 ml) と合わせて、明黄色の溶液を与えた。トリフルオロ酢酸 (1.40 g、946 μ l、12.3 mmol) を加え、撹拌を室温で3時間続けた。反応混合物を水 (5 ml) に注ぎ、水酸化ナトリウム水溶液 (4N) で塩基性化して、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、真空下で乾燥させて、標記化合物を明褐色の固体として生成した (200 mg、74 %)。MS : m / z = 446 . 2 [M + H]⁺。

【 0 3 2 5 】

f) N - ((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) - 6 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 2 7 9】

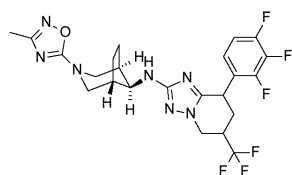


25 mlの丸底フラスコ中で、N - ((エンド) - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (2 0 0 mg、4 4 9 μ mol) 及び重炭酸ナトリウム (4 1 . 5 mg、4 9 4 μ mol) を、エタノール (1 0 ml) と合わせて、オフホワイトの懸濁液を与えた。臭化シアン (5 2 . 3 mg、4 9 4 μ mol) を加え、混合物を室温で4時間撹拌した。反応混合物を焼結ガラスで濾過し、真空下で乾燥させて、エタノール (1 0 ml) に取った。(E) - N ' - ヒドロキシアセトイミドアミド (3 9 . 9 mg、5 3 9 μ mol)、次いで塩化亜鉛 (7 3 . 4 mg、5 3 9 μ mol) を加え、撹拌を室温で一晩続けた。塩酸水溶液 (3 7 %、1 1 2 μ l、1 . 3 5 mmol) を加え、反応混合物を60 で15時間加熱した。粗反応混合物を真空下で濃縮し、重炭酸ナトリウム水溶液 (2 5 ml) に注いで、ジクロロメタンで抽出した。クロマトグラフィー (シリカゲル - NH₂、1 2 g、酢酸エチル / ヘプタン = 3 0 : 7 0 ~ 1 0 0 : 0) は、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (1 1 5 mg、4 9 %)。MS : m / z = 5 2 8 . 2 [M + H]⁺。

【 0 3 2 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) - 6 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン

【化 2 8 0】



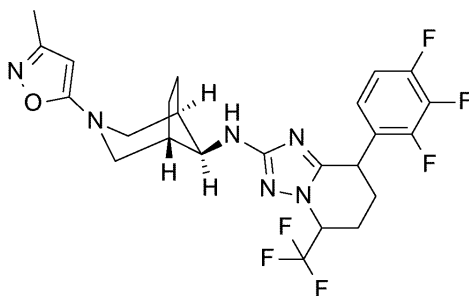
N - ((エンド) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (実施例 3 7 f、1 0 9 mg、2 0 7 μ mol) のジアステレオマー混合物の、Reprosil Chiral NR (ヘプタン / エタノール = 7 0 : 3 0) でのクロマトグラフィーは、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (1 9 mg、1 7 %)。MS : m / z = 5 2 8 . 3 [M + H]⁺。[更に、標記化合物の (+) - エナンチオマー (2 4 mg、2 2 %、MS : m / z = 5 2 8 . 3 [M + H]⁺) ならびに第二のジアステレオ異性体の (-) - エナンチオマー (1 0 mg、9 %、MS : m / z = 5 2 8 . 3 [M + H]⁺) 及び (+) - エナンチオマー (1 2 mg、1 1 %、MS : m / z = 5 2 8 . 3 [M + H]⁺) をオフホワイトの固体として得た]。

【 0 3 2 7 】

実施例 3 8

(-) - N - ((エンド) - 3 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - 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 - (2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] ト

リアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン
【化281】

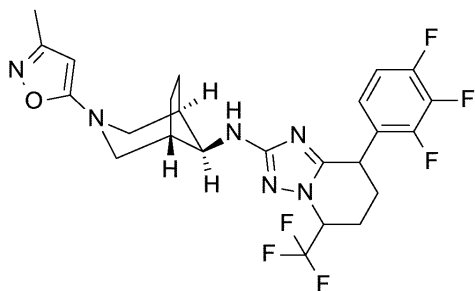


10

【0328】

a) N-((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-(2,3,4-トリフルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

【化282】



20

25mlの三口フラスコ中で、N-((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-(2,3,4-トリフルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン(実施例29g、1.00g、2.25mmol)、ヨウ化銅(I)(42.8mg、225μmol)、リン酸三カリウム(953mg、4.49mmol)及びN,N-ジエチルサリチルアミド(130mg、674μmol)を、ジメチルホルムアミド(20ml)と合わせて、明緑色の溶液を与えた。反応混合物を-20℃に冷却し、5-ヨード-3-メチルイソオキサゾール(563mg、2.69mmol)を加え、混合物を-20℃で4時間攪拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。クロマトグラフィー(シリカゲル-NH₂、40g、酢酸エチル/ヘプタン=10:90~100:0)は、標記化合物(81mg、7%)を明黄色の油状物として生成した。MS:m/z=527.5[M+H]⁺。

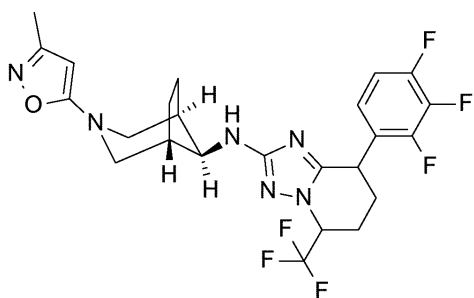
30

【0329】

b) (-)-N-((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-(2,3,4-トリフルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

40

【化 2 8 3】



10

ラセミの N - ((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 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - アミン (実施例 3 8 a) の、Reprosil Chiral NR (エタノール / ヘプタン = 2 0 : 8 0) でのクロマトグラフィーは、標記化合物をオフホワイトの固体として生成した (2 0 mg、2 6 %)。MS : m / z = 5 2 7 . 6 [M + H] ⁺。更に、標記化合物の (+) - エナンチオマー (2 0 mg、2 6 % , MS : m / z = 5 2 7 . 6 [M + H] ⁺) をオフホワイトの固体として得た。

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

(72)発明者 ガレイ, グイド
 ドイツ国、7 9 6 1 8 ラインフェルデン、カッツェンブッケルヴェーク 1 4

(72)発明者 ヤーコップ・ルートネ, ローラント
 ドイツ国、7 9 5 9 4 インツリンゲン、オーベラー・パーゼルブリック 3 7

(72)発明者 リンベルク, アンニャ
 スイス国、4 0 5 8 パーゼル、ヴェットシュタインアレー 1 0 5

(72)発明者 ナイトハルト, ヴェルナー
 スイス国、4 0 5 2 パーゼル、ヒルツボーデンヴェーク 1 5

(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 5 1 パーゼル、アウシュトラッセ 7 2

(72)発明者 バルテルス, ビョルン
 ドイツ国、7 9 6 5 0 ショップハイム、レーバッカー 5 7

(72)発明者 ラトニ, アサヌ
 フランス国、6 8 4 4 0 ハプスハイム、ルイ・パストゥール 4

審査官 神谷 昌克

(56)参考文献 特表2014-506903(JP, A)
 特表2013-519701(JP, A)
 特表2013-518082(JP, A)
 国際公開第2010/138901(WO, A1)
 MedChemComm, 2013年, Vol.4, No.2, pp.422-431

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 C 0 7 D
 A 6 1 K
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)