

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号
特許第6337082号
(P6337082)

(45) 発行日 平成30年6月6日 (2018. 6. 6)

(24) 登録日 平成30年5月11日 (2018. 5. 11)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 D 487/08 (2006. 01)	C O 7 D 487/08 C S P
C O 7 D 519/00 (2006. 01)	C O 7 D 519/00 3 1 1
A 6 1 K 31/506 (2006. 01)	C O 7 D 519/00 3 O 1
A 6 1 K 31/444 (2006. 01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/4439 (2006. 01)	A 6 1 K 31/444

請求項の数 30 (全 579 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-501497 (P2016-501497)	(73) 特許権者 397060175
(86) (22) 出願日 平成26年3月12日 (2014. 3. 12)	ヤンセン ファーマシューティカ エヌ.
(65) 公表番号 特表2016-512536 (P2016-512536A)	ベー.
(43) 公表日 平成28年4月28日 (2016. 4. 28)	ベルギー国 ベー. - 2 3 4 0 ベルセ
(86) 国際出願番号 PCT/US2014/024322	トルンハウッサーヴェヒ 3 0
(87) 国際公開番号 W02014/159591	(74) 代理人 100092783
(87) 国際公開日 平成26年10月2日 (2014. 10. 2)	弁理士 小林 浩
審査請求日 平成29年3月8日 (2017. 3. 8)	(74) 代理人 100093676
(31) 優先権主張番号 61/780, 428	弁理士 小林 純子
(32) 優先日 平成25年3月13日 (2013. 3. 13)	(74) 代理人 100120134
(33) 優先権主張国 米国 (US)	弁理士 大森 規雄
	(74) 代理人 100194423
	弁理士 植竹 友紀子
	(74) 代理人 100104282
	弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

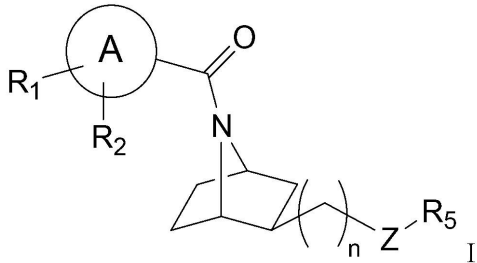
(54) 【発明の名称】 置換した7-アザビシクル及びオレキシン受容体調節因子としてのそれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物：

【化 1】



10

又はそれらのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、若しくは同位体変種；
又は医薬的に許容され得るその塩若しくは溶媒和物；
〔式中、

環 A は、フェニル、ナフタレニル、ピリジル、キノリニル、イソキノリニル、イミダゾ
ピリジル、フラニル、チアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、イミダゾチアゾリル
、ベンゾイミダゾリル、又はインダゾリルであり、

R₁ は、H、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキレン、OH、ハロゲン、フェニ
ル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジ

20

ニル、ピリダジニル、ピペラジニル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、ピロリジニル、チオフェニル、モルホリニル、又はジアルキルアミノであり、フェニル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペラジニル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、ピロリジニル、チオフェニル又はモルホリニルは、場合により、ハロゲン及びアルキルからなる群から選択される最大で2個の置換基で置換され、

R_2 は、H、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキレン、又はハロゲンであり、

Z は、NH、N - アルキル、又はOであり、

R_5 は、場合により、独立して、アルキル、シアノ、アルキルカルボキシレート、アルコキシ、及びハロゲンからなる群から選択される1つ又は2つの置換基により置換されたピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、イミダゾピラジニル、又はトリアゾロピラジニルであり、

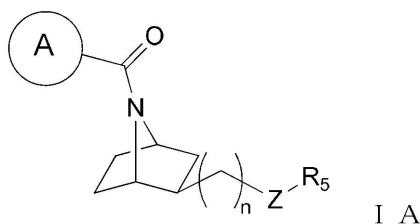
n は、0 又は 1 であり、

アルキルは、1 個又は 2 個以上のハロゲン原子で置換されていてもよい。

【請求項 2】

式 I A の化合物：

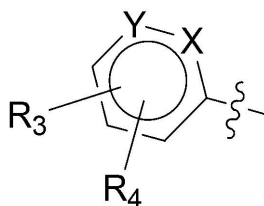
【化 2】



又はそれらのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、若しくは同位体変種；
又は医薬的に許容され得るその塩若しくは溶媒和物；

[式中、環 A は、

【化 3】



であり、

X は CR_6 、N、又は NR_6 であり、

Y は CR_7 、N、又は NR_7 であり、

R_6 は、H、アルキル、アルコキシ、OH、ハロゲン、トリアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、又はチオフェニルであり、トリアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、又はチオフェニルは、場合により、ハロゲン及びアルキルからなる群から選択される最大で2つの置換基により置換され、

R_7 は、H、アルキル、アルコキシ、又はハロゲンであり、

R_3 は、H、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキレン、OH、ハロゲン、フェニル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペラジニル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、ピロリジニル、チオフェニル、モルホリニル、又はジアルキルアミノであり、フェニル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペラジニル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、ピロリジニル、チオフェニル又はモルホ

リニルは、場合により、ハロゲン及びアルキルからなる群から選択される最大で2つの置換基で置換され、

R_4 は、H、アルキル、アルコキシ、又はハロゲンであり、
あるいは、

R_6 及び R_7 は、それらが結合している原子とともに、場合によりアルキルにより置換された5又は6員のヘテロアリール環を形成し、

R_3 及び R_4 は、それらが結合している原子とともに、6員のアリール又は6員のヘテロアリール環を形成し、

R_7 及び R_4 は、それらが結合している原子とともに、6員のアリール又は6員のヘテロアリール環を形成し、

Zは、NH、N-アルキル、又はOであり、

R_5 は、場合により、独立して、アルキル、シアノ、アルキルカルボキシレート、アルコキシ、及びハロゲンからなる群から選択された1つ又は2つの置換基により置換されたピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、イミダゾピラジニル、又はトリアゾロピラジニルであり、

nは0又は1であり、

アルキルは、1個又は2個以上のハロゲン原子で置換されていてもよい。]

【請求項3】

環Aが、フェニル又はナフタレニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R_1 が、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ジアルキルアミノ、ピラゾリル、オキサジアゾリル、又はチオフェニルである、請求項1または3に記載の化合物。

【請求項5】

R_2 が、H又はハロゲンである、請求項1、3、又は4に記載の化合物。

【請求項6】

Zが、NH、N-アルキル、又は、N-CH₃である、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

R_5 が、場合により、独立して、アルキル、アルコキシ、又はハロゲンからなる群から選択される1つ又は2つの置換基により置換されたピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、又はピリダジニルである、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

アルキルが、トリハロアルキルである、請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

R_5 が、

(i)トリフルオロメチルで置換されたピリジルである；

(ii)トリフルオロメチルで置換されたピリミジニルである；

(iii)トリフルオロメチルで置換されたピラジニルである；又は

(iv)トリフルオロメチルで置換されたピリダジニルである、請求項8に記載の化合物

。

【請求項10】

nが、1である、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項11】

XがC R_6 であり、かつYがC R_7 である、請求項2に記載の化合物。

【請求項12】

R_6 が、H、アルキル、アルコキシ、OH、又はハロゲンである、請求項2又は11に記載の化合物。

【請求項13】

10

20

30

40

50

R₇が、Hである、請求項2、11、又は12に記載の化合物。

【請求項14】

R₇が、アルキル、アルコキシ、又はハロゲンである、請求項2、11、又は12に記載の化合物。

【請求項15】

R₃が、H、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキレン、OH、ハロゲン、又はフェニル、ピリジニル、ピラジニル、又はピリダジニルである、請求項2、11～14のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項16】

R₄が、Hである、請求項2、11～15のいずれか一項に記載の化合物。

10

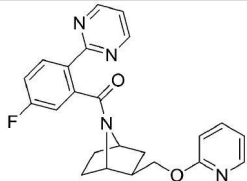
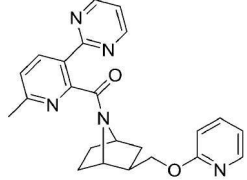
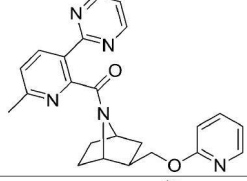
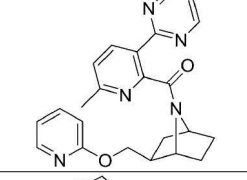
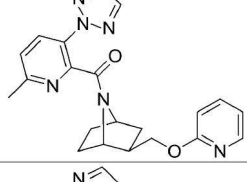
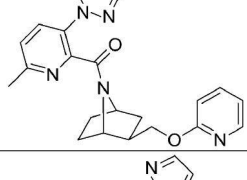
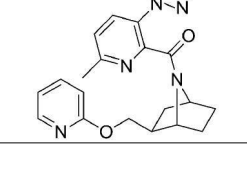
【請求項17】

R₄が、アルキル、アルコキシ、又はハロゲンである、請求項2、11～15のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項18】

以下の群から選択される化合物

【表1-1】

	(5-フルオロ-2-(ピリジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-(ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(±)-(6-メチル-3-(ピリジン-2-イル)ピリジン-2-イル)(2-(ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(6-メチル-3-(ピリジン-2-イル)ピリジン-2-イル)((1S*, 2R*, 4R*)-2-(ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(6-メチル-3-(ピリジン-2-イル)ピリジン-2-イル)((1R*, 2S*, 4S*)-2-(ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(±)-(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)(2-(ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)((1S, 2R, 4R)-2-(ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)((1R, 2S, 4S)-2-(ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

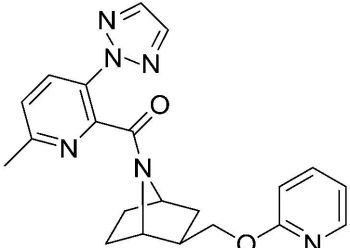
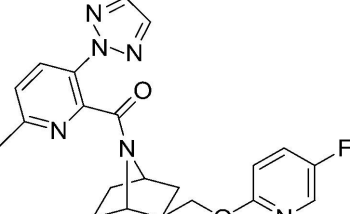
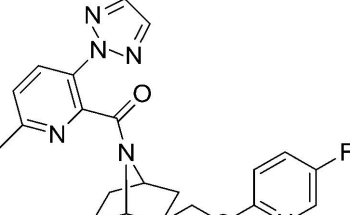
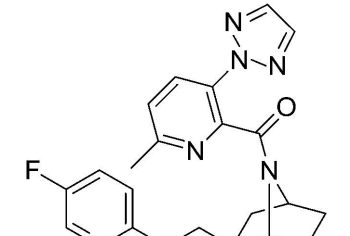
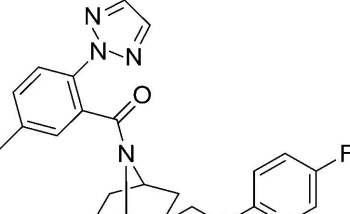
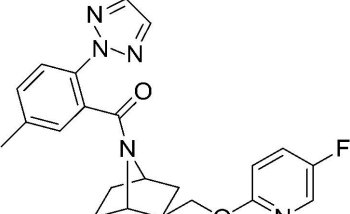
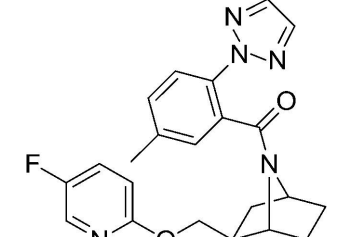
20

30

40

50

【表 1 - 2】

	(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル) ((1S, 2R, 4R)-2-((ピリジン- 2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(±)-(2-((5-フルオロピリジン- 2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル- 3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール- 2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン
	((1S, 2R, 4R)-2-((5- フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)- 7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7- イル)(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン- 2-イル)メタノン
	((1R, 2S, 4S)-2-((5- フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)- 7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7- イル)(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン- 2-イル)メタノン
	(±)-(2-((5-フルオロピリジン-2- イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(5-メチル- 2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール- 2-イル)フェニル)メタノン
	((1S, 2R, 4R)-2- ((5-フルオロピリジン-2-イル) オキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル) (5-メチル-2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン
	((1R, 2S, 4S)-2- ((5-フルオロピリジン-2-イル) オキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(5-メチル- 2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール- 2-イル)フェニル)メタノン

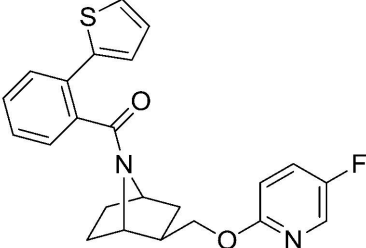
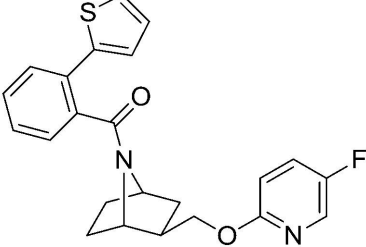
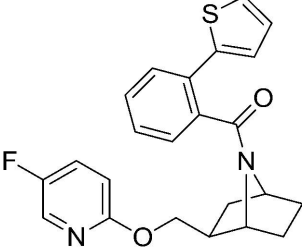
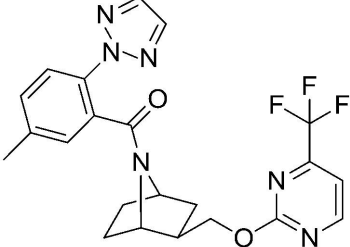
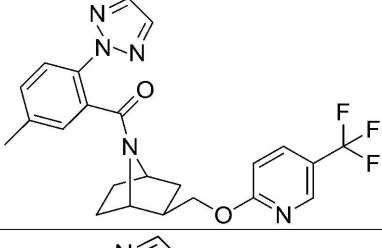
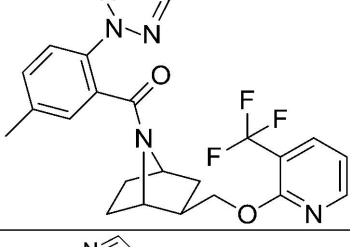
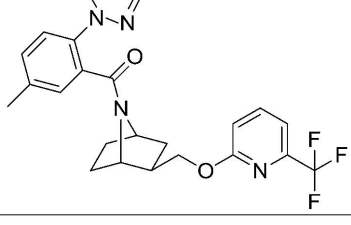
10

20

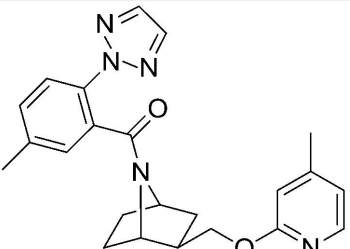
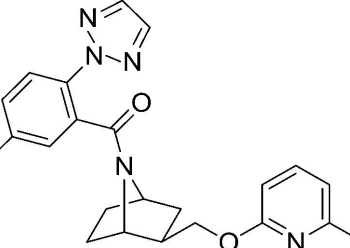
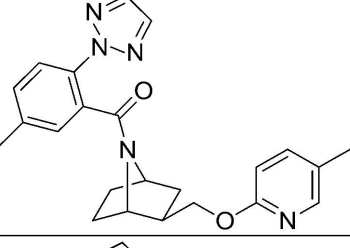
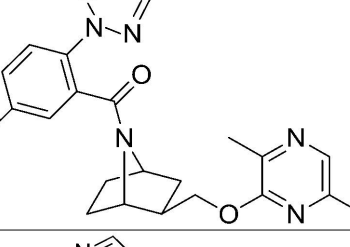
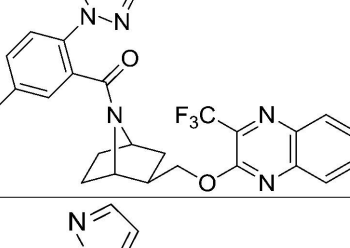
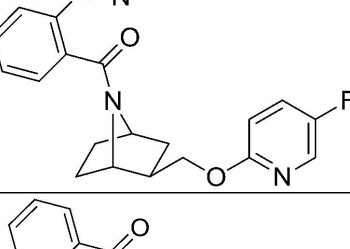
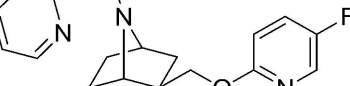
30

40

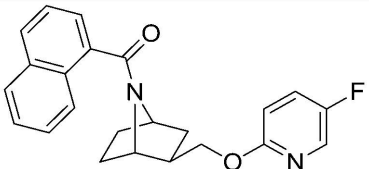
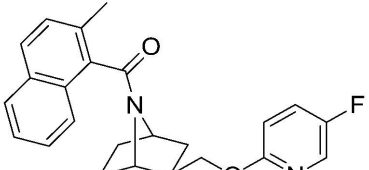
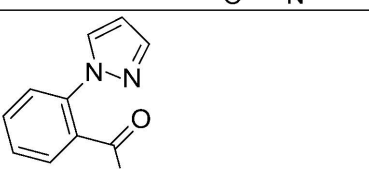
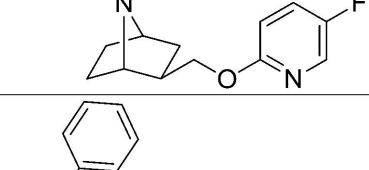
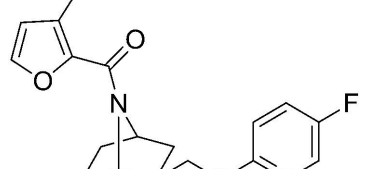
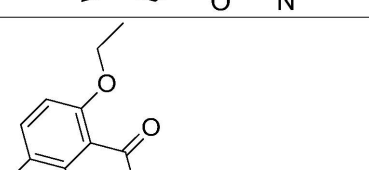
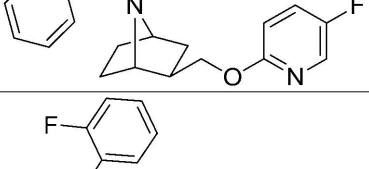
【表 1 - 3】

	<p>(±) - (2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 7 - イル) (2 - (チオフェン - 2 - イル) フェニル) メタノン</p>	
	<p>((1S*, 2R*, 4R*) - 2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 7 - イル) (2 - (チオフェン - 2 - イル) フェニル) メタノン</p>	10
	<p>((1R*, 2S*, 4S*) - 2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 7 - イル) (2 - (チオフェン - 2 - イル) フェニル) メタノン</p>	20
	<p>(±) - (5 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) (2 - ((4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン</p>	
	<p>(±) - (5 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) (2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン</p>	30
	<p>(±) - (5 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) (2 - ((3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン</p>	40
	<p>(±) - (5 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) (2 - ((6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン</p>	

【表 1 - 4】

	<p>(±) - (5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル) (2-(((4-メチルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	
	<p>(±) - (5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル) (2-(((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	10
	<p>(±) - (5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル) (2-(((5-メチルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	20
	<p>(±) - (2-(((3, 6-ジメチルピラジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン</p>	
	<p>(±) - (5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル) (2-(((3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	30
	<p>(±) - (2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル) (2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	40
	<p>(±) - 2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(キノリン-8-イル)メタノン</p>	

【表 1 - 5】

	(±)-2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(ナフタレン-1-イル)メタノン
	(±)-2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(2-メチルナフタレン-1-イル)メタノン
	(±)-2-((1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(±)-2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(3-フェニルフラン-2-イル)メタノン
	(±)-(2-エトキシナフタレン-1-イル)(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(±)-(5-(2-フルオロフェニル)-2-メチルチアゾール-4-イル)(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(±)-(5-フルオロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

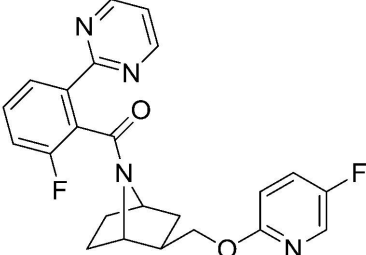
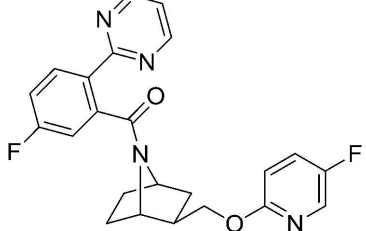
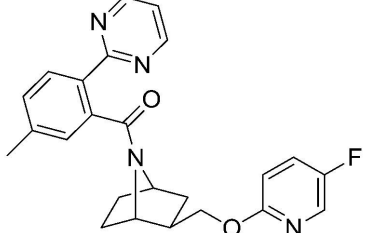
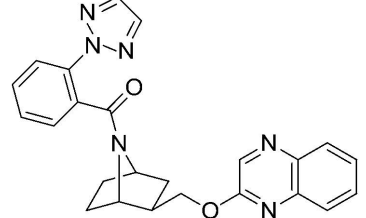
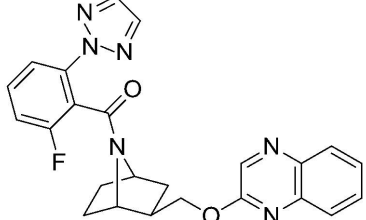
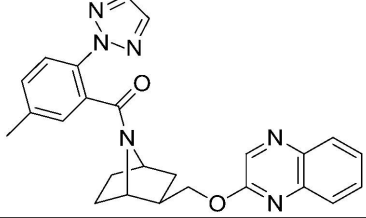
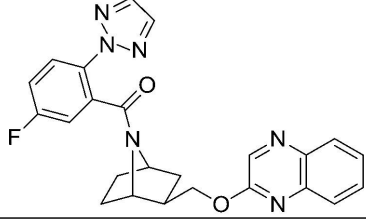
10

20

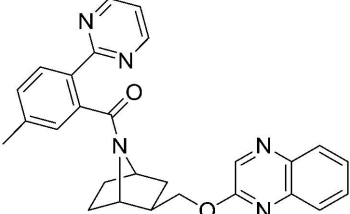
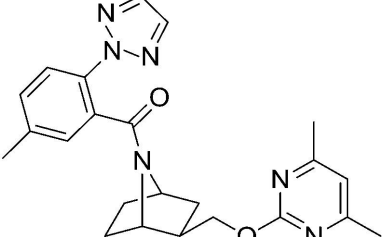
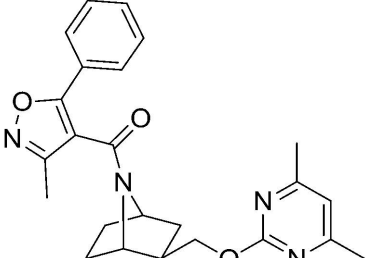
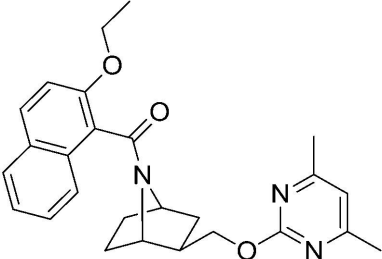
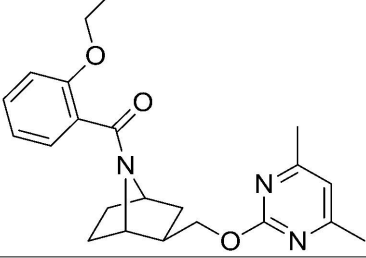
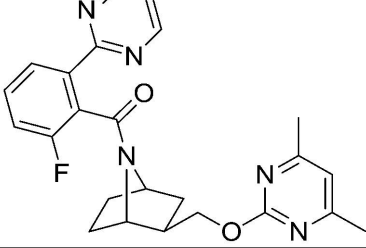
30

40

【表 1 - 6】

	<p>(±)-(2-フルオロ-6-(ピリミジン-2-イル)フェニル)(2-((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	
	<p>(±)-(5-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)(2-((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	10
	<p>(±)-(2-((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(5-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)メタノン</p>	20
	<p>(±)-(2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-((キノキサリン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	
	<p>(±)-(2-フルオロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-((キノキサリン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	30
	<p>(±)-(5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-((キノキサリン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	
	<p>(±)-(5-フルオロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-((キノキサリン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	40

【表 1 - 7】

	<p>(±)-(5-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)(2-((キノキサリン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(±)-(2-((4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン</p>
	<p>(±)-2-((4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(3-メチル-5-フェニルイソオキサゾール-4-イル)メタノン</p>
	<p>(±)-(2-((4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(2-エトキシナフタレン-1-イル)メタノン</p>
	<p>(±)-(2-((4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(2-エトキシフェニル)メタノン</p>
	<p>(±)-(2-((4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(2-フルオロ-6-(ピリミジン-2-イル)フェニル)メタノン</p>

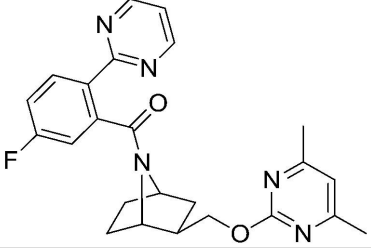
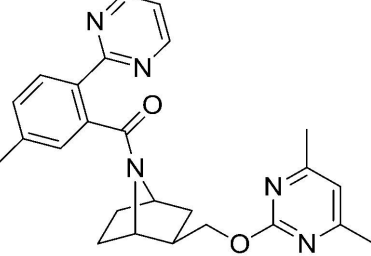
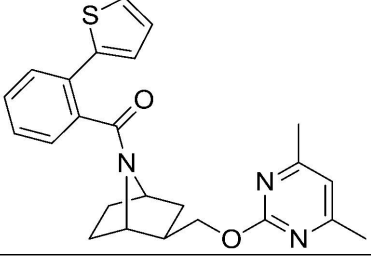
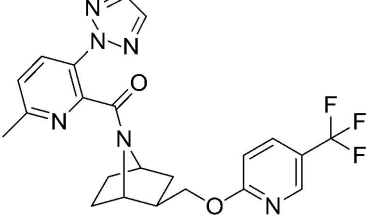
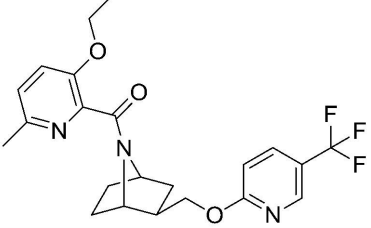
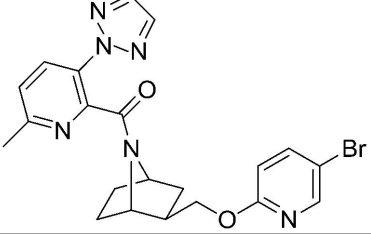
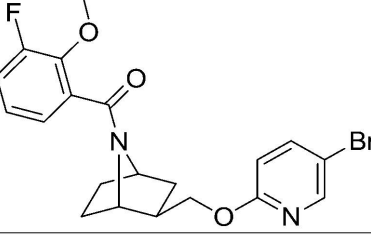
10

20

30

40

【表 1 - 8】

	(±)-(2-(((4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(5-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)メタノン
	(±)-(2-(((4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(5-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)メタノン
	(±)-(2-(((4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(2-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン
	(±)-(6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)(2-(((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(±)-(3-エトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)(2-(((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(±)-(2-(((5-ブロモピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン
	(±)-(2-(((5-ブロモピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(3-フルオロ-2-メトキシフェニル)メタノン

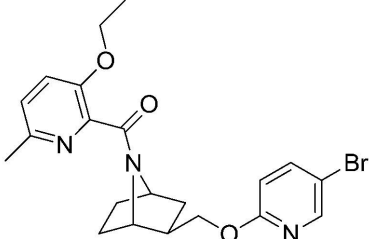
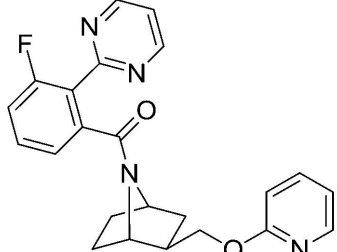
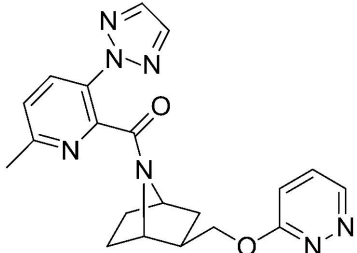
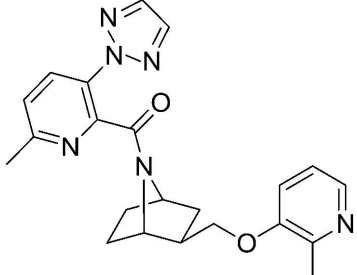
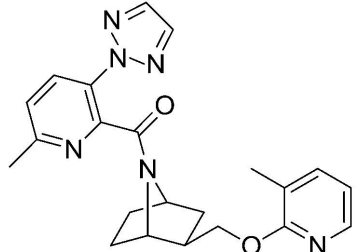
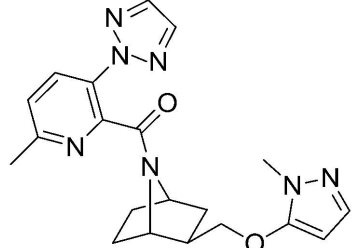
10

20

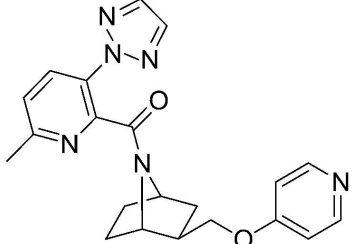
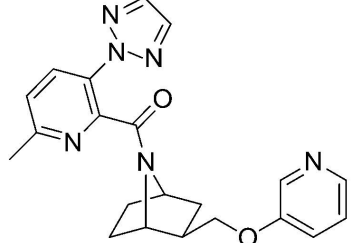
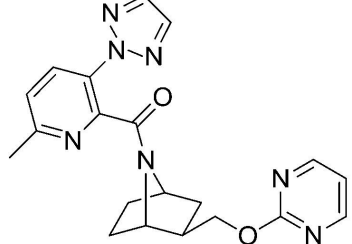
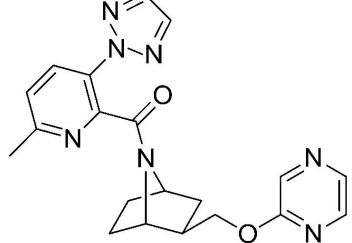
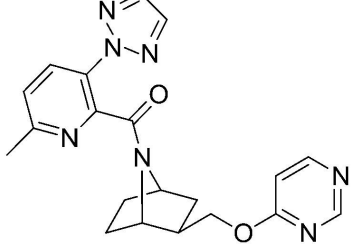
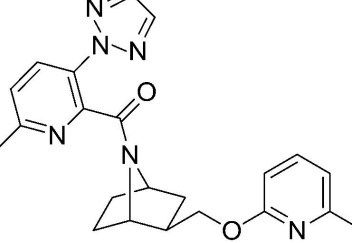
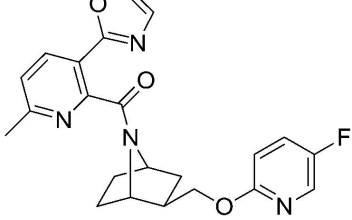
30

40

【表 1 - 9】

	(±)-(2-(((5-ブロモピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(3-エトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)メタノン
	(±)-(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)(2-(((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(±)-(6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)(2-(((ピリダジン-3-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(±)-(6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)(2-(((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(±)-(6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)(2-(((3-メチルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(±)-(2-(((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン

【表 1 - 10】

	<p>(±)-(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル) (2-((ピリジン-4-イルオキシ)メチル)- 7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン- 7-イル)メタノン</p>
	<p>(±)-(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル) (2-((ピリジン-3-イルオキシ)メチル)- 7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン- 7-イル)メタノン</p>
	<p>(±)-(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル) (2-((ピリミジン-2-イルオキシ)メチル)- 7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン- 7-イル)メタノン</p>
	<p>(±)-(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル) (2-((ピラジン-2-イルオキシ)メチル)- 7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン- 7-イル)メタノン</p>
	<p>(±)-(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル) (2-((ピリミジン-4-イルオキシ)メチル)- 7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン- 7-イル)メタノン</p>
	<p>(±)-(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン- 2-イル)(2-(((6-メチルピリジン- 2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(±)-(2-(((5-フルオロピリジン- 2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル- 3-(オキサゾール-2-イル)ピリジン- 2-イル)メタノン</p>

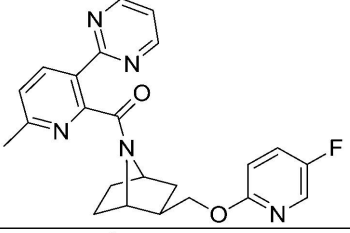
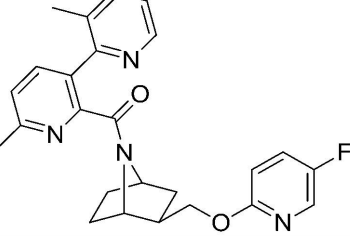
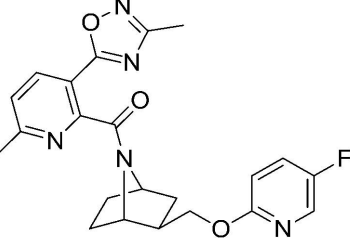
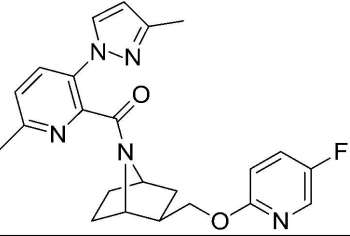
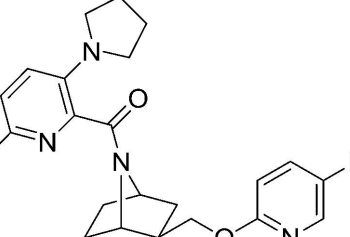
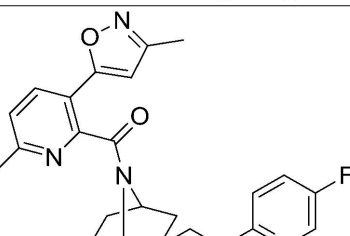
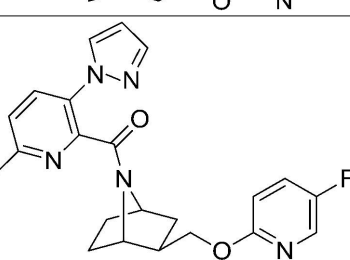
10

20

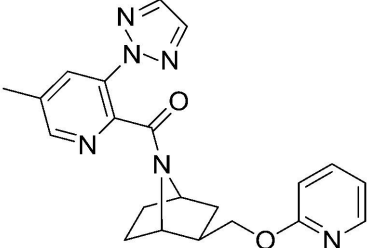
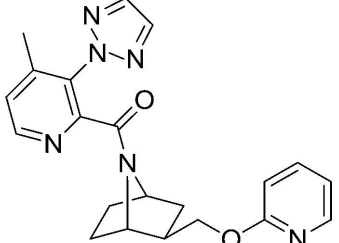
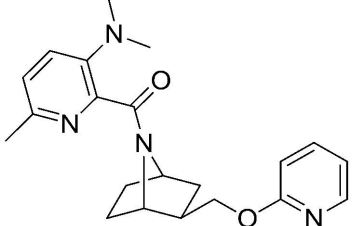
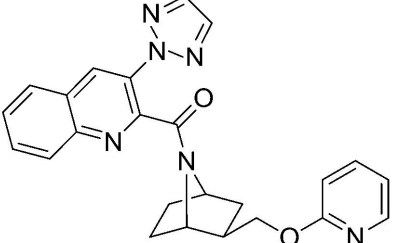
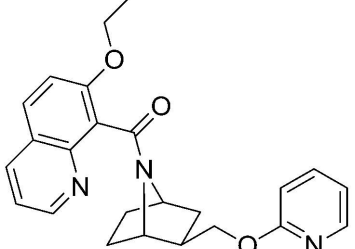
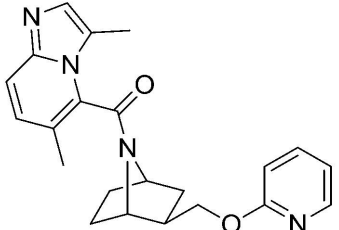
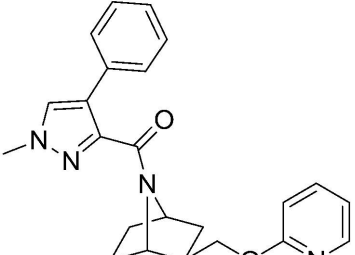
30

40

【表 1 - 11】

	<p>(±) - (2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 7 - イル) (6 - メチル - 3 - (ピリミジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタノン</p>	
	<p>(±) - (3, 6' - ジメチル - [2, 3' - ビピリジン] - 2' - イル) (2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン</p>	10
	<p>(±) - (2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 7 - イル) (6 - メチル - 3 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタノン</p>	20
	<p>(±) - (2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 7 - イル) (6 - メチル - 3 - (3 - メチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタノン</p>	
	<p>(±) - (2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 7 - イル) (6 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタノン</p>	30
	<p>(±) - (2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 7 - イル) (6 - メチル - 3 - (3 - メチル イソオキサゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタノン</p>	40
	<p>(±) - (2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 7 - イル) (6 - メチル - 3 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタノン</p>	

【表 1 - 12】

	<p>(±)-(5-メチル-3-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル) (2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)- 7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン- 7-イル)メタノン</p>
	<p>(±)-(4-メチル-3-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル) (2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)- 7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン- 7-イル)メタノン</p>
	<p>(±)-(3-(ジメチルアミノ)-6- メチルピリジン-2-イル)(2-((ピリジン- 2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(±)-(3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール- 2-イル)キノリン-2-イル)(2- (ピリジン-2-イルオキシ)メチル)- 7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン- 7-イル)メタノン</p>
	<p>(±)-(7-エトキシキノリン-8-イル) (2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)- 7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン- 7-イル)メタノン</p>
	<p>(±)-(3, 6-ジメチルイミダゾ[1, 2-a] ピリジン-5-イル)(2-((ピリジン-2- イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(±)-(1-メチル-4-フェニル-1H- ピラゾール-3-イル)((1S, 2R, 4R)- 2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)- 7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン- 7-イル)メタノン</p>

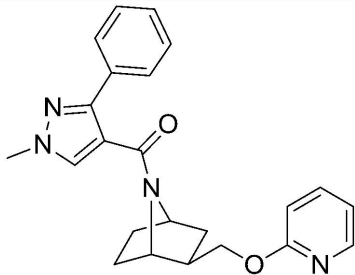
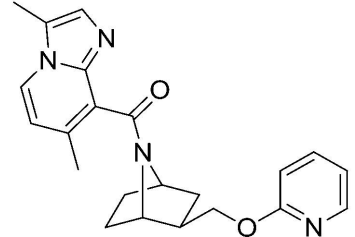
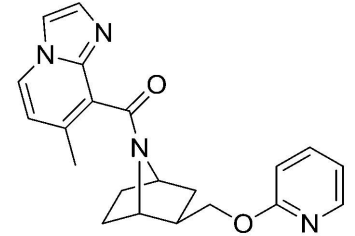
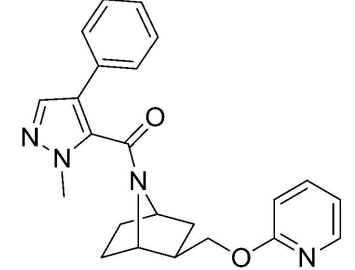
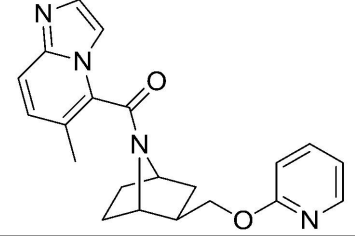
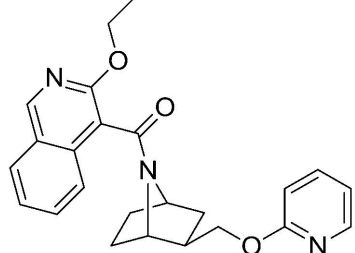
10

20

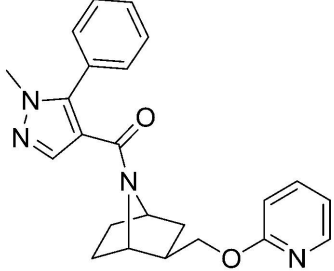
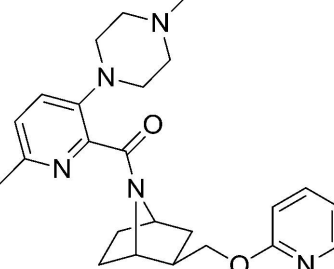
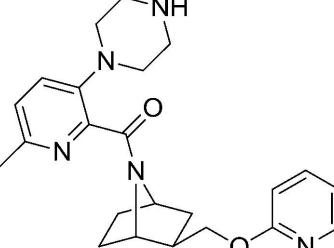
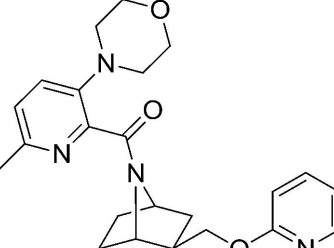
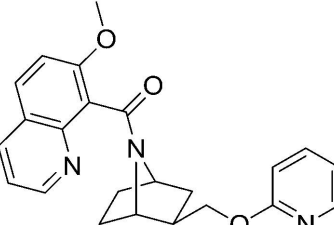
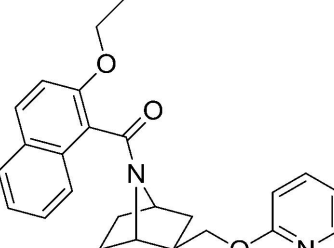
30

40

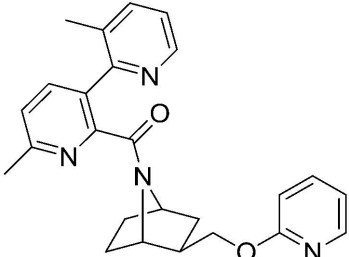
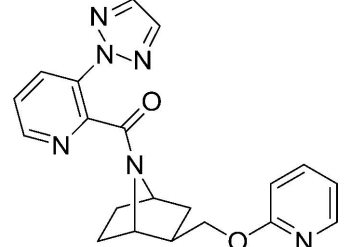
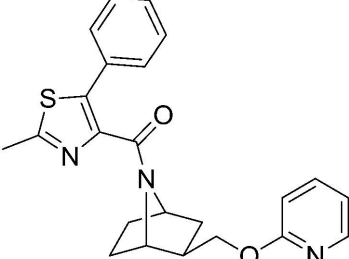
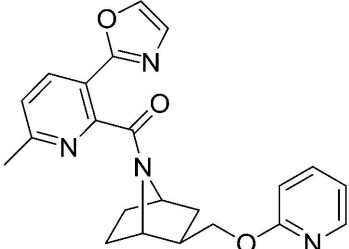
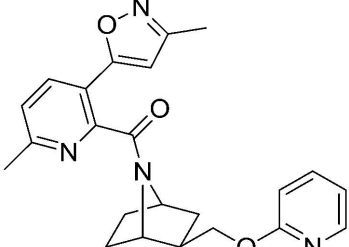
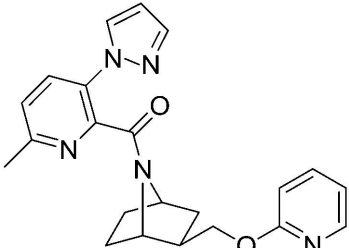
【表 1 - 13】

	(±)-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(±)-((3,7-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(±)-(7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(±)-(1-メチル-4-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(±)-((6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(±)-(3-エトキシイソキノリン-4-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【表 1 - 1 4】

	<p>(±)-(1-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)(-2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	
	<p>(±)-(6-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	10
	<p>(±)-(6-メチル-3-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	20
	<p>(±)-(6-メチル-3-モルホリノピリジン-2-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	30
	<p>(±)-(7-メトキシキノリン-8-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	
	<p>(±)-(2-エトキシナフタレン-1-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	40

【表 1 - 15】

	<p>(±)-(3,6'-ジメチル-[2,3'- ビピリジン]-2'-イル)(2-((ピリジン- 2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(±)-(3-(2H-1,2,3-オリアゾール- 2-イル)ピリジン-2-イル)(2- ((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)- 7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン- 7-イル)メタノン</p>
	<p>(±)-(2-メチル-5-フェニルチアゾール- 4-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ) メチル)-7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(±)-(6-メチル-3-(オキサゾール- 2-イル)ピリジン-2-イル)(2- ((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)- 7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン- 7-イル)メタノン</p>
	<p>(±)-(6-メチル-3-(3- メチルイソオキサゾール-5-イル) ピリジン-2-イル)(2-((ピリジン- 2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(±)-(6-メチル-3-(1H-ピラゾール- 1-イル)ピリジン-2-イル)(2- ((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)- 7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン- 7-イル)メタノン</p>

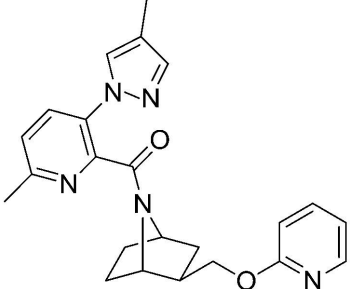
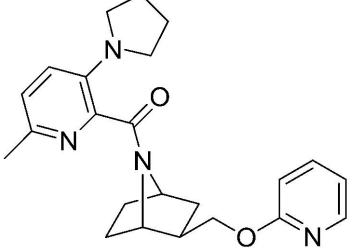
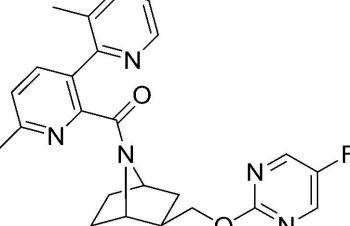
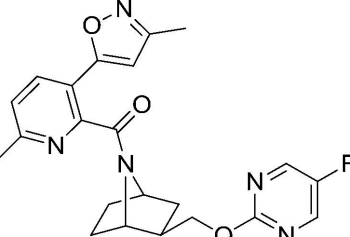
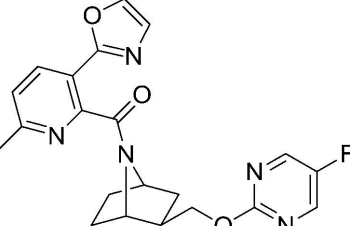
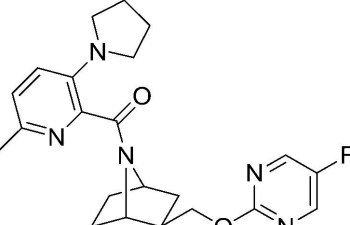
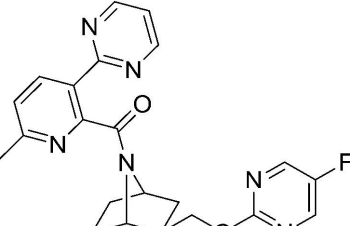
10

20

30

40

【表 1 - 16】

	<p>(±) - (6-メチル-3-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-2-イル) (2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)- 7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン- 7-イル)メタノン</p>
	<p>(±) - (6-メチル-3-(ピロリジン- 1-イル)ピリジン-2-イル) (2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)- 7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン- 7-イル)メタノン</p>
	<p>(±) - (3, 6'-ジメチル- [2, 3'-ビピリジン]-2'-イル) (2-(((5-フルオロピリミジン-2-イル) オキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(±) - (2-(((5-フルオロピリミジン- 2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル- 3-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル) ピリジン-2-イル)メタノン</p>
	<p>(±) - (2-(((5-フルオロピリミジン- 2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル- 3-(オキサゾール-2-イル)ピリジン- 2-イル)メタノン</p>
	<p>(±) - (2-(((5-フルオロピリミジン- 2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル- 3-(ピロリジン-1-イル)ピリジン- 2-イル)メタノン</p>
	<p>(±) - (2-(((5-フルオロピリミジン- 2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル- 3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン- 2-イル)メタノン</p>

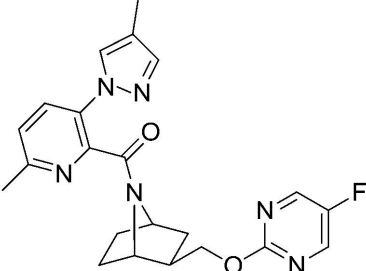
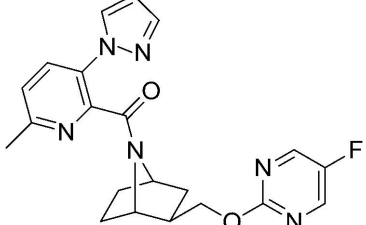
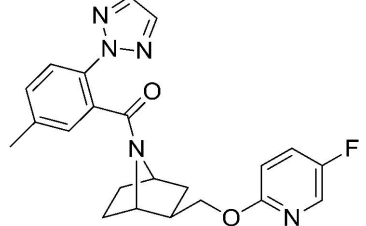
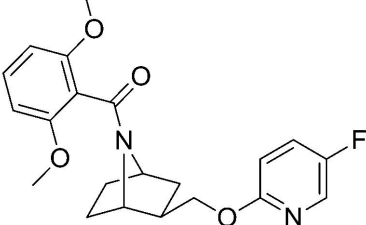
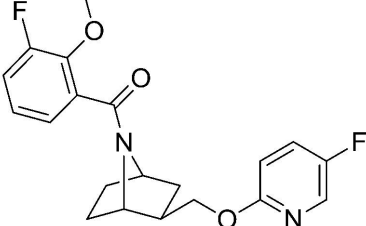
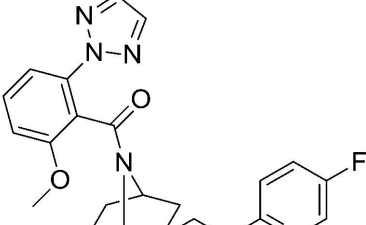
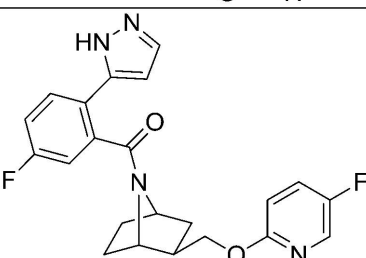
10

20

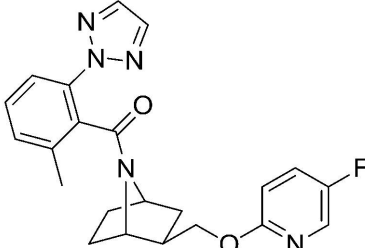
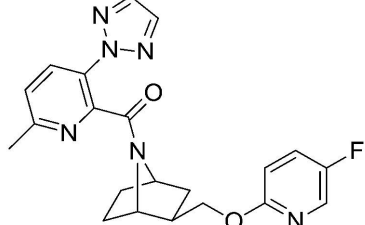
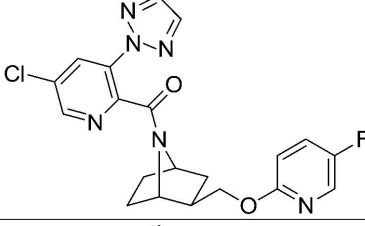
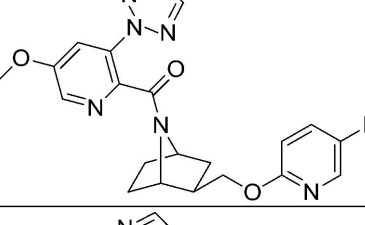
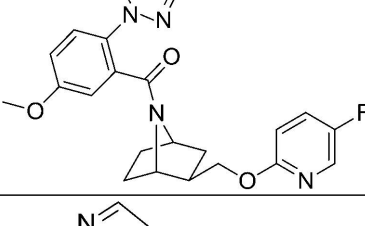
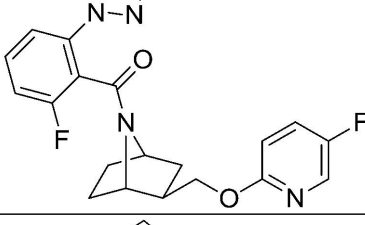
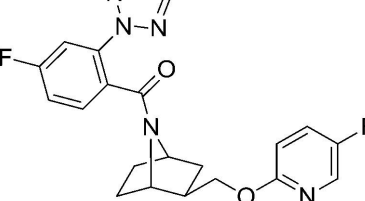
30

40

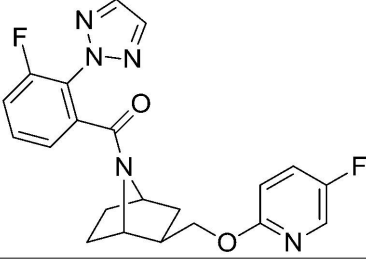
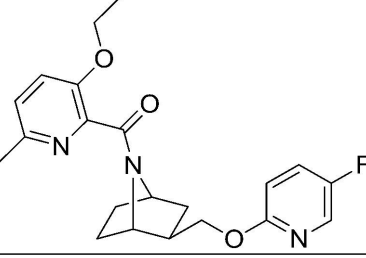
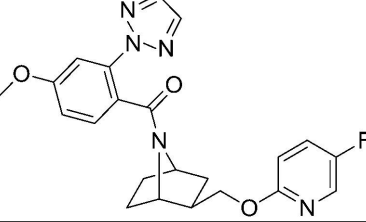
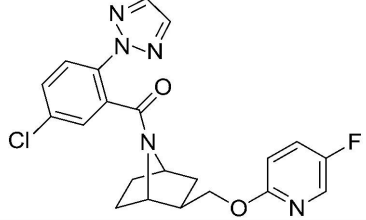
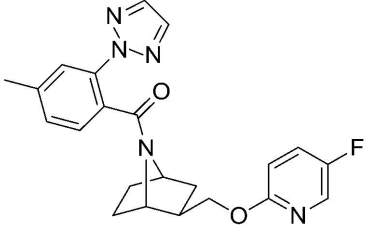
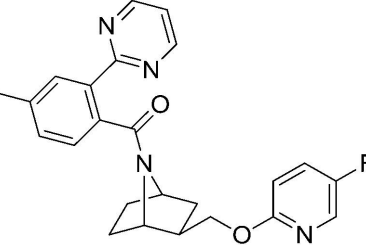
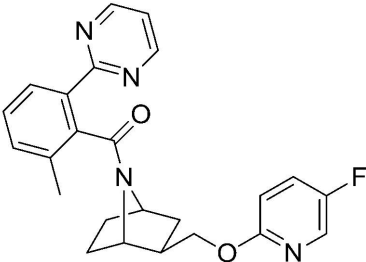
【表 1 - 17】

	<p>(±)-(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)メタノン</p>	
	<p>(±)-(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)メタノン</p>	10
	<p>(±)-(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン</p>	20
	<p>(±)-(2, 6-ジメトキシフェニル)(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	
	<p>(±)-((3-フルオロ-2-メトキシフェニル)(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	30
	<p>(±)-(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(2-メトキシ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン</p>	40
	<p>(±)-(5-フルオロ-2-(1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	

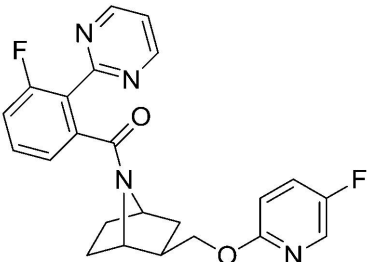
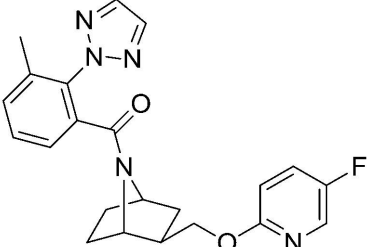
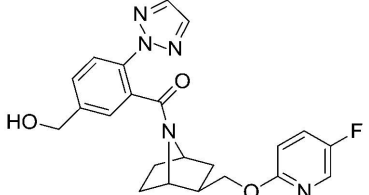
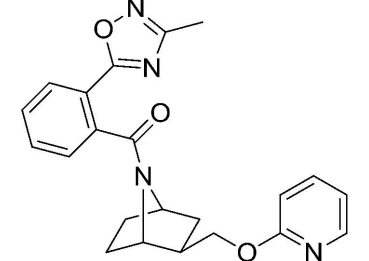
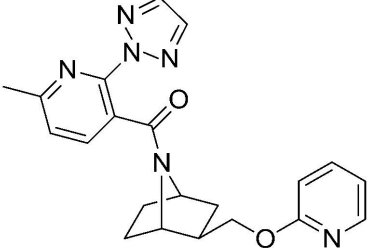
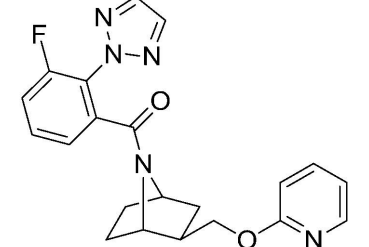
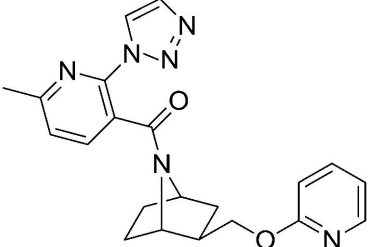
【表 1 - 18】

	(±)-(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(2-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン
	(±)-(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン
	(±)-(5-クロロ-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(±)-(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(5-メトキシ-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン
	(±)-(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(5-メトキシ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン
	(±)-(2-フルオロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(±)-(4-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

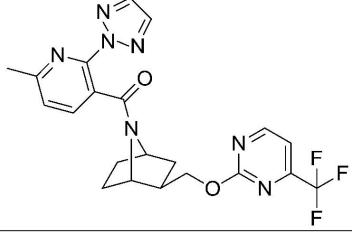
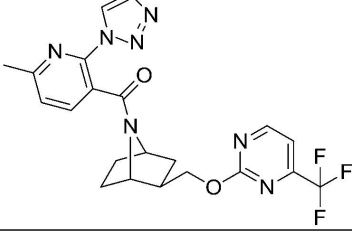
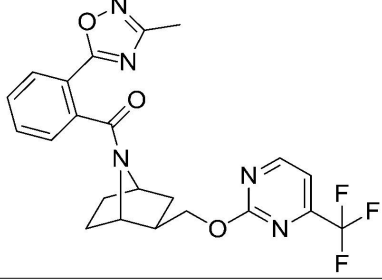
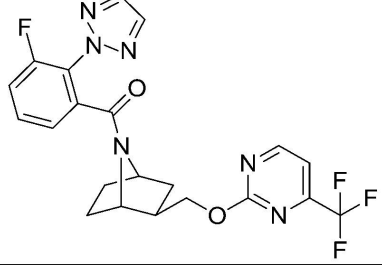
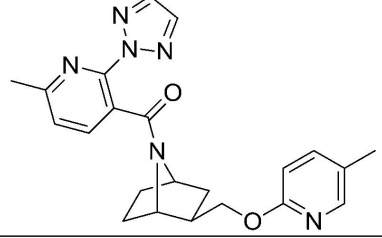
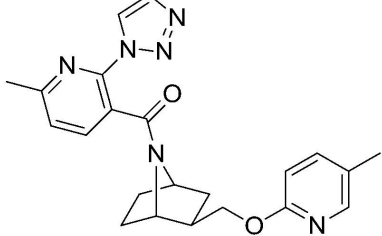
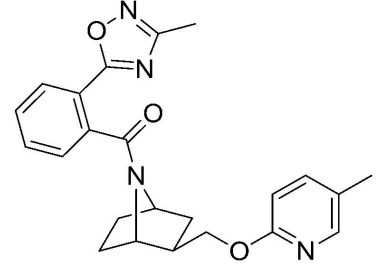
【表 1 - 19】

	<p>(±) - (3-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)フェニル) (2-(((5-フルオロピリジン- 2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	
	<p>(±) - (3-エトキシ-6-メチルピリジン- 2-イル)(2-(((5-フルオロピリジン- 2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	10
	<p>(±) - (2-(((5-フルオロピリジン- 2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(4-メトキシ- 2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) フェニル)メタノン</p>	20
	<p>(±) - (5-クロロ-2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)フェニル) (2-(((5-フルオロピリジン- 2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	
	<p>(±) - (2-(((5-フルオロピリジン- 2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(4-メチル- 2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) フェニル)メタノン</p>	30
	<p>(±) - (2-(((5-フルオロピリジン- 2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(4-メチル- 2-(ピリジン-2-イル)フェニル)メタノン</p>	
	<p>(±) - (2-(((5-フルオロピリジン- 2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(2-メチル- 6-(ピリジン-2-イル)フェニル)メタノン</p>	40

【表 1 - 20】

	<p>(±)－(3－フルオロ－2－(ピリミジン－2－イル)フェニル)－(2－((5－フルオロピリジン－2－イル)オキシ)メチル)－7－アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン－7－イル)メタノン</p>	
	<p>(±)－(2－((5－フルオロピリジン－2－イル)オキシ)メチル)－7－アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン－7－イル)(3－メチル－2－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)フェニル)メタノン</p>	10
	<p>(±)－(2－((5－フルオロピリジン－2－イル)オキシ)メチル)－7－アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン－7－イル)(5－(ヒドロキシメチル)－2－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)フェニル)メタノン</p>	20
	<p>(±)－(2－(3－メチル－1, 2, 4－オキサジアゾール－5－イル)フェニル)－(2－((ピリジン－2－イルオキシ)メチル)－7－アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン－7－イル)メタノン</p>	
	<p>(±)－(6－メチル－2－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル)－(2－((ピリジン－2－イルオキシ)メチル)－7－アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン－7－イル)メタノン</p>	30
	<p>(±)－(3－フルオロ－2－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)フェニル)－(2－((ピリジン－2－イルオキシ)メチル)－7－アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン－7－イル)メタノン</p>	40
	<p>(±)－(6－メチル－2－(1H－1, 2, 3－トリアゾール－1－イル)ピリジン－3－イル)－(2－((ピリジン－2－イルオキシ)メチル)－7－アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン－7－イル)メタノン</p>	

【表 1 - 2 1】

	<p>(±)-(6-メチル-2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) (2-(((4-(トリフルオロメチル)ピリミジン- 2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(±)-(6-メチル-2-(1H-1, 2, 3- トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル) (2-(((4-(トリフルオロメチル)ピリミジン- 2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(±)-(2-(3-メチル-1, 2, 4- オキサジアゾール-5-イル)フェニル) (2-(((4-(トリフルオロメチル)ピリミジン- 2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(±)-(3-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)フェニル)(2- (4-(トリフルオロメチル)ピリミジン- 2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(±)-(6-メチル-2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) (2-(((5-メチルピリジン-2-イル) オキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(±)-(6-メチル-2-(1H-1, 2, 3- トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル) (2-(((5-メチルピリジン-2-イル) オキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(±)-(2-(3-メチル-1, 2, 4- オキサジアゾール-5-イル)フェニル) (2-(((5-メチルピリジン-2-イル) オキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>

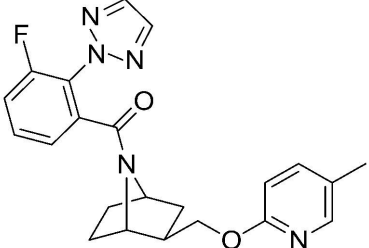
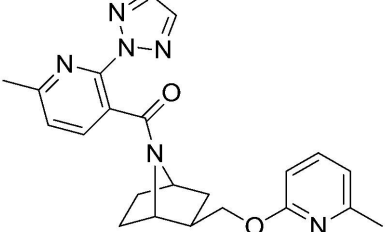
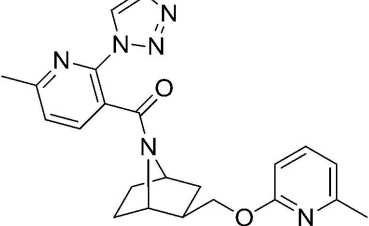
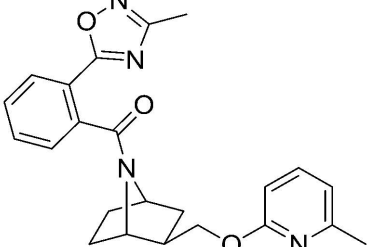
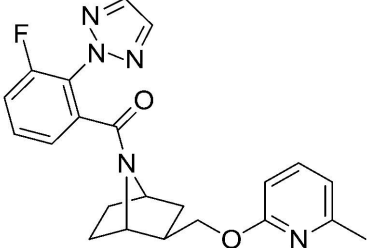
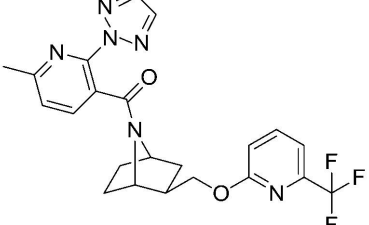
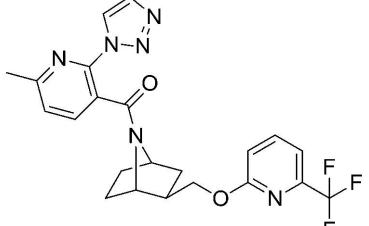
10

20

30

40

【表 1 - 2 2】

	(±)－(3－フルオロ－2－(2H－1, 2, 3－ トリアゾール－2－イル)フェニル)(2－((5－ メチルピリジン－2－イル)オキシ)メチル)－ 7－アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン－ 7－イル)メタノン
	(±)－(6－メチル－2－(2H－1, 2, 3－ トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル) (2－((6－メチルピリジン－2－イル) オキシ)メチル)－7－アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン－7－イル)メタノン
	(±)－(6－メチル－2－(1H－1, 2, 3－ トリアゾール－1－イル)ピリジン－3－イル) (2－((6－メチルピリジン－2－イル) オキシ)メチル)－7－アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン－7－イル)メタノン
	(±)－(2－(3－メチル－1, 2, 4－ オキサジアゾール－5－イル)フェニル) (2－((6－メチルピリジン－2－イル) オキシ)メチル)－7－アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン－7－イル)メタノン
	(±)－(3－フルオロ－2－(2H－1, 2, 3－ トリアゾール－2－イル)フェニル) (2－((6－メチルピリジン－2－イル) オキシ)メチル)－7－アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン－7－イル)メタノン
	(±)－(6－メチル－2－(2H－1, 2, 3－ トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル) (2－((6－(トリフルオロメチル)ピリジン－ 2－イル)オキシ)メチル)－7－アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン－7－イル)メタノン
	(±)－(6－メチル－2－(1H－1, 2, 3－ トリアゾール－1－イル)ピリジン－3－イル) (2－((6－(トリフルオロメチル)ピリジン－ 2－イル)オキシ)メチル)－7－アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン－7－イル)メタノン

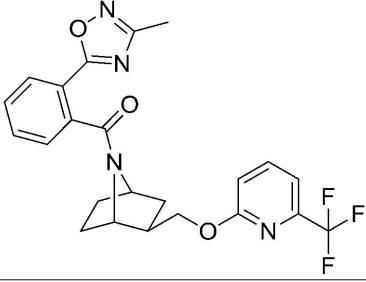
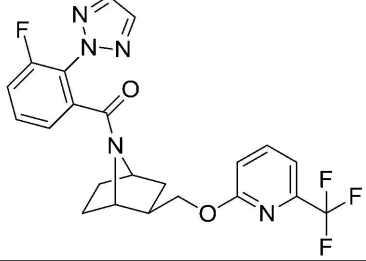
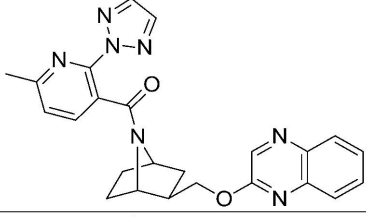
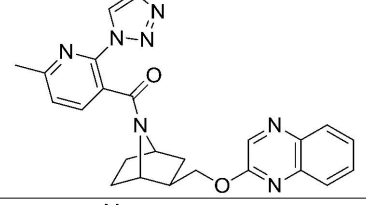
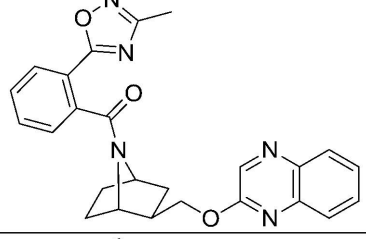
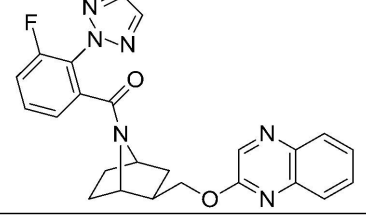
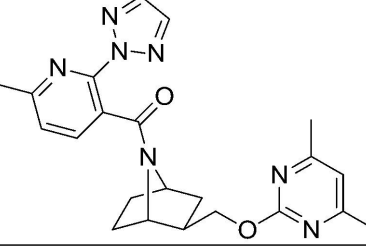
10

20

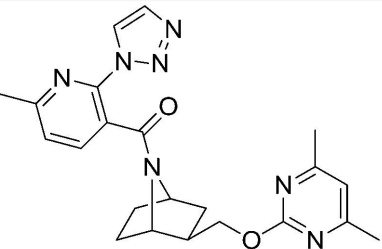
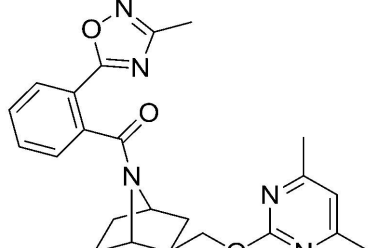
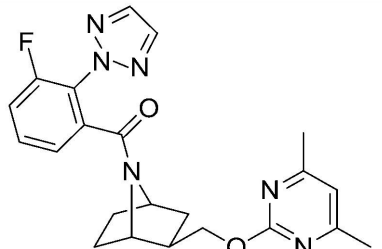
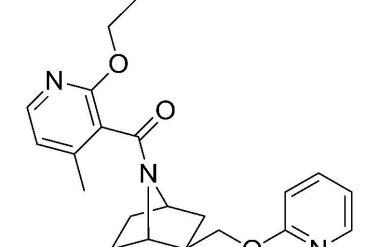
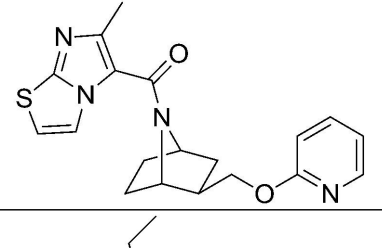
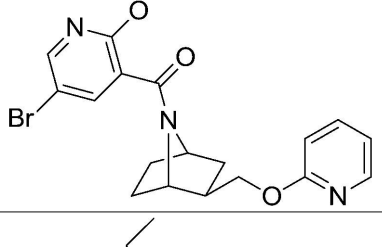
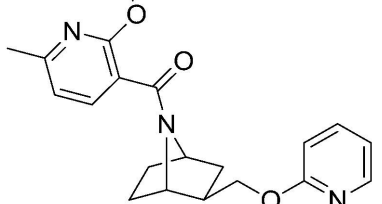
30

40

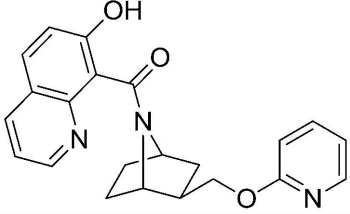
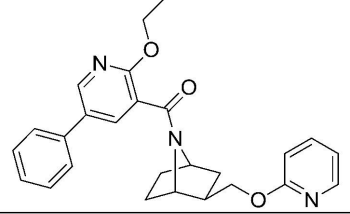
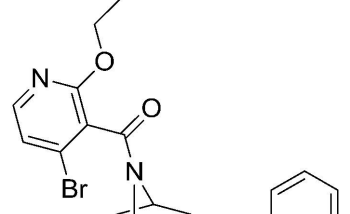
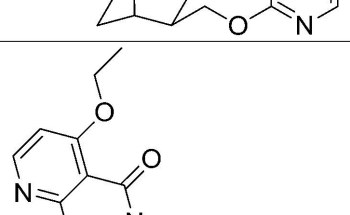
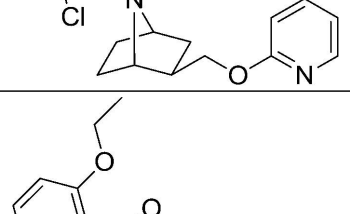
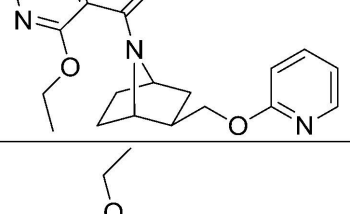
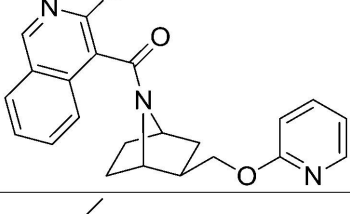
【表 1 - 2 3】

	<p>(±)-(2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル) (2-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	
	<p>(±)-(3-フルオロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル) (2-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	10
	<p>(±)-(6-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) (2-((キノキサリン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	20
	<p>(±)-(6-メチル-2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル) (2-((キノキサリン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	
	<p>(±)-(2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル) (2-((キノキサリン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	30
	<p>(±)-(3-フルオロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-((キノキサリン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	
	<p>(±)-(2-((4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)メタノン</p>	40

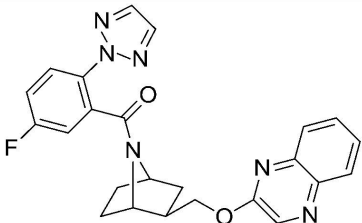
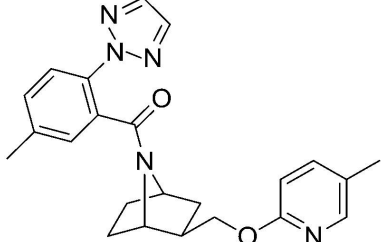
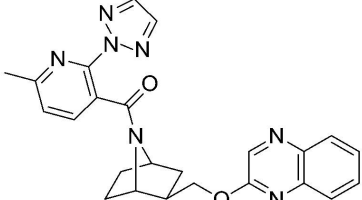
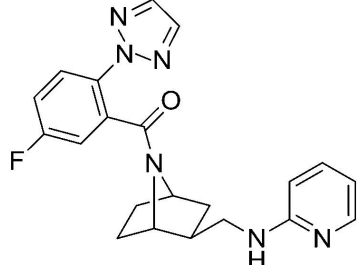
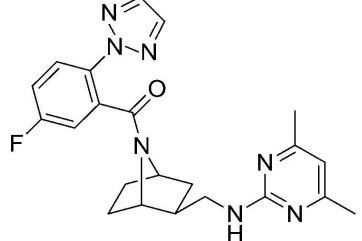
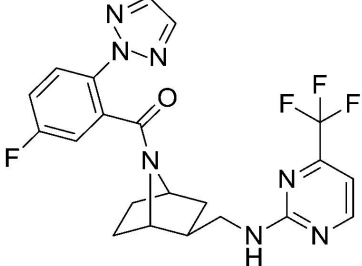
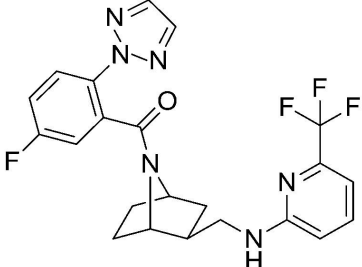
【表 1 - 2 4】

	<p>(±)-(2-(((4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)メタノン</p>	
	<p>(±)-(2-(((4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)メタノン</p>	10
	<p>(±)-(2-(((4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(3-フルオロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン</p>	20
	<p>(±)-(2-エトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	
	<p>(±)-(6-メチルイミダゾ[2,1-b]チアゾール-5-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	30
	<p>(±)-(5-ブロモ-2-エトキシピリジン-3-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	40
	<p>(±)-(2-エトキシ-6-メチルピリジン-3-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	

【表 1 - 25】

	(±)-(7-ヒドロキシキノリン-8-イル) (2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)- 7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン- 7-イル)メタノン
	(±)-(2-エトキシ-5-フェニルピリジン- 3-イル)(2-((ピリジン- 2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(±)-(4-ブロモ-2-エトキシピリジン- 3-イル)(2-((ピリジン- 2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(±)-(2-クロロ-4-エトキシピリジン- 3-イル)(2-((ピリジン- 2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(±)-(2,4-ジエトキシピリジン-3-イル) (2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)- 7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン- 7-イル)メタノン
	(3-エトキシイソキノリン-4-イル) ((1S, 2R, 4R)-2-((ピリジン- 2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(±)-(2-エトキシフェニル)(2- ((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ) メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル)メタノン

【表 1 - 2 6】

	<p>(±)－(5－フルオロ－2－(2H－1, 2, 3－ トリアゾール－2－イル)フェニル)(2－ (キノキサリン－2－イルオキシ)メチル)－ 7－アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン－ 7－イル)メタノン</p>
	<p>(±)－5－メチル－2－(2H－1, 2, 3－ トリアゾール－2－イル)フェニル) (2－((5－メチルピリジン－ 2－イル)オキシ)メチル)－7－アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン－7－イル)メタノン</p>
	<p>(±)－(6－メチル－2－(2H－1, 2, 3－ トリアゾール－2－イル)ピリジン－3－イル) (2－((キノキサリン－2－イルオキシ) メチル)－7－アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン－7－イル)メタノン</p>
	<p>(±)－(5－フルオロ－2－(2H－1, 2, 3－ トリアゾール－2－イル)フェニル)(2－ (ピリジン－2－イルアミノ)メチル)－7－ アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン－ 7－イル)メタノン</p>
	<p>(±)－(2－((4, 6－ジメチルピリミジン－ 2－イル)アミノ)メチル)－7－アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン－7－イル)(5－フルオロ－ 2－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－ 2－イル)フェニル)メタノン</p>
	<p>(±)－(5－フルオロ－2－(2H－1, 2, 3－ トリアゾール－2－イル)フェニル)(2－ (4－(トリフルオロメチル)ピリミジン－ 2－イル)アミノ)メチル)－7－アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン－7－イル)メタノン</p>
	<p>(±)－(5－フルオロ－2－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル)フェニル) (2－((6－(トリフルオロメチル)ピリジン－ 2－イル)アミノ)メチル)－7－アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン－7－イル)メタノン</p>

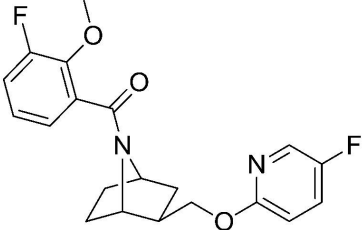
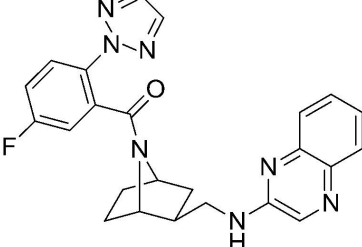
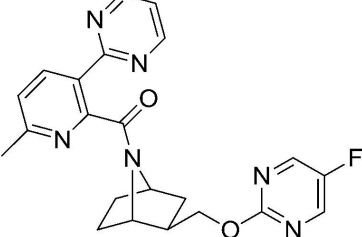
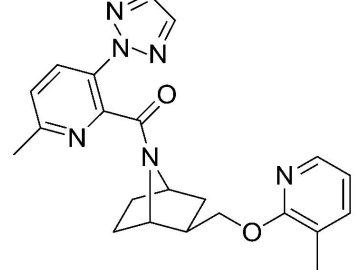
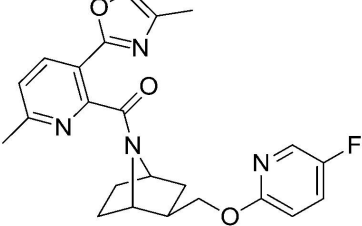
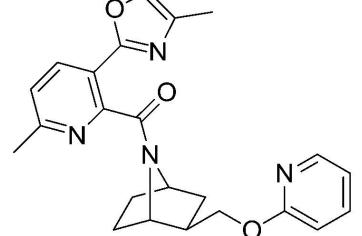
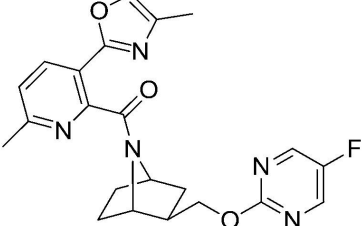
10

20

30

40

【表 1 - 27】

	<p>(±)-(3-フルオロ-2-メトキシフェニル) (2-(((5-フルオロピリジン-2-イル) オキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(±)-(5-フルオロ-2-(2H-1,2,3- トリアゾール-2-イル)フェニル)(2- (キノキサリン-2-イルアミノ)メチル)- 7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン- 7-イル)メタノン</p>
	<p>(±)-(2-(((5-フルオロピリミジン- 2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル- 3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン- 2-イル)メタノン</p>
	<p>(±)-(6-メチル-3-(2H-1,2,3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル) (2-(((3-メチルピリジン-2-イル) オキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(±)-(2-(((5-フルオロピリジン- 2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル- 3-(4-メチルオキサゾール-2-イル) ピリジン-2-イル)メタノン</p>
	<p>(6-メチル-3-(4-メチルオキサゾール- 2-イル)ピリジン-2-イル)((1S,2R, 4R)-2-((ピリジン-2-イルオキシ) メチル)-7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>((1S,2R,4R)-2- (5-フルオロピリミジン-2-イル) オキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル- 3-(4-メチルオキサゾール-2-イル) ピリジン-2-イル)メタノン</p>

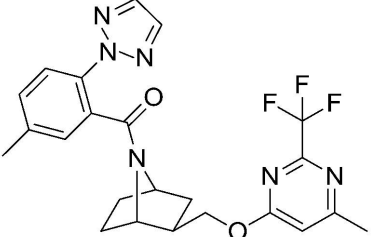
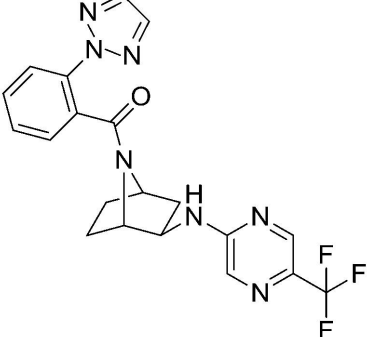
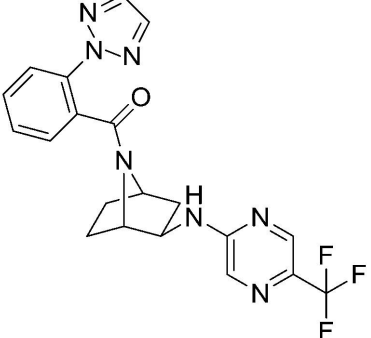
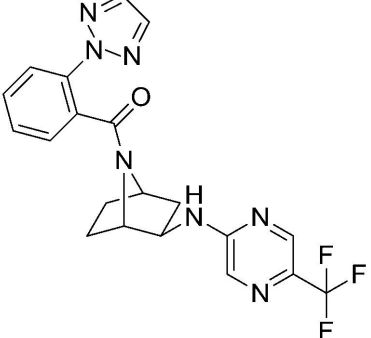
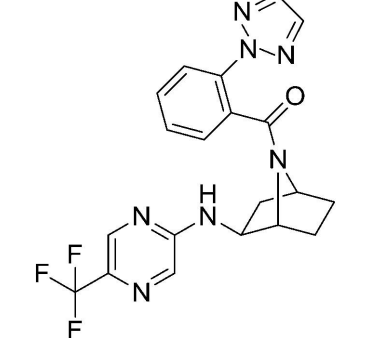
10

20

30

40

【表 1 - 2 8】

	<p>(±) - (5-メチル-2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-((6- メチル-2-(トリフルオロメチル)ピラジン- 4-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール- 2-イル)フェニル)(1S, 2R, 4R)- 2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン- 2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(±) - ((2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)フェニル)(2- ((5-(トリフルオロメチル)ピラジン- 2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール- 2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)- 2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン- 2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール- 2-イル)フェニル)((1R, 2S, 4S)- 2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン- 2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>

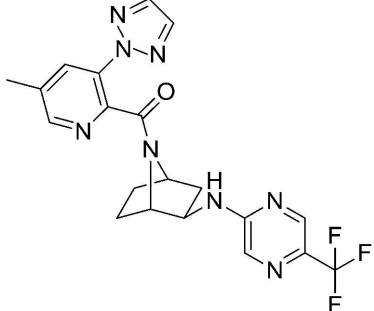
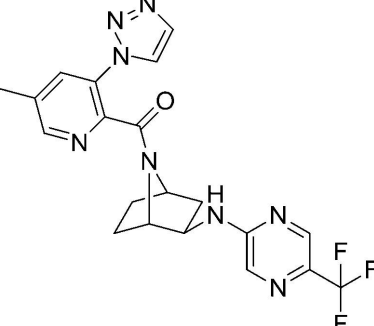
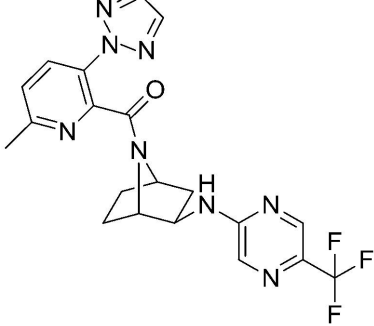
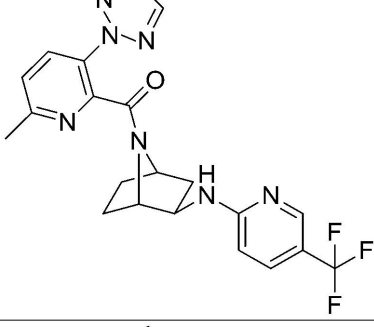
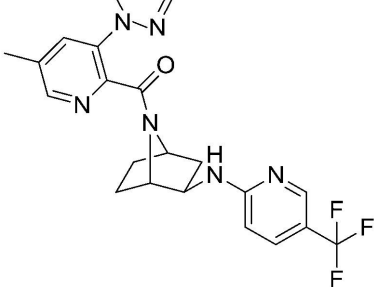
10

20

30

40

【表 1 - 2 9】

	<p>(±)－(5－メチル－3－(2H－1, 2, 3－ トリアゾール－2－イル)ピリジン－2－イル) (2－((5－(トリフルオロメチル)ピラジン 2－イル)アミノ)－7－アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン－7－イル)メタノン</p>
	<p>(±)－(5－メチル－3－(1H－1, 2, 3－ トリアゾール－1－イル)ピリジン－2－イル) (2－((5－(トリフルオロメチル)ピラジン 2－イル)アミノ)－7－アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン－7－イル)メタノン</p>
	<p>(±)－(6－メチル－3－(2H－1, 2, 3－ トリアゾール－2－イル)ピリジン－2－イル) (2－((5－(トリフルオロメチル)ピラジン 2－イル)アミノ)－7－アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン－7－イル)メタノン</p>
	<p>(±)－(6－メチル－3－(2H－1, 2, 3－ トリアゾール－2－イル)ピリジン－2－イル) (2－((5－(トリフルオロメチル)ピラジン 2－イル)アミノ)－7－アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン－7－イル)メタノン</p>
	<p>(±)－(5－メチル－3－(2H－1, 2, 3－ トリアゾール－2－イル)ピリジン－2－イル) (2－((5－(トリフルオロメチル)ピラジン 2－イル)アミノ)－7－アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン－7－イル)メタノン</p>

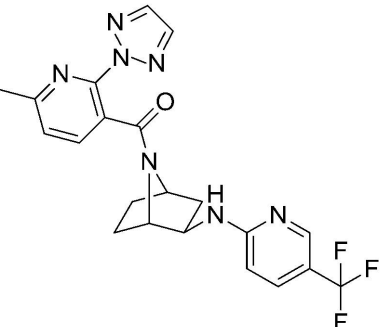
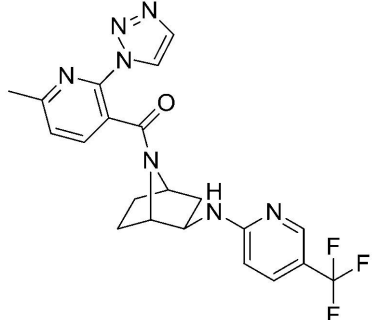
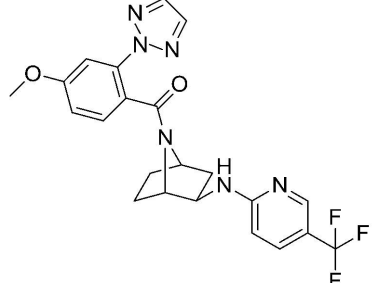
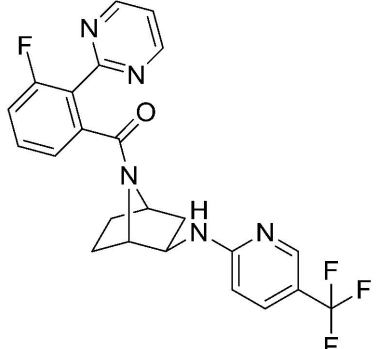
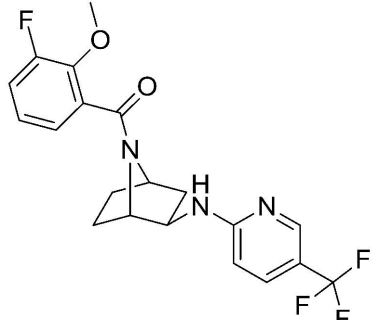
10

20

30

40

【表 1 - 30】

	<p>(±)-(6-メチル-2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) (2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン- 2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(±)-(6-メチル-2-(1H-1, 2, 3- トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル) (2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン- 2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(±)-(4-メトキシ-2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)フェニル)(2- (5-(トリフルオロメチル)ピリジン- 2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(±)-(3-フルオロ-2-(ピリミジン- 2-イル)フェニル)(2- (5-(トリフルオロメチル)ピリジン- 2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(±)-((3-フルオロ-2-メトキシフェニル) (2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン- 2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>

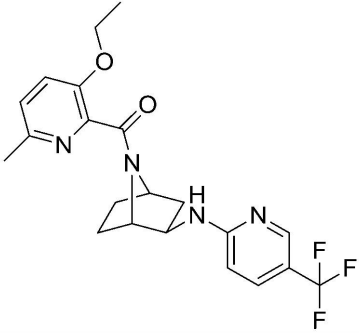
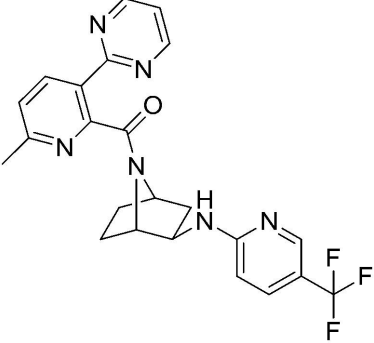
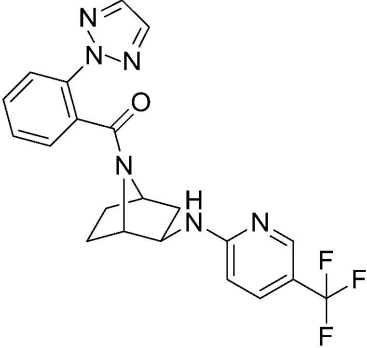
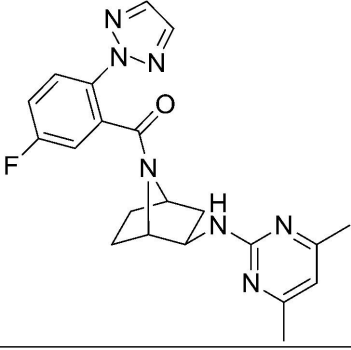
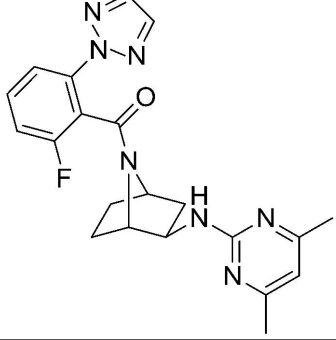
10

20

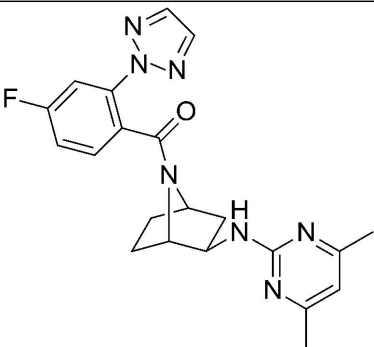
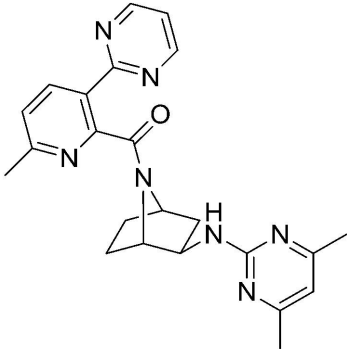
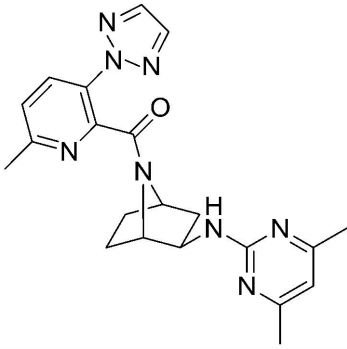
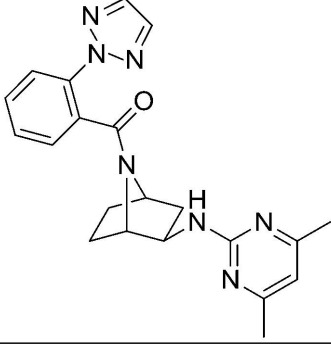
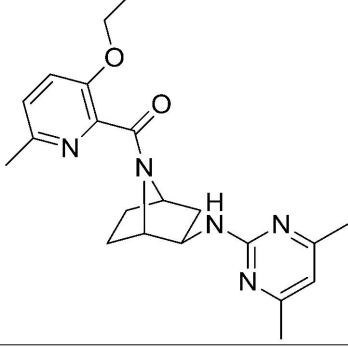
30

40

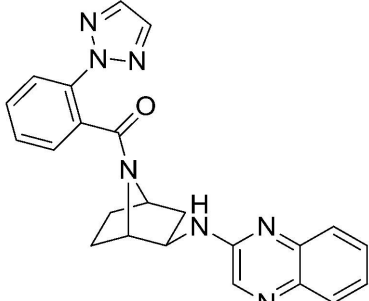
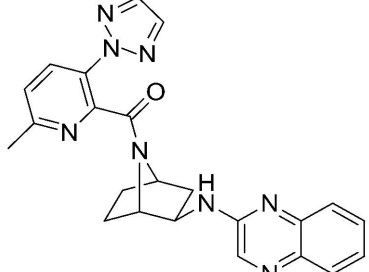
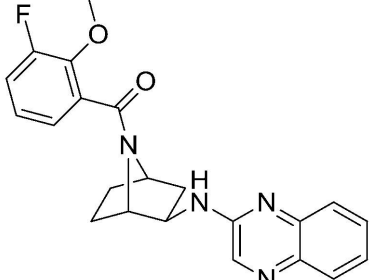
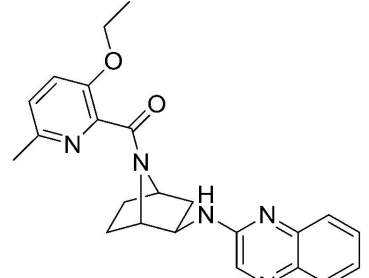
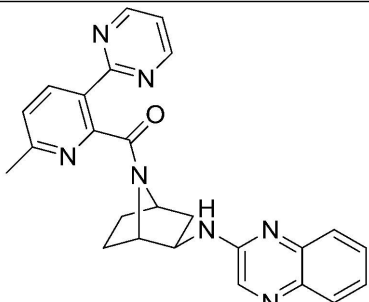
【表 1 - 3 1】

	<p>(±)-(3-エトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)(2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	10
	<p>(±)-(6-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)(2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	20
	<p>(±)-(2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	30
	<p>(±)-(2-((4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(5-フルオロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン</p>	40
	<p>(±)-(2-((4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(2-フルオロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン</p>	

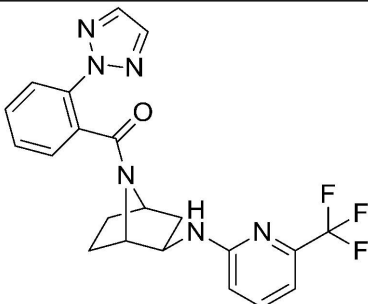
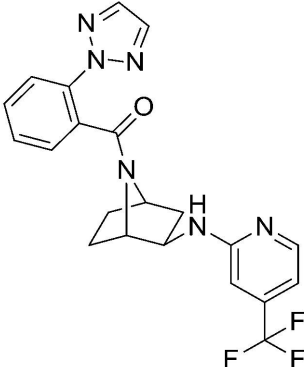
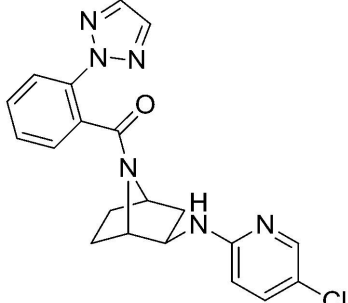
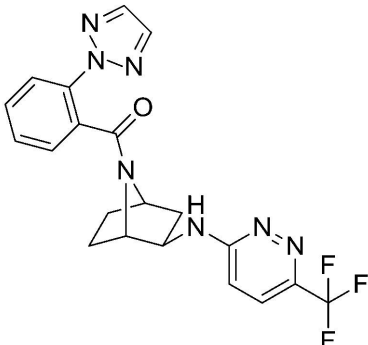
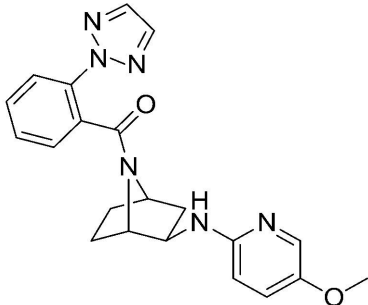
【表 1 - 3 2】

	(±) - (2 - ((4, 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 7 - イル) (4 - フルオロ - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) メタノン
	(±) - (2 - ((4, 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 7 - イル) (6 - メチル - 3 - (ピリミジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタノン
	(±) - (2 - ((4, 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 7 - イル) (6 - メチル - 3 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタノン
	(±) - (2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) (2 - ((4, 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン
	(±) - (2 - ((4, 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 7 - イル) (3 - エトキシ - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) メタノン

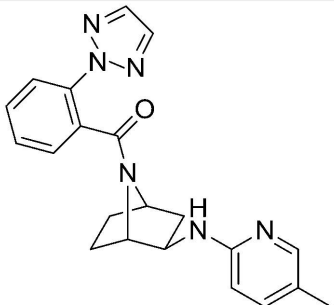
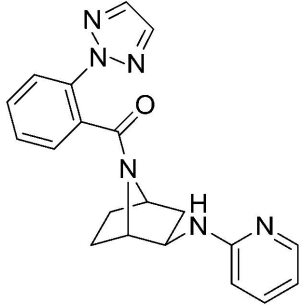
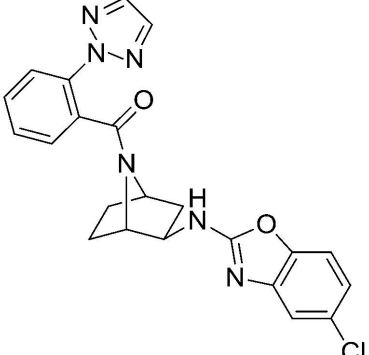
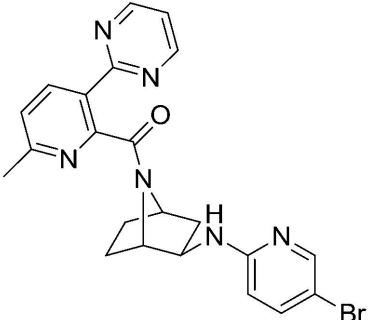
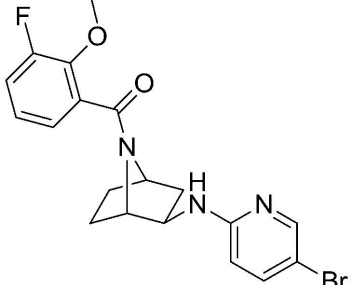
【表 1 - 3 3】

	(±)-(2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-(キノキサリン-2-イルアミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(±)-(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)(2-(キノキサリン-2-イルアミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(±)-(3-フルオロ-2-メトキシフェニル)(2-(キノキサリン-2-イルアミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(±)-(3-エトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)(2-(キノキサリン-2-イルアミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(±)-(6-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)(2-(キノキサリン-2-イルアミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン

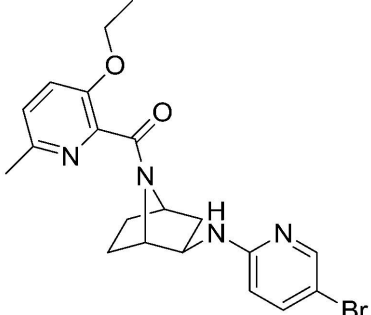
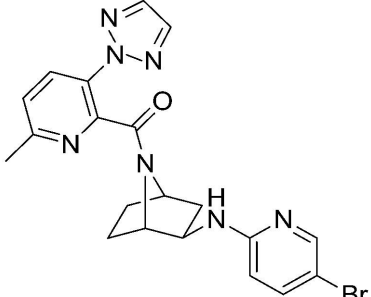
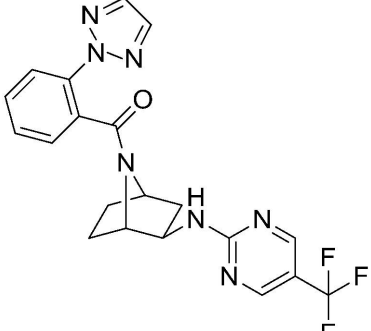
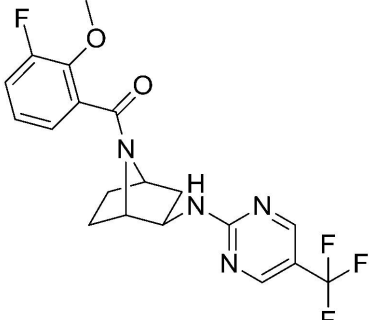
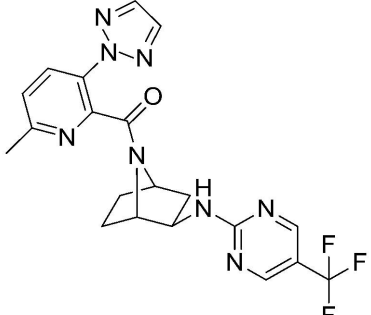
【表 1 - 3 4】

	(±)-(2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)フェニル) (2-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン- 2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(±)-((2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)フェニル)(2- ((4-(トリフルオロメチル)ピリジン- 2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(±)-(2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)フェニル)(2- ((5-クロロピリジン-2-イル)アミノ)- 7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン- 7-イル)メタノン
	(±)-(2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)フェニル)(2- ((6-(トリフルオロメチル)ピリダジン- 3-イル)アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(±)-(2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)フェニル)(2- ((5-メトキシピリジン-2-イル)アミノ)- 7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン- 7-イル)メタノン

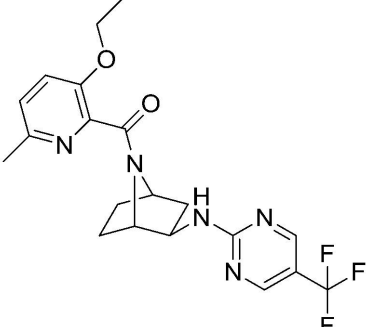
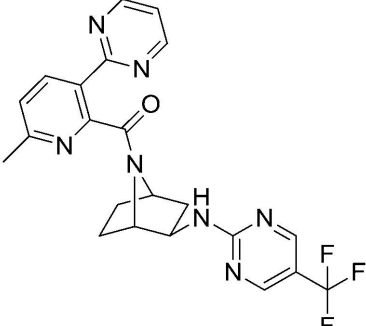
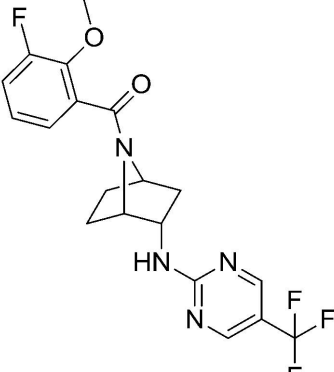
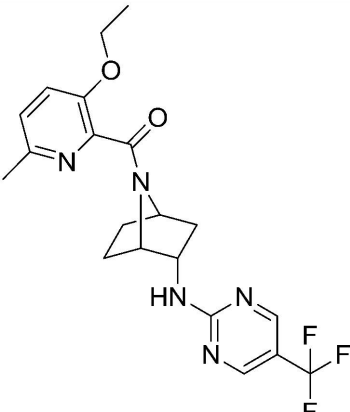
【表 1 - 35】

	<p>(±)-(2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)フェニル)(2- (5-メチルピリジン-2-イル)アミノ)- 7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン- 7-イル)メタノン</p>	10
	<p>(±)-(2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)フェニル) (2-(ピリジン-2-イルアミノ)- 7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン- 7-イル)メタノン</p>	
	<p>(±)-(2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)フェニル)(2- (5-クロロベンゾ[d]オキサゾール- 2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	20
	<p>(±)-(2-((5-ブロモピリジン- 2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル- 3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン- 2-イル)メタノン</p>	30
	<p>(±)-(2-((5-ブロモピリジン- 2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル) (3-フルオロ-2-メトキシフェニル)メタノン</p>	40

【表 1 - 3 6】

	(±)-(2-((5-ブロモピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(3-エトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)メタノン
	(±)-(2-((5-ブロモピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン
	(±)-(2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(±)-(3-フルオロ-2-メトキシフェニル)(2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(±)-(6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)(2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【表 1 - 37】

	<p>(±)-(3-エトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)(2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(±)-(6-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)(2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(±)-(3-フルオロ-2-メトキシフェニル)(2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(±)-(3-エトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)(2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>

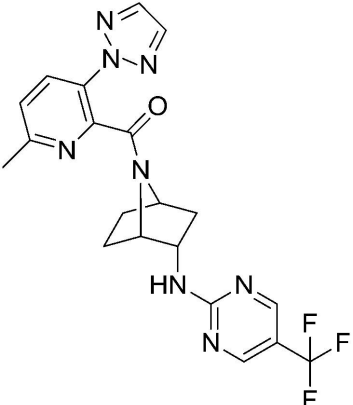
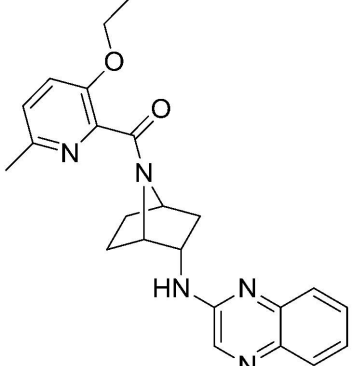
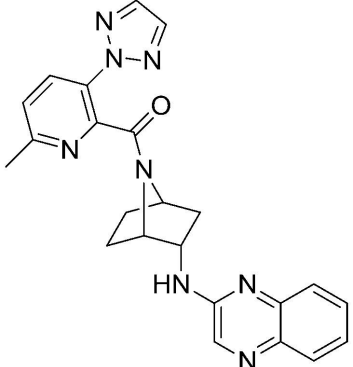
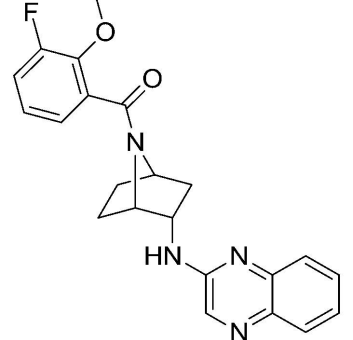
10

20

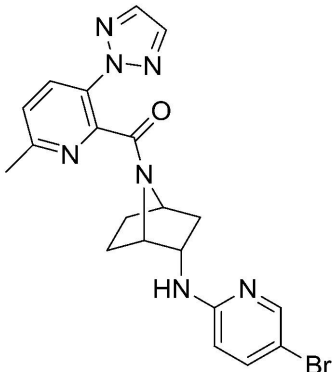
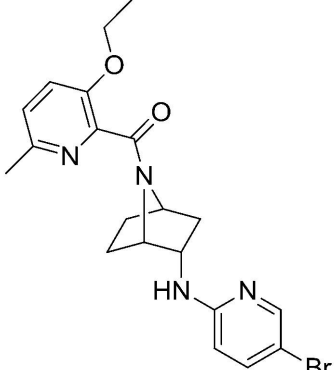
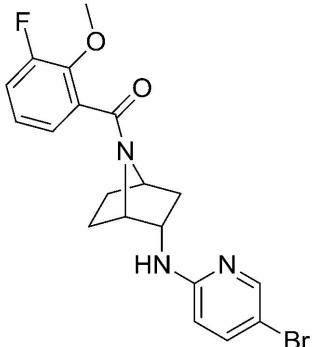
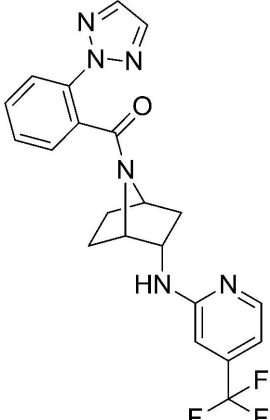
30

40

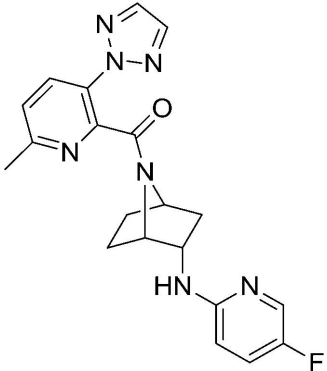
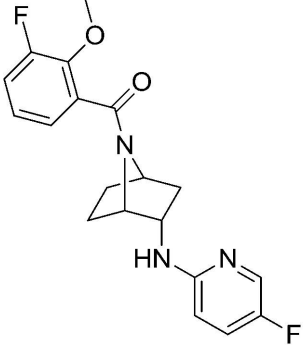
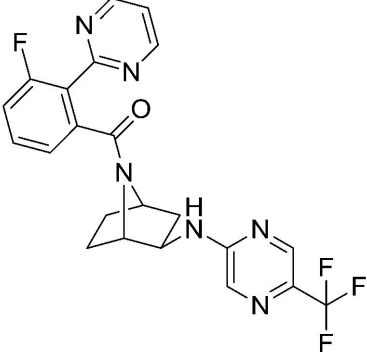
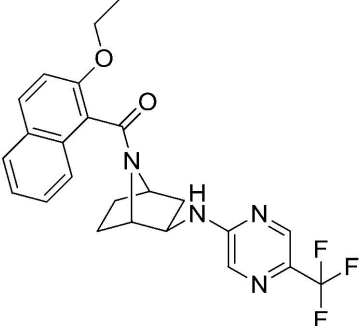
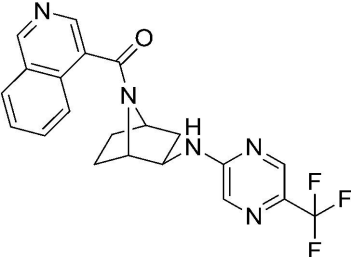
【表 1 - 3 8】

	<p>(±)-(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル) (2-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン- 2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	10
	<p>(±)-(3-エトキシ-6-メチルピリジン- 2-イル)(2-(キノキサリン- 2-イルアミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	20
	<p>(±)-(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル) (2-(キノキサリン-2-イルアミノ)- 7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン- 7-イル)メタノン</p>	30
	<p>(±)-(3-フルオロ-2-メトキシフェニル) (2-(キノキサリン-2-イルアミノ)- 7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン- 7-イル)メタノン</p>	40

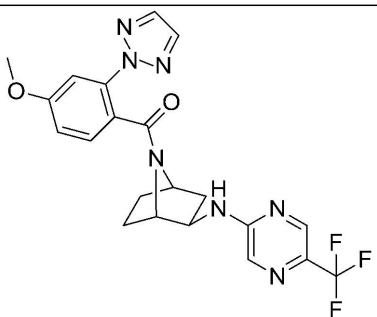
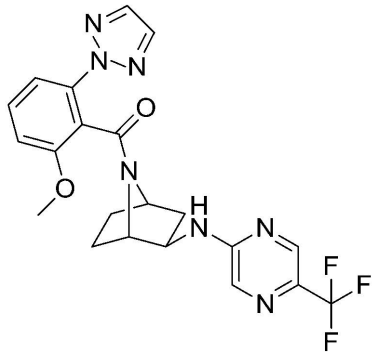
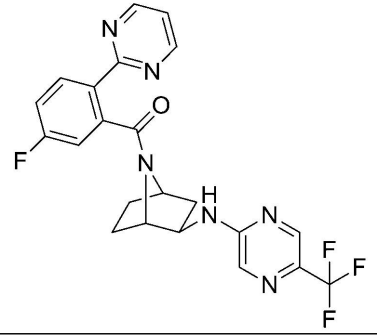
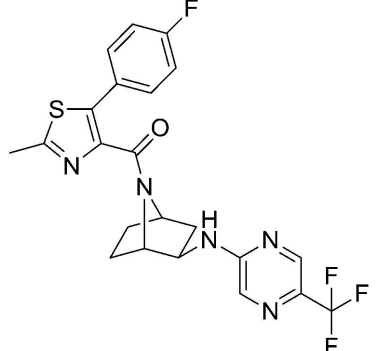
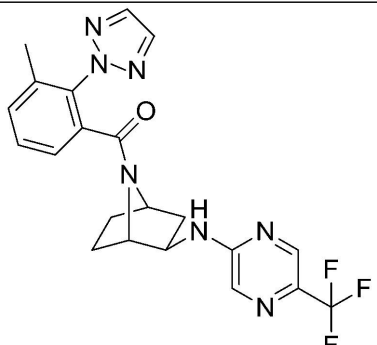
【表 1 - 3 9】

	<p>(±)-(2-((5-ブロモピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン</p>	10
	<p>(±)-(2-((5-ブロモピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(3-エトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)メタノン</p>	20
	<p>(±)-(2-((5-ブロモピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(3-フルオロ-2-メトキシフェニル)メタノン</p>	30
	<p>(±)-(2-((2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(2-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	40

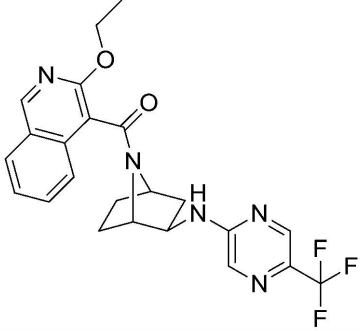
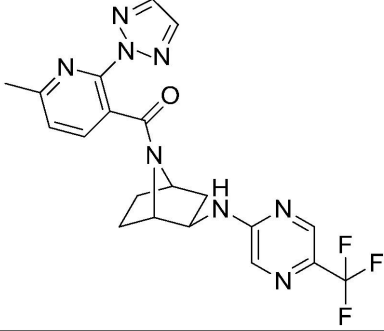
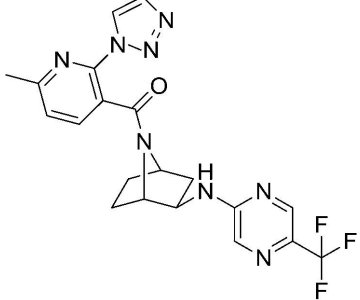
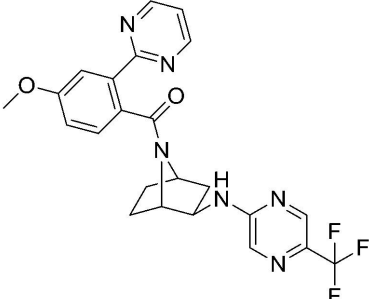
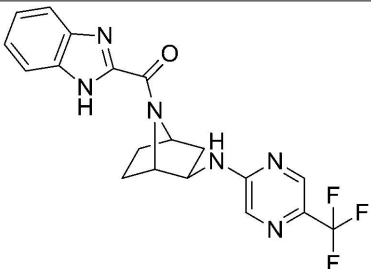
【表 1 - 40】

	<p>(±)-(2-((5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン</p>	10
	<p>(±)-(3-フルオロ-2-メトキシフェニル)(2-((5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	20
	<p>(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S,2R,4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	30
	<p>(2-エトキシナフタレン-1-イル)((1S,2R,4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	40
	<p>イソキノリン-4-イル((1S,2R,4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	40

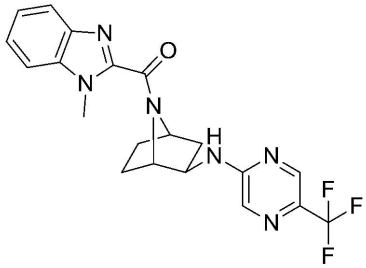
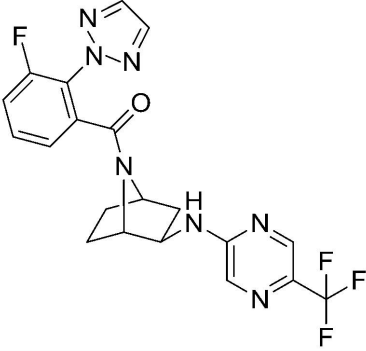
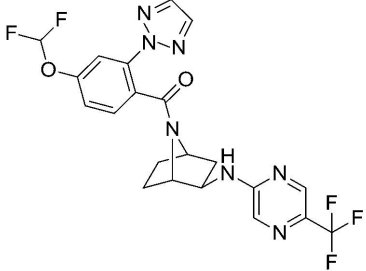
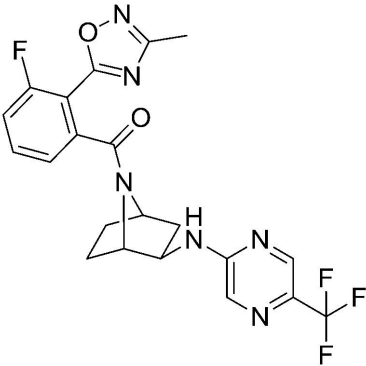
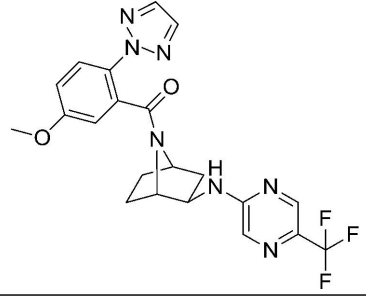
【表 1 - 4 1】

	(4-メトキシ-2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン	10
	(2-メトキシ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン	
	(5-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル) フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5- (トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル) アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン- 7-イル)メタノン	30
	(5-(4-フルオロフェニル)-2- メチルチアゾール-4-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン	
	(3-メチル-2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン	40

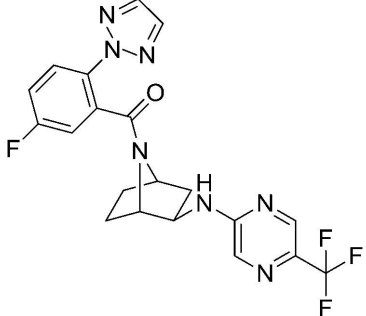
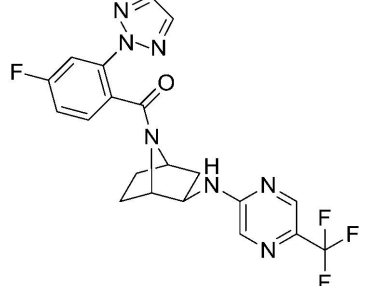
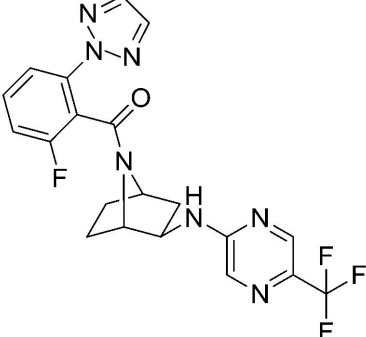
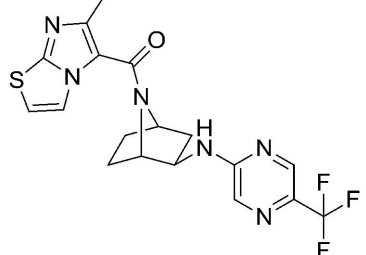
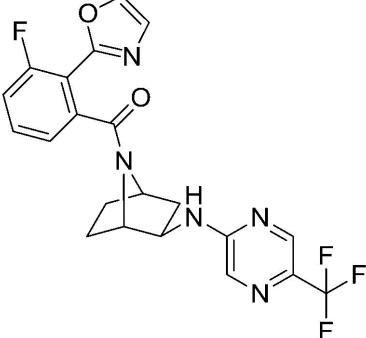
【表 1 - 4 2】

	(3-エトキシイソキノリン-4-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(6-メチル-2-((2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(6-メチル-2-((1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(4-メトキシ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【表 1 - 4 3】

	<p>(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	
	<p>(3-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	10
	<p>(4-(ジフルオロメトキシ)-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	20
	<p>(3-フルオロ-2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	30
	<p>(5-メトキシ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	40

【表 1 - 4 4】

	<p>(5-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(4-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(2-フルオロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(6-メチルイミダゾ[2, 1-b]チアゾール- 5-イル)((1S, 2R, 4R)-2- ((5-(トリフルオロメチル)ピラジン- 2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(3-フルオロ-2-(オキサゾール-2-イル) フェニル)((1S, 2R, 4R)-2- ((5-(トリフルオロメチル)ピラジン- 2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>

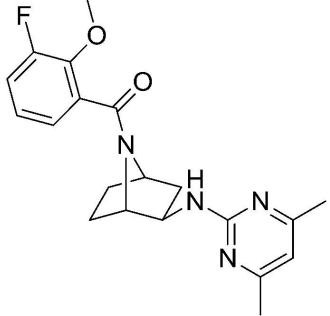
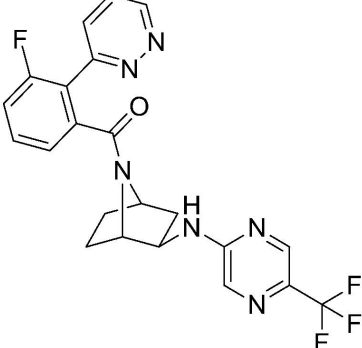
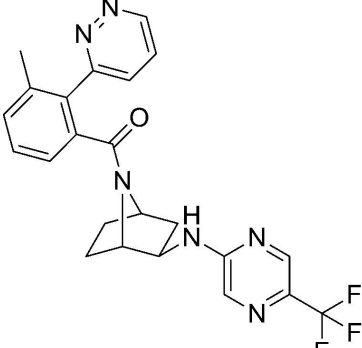
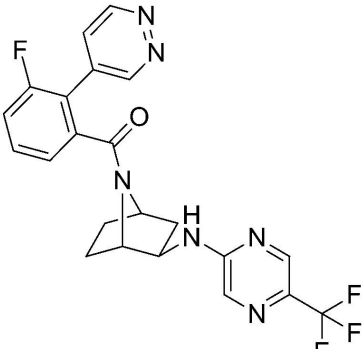
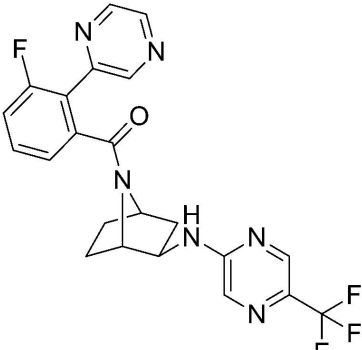
10

20

30

40

【表 1 - 4 5】

	<p>(2-((4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(3-フルオロ-2-メトキシフェニル)メタノン</p>
	<p>(3-フルオロ-2-(ピリダジン-3-イル)フェニル)((1S,2R,4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(3-メチル-2-(ピリダジン-3-イル)フェニル)((1S,2R,4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(3-フルオロ-2-(ピリダジン-4-イル)フェニル)((1S,2R,4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(3-フルオロ-2-(ピラジン-2-イル)フェニル)((1S,2R,4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>

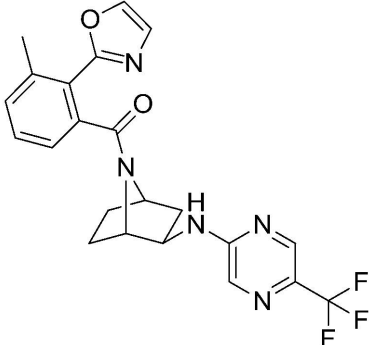
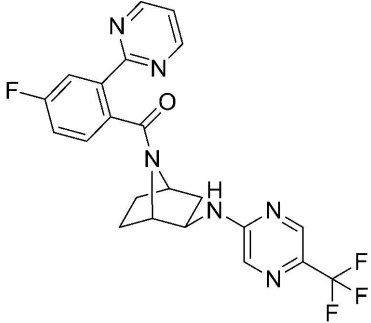
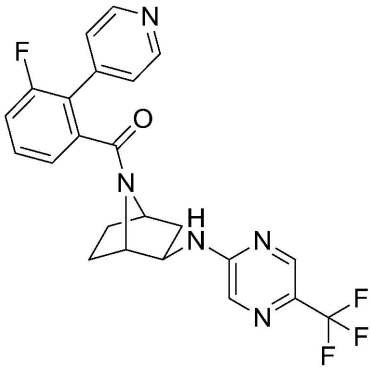
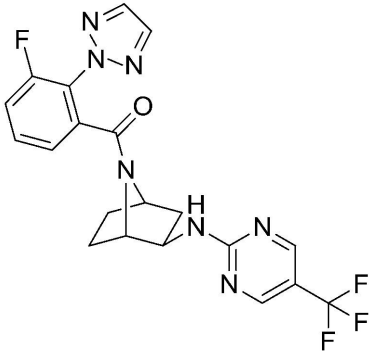
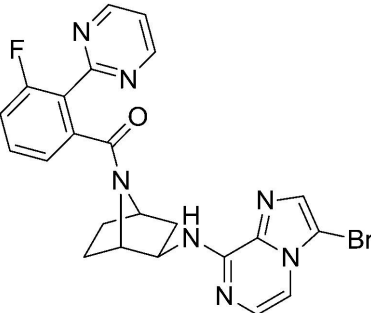
10

20

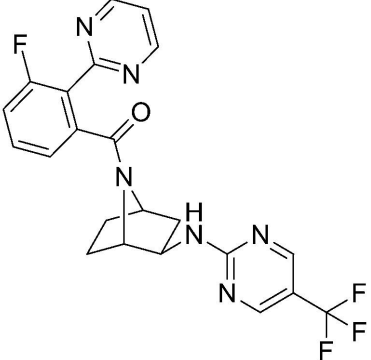
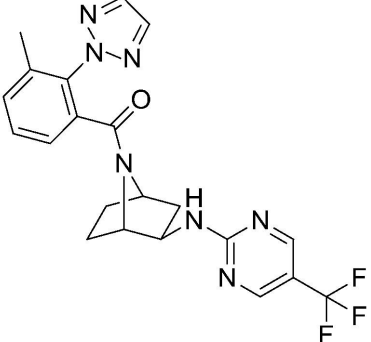
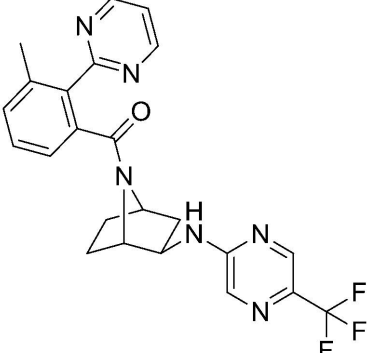
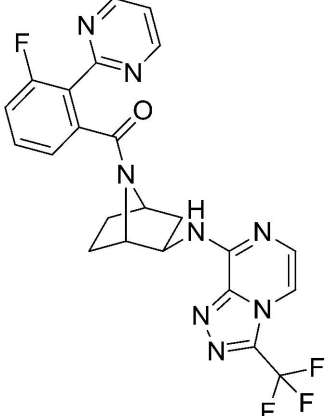
30

40

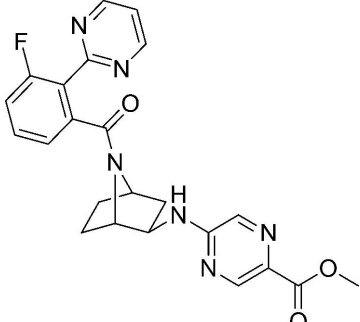
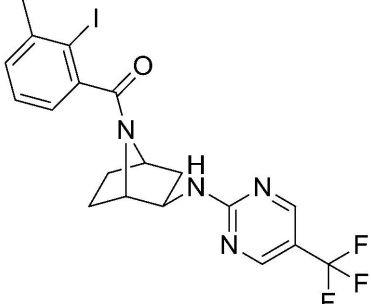
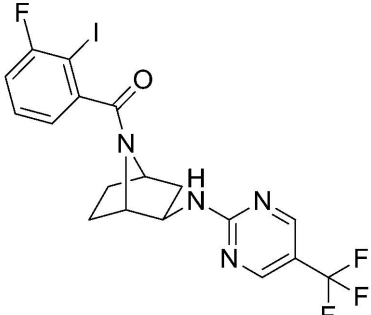
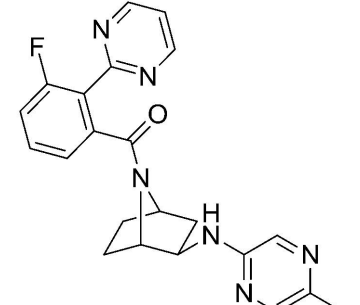
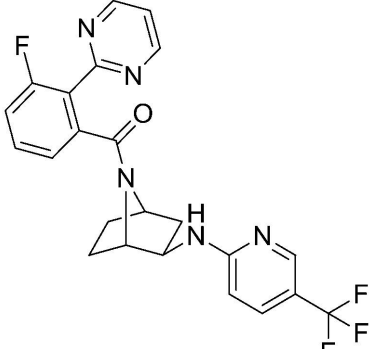
【表 1 - 4 6】

	(3-メチル-2-(オキサゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(4-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(3-フルオロ-2-(ピリジン-4-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(3-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	((1S, 2R, 4R)-2-((3-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)メタノン

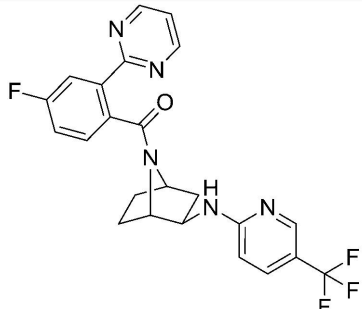
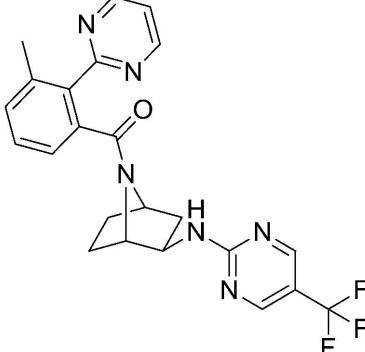
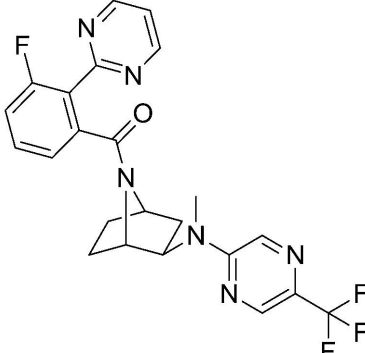
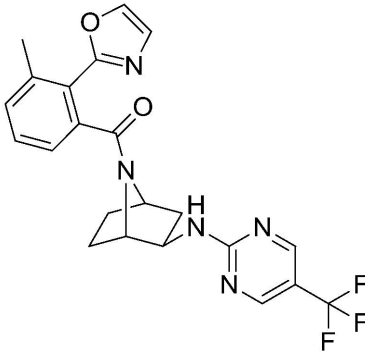
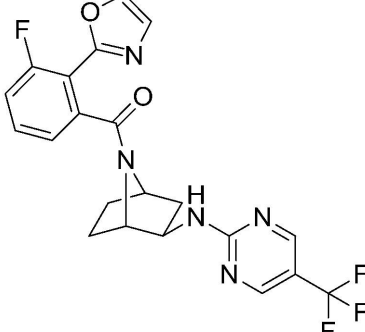
【表 1 - 47】

	<p>(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	10
	<p>(3-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	20
	<p>(3-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	30
	<p>(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-(3-(トリフルオロメチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-8-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	40

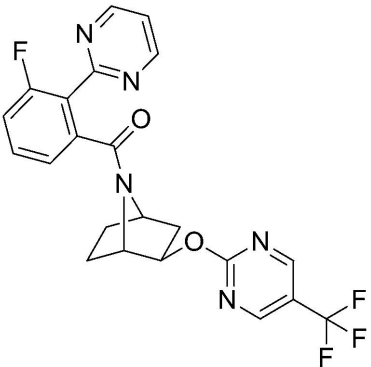
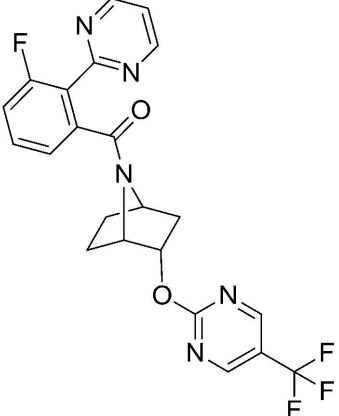
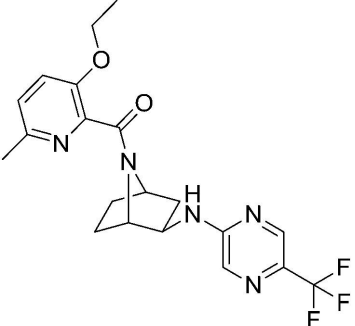
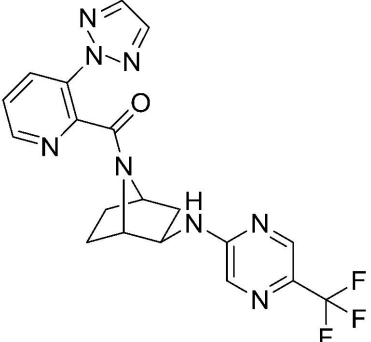
【表 1 - 48】

	5-(((1S, 2R, 4R)-7-(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)ベンゾイル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)アミノ)ピラジン-2-カルボン酸メチル
	(2-ヨード-3-メチルフェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(3-フルオロ-2-ヨードフェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-メチルピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

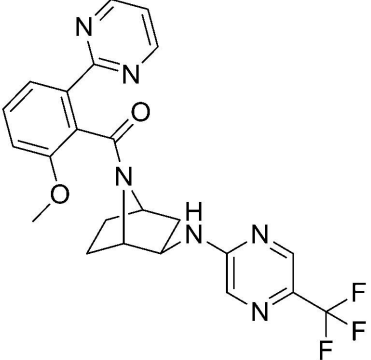
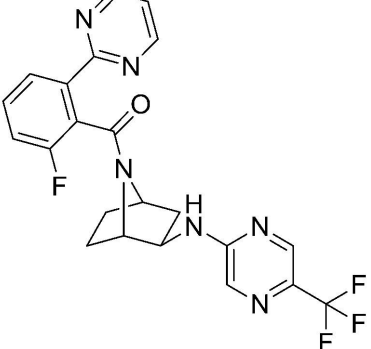
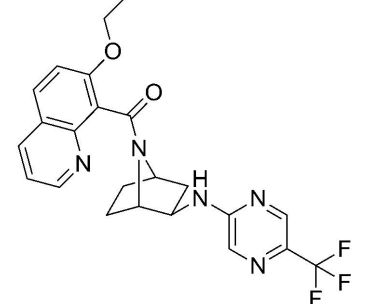
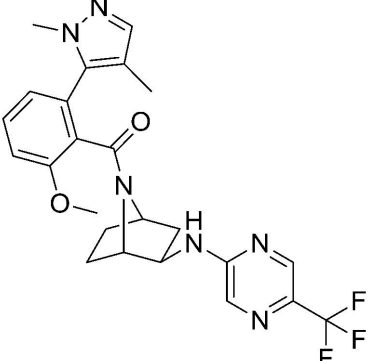
【表 1 - 4 9】

	(4-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(3-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-(メチル(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(3-メチル-2-(オキサゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(3-フルオロ-2-(オキサゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

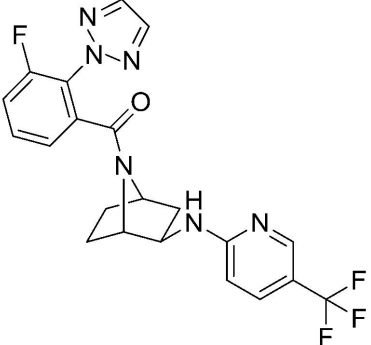
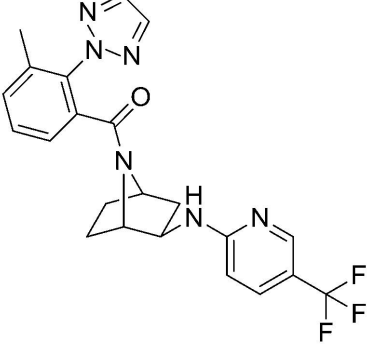
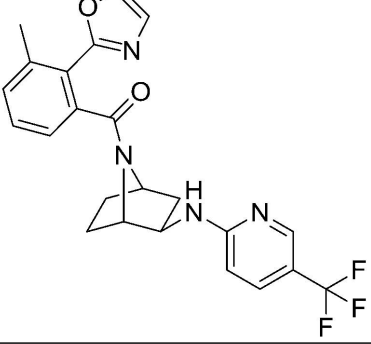
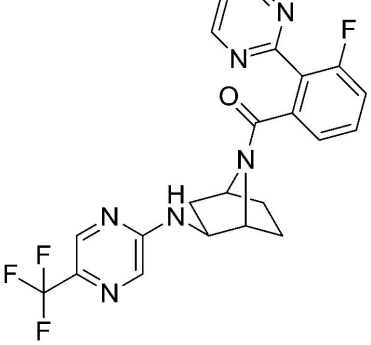
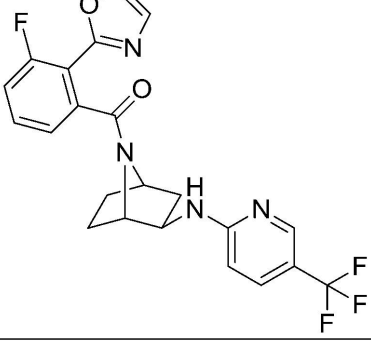
【表 1 - 50】

	<p>(±)-(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)(2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	10
	<p>(±)-(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)(2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	20
	<p>(3-エトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	30
	<p>(3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	40

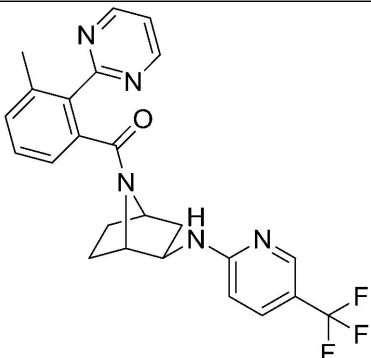
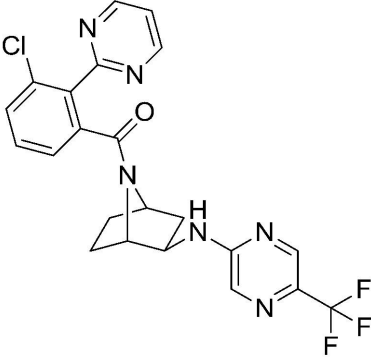
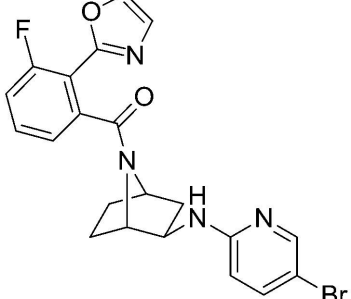
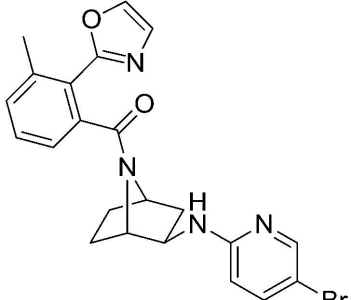
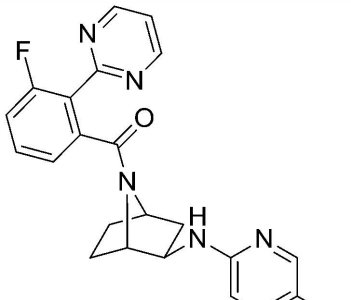
【表 1 - 5 1】

	<p>(2-メトキシ-6-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	10
	<p>(2-フルオロ-6-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	20
	<p>(7-エトキシキノリン-8-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	30
	<p>(2-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシフェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	40

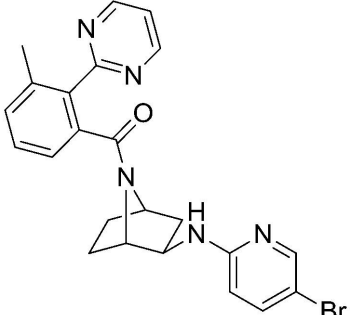
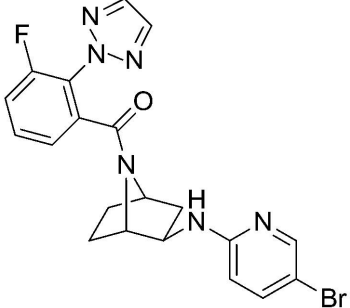
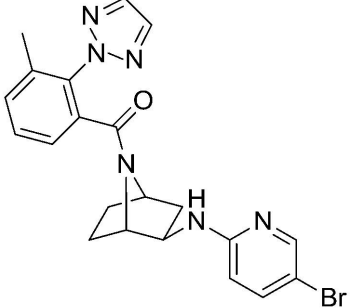
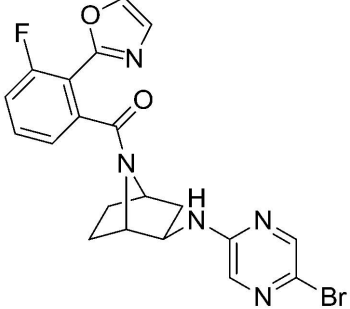
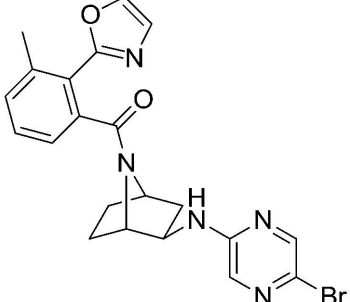
【表 1 - 5 2】

	<p>(3-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	10
	<p>(3-メチル-2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	20
	<p>(3-メチル-2-(オキサゾール-2-イル) フェニル)((1S, 2R, 4R)-2- ((5-(トリフルオロメチル)ピリジン- 2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	30
	<p>(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル) フェニル)((1R, 2S, 4S)-2- ((5-(トリフルオロメチル)ピラジン- 2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	40
	<p>(3-フルオロ-2-(オキサゾール-2- イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2- ((5-(トリフルオロメチル)ピリジン- 2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	40

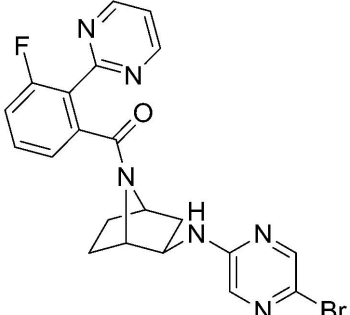
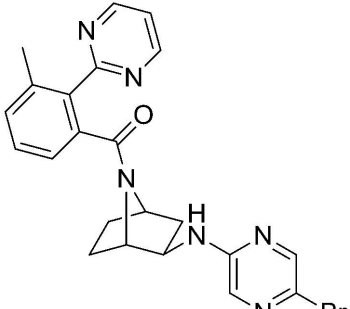
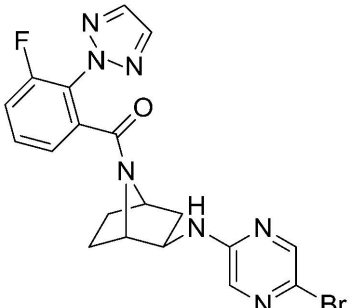
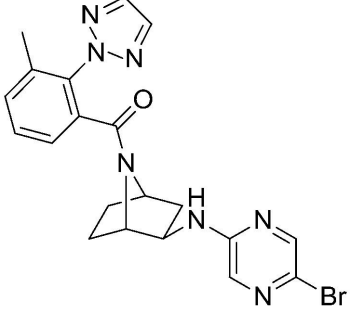
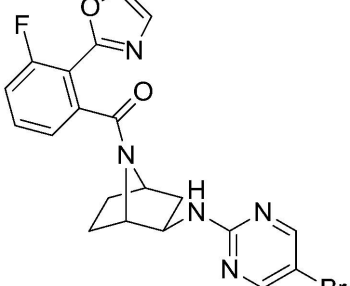
【表 1 - 5 3】

	(3-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(3-クロロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	((1S, 2R, 4R)-2-((5-ブロモピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(3-フルオロ-2-(オキサゾール-2-イル)フェニル)メタノン
	((1S, 2R, 4R)-2-((5-ブロモピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(3-メチル-2-(オキサゾール-2-イル)フェニル)メタノン
	((1S, 2R, 4R)-2-((5-ブロモピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)メタノン

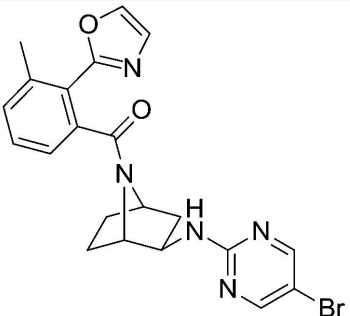
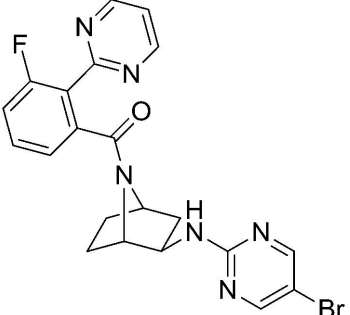
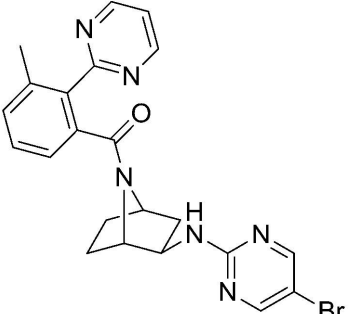
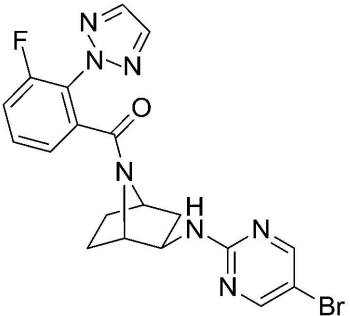
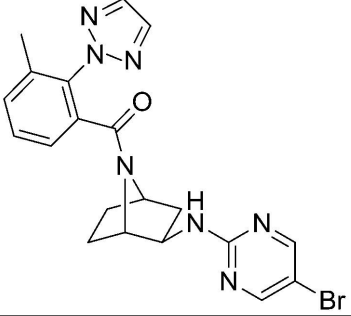
【表 1 - 5 4】

	((1S, 2R, 4R)-2-((5-ブロモピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(3-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)メタノン
	((1S, 2R, 4R)-2-((5-ブロモピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(3-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン
	((1S, 2R, 4R)-2-((5-ブロモピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(3-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン
	((1S, 2R, 4R)-2-((5-ブロモピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(3-フルオロ-2-(オキサゾール-2-イル)フェニル)メタノン
	((1S, 2R, 4R)-2-((5-ブロモピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(3-メチル-2-(オキサゾール-2-イル)フェニル)メタノン

【表 1 - 5 5】

	((1S, 2R, 4R)-2- ((5-ブロモピラジン-2-イル)アミノ)- 7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン- 7-イル)(3-フルオロ-2-(ピリミジン- 2-イル)フェニル)メタノン
	((1S, 2R, 4R)-2- ((5-ブロモピラジン-2-イル)アミノ)- 7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン- 7-イル)(3-メチル-2-(ピリミジン- 2-イル)フェニル)メタノン
	((1S, 2R, 4R)-2- ((5-ブロモピラジン-2-イル)アミノ)- 7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン- 7-イル)(3-フルオロ-2- (2H-1, 2, 3-トリアゾール- 2-イル)フェニル)メタノン
	((1S, 2R, 4R)-2- ((5-ブロモピラジン-2-イル)アミノ)- 7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン- 7-イル)(3-メチル-2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン
	((1S, 2R, 4R)-2- ((5-ブロモピリミジン-2-イル)アミノ)- 7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン- 7-イル)(3-フルオロ-2- (オキサゾール-2-イル)フェニル)メタノン

【表 1 - 5 6】

	<p>((1S, 2R, 4R)-2- ((5-ブロモピリミジン-2-イル)アミノ)- 7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン- 7-イル)(3-メチル-2-(オキサゾール- 2-イル)フェニル)メタノン</p>
	<p>((1S, 2R, 4R)-2- ((5-ブロモピリミジン-2-イル)アミノ)- 7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン- 7-イル)(3-フルオロ-2-(ピリミジン- 2-イル)フェニル)メタノン</p>
	<p>((1S, 2R, 4R)-2- ((5-ブロモピリミジン-2-イル)アミノ)- 7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン- 7-イル)(3-メチル-2-(ピリミジン- 2-イル)フェニル)メタノン</p>
	<p>((1S, 2R, 4R)-2- ((5-ブロモピリミジン-2-イル)アミノ)- 7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン- 7-イル)(3-フルオロ-2-(2H- 1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) フェニル)メタノン</p>
	<p>((1S, 2R, 4R)-2- ((5-ブロモピリミジン-2-イル)アミノ)- 7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン- 7-イル)(3-メチル-2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン</p>

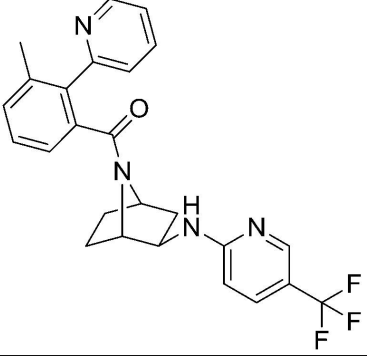
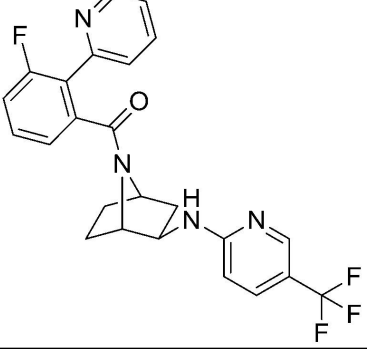
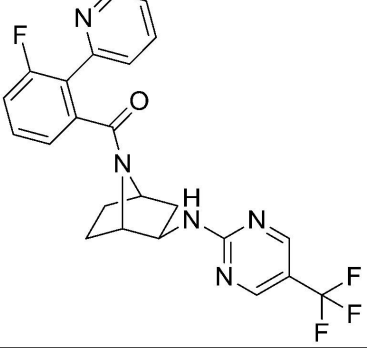
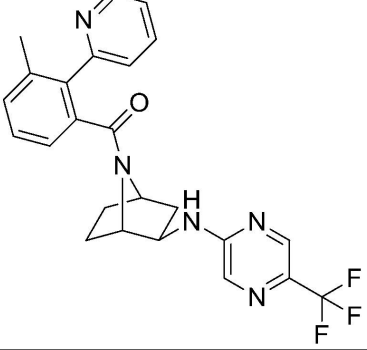
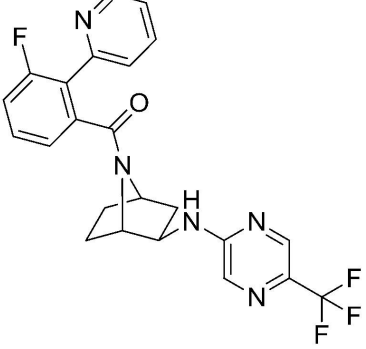
10

20

30

40

【表 1 - 57】

	<p>(3-メチル-2-(ピリジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(3-フルオロ-2-(ピリジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(3-フルオロ-2-(ピリジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(3-メチル-2-(ピリジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(3-フルオロ-2-(ピリジン-2-イル)フェニル)((2S)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>

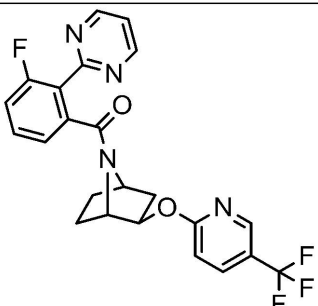
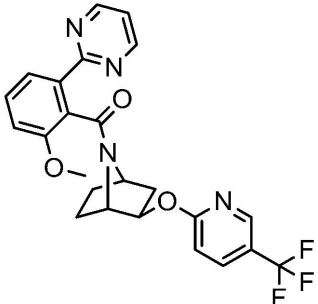
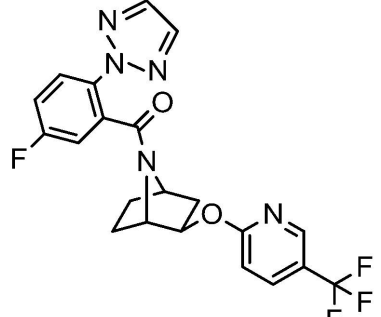
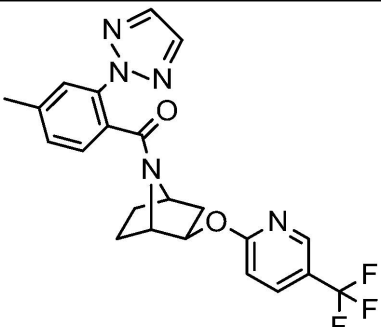
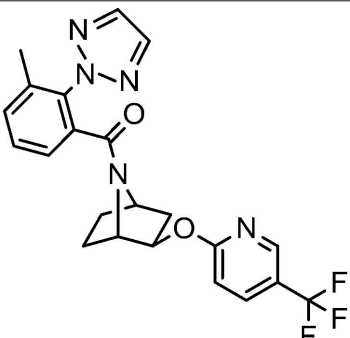
10

20

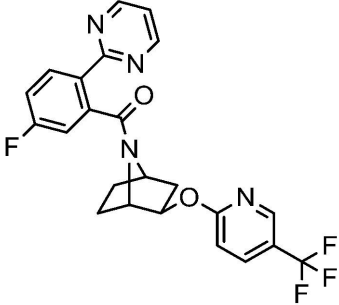
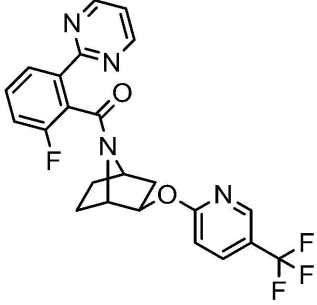
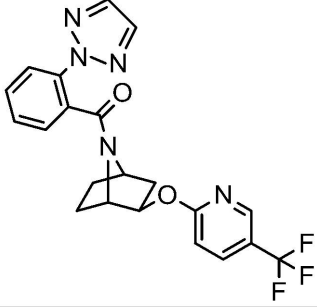
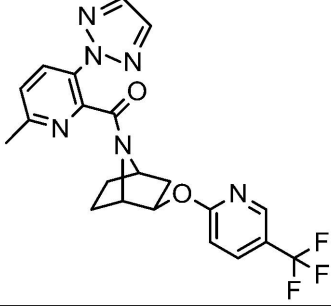
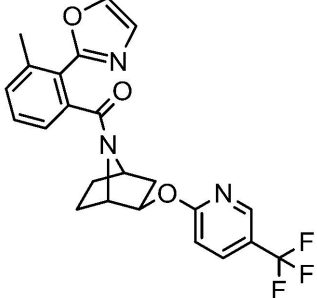
30

40

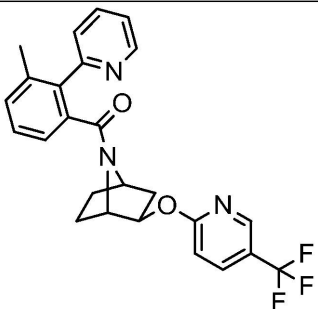
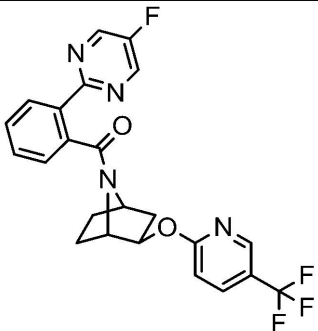
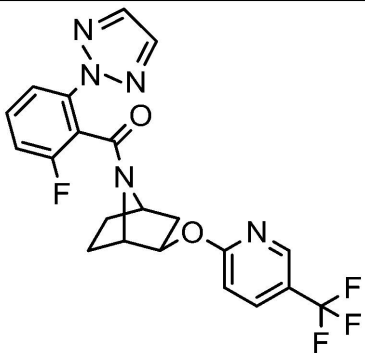
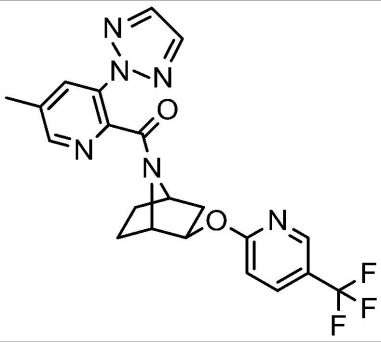
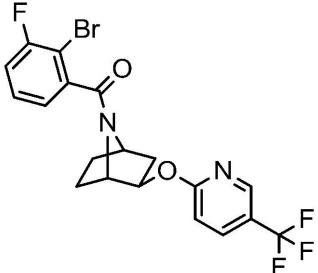
【表 1 - 5 8】

	(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(2-メトキシ-6-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(5-フルオロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(4-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(3-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

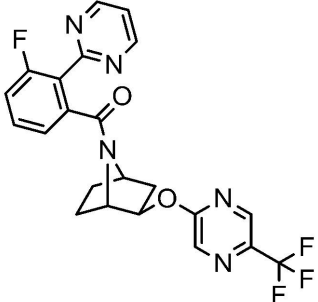
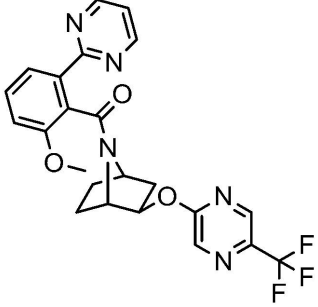
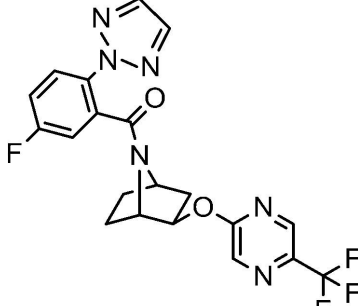
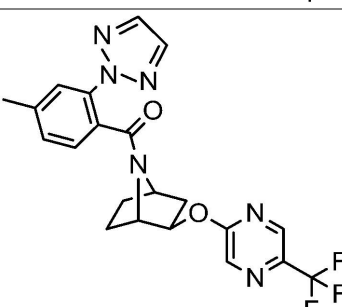
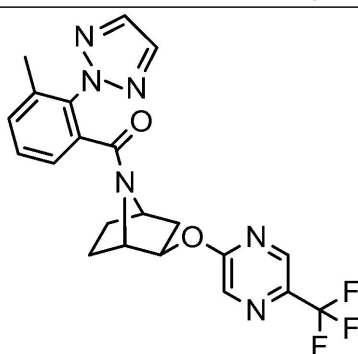
【表 1 - 5 9】

	(5-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(2-フルオロ-6-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(3-メチル-2-(オキサゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

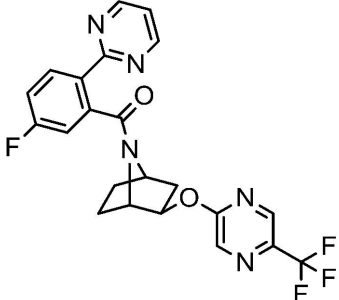
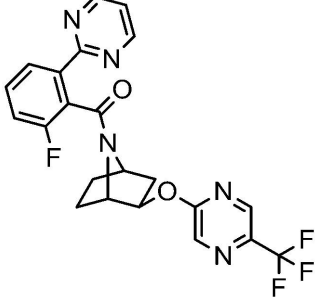
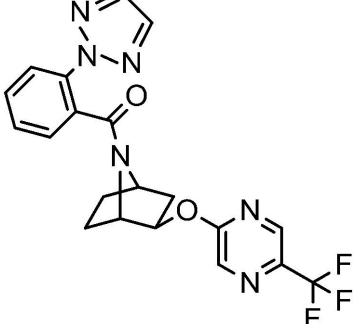
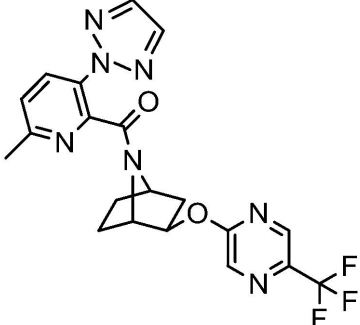
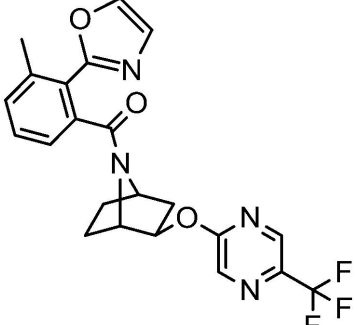
【表 1 - 60】

	(3-メチル-2-(ピリジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(2-(5-フルオロピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(2-フルオロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(5-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(2-ブロモ-3-フルオロフェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

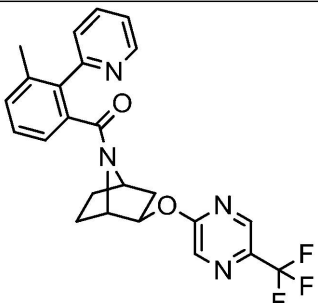
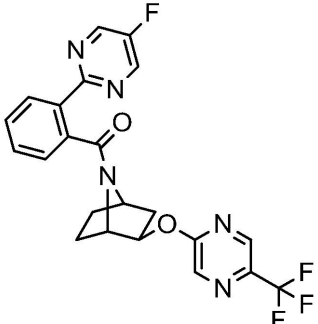
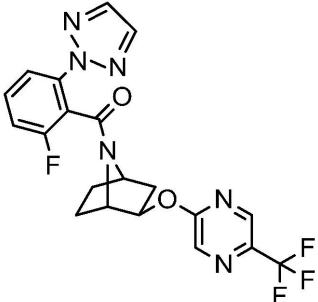
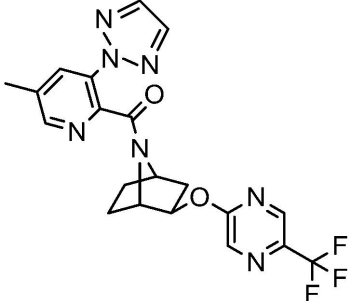
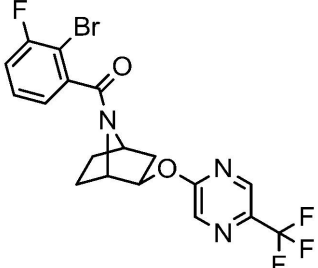
【表 1 - 6 1】

	(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(2-メトキシ-6-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(5-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(4-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(3-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

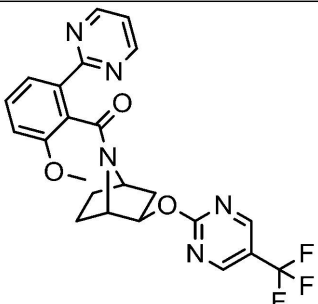
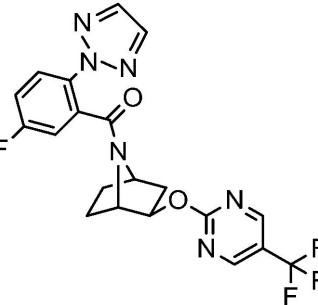
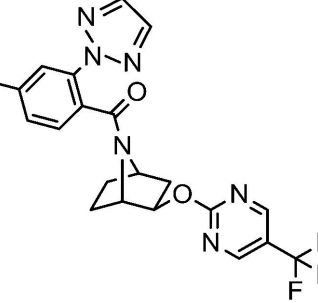
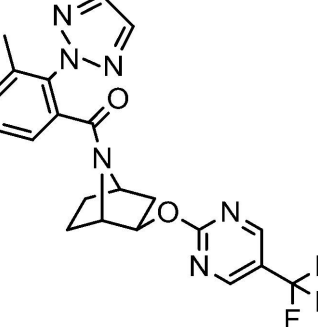
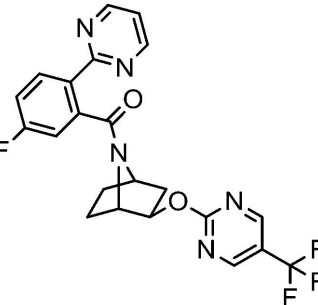
【表 1 - 6 2】

	(5-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(2-フルオロ-6-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(3-メチル-2-(オキサゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

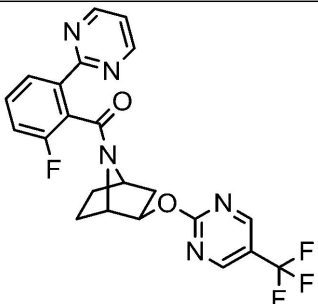
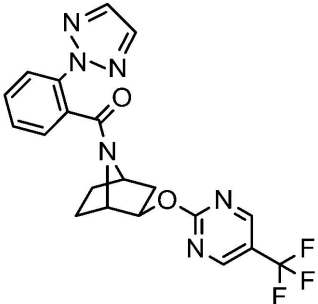
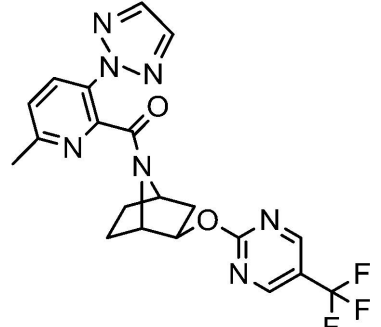
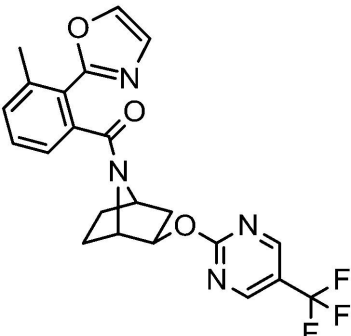
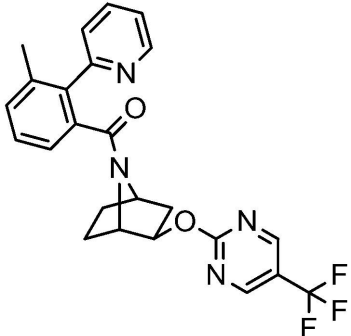
【表 1 - 63】

	(3-メチル-2-(ピリジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジーン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(2-(5-フルオロピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジーン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(2-フルオロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジーン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(5-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジーン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(2-ブロモ-3-フルオロフェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジーン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

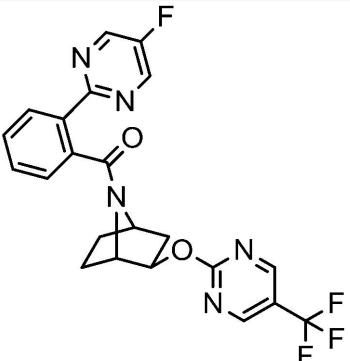
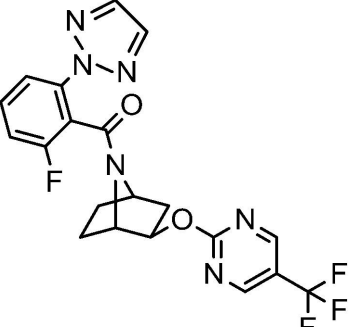
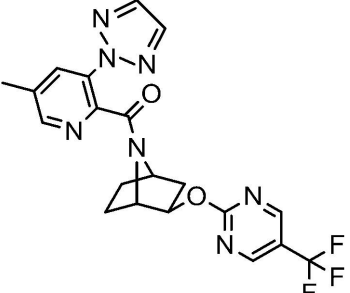
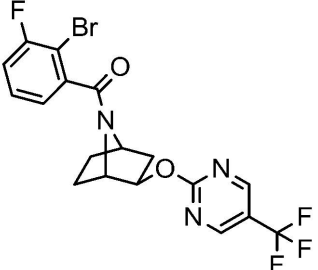
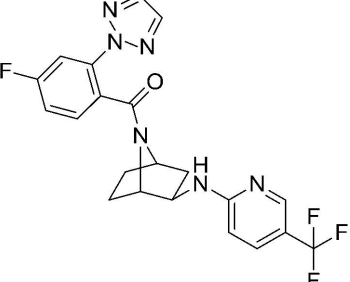
【表 1 - 6 4】

	(2-メトキシ-6-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン	10
	(5-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン	
	(4-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン	30
	(3-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン	
	(5-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン	

【表 1 - 65】

	(2-フルオロ-6-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン	10
	(2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン	
	(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン	30
	(3-メチル-2-(オキサゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン	
	(3-メチル-2-(ピリジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン	40

【表 1 - 6 6】

	<p>(2-(5-フルオロピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(2-フルオロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(5-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(2-ブロモ-3-フルオロフェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(4-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>

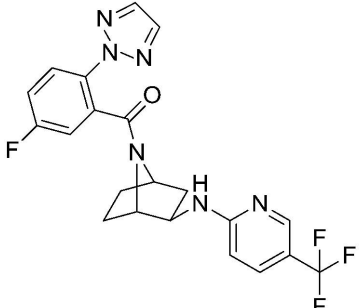
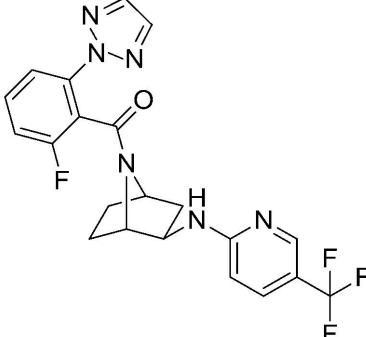
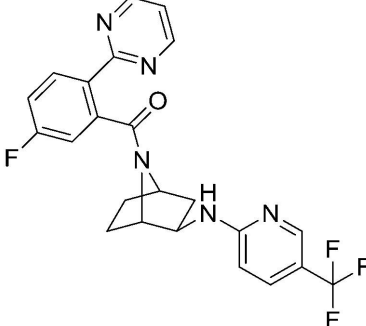
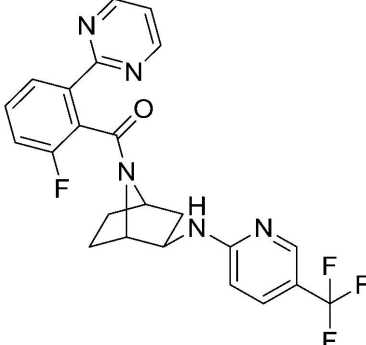
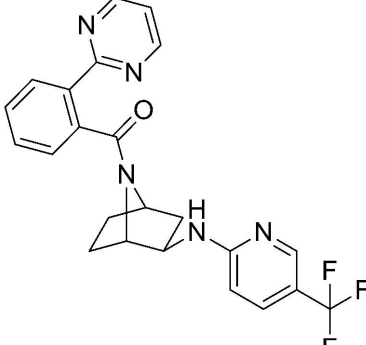
10

20

30

40

【表 1 - 67】

	<p>(5-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(2-フルオロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(5-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル) フェニル)((1S, 2R, 4R)-2- ((5-(トリフルオロメチル)ピリジン- 2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(2-フルオロ-6-(ピリミジン-2-イル) フェニル)((1S, 2R, 4R)-2- ((5-(トリフルオロメチル)ピリジン- 2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>

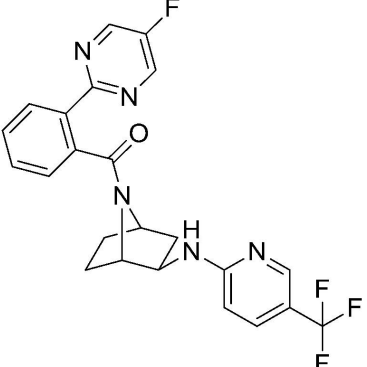
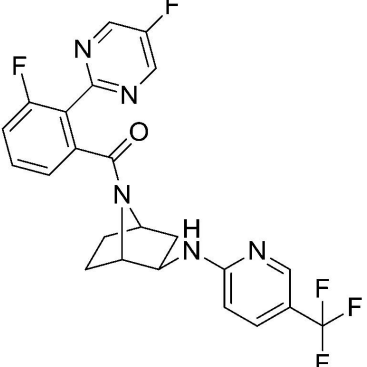
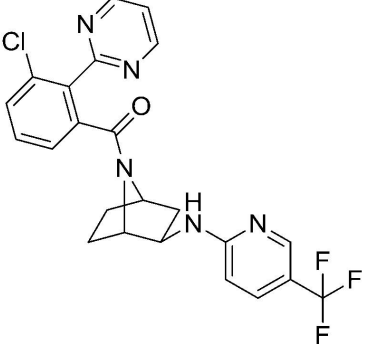
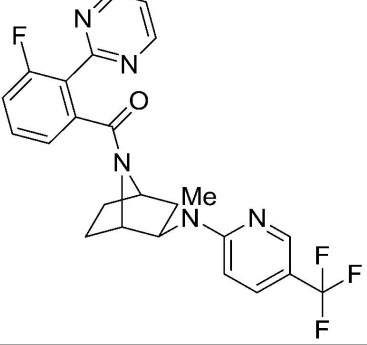
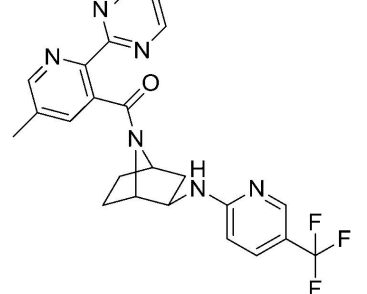
10

20

30

40

【表 1 - 6 8】

	<p>(2-(5-フルオロピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(3-フルオロ-2-(5-フルオロピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(3-クロロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-(メチル(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(5-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>

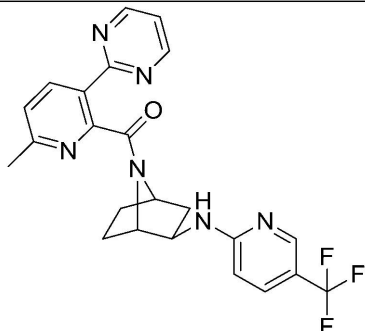
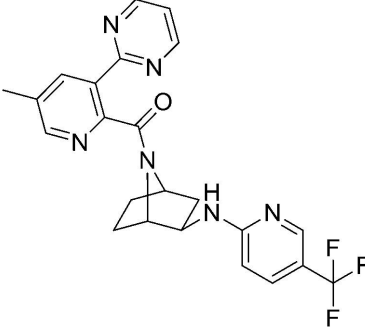
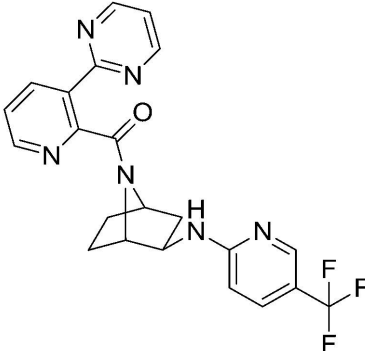
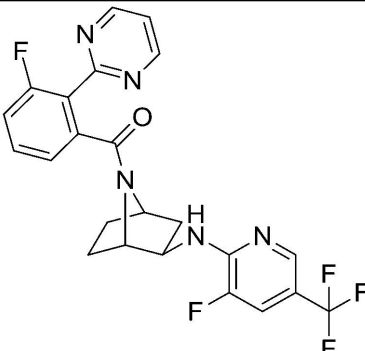
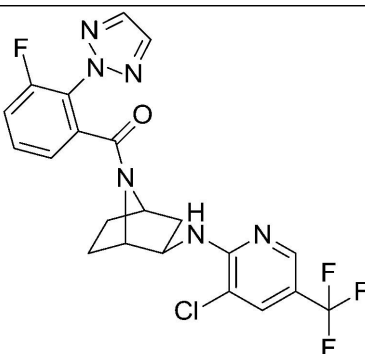
10

20

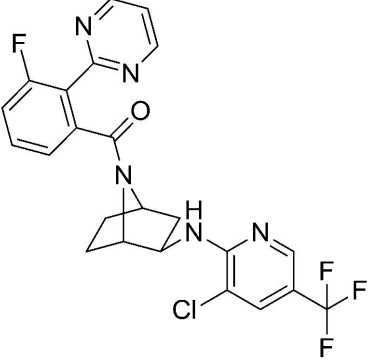
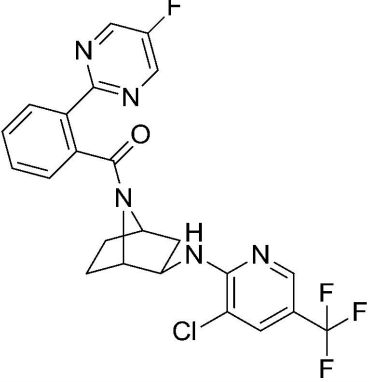
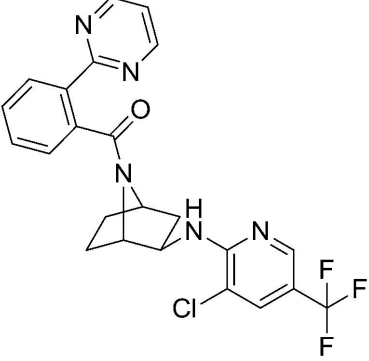
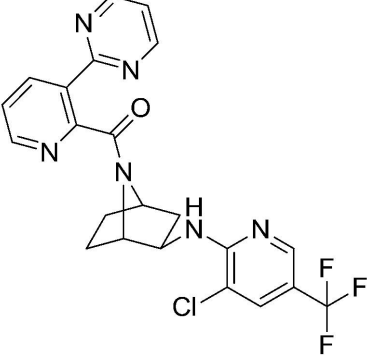
30

40

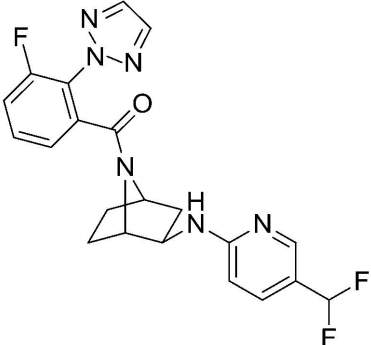
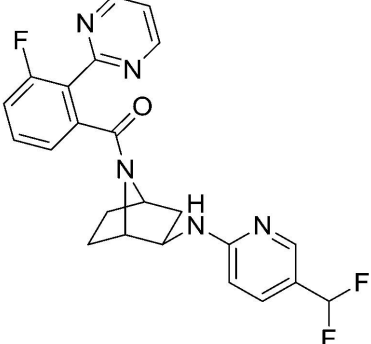
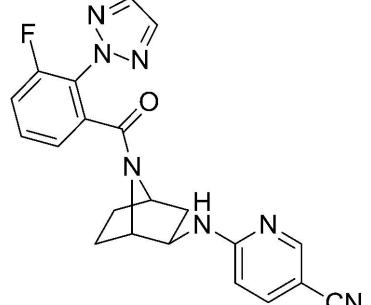
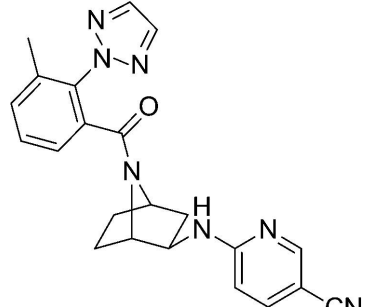
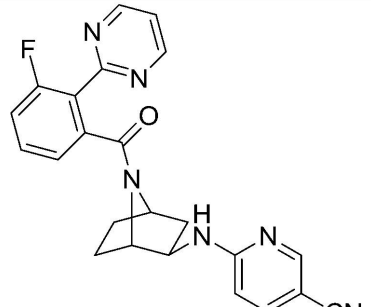
【表 1 - 6 9】

	(6-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン	10
	(5-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン	
	(3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン	30
	(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン	
	((1S, 2R, 4R)-2-((3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(3-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン	40

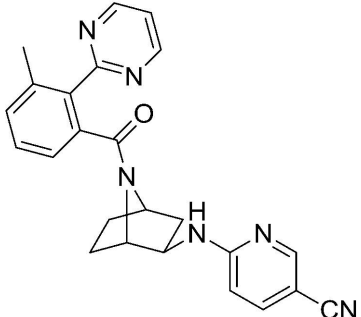
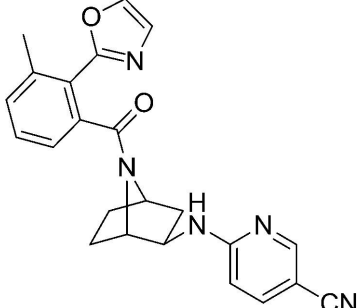
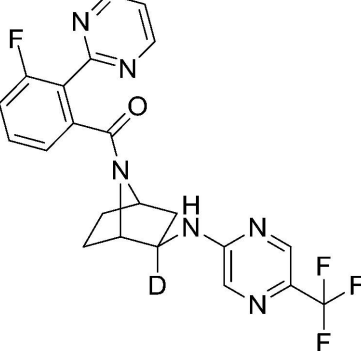
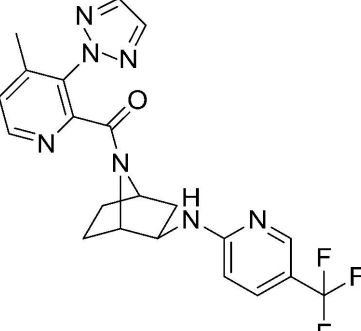
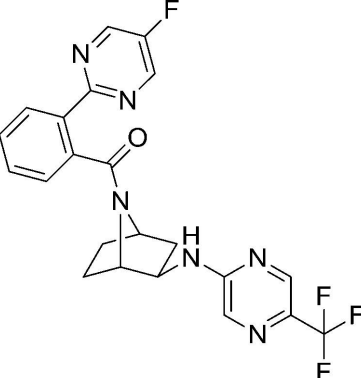
【表 1 - 70】

	<p>((1S, 2R, 4R)-2-((3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)メタノン</p>	10
	<p>((1S, 2R, 4R)-2-((3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(2-(5-フルオロピリミジン-2-イル)フェニル)メタノン</p>	20
	<p>((1S, 2R, 4R)-2-((3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)メタノン</p>	30
	<p>((1S, 2R, 4R)-2-((3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン</p>	40

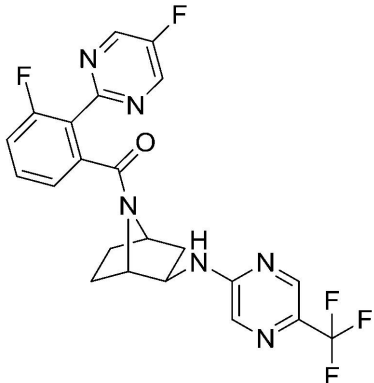
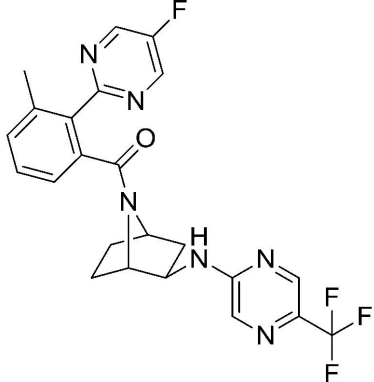
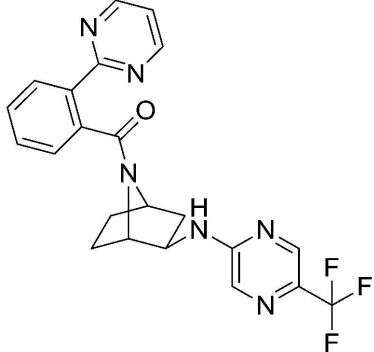
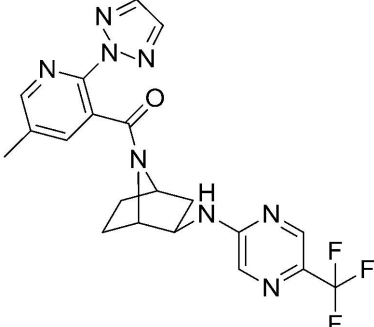
【表 1 - 71】

	((1S, 2R, 4R)-2- ((5-(ジフルオロメチル)ピリジン- 2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル) (3-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン
	((1S, 2R, 4R)-2- ((5-(ジフルオロメチル)ピリジン- 2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル) (3-フルオロ-2-(ピリミジン- 2-イル)フェニル)メタノン
	6-(((1S, 2R, 4R)-7-(3-フルオロ- 2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール- 2-イル)ベンゾイル)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-2-イル)アミノ) ニコチノニトリル
	6-(((1S, 2R, 4R)-7-(3-メチル- 2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール- 2-イル)ベンゾイル)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-2-イル)アミノ) ニコチノニトリル
	6-(((1S, 2R, 4R)-7-(3-フルオロ- 2-(ピリミジン-2-イル)ベンゾイル)- 7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン- 2-イル)アミノ)ニコチノニトリル

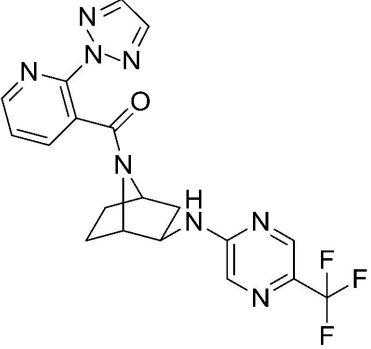
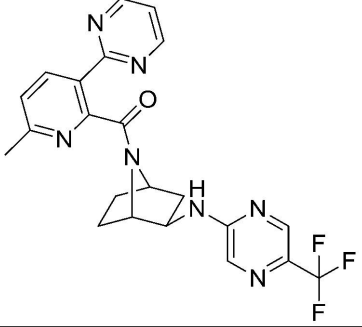
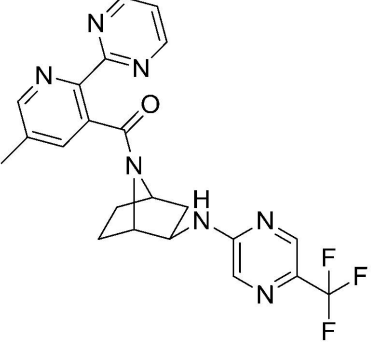
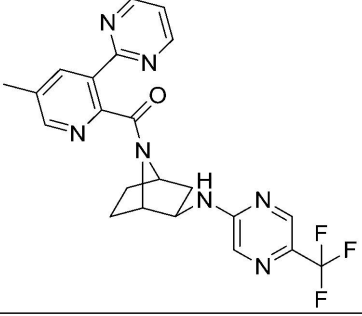
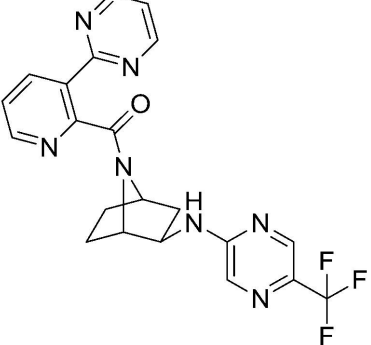
【表 1 - 7 2】

	6-(((1S, 2R, 4R)-7-(3-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)ベンゾイル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)アミノ)ニコチノニトリル
	6-(((1S, 2R, 4R)-7-(3-メチル-2-(オキサゾール-2-イル)ベンゾイル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)アミノ)ニコチノニトリル
	(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-(2-2H)-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(4-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(2-(5-フルオロピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

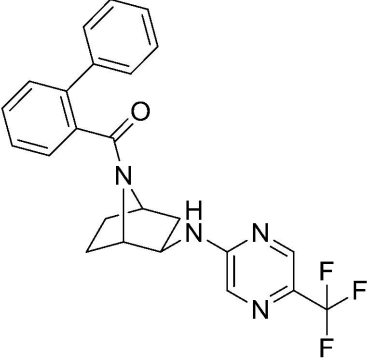
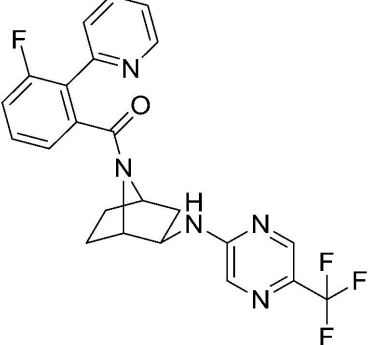
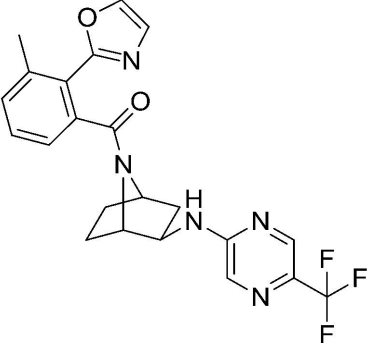
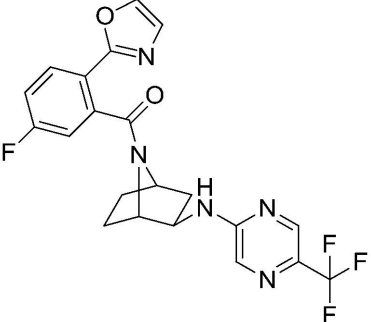
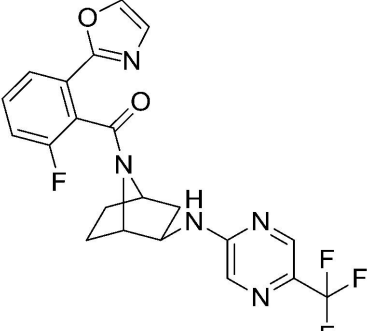
【表 1 - 73】

	<p>(3-フルオロ-2-(5-フルオロピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	10
	<p>(2-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-3-メチルフェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	20
	<p>(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	30
	<p>(5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	40

【表 1 - 7 4】

	<p>(2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	10
	<p>(6-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	20
	<p>(5-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	20
	<p>(5-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	30
	<p>(3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	40

【表 1 - 75】

	<p>[1, 1'-ビフェニル]ー2-イル((1S, 2R, 4R)ー2ー((5ー(トリフルオロメチル)ピラジンー2-イル)アミノ)ー7ーアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタンー7-イル)メタノン</p>
	<p>(3-フルオロー2-(ピリジンー2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)ー2ー((5ー(トリフルオロメチル)ピラジンー2-イル)アミノ)ー7ーアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタンー7-イル)メタノン</p>
	<p>(3-メチルー2-(オキサゾールー2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)ー2ー((5ー(トリフルオロメチル)ピラジンー2-イル)アミノ)ー7ーアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタンー7-イル)メタノン</p>
	<p>(5-フルオロー2-(オキサゾールー2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)ー2ー((5ー(トリフルオロメチル)ピラジンー2-イル)アミノ)ー7ーアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタンー7-イル)メタノン</p>
	<p>(2-フルオロー6-(オキサゾールー2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)ー2ー((5ー(トリフルオロメチル)ピラジンー2-イル)アミノ)ー7ーアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタンー7-イル)メタノン</p>

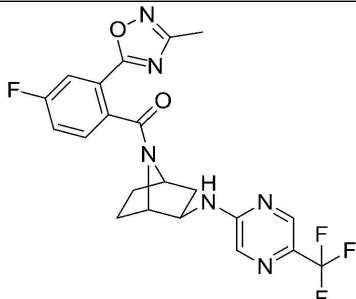
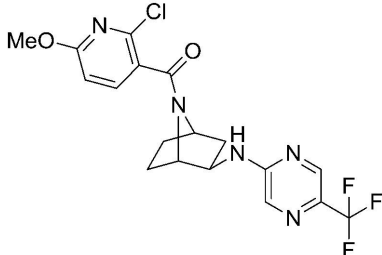
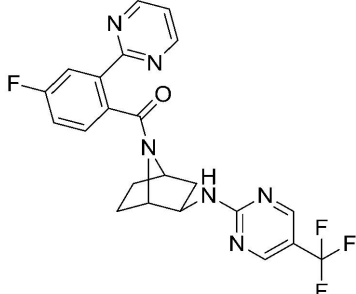
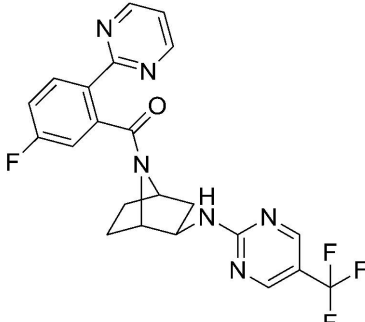
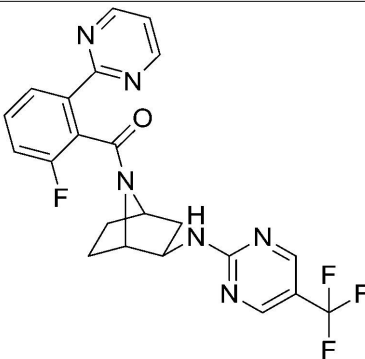
10

20

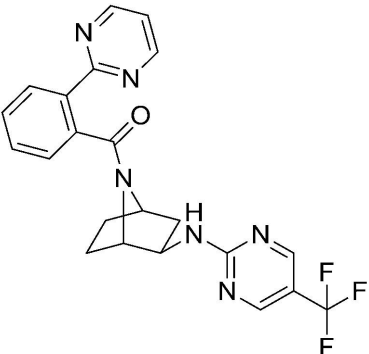
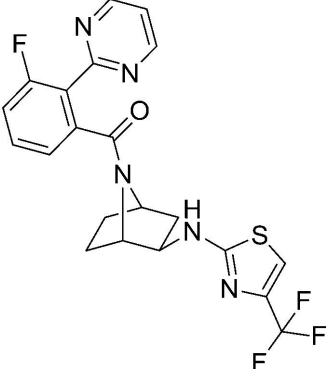
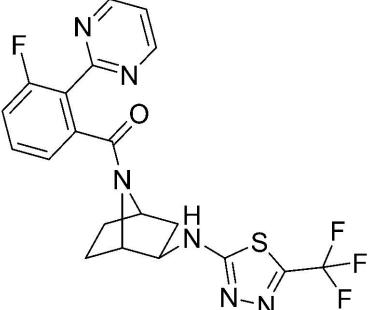
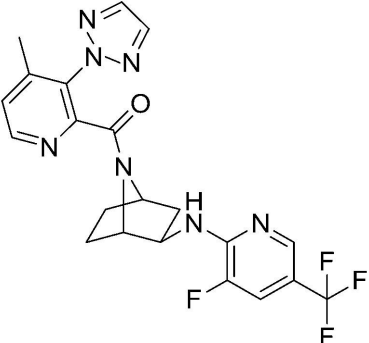
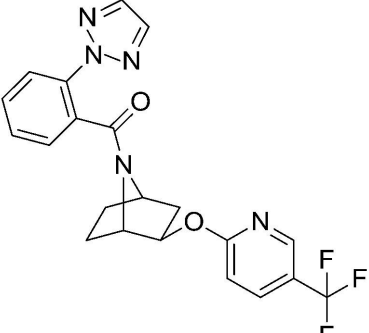
30

40

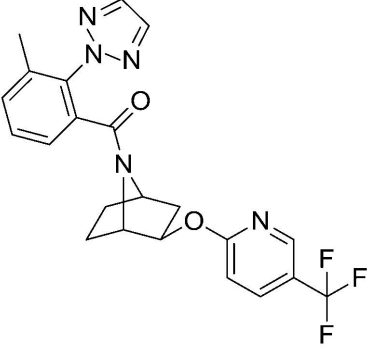
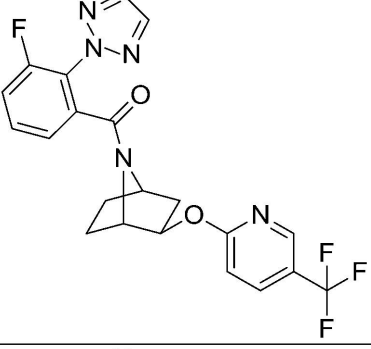
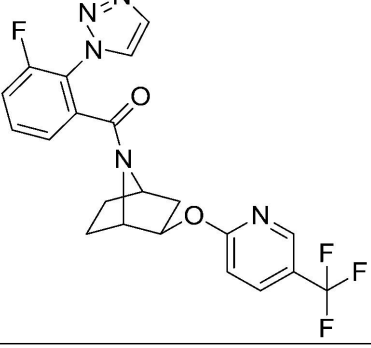
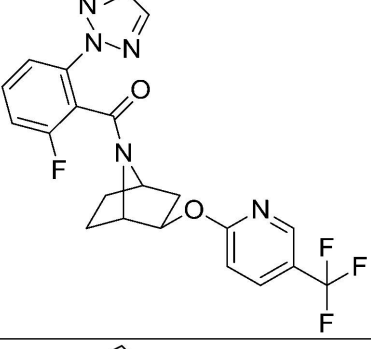
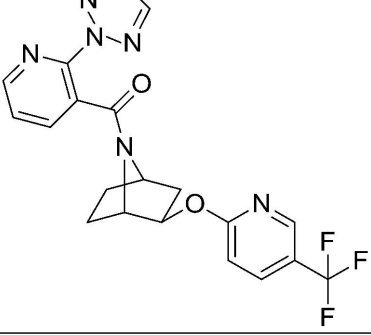
【表 1 - 7 6】

	(4-フルオロ-2-(3-メチル-1, 2, 4- オキサジアゾール-5-イル)フェニル) ((1S, 2R, 4R)-2- (5-(トリフルオロメチル)ピラジーン- 2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(2-クロロ-6-メトキシピリジン-3-イル) ((1S, 2R, 4R)-2- (5-(トリフルオロメチル)ピラジーン- 2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(4-フルオロ-2-(ピリミジン- 2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)- 2-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン- 2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(5-フルオロ-2-(ピリミジン- 2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)- 2-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン- 2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(2-フルオロ-6-(ピリミジン- 2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)- 2-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン- 2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【表 1 - 77】

	<p>(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル) ((1S, 2R, 4R)-2- (5-(トリフルオロメチル)ピリミジン- 2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	10
	<p>(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル) フェニル)((1S, 2R, 4R)-2- (4-(トリフルオロメチル)チアゾール- 2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	20
	<p>(3-フルオロ-2-(ピリミジン- 2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)- 2-((5-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)アミノ)- 7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン- 7-イル)メタノン</p>	30
	<p>((1S, 2R, 4R)-2-((3-フルオロ- 5-(トリフルオロメチル)ピリジン- 2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(4-メチル- 3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール- 2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン</p>	30
	<p>(R/S)-(2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)フェニル)- 2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン- 2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	40

【表 1 - 7 8】

	<p>(R/S) - (3-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル) - 2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(R/S) - (3-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル) - 2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(R/S) - (3-フルオロ-2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェニル) - 2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(R/S) - (2-フルオロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル) - 2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(R/S) - (2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) - 2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>

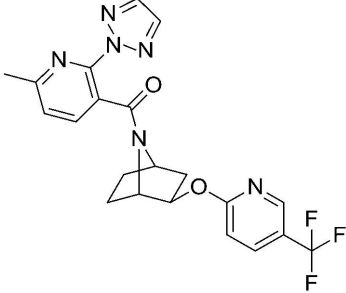
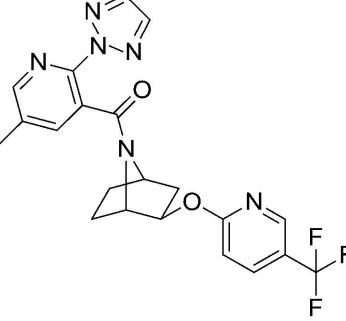
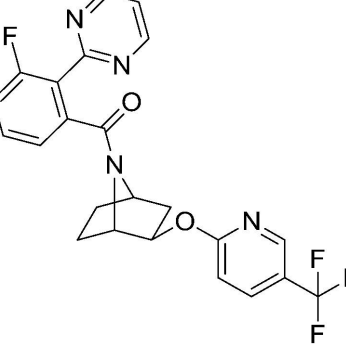
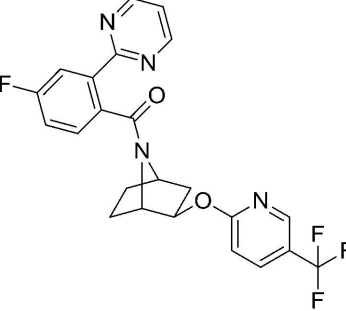
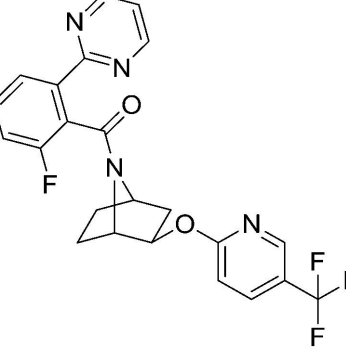
10

20

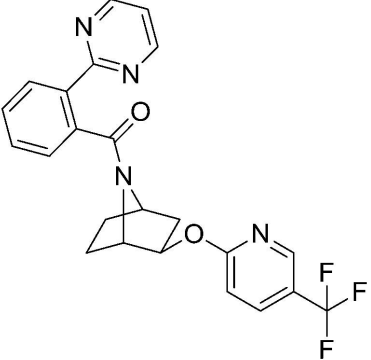
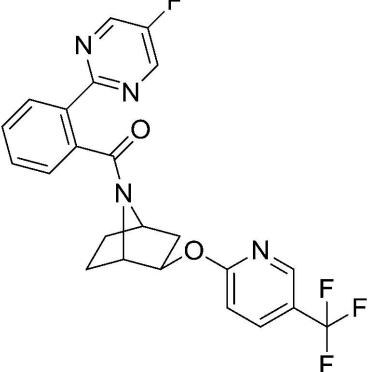
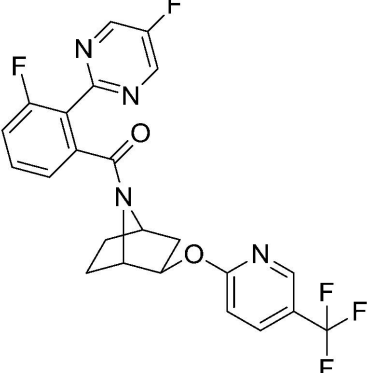
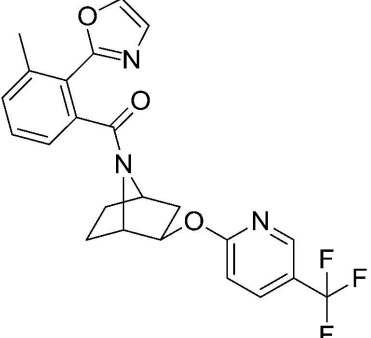
30

40

【表 1 - 7 9】

	<p>(R/S)-(6-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	
	<p>(R/S)-(5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	10
	<p>(R/S)-(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	20
	<p>(R/S)-(4-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	30
	<p>(R/S)-(2-フルオロ-6-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	40

【表 1 - 80】

	<p>(R/S)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(R/S)-2-((5-フルオロピリジン-2-イル)フェニル)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(R/S)-3-フルオロ-2-((5-フルオロピリジン-2-イル)フェニル)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(R/S)-3-メチル-2-((オキサゾール-2-イル)フェニル)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>

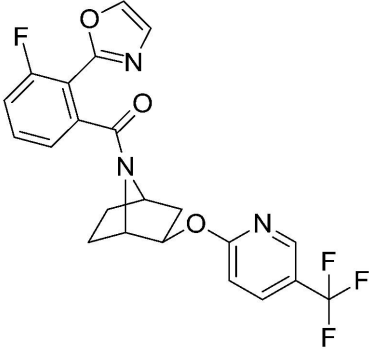
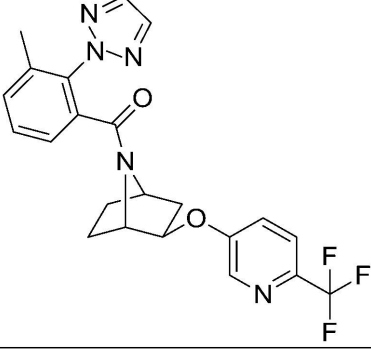
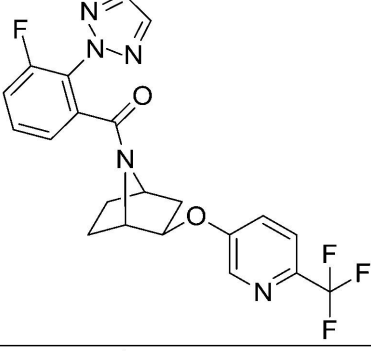
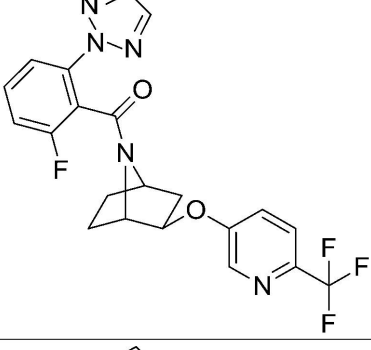
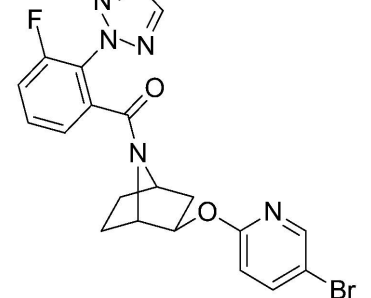
10

20

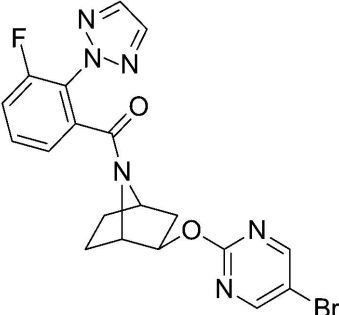
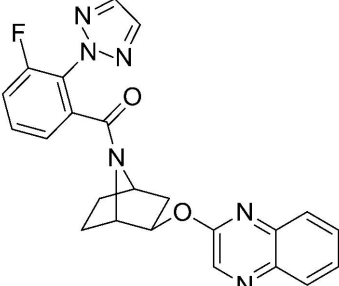
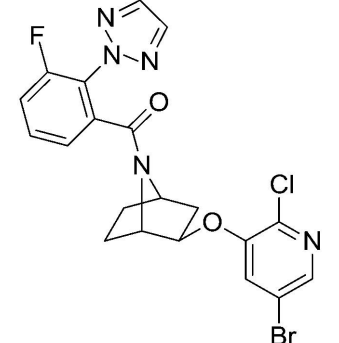
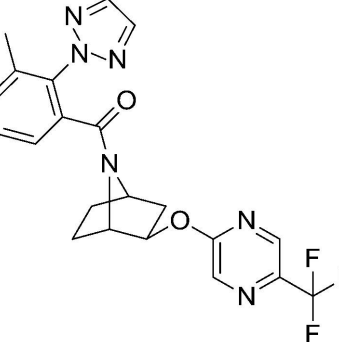
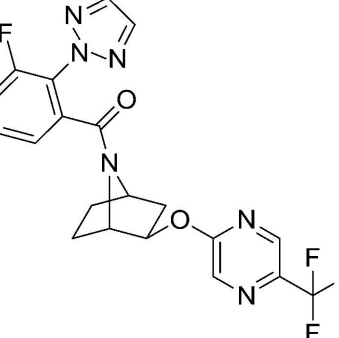
30

40

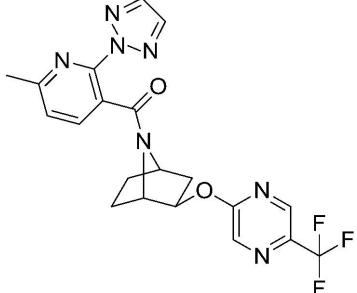
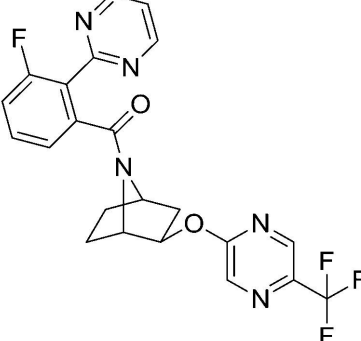
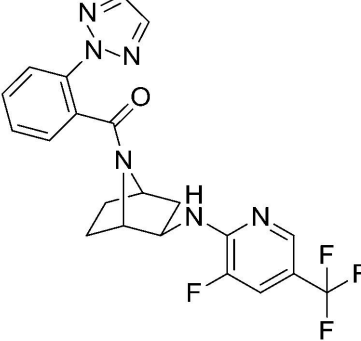
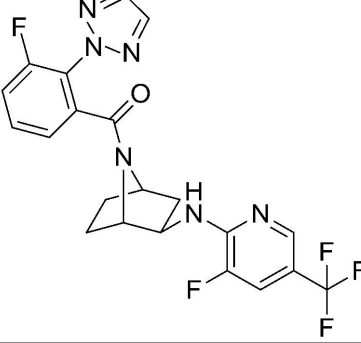
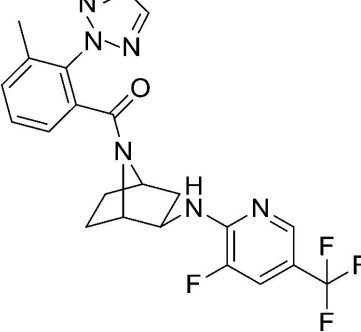
【表 1 - 8 1】

	(R/S)-(3-フルオロ-2-(オキサゾール-2-イル)フェニル)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(R/S)-(3-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-2-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(R/S)-(3-フルオロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-2-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(R/S)-(2-フルオロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-2-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(R/S)-2-((5-ブロモピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル(3-フルオロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン

【表 1 - 8 2】

	(R/S)-2-((5-ブロモピリミジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル) (3-フルオロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン	10
	(R/S)-(3-フルオロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-2-(キノキサリン-2-イルオキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン	
	(R/S)-2-((5-ブロー-2-クロロピリジン-3-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(3-フルオロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン	20
	(R/S)-(3-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン	
	(R/S)-(3-フルオロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン	40

【表 1 - 83】

	<p>(R/S) - (6-メチル-2-((2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) (2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン- 2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(R/S) - (3-フルオロ- 2-(ピリミジン-2-イル)フェニル) (2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン- 2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(2-((2H-1, 2, 3-トリアゾール- 2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)- 2-((3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(3-フルオロ-2-((2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)フェニル) ((1S, 2R, 4R)-2-((3-フルオロ- 5-(トリフルオロメチル)ピリジン- 2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>((1S, 2R, 4R)-2-((3-フルオロ- 5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル) アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン- 7-イル)(3-メチル-2-((2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン</p>

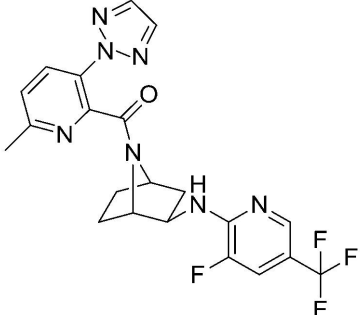
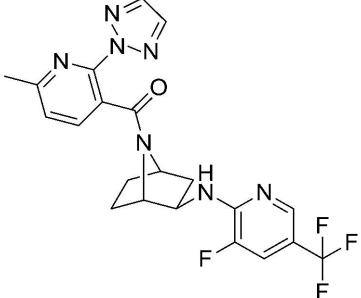
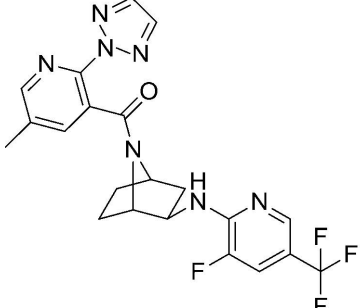
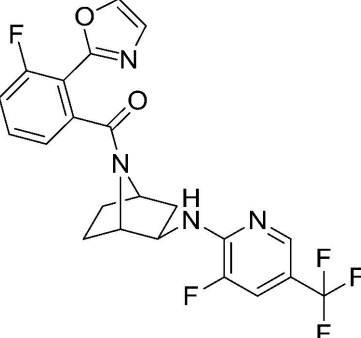
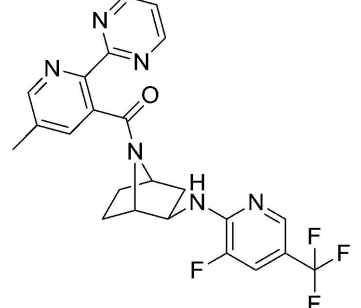
10

20

30

40

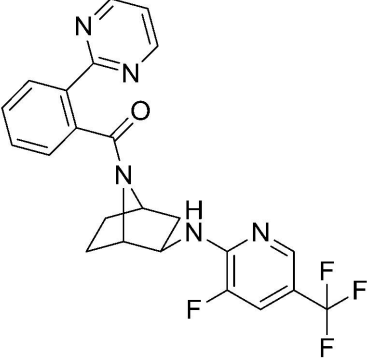
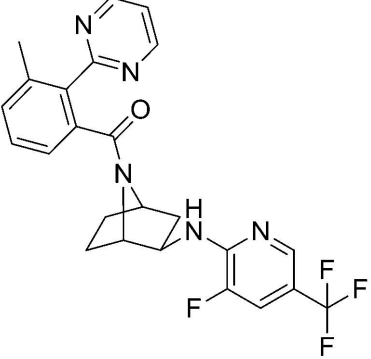
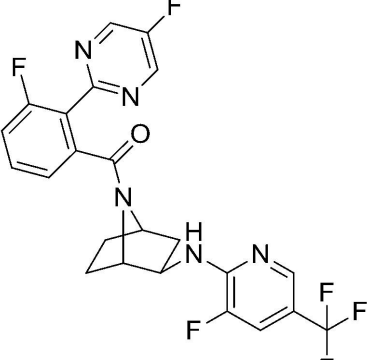
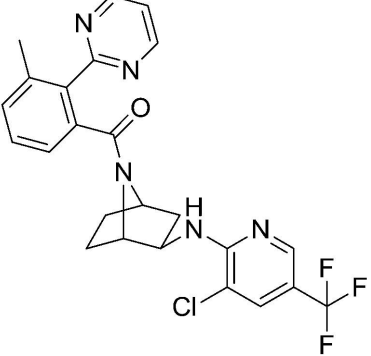
【表 1 - 8 4】

	((1S, 2R, 4R)-2-((3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン
	((1S, 2R, 4R)-2-((3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)メタノン
	((1S, 2R, 4R)-2-((3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)メタノン
	(3-フルオロ-2-(オキサゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	((1S, 2R, 4R)-2-((3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(5-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-イル)メタノン

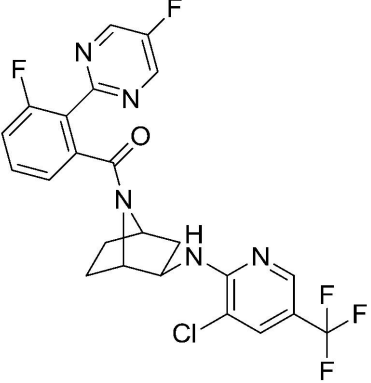
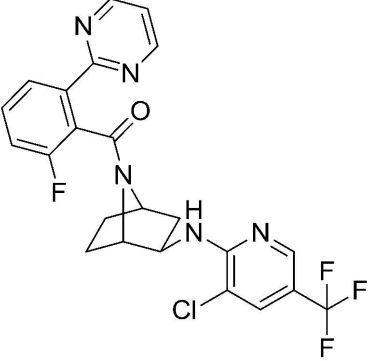
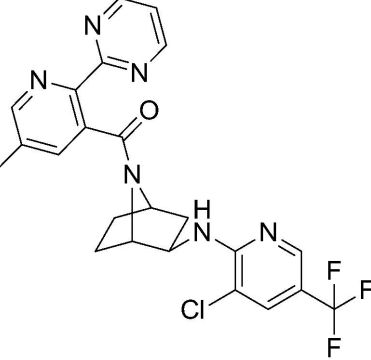
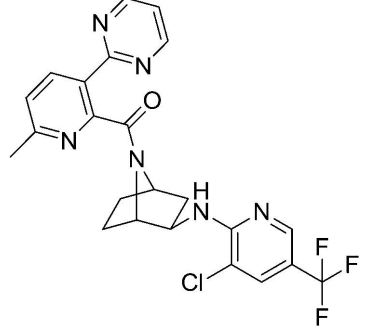
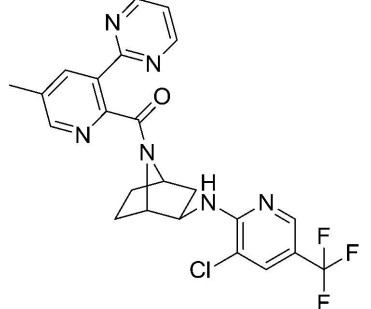
【表 1 - 85】

	<p>((1S, 2R, 4R)-2-((3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン</p>	10
	<p>((1S, 2R, 4R)-2-((3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(5-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン</p>	20
	<p>((1S, 2R, 4R)-2-((3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン</p>	30
	<p>((1S, 2R, 4R)-2-((3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(2-(5-フルオロピリミジン-2-イル)フェニル)メタノン</p>	40

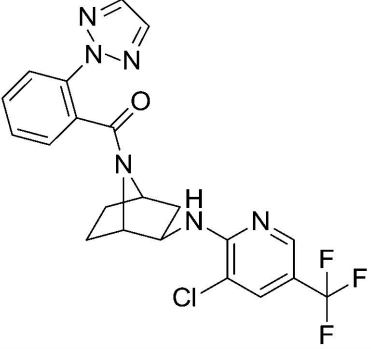
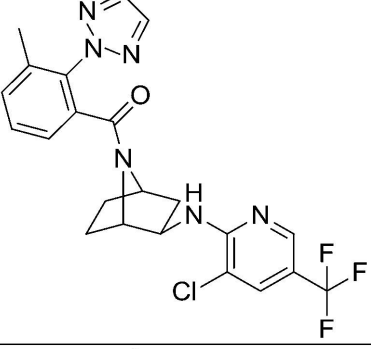
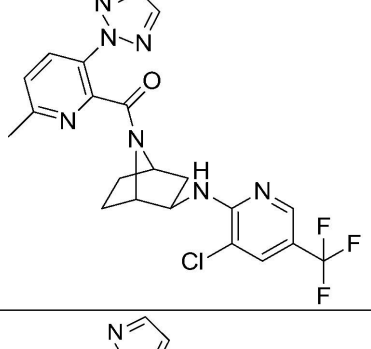
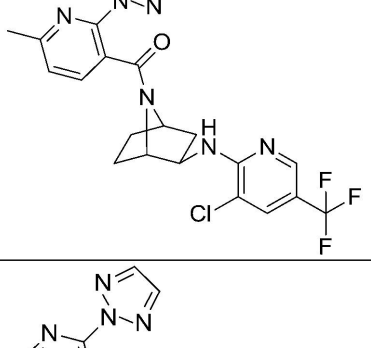
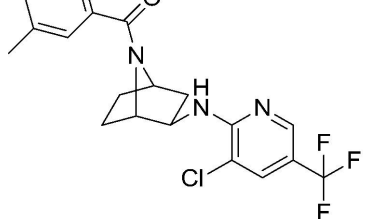
【表 1 - 86】

	<p>((1S, 2R, 4R)-2-((3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)メタノン</p>	10
	<p>((1S, 2R, 4R)-2-((3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(3-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)メタノン</p>	20
	<p>(3-フルオロ-2-(5-フルオロピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	30
	<p>((1S, 2R, 4R)-2-((3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(3-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)メタノン</p>	40

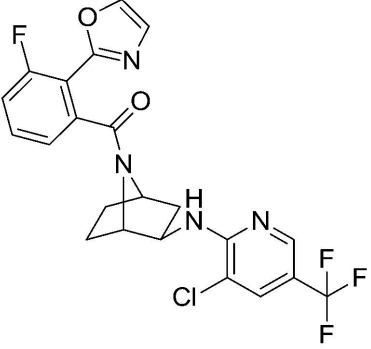
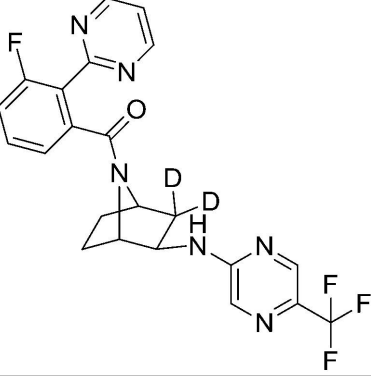
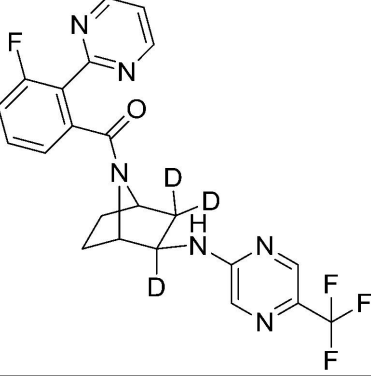
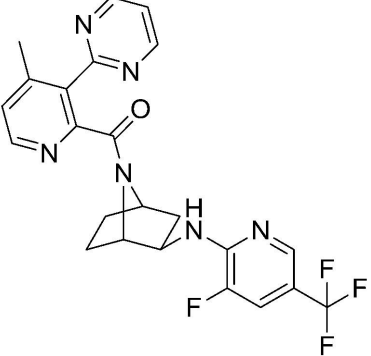
【表 1 - 87】

	<p>((1S, 2R, 4R)-2-((3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(3-フルオロ-2-(5-フルオロピリミジン-2-イル)フェニル)メタノン</p>	10
	<p>((1S, 2R, 4R)-2-((3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(2-フルオロ-6-(ピリミジン-2-イル)フェニル)メタノン</p>	20
	<p>((1S, 2R, 4R)-2-((3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(5-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-イル)メタノン</p>	30
	<p>((1S, 2R, 4R)-2-((3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン</p>	40
	<p>((1S, 2R, 4R)-2-((3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(5-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン</p>	40

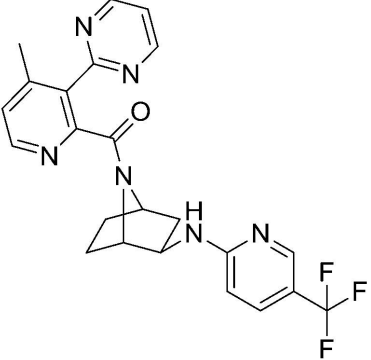
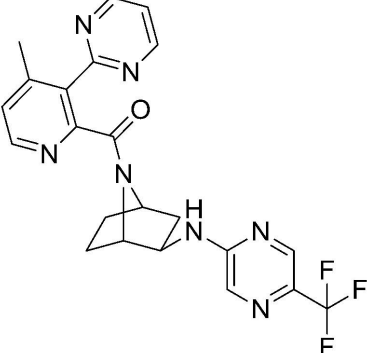
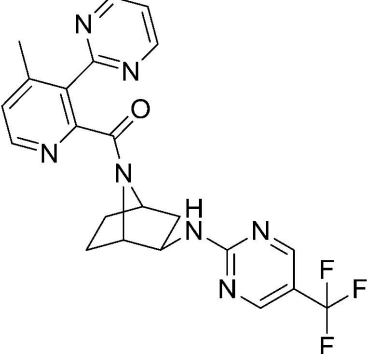
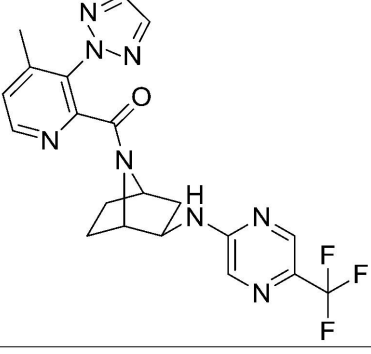
【表 1 - 88】

	<p>(2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	10
	<p>((1S, 2R, 4R)-2-((3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(3-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン</p>	20
	<p>((1S, 2R, 4R)-2-((3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン</p>	30
	<p>((1S, 2R, 4R)-2-((3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)メタノン</p>	40
	<p>((1S, 2R, 4R)-2-((3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)メタノン</p>	

【表 1 - 89】

	<p>((1S, 2R, 4R)-2-((3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(3-フルオロ-2-(オキサゾール-2-イル)フェニル)メタノン</p>	10
	<p>(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]-(3-²H, ²H)-ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	20
	<p>(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-(2-²H)-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]-(3-²H, ²H)-ヘプタン-7-イル)メタノン</p>	30
	<p>((1S, 2R, 4R)-2-((3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(4-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン</p>	40

【表 1 - 90】

	<p>(4-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(4-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(4-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(4-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。</p>

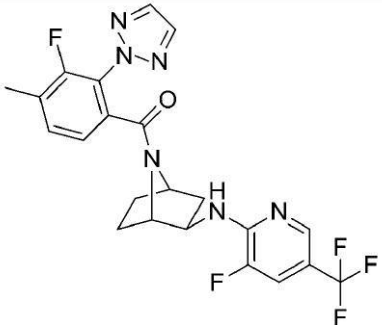
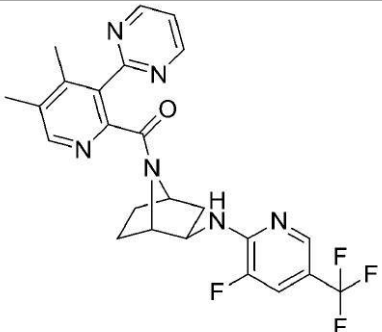
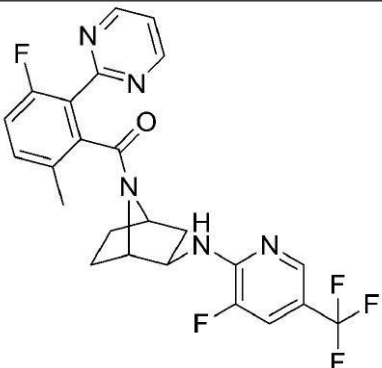
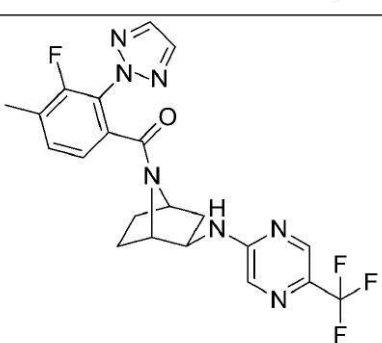
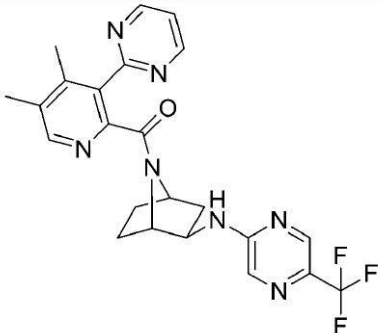
10

20

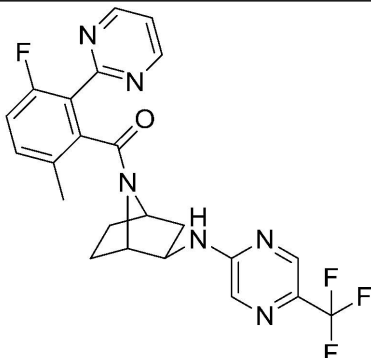
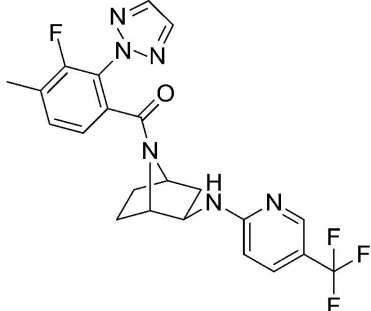
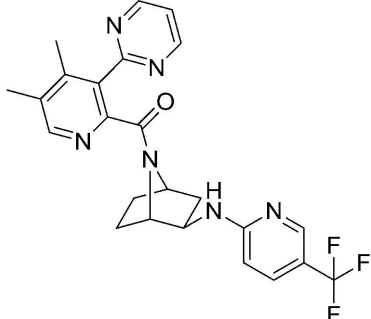
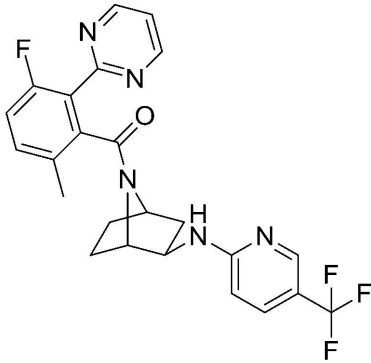
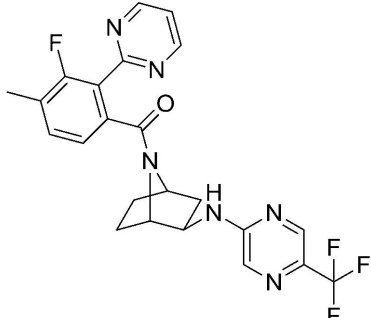
30

40

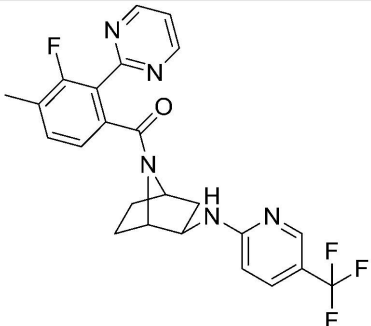
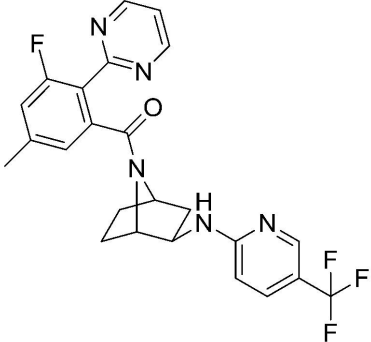
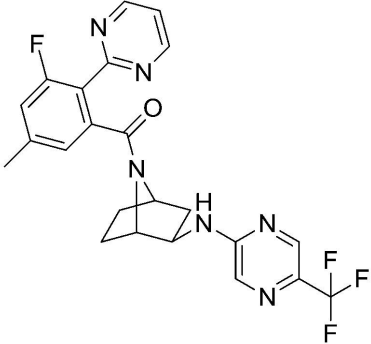
【表 2 - 1】

	(3-フルオロ-4-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル) ((1S, 2R, 4R)-2-((3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(4, 5-ジメチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	((1S, 2R, 4R)-2-((3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(3-フルオロ-6-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)メタノン
	(3-フルオロ-4-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(4, 5-ジメチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【表 2 - 2】

	(3-フルオロ-6-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(3-フルオロ-4-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(4, 5-ジメチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(3-フルオロ-6-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
	(3-フルオロ-4-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【表 2 - 3】

	<p>(3-フルオロ-4-メチル-2- (ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(3-フルオロ-5-メチル-2- (ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
	<p>(3-フルオロ-5-メチル-2- (ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン。</p>

10

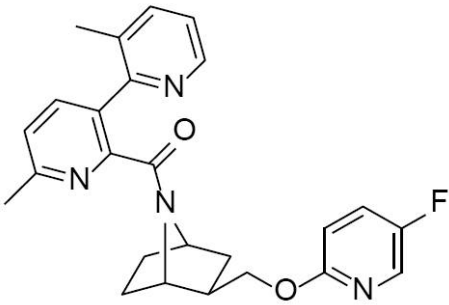
20

30

【請求項 19】

下記：

【化 19】

	<p>(±)-(3, 6'-ジメチル-[2, 3' -ビピリジン]-2'-イル)(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オ キシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
---	--

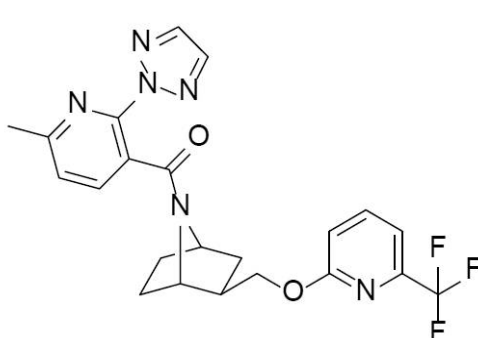
40

である請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 20】

下記：

【化 2 0】

	<p>(±)-(6-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)(2-(((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
---	---

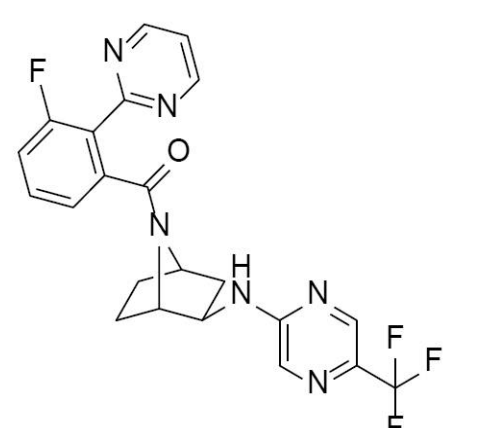
10

である請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 2 1】

下記：

【化 2 1】

	<p>(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
--	---

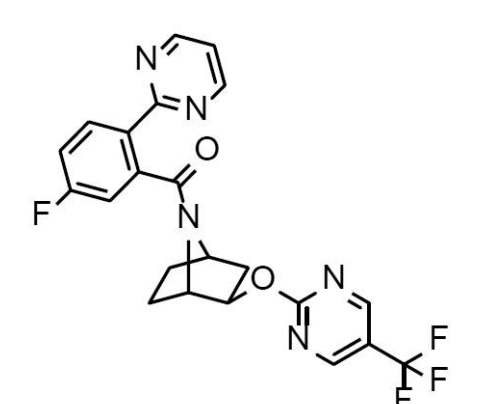
20

である請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

下記：

【化 2 2】

	<p>(5-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン</p>
---	--

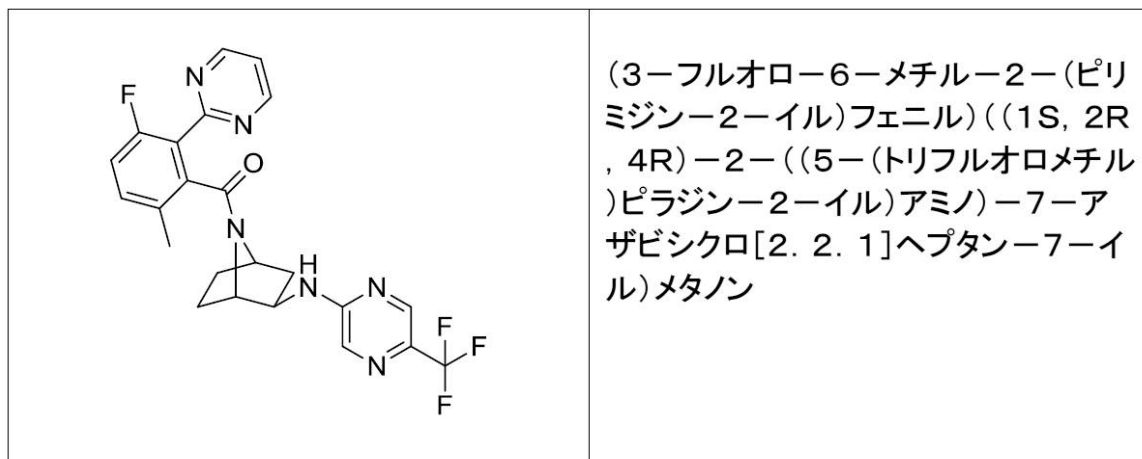
40

である請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

下記：

【化 2 3】



10

である請求項 1 8 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

請求項 1 8 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の化合物のエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、若しくは同位体変種、又は医薬的に許容されるその塩若しくは溶媒和物。

【請求項 2 5】

治療有効量の、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の化合物と、少なくとも 1 つの医薬的に許容可能な添加剤とを含む、医薬組成物。

20

【請求項 2 6】

疾患、障害、又は医学的状態を治療するための医薬組成物であって、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物を含み、

疾患、障害、又は医学的状態が、睡眠障害、代謝障害、神経障害、不整脈、急性心不全、潰瘍、過敏性腸症候群、下痢症、胃食道逆流、気分障害、外傷後ストレス障害、パニック障害、注意欠陥障害、認知障害、又は薬物乱用である、医薬組成物。

【請求項 2 7】

前記疾患、障害、又は医学的状態が、気分障害、外傷後ストレス障害、パニック障害、注意欠陥障害、認知障害、又は薬物乱用である、請求項 2 6 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 2 8】

前記睡眠障害は、睡眠 - 覚醒移行障害、不眠症、下肢静止不能症候群、時差ぼけ、睡眠妨害又は神経障害に続発する睡眠障害である、請求項 2 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 9】

前記代謝障害は、過体重、肥満、インスリン抵抗性、I I 型糖尿病、高脂血症、胆石症、アングナ、高血圧、息切れ、頻拍、不妊症、睡眠時無呼吸、背部痛及び関節痛、静脈瘤、又は骨関節炎である、請求項 2 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 0】

前記神経障害は、パーキンソン病、アルツハイマー病、トゥレット症候群、カタトニー、不安、せん妄又は痴呆である、請求項 2 6 に記載の医薬組成物。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

(関連出願の相互参照)

本願は、2013年3月に出版された米国特許仮出願第61/780,428号に対する優先権の利益を主張するものであり、該特許仮出願は参照によりその全体が本明細書に援用される。

【0 0 0 2】

(発明の分野)

本発明は、置換された7-アザビシクロ化合物、それらを含む医薬組成物、それら

50

の製造方法、並びにオレキシン受容体活性により介在される病態、障害、及び状態を処置するべくオレキシン受容体を調節するためのそれらの使用を目的とする。

【背景技術】

【0003】

オレキシン/ヒポクレチンシグナル伝達は、2種類の受容体及び2種類のペプチドアゴニストにより介在される。これらのペプチド(オレキシン-A及びオレキシン-B)は、同じ遺伝子、プレ-プロオレキシンの切断産物である。中枢神経系において、プレプロオレキシンを産生する神経は、脳弓傍核、背側視床下部、及び視床下部外側野にのみ発見されている(Peyron et al., 1998, J. Neurosci. 18:9996~10015)。これらの領域内の食欲促進細胞は脳の多くの領域に突出し、吻側の嗅球及び尾側の脊髄へと伸展している(Van den Pol, 1999, J. Neurosci. 19:3171~3182)。

10

【0004】

オレキシンは、オレキシン-1及びオレキシン-2受容体と呼ばれる2種類の高親和性受容体に結合する。オレキシン-1及びオレキシン-2受容体は、Gタンパク質と共役する7回膜貫通型受容体であり、互いに同一である64%超のアミノ酸配列を共有している。いずれの受容体も、通常、細胞内カルシウムを増加させるオレキシン誘導性の受容体活性化に対し共通の細胞応答を示す興奮性のものである。オーソログの種間相同性は高く、薬理学的な差異は知られていない。オレキシン-A及び-Bは、通常、オレキシン-2受容体に対し等価なりガンドであると考えられるものの、オレキシン-1受容体に対しては、オレキシン-BはオレキシンAの1/5~1/100程度に親和性が低いと考えられている(Sakurai et al., 1998, Cell 92:573~585; Ammoun et al., 2003, J. Pharmacol. Exp. Ther. 305:507~514)。

20

【0005】

脳の多くの領域は、オレキシン-1又はオレキシン-2受容体を非常に選択的に発現する(Marcus et al., 2001, J. Comp Neurol 435, 6~25; Trivedi et al., 1998, FEBS Letters, 438, 71~75)。オレキシン-1受容体は、辺縁系(分界条床核及び扁桃核)、帯状回皮質、及び青斑核のノルアドレナリン作動性神経に選択的なものである。これとは対照的に、オレキシン-2受容体は、覚醒刺激において重要な役割を果たす結節乳頭核のヒスタミン作動性ニューロン、脳室周囲のニューロン及び室傍核においてほとんど独占的なオレキシン受容体である。背側縫線核、腹側被蓋野又は前頭前野などのその他の脳領域では、両方の受容体が共発現している。

30

【0006】

オレキシン産生細胞並びにオレキシン受容体を発現する細胞はCNSに幅広く分布していることから、オレキシンが、摂食及び代謝、覚醒及び睡眠の制御、交感神経の活性化及びストレス応答などの数多くの生理機能に関与していることが示唆される(de Lecea, 2012, Progress in Brain Research, 198, 15~24; Kukkonen, 2013, Am J. Physiol. Cell Physiol., 304, C2~C32)。オレキシンは、食物摂取及び依存性薬物に係る動機付け及び報酬を制御するのに重要な役割を果たす(Mahler et al., 2012, Progress in Brain Research, 198, 79~121)。

40

【0007】

数件の知見が、オレキシン系が覚醒の重要な調節因子であることを示している。脳室内にオレキシンを投与されたげっ歯類は、より長時間覚醒して過ごす(Piper et al., 2000, J. Neurosci. 12:726~730)。オレキシンにより介在される覚醒効果は、結節乳頭核におけるヒスタミン作動性神経へのオレキシン神経の伸展に関連付けられている(Yamanaka et al., 2002, Bioche

50

m. Biophys. Res. Comm. 290:1237~1245)。プレプロオレキシン遺伝子をノックアウトしたげっ歯類、又は食欲促進ニューロンが死滅しているげっ歯類は、ナルコレプシーと同様の睡眠/覚醒サイクルの変化を示す (Chemelli et al., 1999, Cell 98:437~451; Hara et al., 2001, Neuron 30:345~354)。ナルコレプシーのイヌモデルでは、オレキシン-2受容体が変異しており、機能しなくなっていることが示されている (Lin et al., 1999, Cell 98:365~376)。ヒトナルコレプシー患者ではオレキシンレベルが減弱しており、かつオレキシン産生神経が損傷しているという所見により (Mignot et al., 2001, Am. J. Hum. Genet. 68:686~699; Minot & Thorsby, 2001, New England J. Med. 344:692)、あるいは稀な症例では、オレキシン-2遺伝子に変異が生じている (Peyron et al., 2000, Nature Med. 6:991~997) という所見により、オレキシシグナル伝達は、睡眠を促進する治療の標的として臨床的に検証されている。したがって、睡眠-覚醒サイクルの障害は、オレキシン-2受容体モジュレーター活性の対象になり得る。オレキシン-2受容体介在性のプロセスを上方調節するアゴニスト又はその他のモジュレーターにより処置され得る睡眠-覚醒障害の例としては、ナルコレプシー、時差ぼけ(眠気)及びうつなどの神経障害に誘発される睡眠障害が挙げられる。オレキシン-2受容体介在性のプロセスを下方調節するアンタゴニスト又はその他のモジュレーターにより処置され得る疾患の例としては、不眠症、下肢静止不能症候群、時差ぼけ(覚醒状態)、並びに躁病、統合失調症、疼痛症候群及び同様の障害などの神経障害により誘発される睡眠障害が挙げられる。

【0008】

薬物依存に関係する報酬系においてオレキシシグナル伝達が明らかに関与していることを実証するエビデンスが蓄積されている (Mahler et al., 2012, Progress in Brain Research, 198, 79~121)。オレキシン産生神経は、報酬系に関与する腹側被蓋野及びその他の脳領域に伸展する。オレキシンリガンドが報酬系を介在すること、並びに中毒についての様々な前臨床モデルにおいて、オレキシン-1受容体選択的アンタゴニストがこれらの作用を拮抗することから、これらの作用はオレキシン-1受容体により介在されるものと示唆されている。具体的には、オレキシン-1選択的アンタゴニストは、モルヒネによる条件付け場所嗜好性及び再発 (Harris et al., 2005, Nature, 437, 556~5599; Narita et al., 2006, J. Neurosci., 26, 398~405; Harris et al., 2007, Behav Brain Res, 183, 43~51)、ストレス誘発性のコカイン嗜好性の再発、コカイン誘発性の挙動及びシナプス可塑性 (Borgland et al., 2006, Neuron, 49, 589~601)、並びに接触及び合図並びにストレス誘発性のエタノール嗜好性の再発 (Lawrence et al., 2006, Br J Pharmacol, 148, 752~759) に加えて、誘起されたモルヒネ離脱の減弱 (Sharf et al., 2008, Biol Psychiatry, 64, 175~183) 及びニコチンの自己投与 (Hollander et al., 2008, Proc Natl Acad Sci U S A., 105, 19480~19485) などにより示唆される。同様にして、最近では別の研究によりOX2Rの役割が示唆されている (Shoblock et al., 2011, Psychopharmacology, 215, 191~203)。

【0009】

より複雑な情動行動におけるオレキシンの役割についての研究も発表されている (Johnson et al., 2012, Progress in Brain Research, 198, 133~161)。これまで、パニック障害及び心的外傷後ストレス障害の患者におけるオレキシンレベルの違いが、ナルコレプシー患者における不安行動の有病率における違いとして言及されてきた (Johnson et al., 2010,

10

20

30

40

50

Nature Medicine, 16, 111~115; Fortuyn et al., 2010, General Hospital Psychiatry, 32, 49~56; Strawn et al., 2010, Psychoneuroendocrinology, 35, 1001~1007)。ヒトではパニックをもたらし、並びにパニックの動物モデルとして使用される、乳酸の注入又は急性高炭酸ガス血症は、視床下部脳弓周囲野においてオレキシンニューロンを活性化させる。この活性化は、社会的相互作用試験又はオープンフィールド試験における不安に相関する。siRNA又は選択的オレキシン-1受容体アンタゴニストのいずれかによりオレキシシグナル伝達を阻害すると、乳酸に対するパニック様の応答が減弱する (Johnson et al., 2010, Nature Medicine, 16, 111~115; Johnson et al., 2012, Neuropsychopharmacology, 37, 1911, 1922)。

10

【0010】

オレキシンの脳脊髄液 (CSF) レベルは抑うつ又は希死念慮患者において低く、オレキシンのレベルは疾患の重症度に逆相関する (Brundin et al., 2007, European Neuropsychopharmacology, 17, 573~579; Salomon et al., 2003, Biol Psychiatry, 54, 96~104)。マウスの強制水泳試験において、扁桃体におけるオレキシン-1受容体mRNA及び抑うつ行動は正の相関があることが報告されている (Arendt, 2013, Behavioral Neuroscience, 127, 86~94)。

20

【0011】

オレキシン系はまた、脳ドーパミン系と相互作用する。マウスにおけるオレキシンの脳室内注入は、自発運動、身づくろい及び常同運動を増加させる。これらの行動的影響は、D2ドーパミン受容体アンタゴニストの投与により逆転される (Nakamura et al., 2000, Brain Res., 873: 181~187)。したがって、オレキシン受容体モジュレーターは、様々な神経障害を治療するのに有用であり得る。すなわち例えば、アゴニストすなわち上方調節因子はカタトニーの治療に、アンタゴニストすなわち下方調節因子はパーキンソン病、トゥレット症候群、不安、せん妄及び痴呆の治療に有用であり得る。

30

【0012】

オレキシン及びそれらの受容体は、腸神経系の筋層間神経叢及び粘膜下神経叢の両方で発見されており、オレキシンは、in vitroにおいてこれらの運動を増加させること (Kirchgessner & Liu, 1999, Neuron 24: 941~951) 並びに in vitroにおいて胃酸の分泌を刺激することが示されている (Takahashi et al., 1999, Biochem. Biophys. Res. Comm. 254: 623~627)。迷走神経切断又はアトロピンにより、オレキシンの脳室内注入による胃酸分泌への影響が妨害される (Takahashi et al., 1999, supra) ことから、オレキシンによる腸への影響は迷走神経を介する投射 (van den Pol, 1999, supra) により駆動され得るものである。したがって、オレキシン受容体アンタゴニスト又は他のオレキシン受容体介在系の下方調節因子は、潰瘍、過敏性腸症候群、下痢及び胃食道逆流に対し可能性のある治療手段である。

40

【0013】

体重は、オレキシンにより介在される食欲及び代謝の制御によっても影響を受ける。代謝及び食欲に対するオレキシンの影響の一部は、上記のように、オレキシンが胃運動性及び胃酸分泌を変化させる腸において介在され得る。オレキシンアンタゴニストは、したがって、過体重又は肥満、並びに、インスリン抵抗性/II型糖尿病、高脂血症、胆石、アングナ、高血圧、無呼吸、頻脈、不妊症、睡眠時無呼吸症、腰痛及び関節痛、渦静脈及び変形性関節症などの過体重又は肥満に関連する症状の治療に有用である可能性がある。逆

50

に、オレキシンアゴニストは、過少体重、並びに低血圧、徐脈、無月経 (amenorrhea) 及び関連する不妊症などの関連する症状、並びに拒食症及び過食症などの摂食障害の治療に有用である可能性がある。

【 0 0 1 4 】

無拘束 (覚醒状態) の実験動物においてオレキシンを脳室内投与すると平均動脈圧及び拍動数が増大すること (Samson et al. , 1999 , Brain Res . 831 : 248 ~ 253 ; Shirasaka et al. , 1999 , Am . J . Physiol . 277 : R1780 ~ R1785) 並びにウレタン麻酔した実験動物でも同様の結果が得られることが示されている (Chen et al. , 2000 , Am . J . Physiol . 278 : R692 ~ R697) 。したがって、オレキシン受容体アゴニストは、低血圧、徐脈及びこれらに関連する心疾患の治療の候補となり得、一方、オレキシン受容体アンタゴニストは、高血圧、頻脈及び他の不整脈、狭心症及び急性心不全の治療に有用であり得る。

10

【 0 0 1 5 】

以上の議論から、オレキシン受容体モジュレーターの同定が、これらの受容体系を介して介在される非常に様々な障害の治療のための治療薬剤の開発において、大きな利点を有するであろうことが分かる。

【 発明の概要 】

【 課題を解決するための手段 】

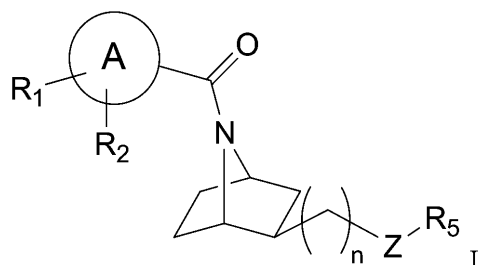
【 0 0 1 6 】

本発明は、式 I の化合物を目的とする：

20

【 0 0 1 7 】

【 化 1 】



30

〔 式中、環 A は、フェニル、ナフタレニル、ピリジル、キノリニル、イソキノリニル、イミダゾピリジル、フラニル、チアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、イミダゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、又はインダゾリルであり； R₁ は、H、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキレン、OH、ハロゲン、フェニル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペラジニル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、ピロリジニル、チオフェニル、モルホリニル、又はジアルキルアミノであり、フェニル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペラジニル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、ピロリジニル、チオフェニル、又はモルホリニルは、場合により、ハロゲン及びアルキルから選択される最大 2 個の置換基により置換され； R₂ は、H、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキレン、又はハロゲンであり； Z は、NH、N - アルキル、又は O であり； R₅ は、場合により、独立して、アルキル、シアノ、アルキルカルボキシレート、アルコキシ、及びハロゲンからなる群から選択される 1 つ又は 2 つの置換基により置換されたピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、イミダゾピラジニル、トリアゾロピラジニルであり；かつ n は 0 又は 1 である 〕。同様にして、式 I の化合物のエナンチオマー及びジアステレオマー、並びに医薬的に許容され得る塩も記載する。

40

【 0 0 1 8 】

50

式 I の化合物の製造方法も記載する。本発明は、治療有効量の式 I の化合物を含む医薬組成物にも関する。本発明の化合物を使用する方法も、本発明の範囲内に該当する。

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1】本発明の一実施形態である実施例238の形態1の粉末X線回折(PXRD)パターンを示す。

【図2】本発明の一実施形態である実施例238の形態2の粉末X線回折(PXRD)パターンを示す。

【発明を実施するための形態】

【0020】

本発明は、以下の用語集及び結び実施例を含む、以下の「発明を実施するための形態」を参照することによって、より完全に理解されるであろう。

【0021】

用語「アルキル」は、鎖内に1~12個の炭素原子を有する直鎖若しくは分枝鎖アルキル基を指す。いくつかの実施形態では、アルキル基は $C_1 \sim C_6$ アルキル基である。いくつかの実施形態では、アルキル基は $C_1 \sim C_4$ アルキル基である。アルキル基の例としては、メチル(Me)、エチル(Et)、n-プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル(tBu)、ペンチル、イソペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、並びに当該技術分野の通常の技術及び本明細書に示す教示に照らして上記の例のいずれか1つに相当すると見なされるであろう基が挙げられる。本発明のアルキル基は、場合により、例えば、1つ以上のハロゲン原子により置換され得る。置換基の一例はフッ素である。本発明の、ある種の置換がなされたアルキル基としては、トリフルオロメチル基などのトリハロゲン化アルキル基が挙げられる。

【0022】

本発明のアルキル基は、「シクロアルキル」部分も指し得る。シクロアルキルは、炭素原子を3~7個有する単環式非芳香族炭化水素基を指す。シクロアルキル基の例としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、1-メチルシクロプロピル、2-メチルシクロペンチル、及び同様物が挙げられる。

【0023】

用語「アルコキシ」は、アルキル基を分子の残部に連結する末端酸素を有する、直鎖又は分枝鎖アルキル基を含む。いくつかの実施形態では、アルコキシ基は $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基である。いくつかの実施形態では、アルコキシ基は $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基である。アルコキシとしては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシなどが挙げられる。本発明のアルコキシ基は、場合により、例えば、1つ以上のハロゲン原子(ハロアルコキシ)により置換され得る。置換基の一例はフッ素である。本発明の、好ましい置換されたアルコキシ基は、1、2、又は3個のハロゲン原子により置換されたものであり、例えば、 $-OCHCF_2$ である。

【0024】

用語「アルキルカルボン酸塩」は、 $-(C=O)O-$ アルキル基を指し、ここでアルキルは上記に定義の通りのものである。

【0025】

用語「アミノ」は、 NH_2 を表す。用語「ジアルキルアミノ」は、アミノ基の各Hがアルキル基により置き換えられている部分を表す。これらのアルキル基は同じであっても異なってもよい。好ましいアルキル基は $C_1 \sim C_6$ アルキル基である。ジアルキルアミノ基の例としては、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジイソプロピルアミノ、及び同様物が挙げられる。その他の例としては、メチルエチルアミノ、メチルイソプロピルアミノ、及び同様物が挙げられる。

【0026】

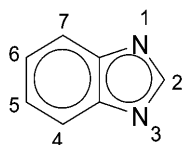
用語「アリール環」は、単環式又は二環式芳香族炭化水素環構造を表す。アリール環は、環中に6~10個の炭素原子を有し得る。

【 0 0 2 7 】

用語「ベンズイミダゾイル」は、次の部分を表す：

【 0 0 2 8 】

【 化 2 】



【 0 0 2 9 】

ベンズイミダゾイル部分は 1、2、3、4、5、6、又は 7 位の原子のうちいずれか 1 つを介し結合し得、かつアルキル又はハロゲン又はアルコキシ基により場合により置換される。

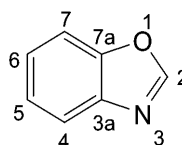
10

【 0 0 3 0 】

用語「ベンゾオキサゾリル」は、次の部分を表す：

【 0 0 3 1 】

【 化 3 】



20

【 0 0 3 2 】

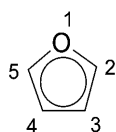
ベンゾオキサゾリル部分は 2、4、5、6、又は 7 位の炭素原子のうちいずれか 1 つを介し結合し得、かつアルキル又はハロゲン又はアルコキシ基により場合により置換される。

【 0 0 3 3 】

用語「フラニル」は、次の部分を表す：

【 0 0 3 4 】

【 化 4 】



30

【 0 0 3 5 】

フラニル部分は、2、3、4、又は 5 位の炭素原子のうちいずれか 1 つを介し結合し得る。

【 0 0 3 6 】

用語「ハロゲン」は、塩素、フッ素、臭素又はヨウ素を表す。用語「ハロゲン」は、クロロ、フルオロ、プロモ又はヨードを表す。

【 0 0 3 7 】

用語「ヘテロアリール環」は、炭素原子と、窒素、酸素、及び硫黄から選択される最大で 4 個のヘテロ原子とを含む、単環式又は二環式芳香環構造を表す。ヘテロアリール環は、合計して 5、6、9、又は 10 個の環原子を含有し得る。

40

【 0 0 3 8 】

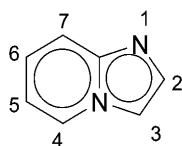
用語「ヒドロキシアルキレン」は、OH により末端が置換されているアルキル基を表す。ヒドロキシアルキレン部分の例としては、 $-CH_2-OH$ 、 $-CH_2CH_2-OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-OH$ 、及び同様物が挙げられる。

【 0 0 3 9 】

用語「イミダゾピリジル」は、次の部分を表す：

【 0 0 4 0 】

【化 5】



【 0 0 4 1 】

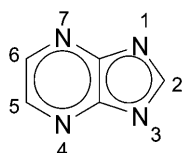
イミダゾピリジル部分は 2、3、4、5、6、又は 7 位の炭素原子のうちいずれか 1 つを介し結合し得、かつアルキル又はハロゲン又はアルコキシ基により場合により置換される。

【 0 0 4 2 】

用語「イミダゾピラジニル」は、次の部分を表す：

【 0 0 4 3 】

【化 6】



【 0 0 4 4 】

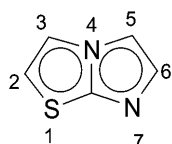
イミダゾピラジニル部分は、2、5、又は 6 位の炭素原子のうちいずれか 1 つを介し結合し得る。

【 0 0 4 5 】

用語「イミダゾチアゾリル」は、次の部分を表す：

【 0 0 4 6 】

【化 7】



【 0 0 4 7 】

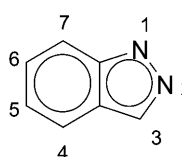
イミダゾチアゾリル部分は、2、3、5、又は 6 位の炭素原子のうちいずれか 1 つを介し結合し得る。

【 0 0 4 8 】

用語「インダゾリル」は、次の部分を表す：

【 0 0 4 9 】

【化 8】



【 0 0 5 0 】

インダゾリル部分は 1、3、4、5、6、又は 7 位の原子のうちいずれか 1 つを介し結合し得、かつアルキル又はハロゲン又はアルコキシ基により場合により置換される。

【 0 0 5 1 】

用語「イソキノリニル」は、次の部分を表す：

【 0 0 5 2 】

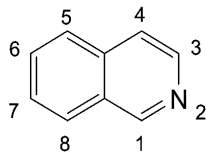
10

20

30

40

【化 9】



【0053】

イソキノリニル部分は1、3、4、5、6、7、又は8位の炭素原子のうちいずれか1つに結合させることができ、かつアルキル又はハロゲン又はアルコキシ基により場合により置換される。

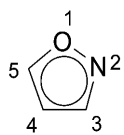
10

【0054】

用語「イソオキサゾリル」は、次の部分を表す：

【0055】

【化10】



【0056】

イソオキサゾリル部分は、3、4、又は5位の炭素原子のうちいずれか1つを介し結合し得る。本発明のイソオキサゾリル基は、例えば、1つ又は2つのアルキル基、例えば1つ又は2つのメチル基により場合により置換され得る。

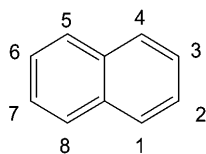
20

【0057】

用語「ナフタレニル」は、次の部分を表す：

【0058】

【化11】



30

【0059】

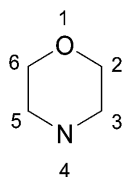
ナフタレニル部分は1、2、3、4、5、6、7、又は8位の炭素原子のうちいずれか1つを介して結合し得、かつアルキル又はハロゲン又はアルコキシ基により場合により置換される。

【0060】

用語「モルホリニル」は、次の部分を表す：

【0061】

【化12】



40

【0062】

4位の窒素原子は、H又はアルキル、例えば、メチルにより置換され得る。4位の窒素原子は、ブチル - オキシカルボニル (- B o c) などの窒素保護基によっても保護され得る。モルホリニル部分は、2、3、4、5、又は6位の炭素原子のうちいずれか1つを介し結合し得る。モルホリニル環は、場合によりハロゲン又はアルキル基により置換される。

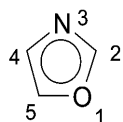
50

【 0 0 6 3 】

用語「オキサゾリル」は、次の部分を表す：

【 0 0 6 4 】

【 化 1 3 】



【 0 0 6 5 】

オキサゾリル部分は、炭素原子のうちいずれか 1 つを介し結合し得る。本発明のオキサゾリル基は、例えば、1 つ又は 2 つのアルキル基、例えば 1 つ又は 2 つのメチル基により場合により置換され得る。

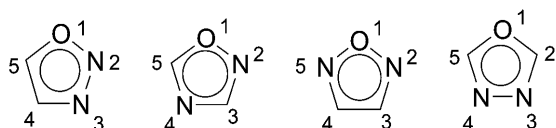
10

【 0 0 6 6 】

用語「オキサジアゾリル」は、1, 2, 3 - オキサジアゾール、1, 2, 4 - オキサジアゾール、1, 2, 5 - オキサジアゾール、又は 1, 3, 4 - オキサジアゾール部分を表す：

【 0 0 6 7 】

【 化 1 4 】



20

【 0 0 6 8 】

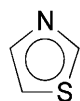
オキサジアゾリル部分は、炭素原子又は窒素原子のうちいずれか 1 つを介し結合し得る。本発明の範囲内で、「オキサジアゾリル」基は、アルキル基、好ましくはメチル基により置換され得る。

【 0 0 6 9 】

用語「チアゾリル」は、次の部分を表す：

【 0 0 7 0 】

【 化 1 5 】



30

【 0 0 7 1 】

チアゾリル部分は、炭素原子のうちいずれか 1 つを介し結合し得る。本発明のチアゾリル基は、例えば、1 つ又は 2 つのアルキル基、例えば 1 つ又は 2 つのメチル基により場合により置換され得る。

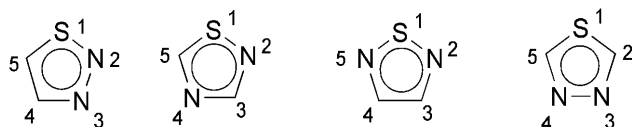
【 0 0 7 2 】

用語「チアジアゾリル」は、1, 2, 3 - チアジアゾール、1, 2, 4 - チアジアゾール、1, 2, 5 - チアジアゾール、又は 1, 3, 4 - チアジアゾール部分を表す：

40

【 0 0 7 3 】

【 化 1 6 】



【 0 0 7 4 】

チアジアゾリル部分は、炭素原子又は窒素原子のうちいずれか 1 つを介し結合し得る。本発明の範囲内で、「チアジアゾリル」基は、アルキル基、好ましくはメチル基により置換され得る。

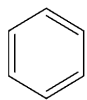
50

【 0 0 7 5 】

用語「フェニル」は、次の部分を表す：

【 0 0 7 6 】

【 化 1 7 】



【 0 0 7 7 】

本発明のフェニル基は、場合により、例えば、1つ以上のハロゲン原子（ハロゲン - フェニル）又はアルキル又はアルコキシ基により置換され得る。置換基の例は、フッ素、臭素、及び塩素である。本発明の好ましく置換されたフェニル基は、1、2、又は3個のハロゲン原子により置換されている。

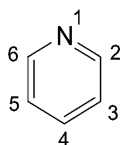
10

【 0 0 7 8 】

用語「ピリジル」は、次の部分を表す：

【 0 0 7 9 】

【 化 1 8 】



20

【 0 0 8 0 】

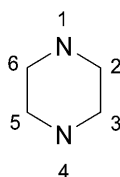
ピリジル部分は、2、3、4、5、又は6位の炭素原子のうちいずれか1つを介し結合し得る。本発明のピリジル基は、例えば、1つ以上のハロゲン又はアルキル基、例えば、1つ又は2つのメチル基により場合により置換され得る。

【 0 0 8 1 】

用語「ピペラジニル」は、次の部分を表す：

【 0 0 8 2 】

【 化 1 9 】



30

【 0 0 8 3 】

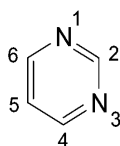
ピペラジニル部分は、1、2、3、4、5、又は6位の原子のうちいずれか1つを介し結合し得る。ピペラジニル部分の窒素原子のうちいずれか1つは、H又はアルキル、例えば、メチルにより置換され得る。

【 0 0 8 4 】

用語「ピリミジニル」は、次の部分を表す：

【 0 0 8 5 】

【 化 2 0 】



40

【 0 0 8 6 】

ピリミジニル部分は、2、4、5、又は6位の炭素原子のうちいずれか1つを介し結合し得る。本発明の範囲内で、本発明の「ピリミジニル」基は、ハロゲン又はアルキル、例えば、フッ素又はメチル又はトリフルオロメチルにより置換され得る。

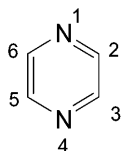
【 0 0 8 7 】

50

用語「ピラジニル」は、次の部分を表す：

【 0 0 8 8 】

【 化 2 1 】



【 0 0 8 9 】

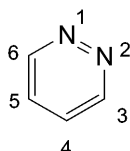
ピラジニル部分は 2、3、5、又は 6 位の炭素原子のうちいずれか 1 つを介し結合し得、かつアルキル、アルコキシ、又はハロゲンにより場合により置換され得る。 10

【 0 0 9 0 】

用語「ピリダジニル」は、次の部分を表す：

【 0 0 9 1 】

【 化 2 2 】



20

【 0 0 9 2 】

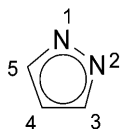
ピリダジニル部分は 3、4、5、又は 6 位の炭素原子のうちいずれか 1 つを介し結合し得、かつアルキル基、アルコキシ基、又はハロゲン基により場合により置換され得る。

【 0 0 9 3 】

用語「ピラゾリル」は、次の部分を表す：

【 0 0 9 4 】

【 化 2 3 】



30

【 0 0 9 5 】

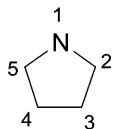
ピラゾリル部分は、1、2、3、4、又は 5 位の炭素原子のうちいずれか 1 つを介し結合し得る。本発明のピラゾリル基は、例えば、1 つ又は 2 つのアルキル基、例えば 1 つ又は 2 つのメチル基により場合により置換され得る。

【 0 0 9 6 】

用語「ピロリジニル」は、次の部分を表す：

【 0 0 9 7 】

【 化 2 4 】



40

【 0 0 9 8 】

ピロリジニル部分は、1、2、3、4、又は 5 位の炭素原子のうちいずれか 1 つを介し結合し得る。ピロリジニル部分が 1 位の窒素原子を介して結合しないとき、窒素原子は H 又はアルキル、例えば、メチルにより置換され得る。

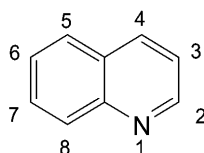
【 0 0 9 9 】

用語「キノリニル」は、次の部分を表す：

【 0 1 0 0 】

50

【化 2 5】



【0 1 0 1】

キノリニル部分は 2、3、4、5、6、7、又は 8 位の炭素原子のうちいずれか 1 つを介し結合し得、かつアルキル基、ハロゲン基、又はアルコキシ基により場合により置換され得る。

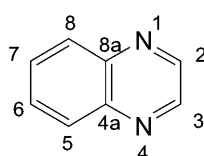
10

【0 1 0 2】

用語「キノキサリニル」は、次の部分を表す：

【0 1 0 3】

【化 2 6】



【0 1 0 4】

キノキサリニル部分は 2、3、5、6、7、又は 8 位の炭素原子のうちいずれか 1 つを介し結合し得、かつアルキル基、ハロゲン基、又はアルコキシ基により場合により置換され得る。

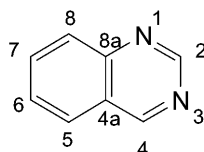
20

【0 1 0 5】

用語「キナゾリニル」は、次の部分を表す：

【0 1 0 6】

【化 2 7】



30

【0 1 0 7】

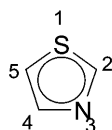
キノキサリニル部分は 2、4、5、6、7、又は 8 位の炭素原子のうちいずれか 1 つを介し結合し得、かつアルキル基、ハロゲン基、又はアルコキシ基により場合により置換され得る。

【0 1 0 8】

用語「チアゾリル」は、次の部分を表す：

【0 1 0 9】

【化 2 8】



40

【0 1 1 0】

チアゾリル部分は、2、4、又は 5 位の炭素原子のうちいずれか 1 つを介し結合し得る。

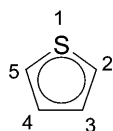
【0 1 1 1】

用語「チオフェニル」は、次の部分を表す：

【0 1 1 2】

50

【化 2 9】



【0 1 1 3】

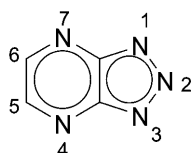
チオフェニル部分は、2、3、4、又は5位の炭素原子のうちいずれか1つを介し結合し得る。

【0 1 1 4】

用語「トリアゾロピラジニル」は、次の部分を表す：

【0 1 1 5】

【化 3 0】



【0 1 1 6】

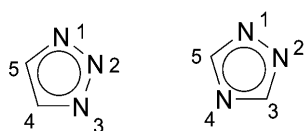
トリアゾロピラジニル部分は、1、3、4、5、6、又は7位の炭素原子のうちいずれか1つを介し結合し得る。

【0 1 1 7】

用語「トリアゾリル」は、1, 2, 3 - トリアゾール又は1, 2, 4 - トリアゾール部分を表す：

【0 1 1 8】

【化 3 1】



【0 1 1 9】

トリアゾリル部分は、それらの原子のうちいずれか1つを介し結合し得る。

【0 1 2 0】

「医薬的に許容され得る」は、連邦政府若しくは州政府の規制機関により、又は米国以外の国における相当する機関により承認されていること若しくは承認され得ることを意味し、あるいは米国薬局方、又は動物への使用及びより具体的にはヒトへの使用についてのその他の一般に認識される薬局方に掲載されていることを意味する。

【0 1 2 1】

「医薬的に許容され得る塩」は、医薬的に許容され得るものであり、かつ親化合物に所望される医薬活性を保有する、本発明の化合物の塩を指す。特に、このような塩は、非毒性であり、無機又は有機酸付加塩及び塩基付加塩であってよい。具体的には、このような塩としては、(1) 酸付加塩〔塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、及び同様物などの無機酸により形成される塩；若しくは酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3 - (4 - ヒドロキシベンゾイル) 安息香酸、酒石酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1, 2 - エタン - ジスルホン酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4 - クロロベンゼンスルホン酸、2 - ナフタレンスルホン酸、4 - トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4 - メチルピシクロ[2.2.2] - オクタ - 2 - エン - 1 - カルボン酸、グルコヘプトン酸、3 - フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第3級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン

10

20

30

40

50

酸、ムコン酸、及び同様物などの有機酸により形成される塩]；又は(2)親化合物の酸プロトンが金属イオン[例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオン、又はアルミニウムイオン]；若しくは有機塩基[エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、N-メチルグルカミン、及び同様物]を備える配位子により置き換えられるときに形成される塩が挙げられる。例示のみを目的とするが、その他の塩としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウム、及び同様物が挙げられ、化合物が基本的な機能を含有するときには、塩酸塩、水素酸塩、酒石酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩、及び同様物などの無毒性有機又は無機酸の塩が挙げられる。

【0122】

10

用語「医薬的に許容され得る賦形剤」は、本発明の化合物と一緒に投与される希釈剤、補助剤、添加剤、又は担体を指す。「医薬的に許容され得る添加剤」は、医薬組成物に添加されるか、あるいは薬剤の投与を容易にする賦形剤、担体又は希釈剤として用いられかつそれらと相容し得る、非毒性であり、生物学的に許容される物質、あるいは、対象に投与するのに生物学的に適している物質、例えば不活性な物質などを指す。添加剤の例には、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、様々な糖及び様々な種類の澱粉、セルロース誘導体、ゼラチン、植物油及びポリエチレングリコールが含まれる。

【0123】

「対象」はヒトを含む。用語「ヒト」、「患者」及び「対象」は、本明細書において互換可能に用いられる。

20

【0124】

一実施形態において、任意の疾患又は障害を「治療すること」又は「治療」は、疾患又は障害を寛解(すなわち、疾患若しくはそれらの臨床症状の少なくとも1つの発症を停止又は軽減)させることを指す。別の実施形態において、「治療すること」又は「治療」は、対象により識別され得ない少なくとも1つの生理的パラメーターにおいて寛解することを指す。更に別の実施形態において、「治療すること」又は「治療」は、疾患又は障害を、物理学的に(例えば、識別可能な症状の安定化)、生理学的に(例えば、物理パラメーターの安定化)、又はこれらの両方により調節することを指す。更に別の実施形態において、「治療すること」又は「治療」は、疾患又は障害の発症を遅延させることを指す。

【0125】

30

本発明による治療方法において、本発明による治療有効量の薬剤は、かかる疾患、障害又は状態に罹患しているか、あるいはそうであると診断された対象に投与される。「治療有効量」とは、記載の疾患、障害、又は状態の治療を必要とする患者において、概して所望の治療的又は予防的効果をもたらすのに十分な量又は十分な投与量を意味する。本発明の化合物の有効量若しくは用量は、常法、例えばモデリング、用量漸増試験又は臨床試験など、並びに所定の因子、例えば投与様式若しくは経路又は薬剤送達、化合物の薬物動態、疾患、障害又は状態の重症度及び過程、対象の治療歴又は現在受けている治療、対象の健康状態及び薬剤に対する反応、及び処置を施す医師の判断などを考慮に入れることで確認することができる。化合物の用量の例は、対象の体重1kg当たり約0.001~約200mg/日、好適には約0.05~100mg/kg/日、又は1回又は投薬単位を分割(例えばBID、TID、QID)して約1~35mg/kg/日の範囲である。70kgのヒトの場合の適切な用量の例となる範囲は、約0.05~約7g/日又は約0.2~約2.5g/日である。「本発明の化合物」及び等価の表現は、本明細書に記載される通りの式(I)の化合物を包括することを意味し、文脈から認可される局面では、これらの表現には、医薬的に許容され得る塩、及び溶媒和物、例えば、水和物が包含される。同様にして、特許請求の有無を問わず、文脈から認可される局面では、中間体についての参照は、それらの塩、及び溶媒和物を包含することを意味する。

40

【0126】

本明細書で使用するとき、用語「同位体」は、化合物を構成する原子のうち1つ以上の異性体を非天然の割合で含有する化合物を指す。例えば、化合物の「同位体」には放射性

50

標識することができ、すなわち、1つ以上の非放射活性同位体又は放射活性同位体、例えば、重水素 (^2H 又は D)、炭素 - 13 (^{13}C)、窒素 - 15 (^{15}N)、又は同様物などを含有する。このような同位体置換がなされている化合物において、次の原子が存在する場合、例えば、いずれかの水素原子は ^2H / D であってよく、いずれかの炭素は ^{13}C であってよく、あるいはいずれかの窒素は ^{15}N であってよく、すなわち異なり得るものであり、このような原子の存在及び位置は、当業界の範囲内の手法により決定することができることが理解されよう。同様にして、本発明は、放射性同位体を含有する異性体制剤を包含してよく、例えば、このような場合に得られる化合物は、薬剤及び/又は基質の組織分布試験に使用することもできる。本発明の放射性標識した化合物は、単一光子放射断層撮影 (SPECT) などの診断法に使用できる。放射性同位体トリチウム、すなわち、 ^3H 、及び炭素 - 14、すなわち、 ^{14}C は、それらの組み込みやすさ及び検出法の準備しやすさのため特に有用である。更に、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 、及び ^{13}N などの陽電子放出同位体により置換されており、基質受容体の占有率を評価するための陽電子放出断層撮影 (PET) 試験において有用である化合物を調製することもできる。

10

【0127】

本発明の放射活性又は非放射活性化合物の全ての同位体を、本発明の範囲内に包含することを意図する。一態様では、本明細書には、実施例の項に記載の通りの式 I の化合物の重水素で置換された類似体が提供される。一実施形態において、式 I の化合物の、重水素で置換された類似体は、7 - アザビシクロ環の橋頭炭素、又は 7 - アザビシクロ環の非橋頭炭素などの 7 - アザビシクロ環の 1 つ以上の位置に結合した重水素原子を含み、好ましくは、7 - アザビシクロ環の非橋頭炭素に結合した 1 つ以上の重水素原子を含む。同様に、本明細書に記載の実施形態の範囲内で想到されるものとしては、式 I の化合物において 1 つのプロトンが重水素で置換されている化合物、又は式 I の化合物において 2 つのプロトンが重水素で置換されている化合物、又は式 I の化合物において 2 つ以上のプロトンが重水素で置換されている化合物が挙げられる。式 I の化合物の重水素化は、7 - アザビシクロ環に存在する 1 つ以上の置換基 (たとえば、環 A、 R^1 、 R^2 、又は R^5) にも影響し得る。式 I A の化合物の重水素化類似体も、本明細書に提供される実施形態の範囲内で想到される。

20

【0128】

同様の分子式を有するものの、性質又はそれらの原子の結合配列、又は空間中のそれらの原子の配置が異なる化合物も「同位体」と表現することも理解されたい。原子の空間配置が異なる異性体は、「立体異性体」と表現する。

30

【0129】

互いに対し鏡像ではない立体異性体は「ジアステレオマー」と表記し、互いに重ねあわせることのできない鏡像は「エナンチオマー」と表記する。化合物が、例えば、4 つの異なる基を結合している不斉中心を有する場合、1 対のエナンチオマーが存在し得る。エナンチオマーは、不斉中心の絶対配置により特徴づけ、Cahn 及び Prelog の R - 及び S - 配列則により表記することができ、あるいは偏光面で分子を回転させて、右旋性又は左旋性 (すなわち、それぞれ (+) 又は (-) - 異性体) により表記することができる。キラル化合物は、個々のエナンチオマーのいずれかとして、又はそれらの混合物として存在し得る。エナンチオマーを等量の割合で含む混合物は「ラセミ混合物」と呼ばれる。

40

【0130】

「互変異性体」は、特定の化合物構造の互換可能な形態であり、水素原子及び電子の置換において異なる、複数の化合物を指す。したがって、2 つの構造体は、電子及び原子 (通常は H) の移動を介し等価であり得る。例えば、エノール及びケトン、酸又は塩基による処置により迅速に相互転換されることから互変異性体である。互変異性体の別の例としては、同様にして酸又は塩基による処理により形成される酸形態 (aci forms) 及びニトロ形態のフェニルニトロメタンが挙げられる。

【0131】

互変異性体は、対象とする化合物の最適な化学活性及び生物活性の獲得にも関連し得る

50

。

【 0 1 3 2 】

本発明の化合物は、「回転異性体」、すなわち、異なる立体構造をもたらす分子回転が干渉を受けた結果として、ある立体異性体を別の立体異性体へと変換するのに克服されることになる回転エネルギー障壁がもたらされる場合に生じる、配座異性体としても存在し得る。

【 0 1 3 3 】

本発明の化合物は、1つ以上の不斉中心を保有し得る。したがって、かかる化合物は、それぞれの(R) - 又は(S) - 立体異性体として、又はそれらの混合物として製造され得る。

10

【 0 1 3 4 】

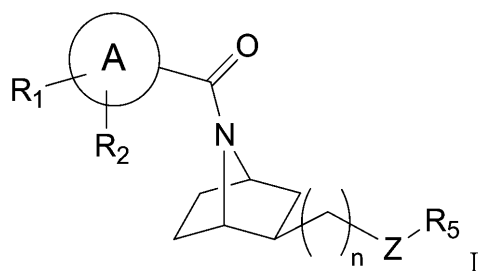
別途記載のない限り、本明細書及び特許請求の範囲において記載の又は命名される具体的な化合物には、それぞれのエナンチオマー、及びそれらの混合物、ラセミ体又は同様物が挙げられる。立体化学を決定する方法及び立体異性体を分離する方法は当業界で周知である。

【 0 1 3 5 】

本発明は、式 I の化合物を目的とする：

【 0 1 3 6 】

【 化 3 2 】



20

[式中、

環 A は、フェニル、ナフタレニル、ピリジル、キノリニル、イソキノリニル、イミダゾピリジル、フラニル、チアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、イミダゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、又はインダゾリルであり、

30

R¹ は、H、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキレン、OH、ハロゲン、フェニル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペラジニル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、ピロリジニル、チオフェニル、モルホリニル、又はジアルキルアミノであり、フェニル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペラジニル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、ピロリジニル、チオフェニル又はモルホリニルは、場合により、ハロゲン及びアルキルから選択される最大で2個の置換基で置換され、

R₂ は、H、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキレン、又はハロゲンであり、

40

Z は、NH、N - アルキル、又はOであり、

R⁵ は、場合により、独立して、アルキル、シアノ、アルキルカルボキシレート、アルコキシ、及びハロゲンからなる群から選択される1つ又は2つの置換基により置換されたピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、イミダゾピラジニル、又はトリアゾロピラジニルであり、

n は0又は1である]。

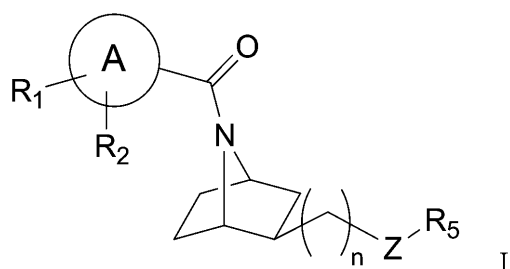
【 0 1 3 7 】

本発明の別の態様では、式 I の化合物を目的とする：

【 0 1 3 8 】

50

【化 3 3】



[式中、

環 A は、フェニル、ナフタレニル、ピリジル、キノリニル、イソキノリニル、イミダゾピリジル、フラニル、チアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、イミダゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、又はインダゾリルであり、

R₁ は、H、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキレン、OH、ハロゲン、フェニル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペラジニル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、ピロリジニル、チオフェニル、モルホリニル、又はジアルキルアミノであり、

R₂ は、H、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキレン、又はハロゲンであり、

Z は、NH、N - アルキル、又は O であり、

R₅ は、場合により、独立して、アルキル、アルコキシ、又はハロゲンからなる群から選択される 1 つ又は 2 つの置換基により置換されたピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ピラゾリル、ベンゾオキサゾリル、イミダゾピラジニル、又はトリアゾロピラジニルであり、

n は 0 又は 1 である]。

【 0 1 3 9 】

式 I の化合物のエナンチオマー及びジアステレオマーも、本発明の範囲内のものである。同様に、式 I の化合物の医薬的に許容され得る塩、並びに式 I の化合物のエナンチオマー及びジアステレオマーの医薬的に許容され得る塩も本発明の範囲内のものである。式 I の化合物の同位体、例えば、式 I の重水素化合物も、本明細書において提供される実施形態の範囲内のものとして想到される。

【 0 1 4 0 】

本発明の好ましい実施形態では、Z は NH である。他の実施形態では、Z は、N - アルキルであり、好ましくは N - C₁₋₆ アルキル、好ましくは N - CH₃ である。

【 0 1 4 1 】

代替的な実施形態では、Z は、O である。

【 0 1 4 2 】

本発明の好ましい実施形態では、環 A はヘテロアリール環である。好ましくは、環 A は、利用可能ないずれかの原子を介して、好ましくは 2 位の炭素原子を介して式 I の化合物に結合し得るフラニルである。他の実施形態では、環 A は、利用可能ないずれかの原子を介して、好ましくは 4 位の炭素原子を介して式 I の化合物に結合し得るチアゾリルである。

【 0 1 4 3 】

更に他の実施形態では、環 A は、利用可能ないずれかの原子を介して、好ましくは 4 位の炭素原子を介して式 I の化合物に結合し得るイソオキサゾリルである。

【 0 1 4 4 】

更に他の実施形態では、環 A は、利用可能ないずれかの原子を介して、好ましくは 3 又は 4 位の炭素原子を介して式 I の化合物に結合し得るピラゾリルである。

【 0 1 4 5 】

同様に、環 A が、利用可能ないずれかの原子を介して、好ましくは 5 位の炭素原子を介して式 I の化合物に結合し得る、イミダゾチアゾリルである実施形態も好ましい。

【0146】

本発明のある実施形態では、環Aは、利用可能ないずれかの原子を介して、好ましくは2位の炭素原子を介して式Iの化合物に結合し得る、ベンゾイミダゾリルである。

【0147】

本発明の他の実施形態では、環Aは、利用可能ないずれかの原子を介して、好ましくは3位の炭素原子を介して式Iの化合物に結合し得る、インダゾリルである。

【0148】

更に他の実施形態では、環Aは、利用可能ないずれかの原子を介して、好ましくは4位又は7位の炭素原子を介して式Iの化合物に結合し得る、イミダゾピリジルである。

【0149】

更に他の実施形態では、環Aは、利用可能ないずれかの炭素原子を介して、好ましくは5位又は8位の炭素原子を介して式Iの化合物に結合し得る、キノリニルである。

【0150】

他の実施形態では、環Aは、利用可能ないずれかの炭素原子を介して、好ましくは4位の炭素原子を介して式Iの化合物に結合し得る、イソキノリニルである。

【0151】

ある種の実施形態では、環Aは、利用可能ないずれかの炭素原子を介して、好ましくは2、3、又は4位の炭素原子を介して式Iの化合物に結合し得る、ピリジルである。

【0152】

いくつかの好ましい実施形態では、環Aはアリール環であり得る。ある種の実施形態では、環Aはフェニルである。その他の実施形態では、環Aは、利用可能ないずれかの炭素原子を介して、好ましくは1位の炭素原子を介して式Iの化合物に結合し得る、ナフタレニルである。

【0153】

本発明の好ましい実施形態では、 R_1 は、Hである。その他の実施形態では、 R_1 は、アルキルであり、好ましくは $C_1 - 6$ アルキル、例えば、メチルである。

【0154】

更に他の実施形態では、 R_1 は、アルコキシであり、好ましくは、メトキシ又はエトキシなどの $C_1 - 6$ アルコキシである。あるいは、 R_1 は、置換アルコキシであり、好ましくはF、Cl、又はBrなどの1つ以上のハロゲンにより置換されたアルコキシである。好ましいハロアルコキシは、ジフルオロメトキシである。

【0155】

他の実施形態では、 R_1 は、ヒドロキシアルキレン、例えば、 $-CH_2-OH$ 又は $-CH_2CH_2-OH$ などのヒドロキシ $C_1 - 6$ アルキレンである。更に他の実施形態では、 R_1 はOHである。

【0156】

他の好ましい実施形態では、 R_1 は、ハロゲンであり、F、Cl、Br、又はIのうちのいずれか1つ、F、Cl、又はBrが特に好ましい。

【0157】

更に他の実施形態では、 R_1 は、フェニルである。いくつかの実施形態では、 R_1 は、ハロゲン及びアルキルから選択される最大で2個の置換基により場合により置換されたフェニルである。いくつかの実施形態では、フェニルは、少なくとも1つのハロゲンで置換されていてよく、例えば、少なくとも1つのF、Cl、又はBrにより置換されたフェニルであってよい。

【0158】

ある実施形態では、 R_1 は、トリアゾリルであり、1, 2, 3-トリアゾリルが好ましい。トリアゾリルは、利用可能ないずれかの原子を介し結合し得る。好ましい実施形態では、1, 2, 3-トリアゾリルは、2位の窒素原子を介し結合する。他の実施形態では、1, 2, 3-トリアゾリルは、1位の窒素原子を介し結合する。いくつかの実施形態では、 R_1 は、ハロゲン及びアルキルから選択される最大で2個の置換基により場合により置

10

20

30

40

50

換されたトリアゾリルである。

【0159】

更に他の実施形態では、 R_1 は、利用可能ないずれかの原子を介し、好ましくは2位の炭素を介し結合し得る、オキサゾリルである。いくつかの実施形態では、 R_1 は、ハロゲン及びアルキルから選択される最大で2個の置換基により場合により置換されたオキサゾリルである。いくつかの実施形態では、オキサゾリルは、アルキルにより、例えばメチルなどの C_{1-6} アルキルにより置換され得る。

【0160】

他の実施形態では、 R_1 は、利用可能ないずれかの原子を介し結合し得るイソオキサゾリルである。いくつかの実施形態では、 R_1 は、ハロゲン及びアルキルから選択される最大で2個の置換基により場合により置換されたイソオキサゾリルである。いくつかの実施形態では、イソオキサゾリルは、アルキルにより、例えばメチルなどの C_{1-6} アルキルにより置換され得る。

10

【0161】

更に他の実施形態では、 R_1 は、利用可能ないずれかの炭素原子を介して結合し得るピリジルである。いくつかの実施形態では、 R_1 は、ハロゲン及びアルキルから選択される最大で2個の置換基により場合により置換されたピリジルである。いくつかの実施形態では、ピリジルは、少なくとも1つのアルキル、例えば、メチルなどの C_{1-6} アルキルにより置換され得る。

【0162】

20

ある実施形態では、 R_1 は、利用可能ないずれかの炭素原子を介して結合し得るピリミジニルである。他の実施形態では、 R_1 は、利用可能ないずれかの炭素原子を介して結合し得るピラジニルである。更に他の実施形態では、 R_1 は、利用可能ないずれかの炭素原子を介して結合し得るピリダジニルである。このような実施形態のうちいくつかでは、 R_1 は、ハロゲン及びアルキルから選択される最大で2個の置換基により場合により置換されたピリミジニル、又はピラジニル、又はピリダジニルである。

【0163】

他の実施形態では、 R_1 は、利用可能ないずれかの原子を介し結合し得るピペラジニルである。いくつかの実施形態では、 R_1 は、ハロゲン及びアルキルから選択される最大で2個の置換基により場合により置換されたピペラジニルである。いくつかの実施形態では、ピペラジニルの1つ又は両方の窒素原子は、H又はアルキル、例えばメチルなどの C_{1-6} アルキルにより置換され得る。

30

【0164】

更に他の実施形態では、 R_1 は、利用可能ないずれかの原子を介し結合し得るモルホリニルである。いくつかの実施形態では、 R_1 は、ハロゲン及びアルキルから選択される最大で2個の置換基により場合により置換されたモルホリニルである。いくつかの実施形態では、モルホリニルの窒素原子は、H又はアルキル、例えばメチルなどの C_{1-6} アルキルにより置換され得る。

【0165】

更に他の実施形態では、 R_1 は、利用可能ないずれかの原子を介し結合し得るピロリジニルである。いくつかの実施形態では、 R_1 は、ハロゲン及びアルキルから選択される最大で2個の置換基により場合により置換されたピロリジニルである。いくつかの実施形態では、ピロリジニルの窒素原子は、H又はアルキル、例えばメチルなどの C_{1-6} アルキルにより置換され得る。

40

【0166】

他の実施形態では、 R_1 は、ジアルキルアミノ、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、又はメチルエチルアミノである。

【0167】

他の実施形態では、 R_1 は、利用可能ないずれかの原子を介し結合し得るピラゾリルである。いくつかの実施形態では、 R_1 は、ハロゲン及びアルキルから選択される最大で2

50

個の置換基により場合により置換されたピラゾリルである。いくつかの実施形態では、ピラゾリルは、1つ又は2つのアルキル、例えば、メチルなどの $C_1 - 6$ アルキルにより置換され得る。

【0168】

更に他の実施形態では、 R_1 は、オキサジアゾリルであり、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 5 - オキサジアゾリル、又は1, 3, 4 - オキサジアゾリルであり得る。好ましくは、オキサジアゾリルは、1, 2, 4 - オキサジアゾリルである。オキサジアゾリルは、利用可能ないずれかの原子を介して結合し得る。いくつかの実施形態では、 R_1 は、ハロゲン及びアルキルから選択される最大で2個の置換基により場合により置換されたオキサジアゾリルである。いくつかの実施形態では、オキサジアゾリルは、アルキル、例えば、メチルなどの $C_1 - 6$ アルキルにより置換され得る。

10

【0169】

更に他の実施形態では、 R_1 は、利用可能ないずれかの炭素原子を介し結合し得るチオフェニルである。いくつかの実施形態では、 R_1 は、ハロゲン及びアルキルから選択される最大で2個の置換基により場合により置換されたチオフェニルである。

【0170】

本発明の好ましい実施形態では、 R_2 は、Hである。他の実施形態では、 R_2 は、アルキル、例えばメチル又はエチルなどの $C_1 - 6$ アルキルである。更に他の実施形態では、 R_2 は、アルコキシであり、例えば、メトキシ又はエトキシなどの $C_1 - 6$ アルコキシである。他の実施形態では、 R_2 は、ヒドロキシアルケンであり、例えば、 $-CH_2 - OH$ 又は $CH_2CH_2 - OH$ である。更に他の実施形態では、 R_2 は、ハロゲンであり、好ましくは、F、Cl、又はBrのうちのいずれか1つである。

20

【0171】

式Iのいくつかの実施形態において、環Aは、アリールであり、好ましくはフェニルであり、 R_1 は、フェニル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペラジニル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、ピロリジニル、チオフェニル、及びモルホリニルから選択される環であり、好ましくはトリアゾリル、ピリジル又はピリミジニルであり、 R_2 は、H、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルケン又はハロゲンであり、好ましくはハロゲンであり、ZはNH又はOであり、好ましくはNHであり、 R_5 は、ヘテロアリールであり、好ましくはピリジル又はピラジニルであり、かつnは0である。かかる実施形態のうちのいくつかにおいて、 R_1 は、式Iのカルボニル基に関連して環Aのオルト位にて環であり、 R_2 は、式Iのカルボニル基に関連して環Aのオルト、メタ、又はパラ位にあり、好ましくは、 R_2 は、 R_1 に隣接してメタ位である。かかる実施形態のうちのいくつかにおいて、 R_1 は、式Iのカルボニル基に関連して環Aのオルト位にて環であり、 R_2 は、式Iのカルボニル基に関連して環Aのオルト、メタ、又はパラ位にあり、好ましくは、 R_2 は、 R_1 に隣接しないメタ位である。 R_1 及び R_5 は場合により上記のとおり置換され得る。

30

【0172】

式Iのいくつかの実施形態において、環Aは、ヘテロアリールであり、好ましくはピリジニルであり、 R_1 は、フェニル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペラジニル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、ピロリジニル、チオフェニル、及びモルホリニルから選択される環であり、好ましくはトリアゾリル、ピリジル又はピリミジニルであり、 R_2 は、H、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルケン又はハロゲンであり、好ましくはハロゲンであり、ZはNH又はOであり、好ましくはNHであり、 R_5 は、ヘテロアリールであり、好ましくはピリジル又はピラジニルであり、かつnは0である。かかる実施形態のうちのいくつかにおいて、 R_1 は、式Iのカルボニル基に関連して環Aのオルト位にて環であり、 R_2 は、式Iのカルボニル基に関連して環Aのオルト、メタ、又はパラ位にあり、好ましくは、 R_2 は、 R_1 に隣接してメタ位である。かかる実施形態のうちのいくつかにおいて、 R_1 は、式

40

50

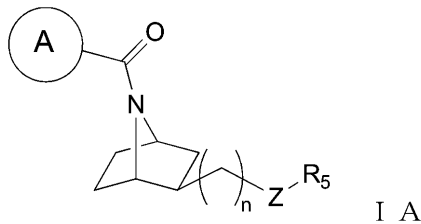
I のカルボニル基に関連して環 A のオルト位にて環であり、 R_2 は、式 I のカルボニル基に関連して環 A のオルト、メタ、又はパラ位にあり、好ましくは、 R_2 は、 R_1 に隣接しないメタ位である。 R_1 及び R_5 は場合により上記のとおりに置換され得る。

【0173】

一態様では、本発明は式 I A の化合物を目的とする：

【0174】

【化34】



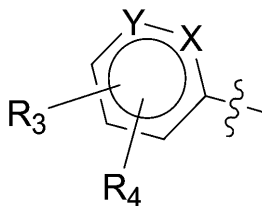
10

[式中、

環 A は、

【0175】

【化35】



20

であり、[式中、

X は CR_6 、 N 、又は NR_6 であり、

Y は CR_7 、 N 、又は NR_7 であり、

R_6 は、 H 、アルキル、アルコキシ、 OH 、ハロゲン、トリアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、又はチオフェニルであり、トリアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、又はチオフェニルは、場合により、ハロゲン及びアルキルから選択される最大で 2 個の置換基により置換され、

30

R_7 は、 H 、アルキル、アルコキシ、又はハロゲンであり、

R_3 は、 H 、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアлкиレン OH 、ハロゲン、フェニル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペラジニル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、ピロリジニル、チオフェニル、モルホリニル、又はジアルキルアミノであり、フェニル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペラジニル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、ピロリジニル、チオフェニル又はモルホリニルは、場合により、ハロゲン及びアルキルから選択される最大で 2 個の置換基で置換され、

40

R_4 は、 H 、アルキル、アルコキシ、又はハロゲンであり、

又は

R_6 及び R_7 は、それらが結合している原子とともに、場合によりアルキルにより置換された 5 又は 6 員のヘテロアリアル環を形成し、

R_3 及び R_4 は、それらが結合している原子とともに、6 員のアリアル又は 6 員のヘテロアリアル環を形成し、

R_7 及び R_4 は、それらが結合している原子とともに、6 員のアリアル又は 6 員のヘテロアリアル環を形成し、

Z は、 NH 、 N -アルキル、又は O であり、

R_5 は、場合により、独立して、アルキル、シアノ、アルキルカルボキシレート、アル

50

コキシ、又はハロゲンからなる群から選択される、1つ又は2つの置換基により置換されたピリジル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、イミダゾピラジニル、又はトリアゾロピラジニルであり、
nは0又は1である】。

【0176】

式I Aの化合物のエナンチオマー及びジアステレオマーも本発明の範囲内のものである。同様にして、式I Aの化合物の医薬的に許容され得る塩、並びに式I Aの化合物のエナンチオマー及びジアステレオマーの医薬的に許容され得る塩も本発明の範囲内のものである。式I Aの化合物の同位体、例えば、重水素化した式I Aの化合物も、本明細書に提供される実施形態の範囲内のものであると想到される。

10

【0177】

これらのある実施形態では、XはC R₆でありかつYはC R₇である。

【0178】

これらの他の実施形態では、XはC R₆でありかつYはNである。

【0179】

これらの更に他の実施形態では、XはNでありかつYはC R₇である。

【0180】

XがC R₆である実施形態において、例えば、これらの実施形態では、式中、XはC R₆でありかつYはC R₇であるか、あるいはXはC R₆でありかつYはNであり、R₆は、Hである。あるいは、R₆はアルキル、例えばメチル又はエチルなどのC₁₋₆アルキルである。

20

【0181】

これらの他の実施形態において、R₆はアルコキシであり、例えば、メトキシ又はエトキシなどのC₁₋₆アルコキシである。

【0182】

これらの更に他の実施形態では、R₆はOHである。

【0183】

これらの更に他の実施形態では、R₆はハロゲンであり、好ましくは、F、Cl、又はBrのうちのいずれか1つである。

30

【0184】

XがC R₆である実施形態において、例えば、これらの実施形態では、式中、XはC R₆でありかつYはC R₇であるか、あるいはXはC R₆でありかつYはNであり、R₆はトリアゾリルであり、1, 2, 3-トリアゾリルであることが好ましい。トリアゾリルは、利用可能ないずれかの原子を介し結合し得る。好ましい実施形態では、1, 2, 3-トリアゾリルは、2位の窒素原子を介し結合する。他の実施形態では、1, 2, 3-トリアゾリルは、1位の窒素原子を介し結合する。

【0185】

XがC R₆である実施形態において、例えば、これらの実施形態では、式中、XはC R₆でありかつYはC R₇であるか、あるいはXはC R₆でありかつYはNであり、R₆は、利用可能ないずれかの原子を介し結合し得るオキサゾリルである。いくつかの実施形態では、オキサゾリルは、アルキル、例えば、メチルなどのC₁₋₆アルキルにより置換され得る。

40

【0186】

XがC R₆である実施形態において、例えば、これらの実施形態では、式中、XはC R₆でありかつYはC R₇であるか、あるいはXはC R₆でありかつYはNであり、R₆は、オキサジアゾリルであり、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル、又は1, 3, 4-オキサジアゾリルであり得る。好ましくは、オキサジアゾリルは、1, 2, 4-オキサジアゾリルである。オキサジアゾリルは、利用可能ないずれかの原子を介し結合し得る。いくつかの実施形態では、オキサジア

50

ゾリルは、アルキル、例えば、メチルなどの $C_1 \sim 6$ アルキルにより置換され得る。

【0187】

Xが CR_6 である実施形態において、例えば、これらの実施形態では、式中、Xは CR_6 でありかつYは CR_7 であるか、あるいはXは CR_6 でありかつYはNであり、 R_6 は、利用可能ないずれかの原子を介し結合し得るピラゾリルである。いくつかの実施形態では、ピラゾリルは、1つ又は2つのアルキル、例えば、メチルなどの $C_1 \sim 6$ アルキルにより置換され得る。

【0188】

Xが CR_6 である実施形態において、例えば、これらの実施形態では、式中、Xは CR_6 でありかつYは CR_7 であるか、あるいはXは CR_6 でありかつYはNであり、 R_6 は、利用可能ないずれかの原子を介し結合し得るチオフェニルである。

10

【0189】

Xが CR_6 である実施形態において、例えば、これらの実施形態では、式中、Xは CR_6 でありかつYは CR_7 であるか、あるいはXは CR_6 でありかつYはNであり、 R_6 は、利用可能ないずれかの原子を介し結合し得るピリジルである。いくつかの実施形態では、ピリジルは、1つ以上のアルキル、例えば、メチルなどの $C_1 \sim 6$ アルキルにより置換され得る。置換されたピリジルの一例はメチル - ピリジルである。

【0190】

Xが CR_6 である実施形態において、例えば、これらの実施形態では、式中、Xは CR_6 でありかつYは CR_7 であるか、あるいはXは CR_6 でありかつYはNであり、 R_6 は、利用可能ないずれかの原子を介し結合し得るピリミジニルである。他の実施形態では、 R_6 は、利用可能ないずれかの原子を介し結合し得るピラジニルである。更に他の実施形態では、 R_6 は、利用可能ないずれかの原子を介し結合し得るピリダジニルである。

20

【0191】

Yが CR_7 である好ましい実施形態において、例えば、これらの実施形態では、式中、Xは CR_6 でありかつYは CR_7 であるか、あるいはXはNでありかつYは CR_7 であり、 R_7 はHである。他の実施形態では、 R_7 は、アルキル、例えば、メチル又はエチルなどの $C_1 \sim 6$ アルキルにより置換され得る。

【0192】

Yが CR_7 である実施形態において、例えば、これらの実施形態では、式中、Xは CR_6 でありかつYは CR_7 であるか、あるいはXはNでありかつYは CR_7 であり、 R_7 は、アルコキシ、例えば、メトキシ又はエトキシなどの $C_1 \sim 6$ アルコキシにより置換され得る。他の実施形態では、アルコキシは、例えば1つ以上のハロゲンにより置換される。好ましい置換アルコキシは、ジフルオロメトキシである。

30

【0193】

Yが CR_7 である実施形態において、例えば、これらの実施形態では、式中、Xは CR_6 でありかつYは CR_7 であるか、あるいはXはNでありかつYは CR_7 であり、 R_7 はハロゲンであり、好ましくはF、Cl、又はBrのうちの1つである。

【0194】

いくつかの実施形態では、Xは NR_6 でありかつYは CR_7 である。

40

【0195】

他の実施形態では、Xは CR_6 でありかつYは NR_7 である。

【0196】

他の実施形態では、Xは CR_6 でありかつYは CR_7 である。

【0197】

Xが NR_6 でありかつYが CR_7 であるか又はXが CR_6 でありかつYが NR_7 である実施形態において、 R_6 及び R_7 はそれらが結合している原子とともに5員のヘテロアリール環を形成する。これらの五員環は、場合により、アルキル、例えば、メチルなどの $C_1 \sim 6$ アルキルにより置換され得る。

【0198】

50

XがNR₆でありかつYがCR₇であるか又はXがCR₆でありかつYがNR₇である実施形態において、R₆及びR₇はそれらが結合している原子とともに6員のヘテロアリール環を形成する。これらの五員環は、場合により、アルキル、例えば、メチルなどのC₁₋₆アルキルにより置換され得る。

【0199】

YがCR₇又はNR₇である実施形態において、R₇及びR₄はそれらが結合している原子とともに6員のアリール環を形成する。あるいは、R₇及びR₄は、それらが結合している原子とともに、6員のヘテロアリール環を形成する。

【0200】

好ましい実施形態では、R₃は、Hである。他の実施形態では、R₃は、アルキル、例えば、メチル又はエチルなどのC₁₋₆アルキルにより置換され得る。

10

【0201】

他の実施形態では、R₃は、アルコキシであり、例えば、メトキシ又はエトキシなどのC₁₋₆アルコキシである。いくつかの実施形態では、アルコキシは、例えば1つ以上のハロゲンにより置換される。好ましい置換アルコキシは、ジフルオロメトキシである。

【0202】

いくつかの実施形態では、R₃は、ヒドロキシアルキレンであり、例えば、-CH₂-OH及び-CH₂CH₂-OHなどのヒドロキシC₁₋₆アルキレンである。更に他の実施形態では、R₃は、OHである。

【0203】

他の好ましい実施形態では、R₃は、ハロゲンであり、好ましくはF、Cl、又はBrのうちのいずれか1つである。

20

【0204】

更に他の実施形態では、R₃は、フェニルである。いくつかの実施形態では、フェニルは、1つ以上のハロゲンにより置換されたものであってよく、例えば、F、Cl、又はBrのうちの少なくとも1つにより置換されたフェニルである。

【0205】

ある実施形態では、R₃は、トリアゾリルであり、1, 2, 3-トリアゾリルが好ましい。トリアゾリルは、利用可能ないずれかの原子を介し結合し得る。好ましい実施形態では、1, 2, 3-トリアゾリルは、2位の窒素原子を介し結合する。他の実施形態では、1, 2, 3-トリアゾリルは、1位の窒素原子を介し結合する。

30

【0206】

更に他の実施形態では、R₃は、利用可能ないずれかの原子を介し結合し得る、好ましくは2位の炭素を介し結合し得るオキサゾリルである。いくつかの実施形態では、オキサゾリルは、アルキル、例えばメチルなどのC₁₋₆アルキルにより置換され得る。

【0207】

他の実施形態では、R₃は、利用可能ないずれかの原子を介し結合し得るイソオキサゾリルである。いくつかの実施形態では、イソオキサゾリルは、アルキル、例えばメチルなどのC₁₋₆アルキルにより置換され得る。

【0208】

他の実施形態では、R₃は、オキサジアゾリルであり、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル、又は1, 3, 4-オキサジアゾリルであり得る。好ましくは、オキサジアゾリルは、1, 2, 4-オキサジアゾリルである。オキサジアゾリルは、利用可能ないずれかの原子を介し結合し得る。いくつかの実施形態では、オキサジアゾリルは、アルキル、例えば、メチルなどのC₁₋₆アルキルにより置換され得る。

40

【0209】

更に他の実施形態では、R₃は、利用可能ないずれかの炭素原子を介し結合し得るピリジルである。いくつかの実施形態では、ピリジルは、1つ以上のアルキル、例えば、メチルなどのC₁₋₆アルキルにより置換され得る。

50

【0210】

他の実施形態では、 R_3 は、利用可能ないずれかの原子を介し結合し得るピラゾリルである。いくつかの実施形態では、ピラゾリルは、1つ又は2つのアルキル、例えば、メチルなどの C_{1-6} アルキルにより置換され得る。

【0211】

ある実施形態では、 R_3 は、利用可能ないずれかの炭素原子を介し結合し得るピリミジニルである。他の実施形態では、 R_3 は、利用可能ないずれかの炭素原子を介し結合し得るピラジニルである。更に他の実施形態では、 R_3 は、利用可能ないずれかの炭素原子を介し結合し得るピリダジニルである。

【0212】

他の実施形態では、 R_3 は、利用可能ないずれかの原子を介し結合し得るピペラジニルである。いくつかの実施形態では、ピペラジニルの1つ又は両方の窒素原子は、H又はアルキル、例えばメチルなどの C_{1-6} アルキルにより置換され得る。

【0213】

更に他の実施形態では、 R_3 は、利用可能ないずれかの原子を介し結合し得るモルホリニルである。いくつかの実施形態では、モルホリニルの窒素原子は、H又はアルキル、例えばメチルなどの C_{1-6} アルキルにより置換され得る。

【0214】

更に他の実施形態では、 R_3 は、利用可能ないずれかの原子を介し結合し得るピロリジニルである。いくつかの実施形態ではピロリジニルの窒素原子は、H又はアルキル、例えばメチルなどの C_{1-6} アルキルにより置換され得る。

【0215】

他の実施形態では、 R_3 は、ジアルキルアミノ、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、又はメチルエチルアミノである。

【0216】

他の実施形態では、 R_3 は、利用可能ないずれかの原子を介し結合し得るピラゾリルである。いくつかの実施形態では、ピラゾリルは、1つ又は2つのアルキル、例えば、メチルなどの C_{1-6} アルキルにより置換され得る。

【0217】

更に他の実施形態では、 R_3 は、利用可能ないずれかの炭素原子を介し結合し得るチオフェニルである。

【0218】

本発明の好ましい実施形態では、 R_4 はHである。他の実施形態では、 R_4 は、アルキル、例えばメチル又はエチルなどの C_{1-6} アルキルである。更に他の実施形態では、 R_4 は、アルコキシであり、例えば、メトキシ又はエトキシなどの C_{1-6} アルコキシである。更に他の実施形態では、 R_4 は、ハロゲンであり、好ましくは、F、Cl、又はBrのうちのいずれか1つである。

【0219】

いくつかの実施形態では、 R_3 及び R_4 は、それらが結合している原子とともに、6員のアリール環を形成する。

【0220】

他の実施形態では、 R_3 及び R_4 は、それらが結合している原子とともに、6員のヘテロアリール環を形成する。

【0221】

本発明の好ましい実施形態では、 R_5 はヘテロアリール環である。かかる実施形態のうちのいくつかにおいて、 R_5 は場合により、独立して、アルキル、シアノ、アルキルカルボキシレート、アルコキシ、及びハロゲンからなる群から選択される1つ又は2つの置換基により置換されたヘテロアリールである。本発明のいくつかの実施形態によると、 R_5 は、利用可能ないずれかの原子を介し結合し得るピリジニルであり、場合により、独立して、アルキル、アルコキシ、又はハロゲンからなる群から選択される1つ又は2つの置換基

10

20

30

40

50

により置換される。いくつかの実施形態では、アルキルはトリハロアルキルであり、例えば、トリフルオロメチルである。

【0222】

本発明のいくつかの実施形態によると、 R_5 は、利用可能ないずれかの原子を介し結合し得るピリジニルであり、場合により、独立して、アルキル、アルコキシ、又はハロゲンからなる群から選択される1つ又は2つの置換基により置換される。いくつかの実施形態では、アルキルはトリハロアルキルであり、例えば、トリフルオロメチルである。他の実施形態では、アルキルは、ジハロアルキル、例えば、ジフルオロメチルであり、又はモノハロアルキル、例えば、モノフルオロメチルである。

【0223】

本発明のいくつかの実施形態によると、 R_5 は、利用可能ないずれかの原子を介し結合し得るピラジニルであり、場合により、独立して、アルキル、アルコキシ、又はハロゲンからなる群から選択される1つ又は2つの置換基により置換される。いくつかの実施形態では、アルキルはトリハロアルキルであり、例えば、トリフルオロメチルである。他の実施形態では、アルキルは、ジハロアルキル、例えば、ジフルオロメチルであり、又はモノハロアルキル、例えば、モノフルオロメチルである。

【0224】

本発明のいくつかの実施形態によると、 R_5 は、利用可能ないずれかの原子を介し結合し得るピリダジニルであり、場合により、独立して、アルキル、アルコキシ、又はハロゲンからなる群から選択される1つ又は2つの置換基により置換される。いくつかの実施形態では、アルキルはトリハロアルキルであり、例えば、トリフルオロメチルである。他の実施形態では、アルキルは、ジハロアルキル、例えば、ジフルオロメチルであり、又はモノハロアルキル、例えば、モノフルオロメチルである。

【0225】

本発明のいくつかの実施形態によると、 R_5 は、利用可能ないずれかの原子を介し結合し得るキナゾリニルであり、場合により、独立して、アルキル、アルコキシ、又はハロゲンからなる群から選択される1つ又は2つの置換基により置換される。いくつかの実施形態では、アルキルはトリハロアルキルであり、例えば、トリフルオロメチルである。他の実施形態では、アルキルは、ジハロアルキル、例えば、ジフルオロメチルであり、又はモノハロアルキル、例えば、モノフルオロメチルである。

【0226】

本発明のいくつかの実施形態によると、 R_5 は、利用可能ないずれかの原子を介し結合し得るキノキサリニルであり、場合により、独立して、アルキル、アルコキシ、又はハロゲンからなる群から選択される1つ又は2つの置換基により置換される。いくつかの実施形態では、アルキルはトリハロアルキルであり、例えば、トリフルオロメチルである。他の実施形態では、アルキルは、ジハロアルキル、例えば、ジフルオロメチルであり、又はモノハロアルキル、例えば、モノフルオロメチルである。

【0227】

本発明のいくつかの実施形態によると、 R_5 は、利用可能ないずれかの原子を介し結合し得るピラゾリルであり、場合により、独立して、アルキル、アルコキシ、又はハロゲンからなる群から選択される1つ又は2つの置換基により置換される。いくつかの実施形態では、アルキルはトリハロアルキルであり、例えば、トリフルオロメチルである。いくつかの実施形態では、ピラゾリルはトリフルオロメチルで置換されたメチル-ピラゾリルトリフルオロメチルである。他の実施形態では、アルキルは、ジハロアルキル、例えば、ジフルオロメチルであり、又はモノハロアルキル、例えば、モノフルオロメチルである。

【0228】

本発明のいくつかの実施形態によると、 R_5 は、利用可能ないずれかの原子を介し結合し得るベンゾオキサゾリルであり、場合により、独立して、アルキル、アルコキシ、又はハロゲンからなる群から選択される1つ又は2つの置換基により置換される。いくつかの実施形態では、アルキルはトリハロアルキルであり、例えば、トリフルオロメチルである

10

20

30

40

50

。他の実施形態では、アルキルは、ジハロアルキル、例えば、ジフルオロメチルであり、又はモノハロアルキル、例えば、モノフルオロメチルである。

【0229】

本発明のいくつかの実施形態によると、 R_5 は、利用可能ないずれかの原子を介し結合し得るイミダゾピラジニルであり、場合により、独立して、アルキル、アルコキシ、又はハロゲンからなる群から選択される1つ又は2つの置換基により置換される。いくつかの実施形態では、アルキルはトリハロアルキルであり、例えば、トリフルオロメチルである。他の実施形態では、アルキルは、ジハロアルキル、例えば、ジフルオロメチルであり、又はモノハロアルキル、例えば、モノフルオロメチルである。

【0230】

本発明のいくつかの実施形態によると、 R_5 は、利用可能ないずれかの原子を介し結合し得るトリアゾピラジニルであり、場合により、独立して、アルキル、アルコキシ、又はハロゲンからなる群から選択される1つ又は2つの置換基により置換される。いくつかの実施形態では、アルキルはトリハロアルキルであり、例えば、トリフルオロメチルである。他の実施形態では、アルキルは、ジハロアルキル、例えば、ジフルオロメチルであり、又はモノハロアルキル、例えば、モノフルオロメチルである。

【0231】

本発明のいくつかの実施形態によると、 R_5 は、利用可能ないずれかの原子を介し結合し得るチアゾリルであり、場合により、独立して、アルキル、アルコキシ、又はハロゲンからなる群から選択される1つ又は2つの置換基により置換される。いくつかの実施形態では、アルキルはトリハロアルキルであり、例えば、トリフルオロメチルである。他の実施形態では、アルキルは、ジハロアルキル、例えば、ジフルオロメチルであり、又はモノハロアルキル、例えば、モノフルオロメチルである。

【0232】

本発明のいくつかの実施形態によると、 R_5 は、利用可能ないずれかの原子を介し結合し得るチアジアゾリルであり、場合により、独立して、アルキル、アルコキシ、又はハロゲンからなる群から選択される1つ又は2つの置換基により置換される。いくつかの実施形態では、アルキルはトリハロアルキルであり、例えば、トリフルオロメチルである。他の実施形態では、アルキルは、ジハロアルキル、例えば、ジフルオロメチルであり、又はモノハロアルキル、例えば、モノフルオロメチルである。

【0233】

本発明のいくつかの実施形態では、 n は0である。他の実施形態では、 n は1である。

【0234】

本発明は、オレキシン受容体活性により介在される疾患、障害又は状態であると診断されるか、又はそれに罹患している患者を処置するために、本明細書において記載された化合物を用いる方法に関する。これらの方法は、対象に本発明の化合物を投与することにより達成される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、オレキシン1-受容体活性に対し選択的である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、オレキシン-2受容体活性よりもオレキシン1-受容体活性に対し選択的である。

【0235】

オレキシン受容体活性により介在される疾患、障害、及び状態としては、睡眠・覚醒周期障害、不眠症、下肢静止不能症候群、時差ぼけ、睡眠障害、神経障害による二次性の睡眠障害、躁病、うつ病、躁うつ病、統合失調症、疼痛症候群、線維筋痛症、神経因性疼痛、緊張病、パーキンソン病、トゥレット症候群、不安神経症、せん妄、認知症、過体重、肥満、又は過体重若しくは肥満に関係する状態、インスリン耐性、II型糖尿病、高脂血症、胆石症、アングINA、高血圧、息切れ、頻拍、不妊症、睡眠時無呼吸、背部痛及び関節痛、静脈瘤、骨関節炎、高血圧、頻拍、不整脈、狭心症、急性心不全、潰瘍、過敏性腸症候群、下痢症胃食道逆流、気分障害、外傷後ストレス障害、パニック障害、注意欠陥障害、認知障害(cognitive deficiencies)、又は薬物乱用が挙げられる。

【0236】

本発明の化合物は、気分障害、外傷後ストレス障害、パニック障害、注意欠陥障害、認知障害、又は薬物乱用の治療に特に適する。

【0237】

一態様では、本発明の化合物は、気分障害の治療に特に適する。気分障害の非限定例としては、不安に関係した気分障害、うつ病、パニックに関係した気分障害、ストレスに関係した気分障害、及び同様の障害が挙げられる。別の態様では、本発明の化合物は、外傷後ストレス障害、パニック障害、注意欠陥障害、認知障害、又は薬物乱用（例えば、モルヒネの乱用、コカインの乱用、アルコールの乱用及び同様の乱用）の治療に適する。ある種の障害、例えば、うつ病及び／又は統合失調症及び／又は薬物乱用及び／又は認知障害は、不安症及び／又はパニック及び／又はそれらに関係したストレスの要素をも有すること、並びにこのような状態及び／又は状態の組み合わせも本明細書に記載の実施形態の範囲内で想到されることは理解されたい。いくつかの実施形態では、有利に、本発明の化合物は、付随する鎮静状態を軽減し及び／又は睡眠に対する影響を軽減すること（例えば、覚醒効果を減弱させる）により気分障害（例えば、不安症）を治療するものである。一実施形態では、本発明の化合物は、不安うつ病の治療に特に適する。別の実施形態では、本発明の化合物は、パニック、統合失調症、及び薬物乱用に特に適する。

10

【0238】

睡眠障害としては、睡眠 - 覚醒移行障害、不眠症、下肢静止不能症候群、時差ぼけ、睡眠障害、及び神経障害に続発する睡眠障害（例えば、躁病、うつ病、躁うつ病、統合失調症及び疼痛症候群（例えば、線維筋痛、神経因性疼痛））が挙げられるが、これらに限定

20

【0239】

代謝障害としては、過体重又は肥満、並びに、インスリン抵抗性、ⅠⅡ型糖尿病、高脂血症、胆石、アングナ、高血圧、無呼吸、頻脈、不妊症、睡眠時無呼吸症、腰痛及び関節痛、渦静脈及び変形性関節症などの過体重又は肥満に関連する状態が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0240】

神経障害としては、パーキンソン病、アルツハイマー病、トゥレット症候群、カトニー、不安、せん妄及び痴呆が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0241】

本発明による治療方法では、かかる疾患、障害又は状態に罹患しているか、あるいはそうであると診断された対象に、本発明による治療有効量の薬剤を投与する。「治療有効量」とは、記載の疾患、障害又は状態の治療を必要とする患者において、概して所望の治療的又は予防的効果をもたらすのに十分な量又は十分な投与量を意味する。本発明の化合物の有効量若しくは用量は、常法、例えばモデリング、用量漸増試験又は臨床試験など、並びに所定の因子、例えば投与様式若しくは経路又は薬剤送達、化合物の薬物動態、疾患、障害又は状態の重症度及び過程、対象の治療歴又は現在受けている治療、対象の健康状態及び薬剤に対する反応、及び処置を施す医師の判断などを考慮に入れることで確認することができる。化合物の用量の例は、対象の体重 1 kg 当たり約 0.001 ~ 約 200 mg / 日、好適には約 0.05 ~ 100 mg / kg / 日、又は 1 回又は投薬単位を分割（例えば B I D、T I D、Q I D）して約 1 ~ 35 mg / kg / 日の範囲である。70 kg のヒトの場合の適切な用量の例となる範囲は、約 0.05 ~ 約 7 g / 日又は約 0.2 ~ 約 2.5 g / 日である。

30

40

【0242】

患者の疾病、疾患又は状態が改善された時点で、投与量を予防的治療又は維持治療に適した量に調整してもよい。例えば、投与の量及び頻度又は両方を症状の関数として所望の治療若しくは予防効果が維持される度合にまで減らしてもよい。勿論、症状が適切な度合にまで軽減されたならば治療を止めてもよい。しかしながら、症状がある程度再発した際には、患者には長期的に断続的治療を受けさせる必要がある。

【0243】

50

加えて、上記状態の治療において、本発明の化合物を追加の有効成分と組み合わせて用いてもよい。追加の有効成分は、本発明の化合物と別個に併用することもでき、あるいはこのような成分を本発明による医薬組成物に含有させることもできる。例示的な一実施形態では、追加の有効成分は、オレキシン活性が介在する状態、障害、若しくは疾病の治療に有効であることが知られているか見出されているものであり、例えば、特定の状態、障害、若しくは疾患に関連する別の標的に対して有効な別のオレキシン調節因子又は化合物である。この組み合わせにより、有効性を増加させる（例えば、本発明に従う活性剤の効力又は有効性を高める化合物を該組み合わせに含めることによって）、1つ以上の副作用を低下させる、又は本発明に従う活性剤の必要量を低下させることができる。

【0244】

10

本発明の化合物を単独で、又は1つ以上の追加の有効成分と組み合わせて用いて、本発明の医薬組成物を処方する。本発明の医薬組成物は、(a)本発明に従う、有効量の少なくとも1つの化合物と、(b)医薬的に許容され得る添加剤と、を含む。

【0245】

1投与単位以上の活性剤を含有する医薬組成物の送達形態は、適切な添加剤を用いかつ当業者に公知であるか、あるいは利用可能になるであろう配合技術を用いて調製可能である。本発明の方法では、そのような組成物を適切な送達経路、例えば経口、非経口、直腸、局所又は眼経路などで、あるいは吸入によって投与してもよい。

【0246】

このような製剤の形態は、錠剤、カプセル、小袋、糖衣錠、粉末、顆粒、トローチ剤、溶解させて使用する粉末、液状製剤又は座薬であってもよい。好ましくは、本組成物は、静脈内輸液、局所投与又は経口投与用に処方される。

20

【0247】

経口投与の場合、本発明の化合物を錠剤又はカプセルの形態で、あるいは溶液、乳液又は懸濁液として提供してもよい。経口組成物の調製では、本化合物の投薬量が例えば1日当たり約0.05～約100mg/kg、1日当たり約0.05～約35mg/kg、又は1日当たり約0.1～約10mg/kgになるように調製してもよい。例えば、1日あたり約5mg～5gの1日の総用量は、1日に付き1回、2回、3回、又は4回投与することによって達成され得る。

【0248】

30

経口錠剤に本発明による化合物を含有させてもよく、医薬的に許容され得る添加剤、例えば不活性希釈剤、崩壊剤、結合剤、滑剤、甘味剤、香味剤、着色剤及び防腐剤等と混合してもよい。適切な不活性充填剤としては、炭酸ナトリウム及びカルシウム、リン酸ナトリウム及びカルシウム、ラクトース、澱粉、糖、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、ソルビトールなどが挙げられる。典型的な液状経口添加剤としては、エタノール、グリセロール、水などが挙げられる。デンプン、ポリビニルピロリドン(PVP)、デンプングリコール酸ナトリウム、微結晶性セルロース、及びアルギン酸は好適な崩壊剤である。結合剤にはデンプン及びゼラチンが含まれ得る。使用する場合、滑剤は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクであってもよい。必要に応じて、錠剤をモノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルなどの材料でコーティングすることにより胃腸管内での吸収を遅らせてもよく、あるいは腸溶性コーティングでコーティングしてもよい。

40

【0249】

経口投与用カプセルとしては、硬質及び軟質ゼラチン製カプセルが挙げられる。本発明の化合物を固体、半固体、又は液体希釈剤と混合して硬質ゼラチン製カプセルを調製することもできる。本発明の化合物を水、油、例えば落花生油若しくはオリーブ油、液状パラフィン、短鎖脂肪酸のモノ-グリセリドとジ-グリセリドとの混合物、ポリエチレングリコール400、又はプロピレングリコールと混合して軟質ゼラチン製カプセルを調製することもできる。

【0250】

50

経口投与用の液体は、懸濁液、溶液、乳液又はシロップの形態であってもよく、あるいは凍結乾燥品又は乾燥品として、使用前に水又は他の適切な溶媒に再溶解させてもよい。かかる液体組成物には、場合により、医薬的に許容され得る添加剤、例えば懸濁剤（例えばソルビトール、メチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲルなど）；非水性ビヒクル、例えば油（例えばアーモンド油又は分画ヤシ油）、プロピレングリコール、エチルアルコール又は水；防腐剤（例えばp - ヒドロキシ安息香酸メチル若しくはプロピル又はソルビン酸）；湿潤剤、例えばレシチンなど；及び必要な場合には香味剤又は着色剤を含有させてもよい。

【0251】

また、本発明の活性剤は、非経口経路で投与することもできる。例えば、組成物は、直腸投与を目的として座薬として処方してもよい。静脈内、筋肉内、腹腔内又は皮下経路を包含する非経口用途の場合、本発明の化合物を適切なpH及び等張性に緩衝された無菌の水溶液若しくは懸濁液又は非経口的に許容され得る油として提供してもよい。適切な水性媒質には、リンゲル液及び生理食塩水が挙げられる。このような形態物を、単位用量形態、例えばアンプル又は使い捨て可能注射デバイスなど、複数回用量形態、例えば適量を取り出すことが可能なバイアル瓶など、又は注射可能製剤を生じさせる目的で使用可能な固体形態物若しくは予濃縮液の形態で提供してもよい。具体的な輸液用量は、化合物を医薬担体と混ぜ合わせて、数分～数日の範囲の期間にわたって約1～1000 mg/kgの範囲で用いるものであってよい。

【0252】

局所投与の場合には、媒質に対し薬剤の濃度が約0.1%～約10%になるように本化合物を医薬担体と混合してもよい。本発明の化合物を投与する別の様式では、経皮送達を行う目的でパッチ製剤を利用してもよい。

【0253】

本発明の方法では、別法として、本発明の化合物を、経鼻又は経口吸入により、例えばスプレー製剤（適切な担体も含有させておいた）などにより投与することも可能である。

【0254】

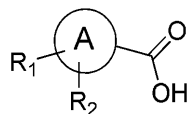
本発明の方法に有用な化合物例を、以下の一般的調製及び実施例に示す合成スキームに言及することにより記載する。当業者であれば、出発材料を適切に選択し、適宜保護を用いる又は用いない反応スキームの中に最終目的とされる置換基を担持させることで、本明細書に記載の様々な化合物が得られることを認識されるであろう。あるいは、最終目的とされる置換基の代わりに、反応スキーム中に担持されかつ適宜必要な置換基と置き換え可能である適切な基を用いる必要があるか、あるいはその方が好ましい可能性もある。別途記載のない限り、変数は、式(I)に関して上記に定義した通りである。反応は、溶媒の融点と還流温度との間、好ましくは0～溶媒の還流温度で実施することができる。反応は、従来の加熱又はマイクロ波加熱を採用することで、加熱してもよい。反応は、溶媒の通常の還流温度を上回る密閉圧力容器内で実施することもできる。

【0255】

構造体

【0256】

【化36】

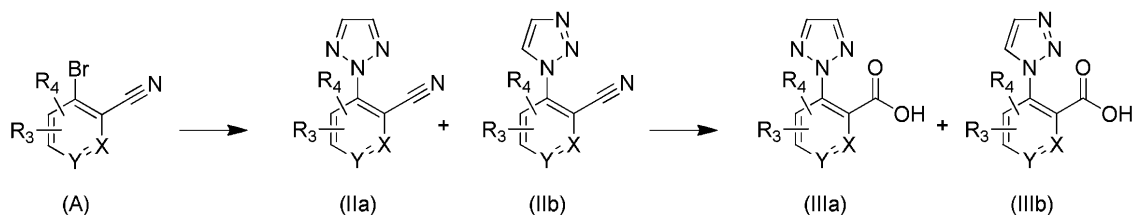


すなわち式(R¹R²A)CO₂Hの中間体例の合成について、以下スキーム1～6、並びに以下の実施例の節（中間体A - 1～A - 71）に示す。

【0257】

【化 3 7】

スキーム 1



【 0 2 5 8】

10

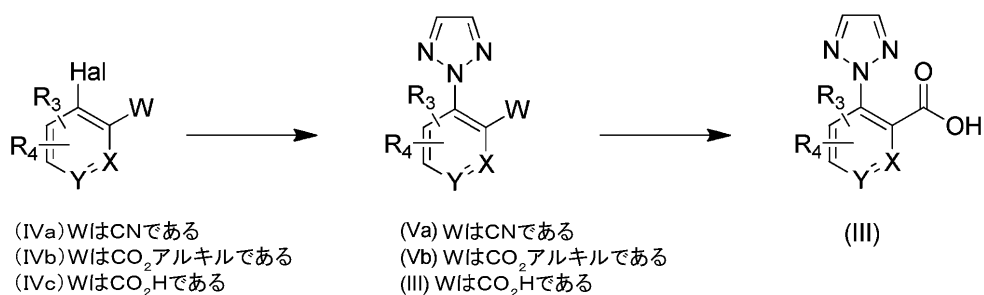
式 (I I I a) 及び (I I I b) の中間体化合物は、スキーム 1 に概説する通りに、市販の又は合成により入手可能な式 (A) の化合物から調製することができ、式中、 R_3 、 R_4 は、上記式 (I A) に定義のものであり、又は R_3 は、H であり、 R_4 は、上記の通りの式 I における R_2 と類似のものであり、X 及び Y は、独立して、C 及び N から選択される。式 (I I a) 及び (I I b) の化合物は、DMF 又はジオキサン中、 K_2CO_3 の存在下、約 60 ~ 約 100 の範囲の温度にて、式 (A) の化合物を市販の 1, 2, 3 - トリアゾールと反応させることにより得られる。式 (I I I a) 及び (I I I b) の化合物は、EtOH などの溶媒中、NaOH などの塩基の存在下、80 ~ 100 の範囲の温度にて、式 (I I) の化合物を反応させることにより得られる。当業者であれば、1, 2, 3 - トリアゾールが、2H - [1, 2, 3] トリアゾール及び 1H - [1, 2, 3] トリアゾールとして定義される 2 種の互変異性形態で存在し得ることは認識されるであろう。これは式 (I I I a) 及び (I I I b) に関しても考慮される。

20

【 0 2 5 9】

【化 3 8】

スキーム 2



30

【 0 2 6 0】

スキーム 2 に概要を述べるように、市販の又は合成により入手可能な式 (I V a - c) の化合物から式 (I I I) の中間体化合物を調製する。式 (I I I)、(V a) 及び (V b) の化合物は、式 (I V a)、(I V b) 及び (I V c) の化合物 [式中、Hal は - Br 又は - I であり、W は CO_2H 、 CO_2 アルキル 又は CN であり、かつ R_3 及び R_4 は - H、ハロゲン、 C_{14} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルコキシ であり、かつ R_3 及び R_4 は、それらが結合している原子とともに 6 員のアリール 又は 6 員のヘテロアリール環を形成し、あるいは R_3 は、H であり、 R_4 は、上記の通りの式 (I) における R_2 と類似のものであり、かつ X 及び Y は、独立して、C 及び N から選択される] を、例えば、DMF 又はジオキサン中、例えば、ヨウ化銅 (I)、 Cs_2CO_3 及び trans - N, N' - ジメチル - 1, 2 - シクロヘキサジアミンの存在下で、約 60 ~ 約 120 の範囲の温度にて、市販の 1, 2, 3 - トリアゾールと反応させることにより得られる。式 (I V c) の化合物を、例えば、 K_2CO_3 などの塩基の存在下、DMF などの溶媒中で、よう化アルキルにより処理することで、対応するエステル (V b) へと変換することができる。式 (I I I) の化合物は、NaOH などの塩基の存在下、EtOH などの溶媒中、約 80 ~ 約 100 の温度にて、式 (V a) 及び (V b) の化合物を反応させることにより得られる。当業者であ

40

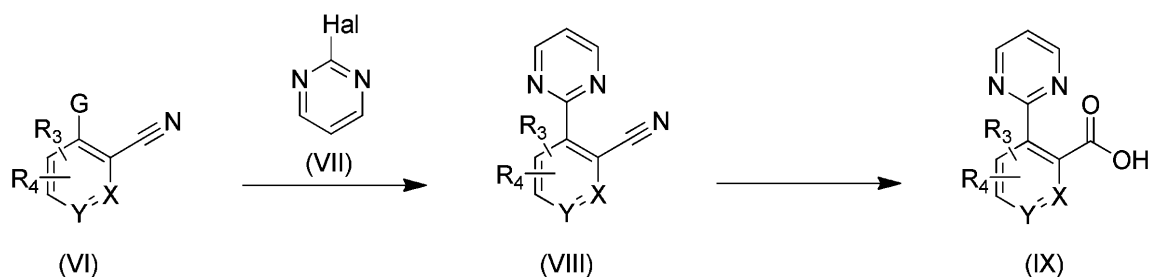
50

れば、1, 2, 3 - トリアゾールは、2 H - [1, 2, 3] トリアゾール及び 1 H - [1, 2, 3] トリアゾールとして定義される 2 種の互変異性形態で存在し得ること、ひいては式 (V a)、(V b)、及び (I I I) は N 1 結合した異性体としても存在し得ること (構造は非掲載) を認識されるであろう。(V a) 及び (V b) におけるヘテロシクリルがトリアゾールに限定されないこと、他の適切なヘテロシクリルであってよいことは理解されたい。

【 0 2 6 1 】

【 化 3 9 】

スキーム 3



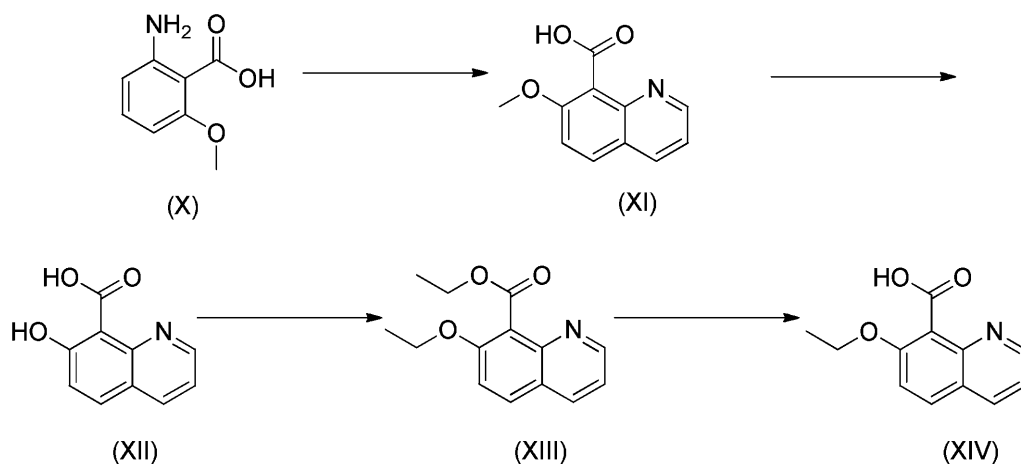
【 0 2 6 2 】

スキーム 3 に概要を述べるように、市販の又は合成により入手可能な式 (V I) の化合物から式 (I X) の中間体化合物を調製する。式中、R₃、R₄は上記式 I A に定義のものであり、あるいはR₃はHであり、R₄は上記式 I におけるR₂の類似体であり、X及びYは、独立して、C及びNから選択され、Gは、SnBu₃又は4, 4, 5, 5テトラメチル - 1, ジオキサボラランであり、かつHalは、Cl又はBrであり、今回の場合好ましくはBrである。式 (V I) の化合物を、1, 1' - ビス (ジ - t e r t - プチルホスフィノ) フェロセンパラジウムジクロリドなどの触媒、及びNa₂CO₃などの塩基の存在下、2 - M e T H F 又は T H F などの溶媒中、約 6 0 ~ 約 9 0 の範囲の温度にて、市販の (V I I) と反応させることにより式 (V I I I) の化合物を得る。式 (V I I I) の化合物を、NaOHなどの塩基の存在下、MeOHなどの溶媒中、約 8 0 ~ 約 1 0 0 の範囲の温度にて、又はH₂SO₄などの酸の存在下、H₂Oなどの溶媒中、約 8 0 ~ 約 1 0 0 の範囲の温度にて反応させることにより式 (I X) の化合物を得る。(V I I) 中のヘテロシクリルはピリミジンに限定されないこと、並びに任意の他の好適なヘテロシクリルであってよいことは理解されたい。

【 0 2 6 3 】

【 化 4 0 】

スキーム 4



【 0 2 6 4 】

中間体化合物 (X I V) は、スキーム 4 に概要を述べるように、市販の化合物 (X) か

10

20

30

40

50

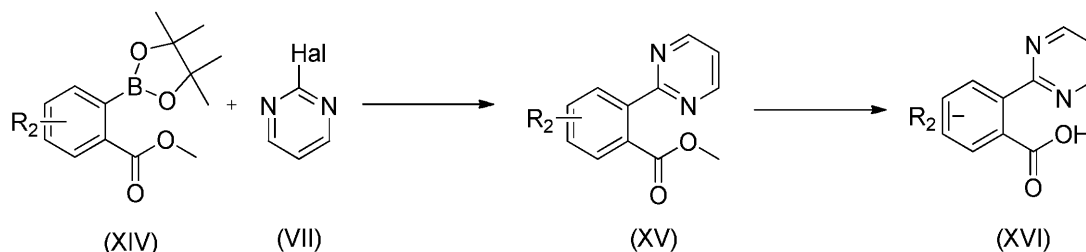
ら調製される。1, 4 ジオキサンなどの溶媒中、約 200 の温度にて、マイクロ波反応器中で、化合物 (X) を市販のクロロレインと反応させることにより、化合物 (XI) を得る。トルエンなどの溶媒中、約 90 の温度にて、HBr などの酸により処理することで、化合物 (XII) を調製することができる。化合物 (XII) を、DMF などの溶媒中、約 45 ~ 約 65 の範囲の温度にて、市販のヨードエタン及び K_2CO_3 などの塩基により処理することで、化合物 (XIII) を得ることができる。化合物 (XIII) を、MeOH などの溶媒中、約 80 ~ 約 100 の範囲の温度にて NaOH などの塩基により処理することで化合物 (XIV) を得る。

【0265】

【化41】

10

スキーム 5



【0266】

20

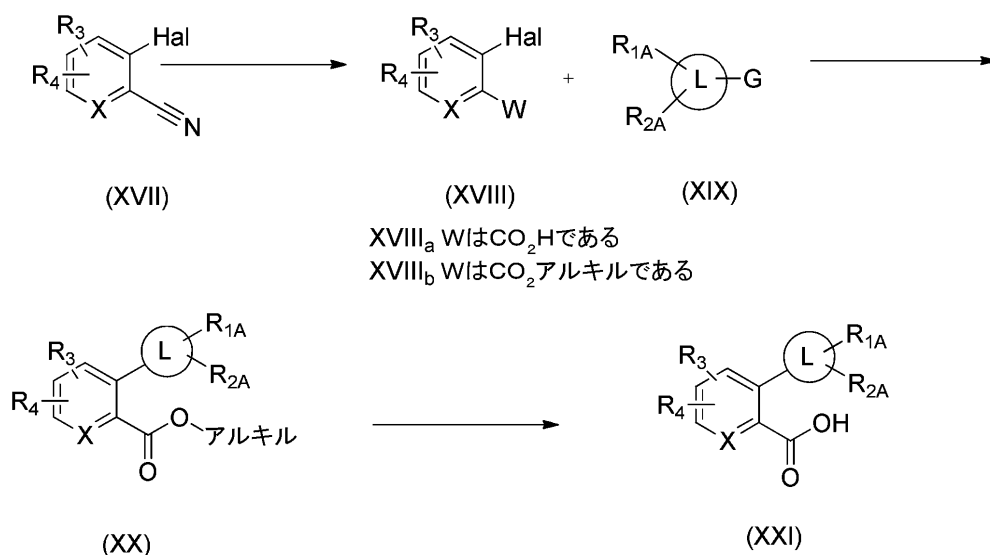
式 (XVI) の中間体化合物は、スキーム 5 に概要を述べるように、市販の又は合成により入手可能な式 (XIV) の化合物から調製され、式中、 R_2 は、-H、- C_{1-4} アルキル、又は - C_{1-4} アルコキシであり、又は R_2 は、-H、ハロゲン、- C_{1-4} アルキル、又は - C_{1-4} アルコキシである。式 (XVI) の化合物を、Pd(dppf) Cl_2 などの触媒及び Na_2CO_3 などの塩基の存在下、2-MeTHF などの溶媒中、75 ~ 150 の範囲の温度にて、市販の (VII) と反応させることにより、式 (XV) の化合物を得る。式 (XV) の化合物を、NaOH などの塩基の存在下、MeOH などの溶媒中、約 80 ~ 約 100 の範囲の温度にて式 (XVI) の化合物を得る。

【0267】

【化42】

30

スキーム 6



40

【0268】

式 (XXI) の中間体化合物は、スキーム 6 に概要を述べるように、市販の又は合成により入手可能な式 (XVII) の化合物から調製され、式中、Hal は、Br 又は I であり、 R_3 は H であり、 R_4 は、上記式 I における R_2 の類似体であり、かつ X 及び Y は、独

50

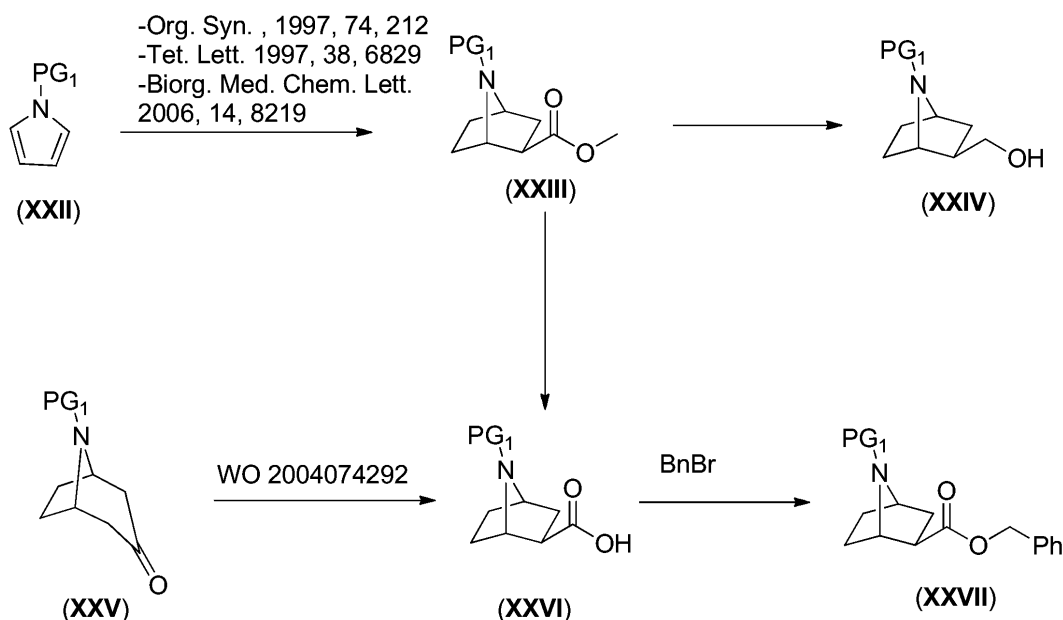
立して、C及びNから選択される。式(XVIIa)の化合物を、MeOHなどの溶媒中、塩化チオニルにより処理することで、対応するエステル(XVIIb)へと変換することができる。式(XVIIb)の化合物を、Pd(PH₃P)₄などの触媒及びNa₂CO₃などの塩基の存在下、DME及びH₂Oなどの混合溶媒中、100～150の範囲の温度にて、市販の式XIXの化合物[式中、Lはピラゾール、ピリジル、又はオキサゾールなどのヘテロシクリルであり、GはSnBu₃又は4,4,5,5テトラメチル-1,ジオキサボランであり、かつR_{1A}及びR_{2A}は-H、-アルキル、又は-アルコキシであり、あるいはR_{1A}及びR_{2A}は-H、ハロゲン、-C₁₋₄アルキル、又は-C₁₋₄アルコキシである]と反応させることにより、式(XX)の化合物を得る。式(XX)の化合物を、NaOHなどの塩基の存在下、MeOHなどの溶媒中、約80～約100の範囲の温度にて反応させることにより式(XXI)の化合物を得る。

10

【0269】

【化43】

スキーム7



20

30

【0270】

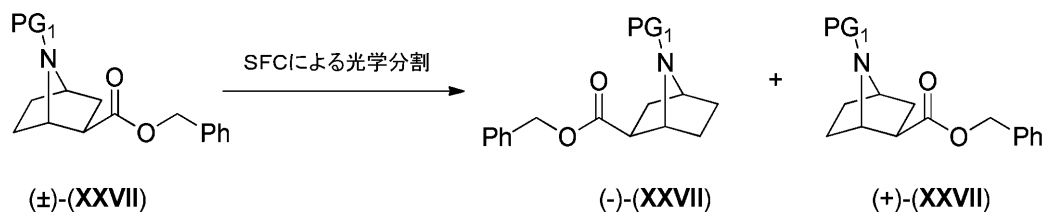
式(XXIV)及び(XXV)の中間体化合物は、スキーム7に概要を述べるように、市販の又は合成により入手可能な式(XXII)又は(XXV)の化合物から簡単に調製される。スキーム7における記載の通り、記載の式(XXII)の化合物から式(XXIII)の化合物を得ることができる。THF又はジエチルエーテルなどの溶媒中、約0～約70の範囲の温度にてDibal-H、LiAlH₄又はLiBH₄などの還元剤で処理することにより、式(XXIII)の化合物から式(XXIV)の化合物を得ることができる。水、メタノール、又はTHFなどの溶媒中、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、及び水酸化リチウム水溶液などの塩基で処理することにより、式(XXIV)の化合物から式(XXV)の化合物を得ることができる。同様にして国際公開第2004074292号に記載の手順を使用して、式(XXV)の化合物から式(XXVI)の化合物を得ることができる。

40

【0271】

【化 4 4】

スキーム 8



【0272】

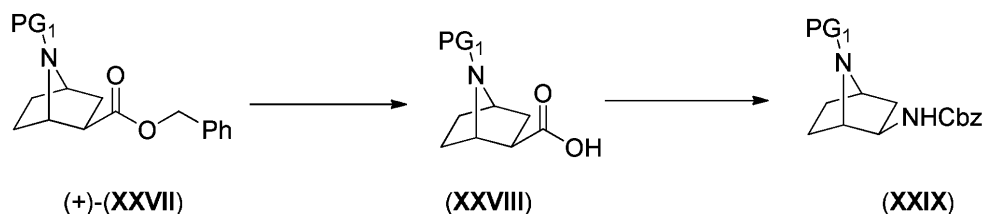
10

スキーム 8 に関しては、 PG_1 は Boc 保護基であり、移動相として 80% CO_2 / 20% $i\text{PrOH}$ を使用して、キラル SFC (CHIRALPAK IC 5 μM 250 \times 20 mm) カラムで SFC クロマトグラフィーを行い、式 (±) - (XXVII) の化合物を式 (+) - (XXVII) 及び (-) - (XXVII) のそれぞれのエナンチオマーへと光学分割した。

【0273】

【化 4 5】

スキーム 9



20

【0274】

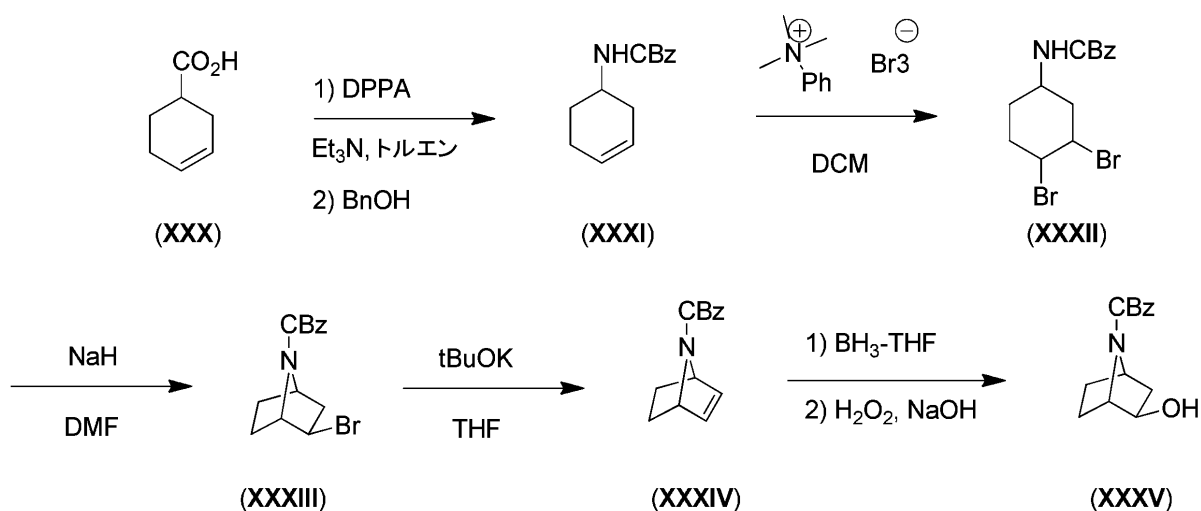
スキーム 9 に関しては、 PG_1 は Boc 保護基であり、式 (XXVII) の化合物は、式 (+) - (XXIX) の化合物から合成したものである。 AcOH 、 MeOH 又は EtOH などの溶媒中、水素雰囲気下にて、 PtO_2 、 Pd/C 、又は Pd(OH)_2 などの金属触媒により、式 (+) - (XXVII) の化合物を処理することで、式 (XXVII) の化合物を簡単に合成する。トルエンなどの溶媒中で、約 0 ~ 約 100 の範囲の温度にて、好ましくは約 65 にて、約 1 ~ 8 時間にわたって DPPA 及び TEA と反応させることにより、式 (XXVII) の化合物から式 (XXIX) の化合物を簡単に合成する。次に、 BnOH を添加して式 (XXIX) の化合物を得る。

30

【0275】

【化 4 6】

スキーム 1 0



10

【 0 2 7 6】

スキーム 1 0 により、化合物 (XXX) を、例えば、トルエンなどの溶媒中で、約 0 ~ 100 の範囲の温度にて、好ましくは 65 にて、約 1 ~ 8 時間にわたって、好ましくは約 4 時間、DPPA 及び TEA と反応させることにより化合物 (XXXI) を得る。次に、ベンジルアルコール (BnOH) を添加して、式 (XXXI) の化合物を得る。化合物 (XXXI) を、約 0 ~ 約 23 の範囲の温度にて、好ましくは約 0 にて、2 ~ 6 時間、好ましくは約 4 時間にわたってトリメチルフェニルアンモニウムトリブロミドと反応させることにより化合物 (XXXII) を得る。化合物 (XXXII) を、DMF などの溶媒中で、塩基、好ましくは NaH により処理することにより化合物 (XXXIII) を得る。THF などの溶媒中で、2 ~ 24 時間にわたって tBuOK により HBr を除去することにより、化合物 (XXXIII) から化合物 (XXXIV) を得る。化合物 (XXXIV) を、THF などの溶媒中で、約 0 ~ 約 23 の範囲の温度にて、好ましくは約 23 にて、約 2 ~ 12 時間にわたって、好ましくは約 2 時間ボランで処理することによりヒドロホウ素化 - 酸化し、続いて、例えば、水酸化ナトリウムなどの塩基の存在下で過酸化水素と反応させることにより、化合物 (XXXIV) から化合物 (XXXV) を得る。当業者に公知である他の窒素保護基も、本明細書に示す実施形態の範囲内のものと想到される。

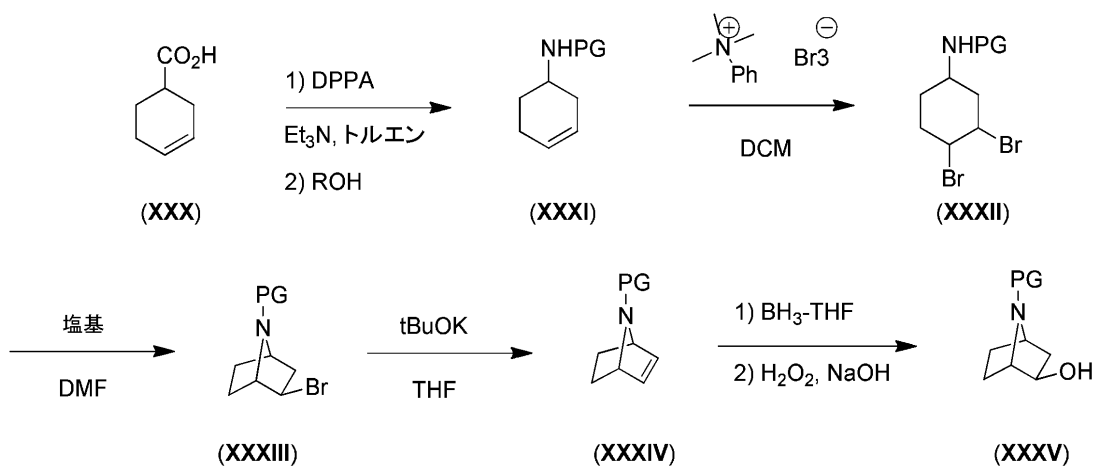
20

30

【 0 2 7 7】

【化 4 7】

スキーム 1 0 - A



40

【 0 2 7 8】

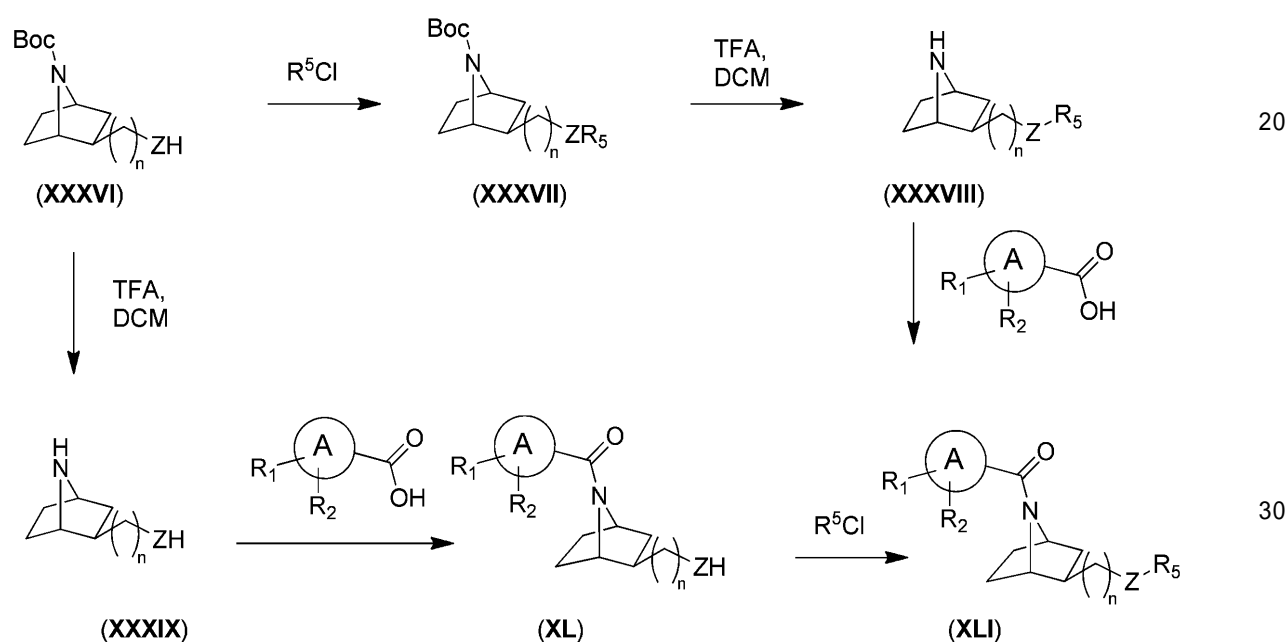
50

スキーム 10 のある種の変形をスキーム 10 - A に記載する。スキーム 10 - A に示すとおりに、例えば、任意の他の好適なアルコールを添加することにより、化合物 (XXXI) における保護基を変更できることは理解されたい。BnOH などのアルコール、好ましくは tBuOH を加えて、式 (XXXI) の化合物を得る。更に、式 (XXXI) の化合物における保護基は、例えば標準法を利用して Boc から TFA に交換することもできる。化合物 (XXXII) を化合物 (XXXIII) へと変換するのに使用する塩基は、スキーム 10 - A に示すとおりに変更可能であることは更に理解されたい。化合物 (XXXII) を、保護基を用い又は用いずに、DMF 又は好ましくはトルエンなどの溶媒中、約 0 ~ 約 100 の範囲の温度にて、NaH 又は好ましくは K_2CO_3 などの塩基で処理することにより、化合物 (XXXIII) が得られる。更に、保護基及び / 又は塩基及び / 又は溶媒及び / 又は反応温度の選択は、反応基質によって多様に異なるものであり、このような全ての変法は、本明細書に提供される実施形態の範囲内のものであると考えられる。

【0279】

【化48】

スキーム 11



【0280】

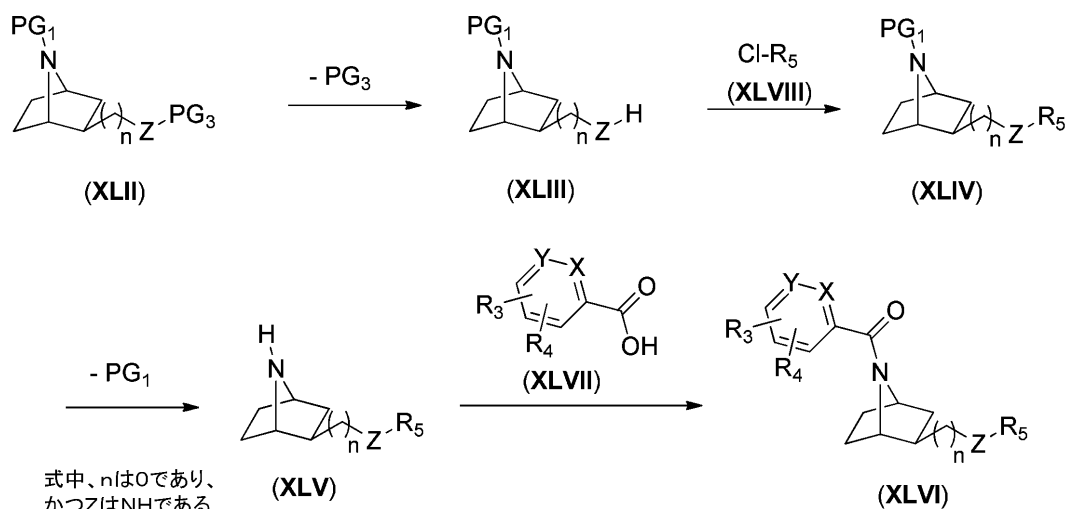
スキーム 11 に関しては、当業者は、変換経路により式 (XXXVI) の化合物から式 (XLI) の化合物を得ることができることを認識されるであろう。一連の流れにおいて、式 (XXXVI) の化合物を R^5Cl で処理することにより式 (XXXVII) の化合物を得られる。式中、 R^5 は、場合により、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ピラゾリル、ベンゾオキサゾリル、イミダゾピラジニル、トリアゾロピラジニルにより置換される。市販の又は合成により入手可能な、好適に置換された式 R^5Cl のヘテロアリール化合物を、NaH、 CS_2CO_3 、 K_2CO_3 、TEA、 iPr_2NEt 及びこれらに類するものなどの好適に選択された第三級有機又は無機塩基の存在下、DMF、ジクロロメタン、THF、及びこれらに類するものなどの溶媒中、室温 ~ 溶媒の還流温度にて、式 (XXXVI) の化合物と反応させる。好ましい実施形態では、塩基は NaH であり、溶媒は DMF である。式 (XXXVII) の化合物の tert - ブチルカルバメート (Boc) の除去は、 CH_3OH 、ジオキサン又は CH_2Cl_2 などの溶媒中で、HCl、TFA 又は p - トルエンスルホン酸などの当業者に既知の方法を用いることにより達成される。好ましい実施形態では、式 (XXXVII) の化合物を、DCM 又は HCl 中で TFA で処理することにより、式 (XXXVIII) の化合物を得る。式 (XXXVIII) の化合物を (R^1R^2A) CO_2H で処理することに

より式 (X L I) の化合物を得る。式中、 R^1 は、H、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキレン、OH、ハロゲン、フェニル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペラジニル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、ピロリジニル、チオフェニル、モルホリニル、又はジアルキルアミノであり、かつ R_2 は、H、アルキル、アルコキシ、又はハロゲンである。市販の又は合成により入手可能な、好適に置換された式 $(R^1 R^2 A) CO_2 H$ のカルボン酸化合物を、THF、DCM、又はDMFなどの溶媒中で、CDI、EDCI、HATU、又はT3Pなどの当該技術分野で公知のアミドカップリング法を用い、式 (X X X V I I I) の化合物と結合させる。好ましい実施形態では、式 (X X X V I I I) 及び $(R^1 R^2 A) CO_2 H$ の化合物を、DMF中、HOBtの存在下で、周囲温度にてEDCIにより処理し、式 (X L I) の化合物を得る。当業者であれば、式 (X L I) の化合物は、式 (X L) の化合物からも得ることができることを認識されるであろう。式 (X X X V I) の化合物のtert-ブチルカルバメート (Boc) の除去は、 CH_3OH 、ジオキサン又は CH_2Cl_2 などの溶媒中で、HCl、TFA又はp-トルエンスルホン酸などの当業者に公知の方法を用いることにより達成される。好ましい一実施形態では、式 (X X X V I) の化合物を、DCM又はHCl中、TFAで処理することにより、式 (X X X I X) の化合物を得る。式 (X X X I X) の化合物を $(R^1 R^2 A) CO_2 H$ で処理することにより式 (X L) の化合物を得る。市販の又は合成により入手可能な、好適に置換された式 $(R^1 R^2 A) CO_2 H$ のカルボン酸化合物を、THF、DCM、又はDMFなどの溶媒中で、CDI、EDCI、HATU、又はT3Pなどの当該技術分野で公知のアミドカップリング法を用い、式 (X X X I X) の化合物と結合させる。好ましい一実施形態では、式 (X X X I X) 及び $(R^1 R^2 A) CO_2 H$ の化合物を、DMF中、HOBtの存在下で、周囲温度にてEDCIにより処理し、式 (X L) の化合物を得る。式 (X L) の化合物を $R^5 Cl$ で処理することにより式 (X L I) の化合物を得る。市販の又は合成により入手可能な、好適に置換された式 $R^5 Cl$ のヘテロアリアル化合物を、NaH、 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 、TEA、 iPr_2NEt 及びこれらに類するものなどの好適に選択された第三級有機又は無機塩基の存在下、DMF、ジクロロメタン、THF、及びこれらに類するものなどの溶媒中、室温～溶媒の還流温度にて、式 (X L) の化合物と反応させる。好ましい一実施形態では、塩基はNaHとし、かつ溶媒はDMFとして式 (X L I) の化合物を得る。

【0281】

【化49】

スキーム 12



【0282】

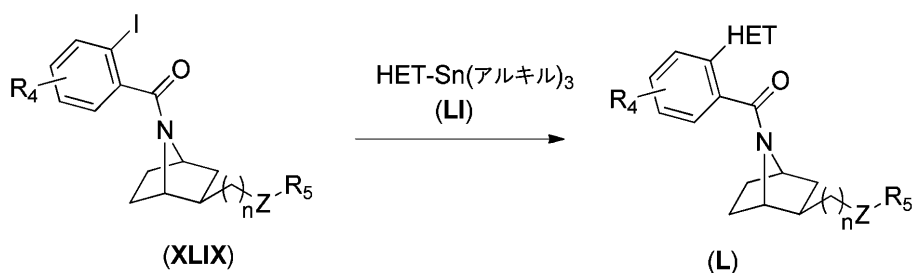
スキーム 12 に関しては、式 (X L I I) の化合物から式 (X L V I) の化合物を合成した。式中、 PG_1 は、Bocであり、 PG_3 は、Cbzであり、 Z は、O又はNHであり、かつ n は、0又は1である。EtOHなどの溶媒中、 H_2 雰囲気下にて、式 (X L I I

の化合物を、例えば、10重量% Pd/C wet DegussaなどのPd触媒により処理してPG3を除去し、式(XLIII)の化合物を得た。式(XLVII)の化合物を用い、DMSO又はDMFなどの好適な溶媒中、 K_2CO_3 などの塩基の存在下、約70の温度にて、式(XLIII)の化合物から式(XLIV)の化合物を得た。式(XLIII)及び(XLVII)の化合物を、トルエンなどの溶媒中、約70の温度にて、 $Pd(OAc)_2$ などのPd触媒、不斉配位子BINAPなどの配位子、ナトリウムtert-ブトキシドなどの塩基により処理した場合には式(XLIV)の化合物を得ることもできた。EtOAc又はDCMなどの好適な溶媒中、室温にてHClなどの酸により処理した場合に、式(XLIV)の化合物から式(XLV)の化合物を得た。DMF又はDCMなどの好適な溶媒中、HATU又はT3Pなどのペプチドカップリング試薬、DIEAなどの塩基の存在下、室温から約45の範囲の温度にて、式(XLVII)の化合物を用い、式(XLV)の化合物から式(XLVI)の化合物を得た。

【0283】

【化50】

スキーム13



【0284】

スキーム13に関して、式(LI)の化合物を用い、DMEなどの溶媒中、 $Pd(PPh_3)_4$ などのPd触媒、よう化第一銅などの添加剤又は触媒の存在下、約120～約150の範囲の温度にて、式(XLIX)の化合物から、式(L)の化合物[式中、 R_4 は上記式Iの R_2 の類似体である]を得た。

【0285】

本明細書において、以下の実施例の項に記載の通りの構造及び名称を有する実施例1～482の式Iの化合物が、一群の実施形態として提供される。本明細書において、以下の実施例の項に記載の通りの構造及び名称を有する実施例1～367の式Iの化合物が、別の群の実施形態として提供される。本明細書において、以下の実施例の項に記載の通りの構造及び名称を有する実施例368～482の式Iの化合物が、更に別の実施形態として提供される。本明細書において、以下の実施例の項に記載の通りの構造及び名称を有する実施例483～495の式IAの化合物が、追加の実施形態として提供される。本明細書において、下表2に記載の通りの構造及び名称を有する式Iの化合物が、一群の実施形態として提供される。

【実施例】

【0286】

【表 1 - 1】

略称

用語	頭字語
酢酸	HOAc
アセトニトリル	ACN
見かけの	app
水溶液／水性	aq
気圧	atm
2-(1H-9-アゾベンゾトリアオール-1-イル)-1, 1, 3, 3- テトラメチルアミニウムヘキサフルオロホスフェート	HATU
O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'- テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート	HBTU
1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド	EDCI
ヒドロキシベンゾトリアゾール	HOBT
ベンジル	Bn
2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフタレン	BINAP
[1, 1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)	PdCl ₂ (dtbpf)
ブロード	br
tert-ブチルカルバモイル	Boc／Boc
ジクロロメタン	DCM
ジイソプロピルエチルアミン	DIPEA
1, 2-ジメトキシエタン	DME
N, N-ジメチルホルムアミド	DMF
ジメチルスルホキシド	DMSO
二重	d
エレクトロスプレーイオン化	ESI
エナンチオマー過剰	ee
エタノール	EtOH
酢酸エチル	EtOAc又はEA
グラム	g
ヘルツ	Hz
高圧液体クロマトグラフィー	HPLC
時間	h
液体クロマトグラフィー-質量分析	LCMS
質量分析	Ms

10

20

30

【 0 2 8 7 】

【表 1 - 2】

(上記表の続き)

用語	頭字語
質量／電荷数	m/z
メタノール	MeOH
マイクロリットル	μ L
ミリグラム	mg
ミリリットル	mL
ミリモル	mmol
分	min
モル濃度	M
多重	m
規程	N
核磁気共鳴	NMR
炭素上のパラジウム	Pd/C
水酸化パラジウム炭素	Pd(OH) ₂ /C
百万分率	ppm
フェニル	Ph
プロピルホスホン酸無水物	T3P
保持時間	R _t
室温	rt
四重	q
一重	s
超臨界液体クロマトグラフィー	SFC
温度	T
薄層クロマトグラフィー	TLC
時間	X
トリエチルアミン	TEA
トリフルオロ酢酸	TFA
三重	t
ジフェニルリン酸アジド	DPPA
アゾジカルボン酸ジイソプロピル	DIAD

【0288】

化学：

以下の実施例に掲載する化合物及び対応する分析データを得ようとする時、特に記載がない限り、以下の実験及び分析プロトコルに従った。

【0289】

特に記載がない限り、反応混合物は窒素雰囲気中、室温（rt）で磁気的に攪拌した。溶液を「乾燥」した場合、概してNa₂SO₄又はMgSO₄などの乾燥剤に対し乾燥させ、ろ過し、濃縮した。混合物、溶液及び抽出液を「濃縮」した場合、典型的にはロータリーエバポレーターを用いて減圧下で濃縮した。マイクロ波放射条件下での反応は、Biotope Initiator又はCEM Discover機器で実施した。

【0290】

融点の測定は、オープンキャピラリーチューブを使用しFP62又はMP50装置（Mettler-Toledo）で実施した。融点は、10 /分の温度勾配で測定した。最高温度は300とした。デジタルディスプレイから融点を読み取った。

【0291】

予めパッケージ化されていたカートリッジを用い、シリカゲル（SiO₂）で順相フラッシュカラムクロマトグラフィー（FCC）を行い、記載の溶媒で溶出させた。

【0292】

「分取HPLC」により化合物を生成する場合、次の方法のいずれかを実施した。

Xterra Prep RP₁₈（5 μ m、30 × 100 mm又は50 × 150 mm）

カラムを用い、10～99%のアセトニトリル/水(20mMのNH₄OH)の勾配で、流量30mL/分で、12～18分かけてGilsen HPLCで実施する分取逆相高速液体クロマトグラフィー(HPLC)。

あるいは

XBridge C18カラム(5μm、30×100mm)を用い、流量40mL/分で、移動相5%ACN-20mM NH₄OH(保持時間2分)、次に5～99%勾配のACNで15分間展開し、99% ACNで5分間保持して、Agilent 1100 Series HPLCで実施する分取逆相高速液体クロマトグラフィー(HPLC)。

あるいは

XBridge C18カラム(5μm、50×100mm)を用い、流速80mL/分で、移動相5%ACN-20mM NH₄OH(保持時間2分)、次に5～99%ACNで15分間展開し、99% ACNで5分間保持して、Agilent 1100 Series HPLCで実施する分取逆相高速液体クロマトグラフィー(HPLC)。

あるいは

Xterra Prep RP₁₈(5μm、30×100mm又は50×150mm)カラムを用い、10～99%のアセトニトリル/水(20mMのNH₄OH)の勾配で、流量30mL/分で、12～18分かけてGilsen HPLCで実施する分取逆相高速液体クロマトグラフィー(HPLC)。

【0293】

化合物を「Agilent Prep Method X」により生成する場合、この方法には次のいずれかを使用した。

XBridge C18 OBDカラム(5μm、30×100mm)を用い、40mL/分の流速で、移動相5% ACN-20mM NH₄OHで2分間保持した後、5～99% ACNで15分間展開し、次に99% ACNで5分間保持し、Agilent 1100 Series HPLCで分実施する分取逆相高速液体クロマトグラフィー(HPLC)。

あるいは

XBridge C18 OBDカラム(5μm、50×100mm)を用い、80mL/分の流速で、移動相5% ACN-20mM NH₄OHで2分間保持した後、5～99% ACNで15分間展開し、次に99% ACNで5分間保持し、Agilent 1100 Series HPLCで実施する分取逆相高速液体クロマトグラフィー(HPLC)。

【0294】

GL Sciences(製品番号1010L050W046)から購入したInertsil ODS-3 3mm 4.6×50mmカラムを使用し、Agilent 1100 HPLCで分析的クロマトグラフィーデータを得た。0.05%トリフルオロ酢酸(TFA)を含有させた、勾配プロファイル10～99%のアセトニトリル(ACN)-水を用い1.6分展開し、次に、99%アセトニトリルで0.3分保持し、サンプルの分取を実施した。流速は5mL/分とし、カラム温度は50℃に設定した(方法A)。

【0295】

特に記載がない限り、Agilentシリーズ1100 MSDでポジティブモードでエレクトロスプレーイオン化(ESI)を行い、質量スペクトル(MS)を得た。計算質量(calcd.)は、正確な質量に相当する。

【0296】

核磁気共鳴(NMR)スペクトルは、BrukerモデルDRX分光計を用いて得た。以下の¹H NMRデータのフォーマットは、テトラメチルシランを基準物質とした低磁場側への化学シフト(ppm)を示すものである(多重度、結合定数J(Hz)、積分値)。多重度の定義は次のとおりとする：s＝一重線、d＝二重線、t＝三重線、q＝四重線、m＝多重線、br＝ブロード。回転異性体混合物として示す化合物については、割合

10

20

30

40

50

は、合計が1になるよう示し、例えば、0.80:0.20として表す。あるいは、¹H NMRデータは、主な回転異性体のみが示されたものとして記録してもよく、あるいは合計1未満の1種以上の回転異性体についてデータを記録してもよい。交換性プロトンを含む化合物の場合、NMRスペクトルにおいてこのようなプロトンを識別可能であるか否かは、NMRスペクトルの取得に使用する溶媒の選択、及び溶液中の化合物濃度によることは理解されたい。

【0297】

化合物名は、ChemDraw Ultra 12.0 (Cambridge Software Corp., Cambridge, MA) 又は ACD/Name Version 10.01 (Advanced Chemistry) を使用して命名した。

10

【0298】

化合物は、次の方法のいずれかを使用して「SFCクロマトグラフィー」で精製した。2つの異なるSD-1ポンプ(walnut creek, CA, USA) (ポンプのうち1つには、CO₂を送り込むよう十分に変更を加えた)、特製ポンプヘッド熱交換器、ユラボFT 401チラー(labortechnik GmbH, Sellback, Germany)、選択バルブを備えるSCM 2500モデル相分離器(berger instruments)、Bodanロボット内の一式の収集容器から構成され、Berger instrumentのautoprep otionを備える、preparative APS 1010システムによる方法。高圧フローセルを取り付けたKnauer 2500 UV検出器モデル(berlin, germany)。5ml サンプルループ及びYP-300モデルのシリンジポンプ(cavro, san Jose, CA)を取り付けた6ポート注入バルブ(Valco, Houston, TX, USA)を使用しサンプルを導入する。

20

あるいは、

SFC-PICLAB-PREP 200 (PIC SOLUTION, Avignon, France) による方法。100ml ポンプヘッドを備えるK1800 Knauerモデル(Berlin, germany)のポンプをモディファイヤーとした。lewa pump (Leonberg Germany)を2つ用い、CO₂を送り込んだ。Huberチラー(Offenburg/Germany)により調整したコイルにより、ポンプヘッド及びCO₂ラインを冷却した。6スイッチバルブ(Valco, Houston, TX, USA)及び5ml サンプルループを使用し、サンプルの注入を行った。このシステムは、PLC自動化システムにより管理される。

30

【0299】

実施例301、307、313、319、321~367、396、464~482、及び483~495は、合成スキーム及び実施例の項に記載の類似する方法を使用する調製に適する。

【0300】

【表 2 - 1】

中間体

中間体	名称	構造	参照
A-1	2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)安息香酸		国際公開第 WO 2011/050198号に 従って調製した中間体2。
A-2	3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)安息香酸		国際公開第 WO 2011/050198号に 従って調製した中間体50。
A-3	6-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ニコチン酸		国際公開第 WO 2011/050198号に 従って調製した中間体70。
A-4	6-メチル-2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ニコチン酸		国際公開第 WO 2011/050198号に 従って調製した中間体71。
A-5	4-メトキシ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)安息香酸		国際公開第 WO 2011/050198号に 従って調製した中間体54。
A-6	2-フルオロ-6-(ピリミジン-2-イル)安息香酸		国際公開第 WO 2011/050198号に 従って調製した中間体14。
A-7	5-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)安息香酸。		国際公開第 WO 2011/050198号に 従って調製した中間体13。
A-8	3-エトキシ-6-メチルピコリン酸		国際公開第 2010/063663号 記載例39
A-9	6-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピコリン酸		国際公開第 2010/063663号 記載例69

10

20

30

40

【0301】

【表 2 - 2】

(上記表の続き)

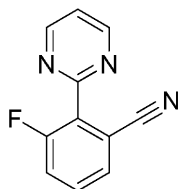
中間体	名称	構造	参照
A-10	5-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)安息香酸		国際公開第 WO 2011/050198号に 従って調製した中間体1。
A-11	2-フルオロ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)安息香酸		国際公開第 WO 2011/050198号に 従って調製した中間体12。
A-12	4-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)安息香酸		国際公開第 WO 2011/050198号に 従って調製した中間体4。
A-13	2-メトキシ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)安息香酸		2-ブロモ-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) 安息香酸を使用して、中間体 A-Xと同様に調製した。
A-14	2-メチル-6-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)安息香酸		国際公開第 WO 2011/050198号に 従って調製した中間体82。
A-15	4-メトキシ-2-(ピリミジン-2- イル)安息香酸		国際公開第 WO 2011/050198号に 従って調製した中間体88。
A-16	3-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)安息香酸		国際公開第 WO 2011/050198号に 従って調製した中間体5。
A-17	3-フルオロ-2-(3-メチル- 1, 2, 4-オキサジアゾール-5- イル)安息香酸		国際公開第 WO 2011/050198号に 従って調製した中間体63。
A-18	5-メトキシ-2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル)安息香酸		国際公開第 WO 2011/050198号に 従って調製した中間体10。

【0302】

3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)ベンズニトリルの合成(中間体A-2の合成における中間体)

【0303】

【化 5 1】



【 0 3 0 4 】

3 - フルオロ - 2 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾニトリル (4 . 9 8 g , 1 9 . 1 m m o l) 及び 2 - ブロモピリミジン (3 . 8 5 g , 2 3 m m o l) の T H F (9 6 m L) 溶液に、 Na_2CO_3 (6 g , 5 7 . 4 m m o l) と、続いて水 (4 3 m L) を加えた。 N_2 により反応混合物を 1 0 分間脱ガスした。 PdCl_2 (d t b p f) (3 7 4 m g , 0 . 5 7 m m o l) を加え、反応混合物を 8 0 ° で 5 時間撹拌した。溶液を室温に冷却し、E t O A c と水の混合液を加えた。水相を E t O A c で 2 回抽出し、合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥させ、ろ過し、留去した。残渣を少量の E t O A c に溶解させた後ヘキサンを加え、表題化合物を沈殿させた。固体をろ過し、ヘキサンにより洗浄し、乾燥させ、標題化合物を得た (2 . 4 6 g , 6 4 %) 。
 MS (E S I) : $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{FN}_3$ の計算値 1 9 9 . 1 ; 実測値 m/z 2 0 0 . 1 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) 9 . 0 2 - 8 . 9 1 (m , 2 H) , 7 . 6 5 (d t , $J = 7 . 7 , 1 . 0 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 6 0 - 7 . 5 2 (m , 1 H) , 7 . 5 1 - 7 . 4 3 (m , 1 H) , 7 . 4 1 (t , $J = 4 . 9 \text{ Hz}$, 1 H) 。

10

20

【 0 3 0 5 】

中間体 A - 1 9 : 5 - メチル - 3 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピコリン酸。

【 0 3 0 6 】

【化 5 2】



30

【 0 3 0 7 】

工程 A : 5 - メチル - 3 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピコリノニトリル。DMF (1 9 m L) 中、3 - ブロモ - 5 - メチルピコリノニトリル (1 . 5 g , 7 . 6 m m o l) に K_2CO_3 (1 . 2 g , 8 . 4 m m o l) 及び 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (4 4 0 μL , 7 . 6 m m o l) を加えた。この混合物を 1 0 0 ° で 1 6 時間加熱し、室温に冷却し、E t O A c で抽出した (2 回) 。合わせた有機物を乾燥させ (Na_2SO_4) 、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (5 ~ 6 0 % E t O A c - ヘキサン) で精製して、標題化合物 (4 9 0 m g , 3 5 %) [^1H NMR (5 0 0 M H z , CDCl_3) 8 . 5 8 - 8 . 5 3 (m , 1 H) , 8 . 2 9 - 8 . 2 4 (m , 1 H) , 7 . 9 8 (s , 2 H) , 2 . 5 4 (s , 3 H)] と、5 - メチル - 3 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピコリノニトリル (3 8 7 m g , 2 7 %) とを得た。

40

【 0 3 0 8 】

工程 B : ピコリン酸 5 - メチル - 3 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) 工程 A (4 8 9 m g , 2 . 6 m m o l) の標題化合物の E t O H (7 m L) 溶液に、4 N NaOH (6 6 0 μL , 2 . 6 m m o l) を加えた。混合物を 1 0 0 ° で 2 4 時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して白色固体を得た。更なる精製は行わずにこれを以降の工程で使用した。MS (E S I) : $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$ の計算値 2 0 4 . 1 ; 実測値 m/z 2 0 5 . 0 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

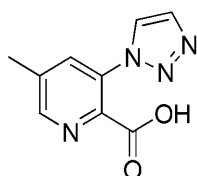
50

【 0 3 0 9 】

中間体 A - 20 : 5 - メチル - 3 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピコリン酸。

【 0 3 1 0 】

【 化 5 3 】



10

【 0 3 1 1 】

工程 A : 5 - メチル - 3 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピコリノニトリル。中間体 A - 19 工程 A において、標題化合物を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 8.65 (dd, $J = 1.8, 0.9$ Hz, 1 H), 8.41 (d, $J = 1.2$ Hz, 1 H), 8.18 - 8.15 (m, 1 H), 7.95 (d, $J = 1.2$ Hz, 1 H), 2.58 (s, 3 H)。

【 0 3 1 2 】

工程 B : 5 - メチル - 3 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピコリン酸。5 - メチル - 3 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピコリノニトリルを工程 A の標題化合物に置き換え、中間体 A - 19 と同様に調製を行った。MS (ESI) : $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$ の計算値 204.1 ; 実測値 (m/z) 205.0 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

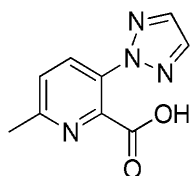
20

【 0 3 1 3 】

中間体 A - 21 : 6 - メチル - 3 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピコリン酸。

【 0 3 1 4 】

【 化 5 4 】



30

【 0 3 1 5 】

工程 A : 6 - メチル - 3 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピコリノニトリル。DMF (28 mL) 中、3 - ブロモ - 6 - メチルピコリノニトリル (2.2 g, 11 mmol) に、 K_2CO_3 (1.7 g, 12 mmol) 及び 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (650 μL , 11 mmol) を加えた。この混合物を 100 で 36 時間加熱し、室温に冷却し、EtOAc で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ (Na_2SO_4) 、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (10 ~ 100 % EtOAc - ヘキサン) により精製し、標題化合物を得た (1 g, 48 %) 。

【 0 3 1 6 】

工程 B : 6 - メチル - 3 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピコリン酸。工程 A の標題化合物 (730 mg, 4 mmol) の EtOH (10 mL) 溶液に、4 N NaOH (1 mL, 4 mmol) を加えた。混合物を 100 で 24 時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して白色固体を得た。更なる精製は行わずにこれを以降の工程で利用した。

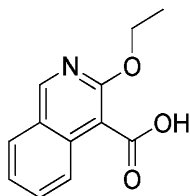
40

【 0 3 1 7 】

中間体 A - 22 : 3 - エトキシイソキノリン - 4 - カルボン酸。

【 0 3 1 8 】

【化 5 5】



【 0 3 1 9 】

工程 A：3 - ヒドロキシイソキノリン - 4 - カルボン酸エチル。3 - アミノイソキノリン - 4 - カルボン酸エチル (583 mg, 2.70 mmol) の 6.8 mL H_2SO_4 (5 N) 懸濁液を 0 に冷却し、亜硝酸ナトリウム (223 mg, 3.24 mmol を 1 mL の水に溶解) を加えた。反応混合物を 0 で 2.5 時間攪拌した後、pH が 7 になるまで 1 N NaOH 水溶液を加えた。水相を DCM で 2 回抽出し、合わせた有機相を MgSO_4 で乾燥させ、ろ過し、留去して、工程 A の標題化合物を得た (583 mg, 99%)。更なる精製は行わずにこれを次工程に使用した。MS (ESI) : $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ の計算値 217.1 ; 実測値 (m/z) 218.1 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

10

【 0 3 2 0 】

工程 B：3 - エトキシイソキノリン - 4 - カルボン酸エチル。THF (13 mL) 中、工程 A の標題化合物 (583 mg, 2.68 mmol) にトリフェニルホスフィン (1.06 g, 4.03 mmol)、エタノール (0.24 mL, 4.03 mmol) 及び DIAD (0.79 mL, 4.03 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した後、溶媒を留去した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 30% EtOAc - ヘキサン) により精製し、工程 B の標題化合物を得た (498 mg, 76%)。MS (ESI) : $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ の計算値 245.1 ; 実測値 (m/z) 246.1 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム - d) 8.97 (s, 1H), 7.91 - 7.82 (m, 2H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 4.59 - 4.48 (m, 4H), 1.48 - 1.39 (m, 6H)。

20

【 0 3 2 1 】

工程 C：3 - エトキシイソキノリン - 4 - カルボン酸。MeOH (15 mL) に溶解させた工程 B の標題化合物 (492 mg, 2 mmol) に 2 M NaOH 水溶液 (2.5 mL) を加えた。反応混合物を 60 で 16 時間攪拌した後、4 M NaOH 水溶液 (2 mL) を加え、この混合物を 70 で 4 時間攪拌した。MeOH を留去し、水相を 0 に冷却して、6 N HCl 水溶液を加え酸性化した。固体をろ過し、冷水で洗浄し、乾燥させて標題化合物を得た (285 mg, 65%)。MS (ESI) : $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ の計算値 217.1 ; 実測値 (m/z) 218.1 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 13.36 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.13 - 8.06 (m, 1H), 7.82 - 7.70 (m, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 4.50 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.35 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

30

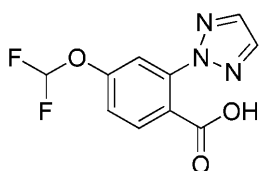
【 0 3 2 2 】

中間体 A - 23 : 4 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸

40

【 0 3 2 3 】

【化 5 6】



【 0 3 2 4 】

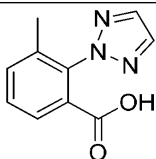
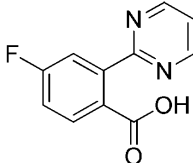
2 - ブロモ - 6 - メチル - 3 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジ

50

ンを 4 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - フルオロベンゾニトリルに置き換え、中間体 A - 19 と同様に調製した。

【0325】

【表3】

中間体	名前	構造	参照
A-24	3-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)安息香酸		国際公開第 WO 2011/050198号に 従って調製した中間体82。
A-25	4-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)安息香酸		国際公開第 WO 2011/050198号に 従って調製した中間体87。

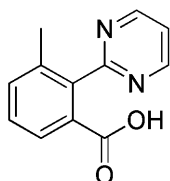
10

【0326】

中間体 A - 26 : 3 - メチル - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) 安息香酸

【0327】

【化57】



20

【0328】

工程 A : 3 - メチル - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) 安息香酸メチル。マイクロ波用バイアル瓶で、2 - MeTHF (10 mL) に 3 - メチル - 2 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) 安息香酸メチル (619 mg, 2.24 mmol) 及び 2 - クロロピリミジン (314 mg, 2.69 mmol) を溶解させた。次に、 Na_2CO_3 (713 mg, 6.73 mmol)、続いて水 (3.4 mL) を加えた後、反応混合物を N_2 で 45 分間脱ガスした。 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (66 mg, 0.09 mmol) 及び反応混合物を 75 で 28 時間加熱した。更に $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (33 mg, 0.045 mmol) を加え、反応混合物を 150 で 3.5 時間加熱した。この混合物をセライトパッドでろ過し、EtOAc 及び水ですすぎ洗いした。各層を分離し、水相を 1 回 EtOAc で抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥させ、ろ過し、留去した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 50 % EtOAc - ヘキサン) により精製し、標題化合物を得た (116 mg, 23%)。MS (ESI) : $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ の計算値 228.1 ; 実測値 (m/z) 229.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 8.95 - 8.76 (m, 2H), 7.99 - 7.75 (m, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。

30

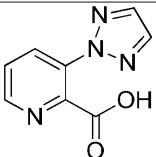
40

【0329】

工程 B : 3 - メチル - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) 安息香酸。中間体 A - 31 の工程 B と同様に調製し、標題化合物を得た。MS (ESI) : $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ の計算値 214.1 ; 実測値 (m/z) 215.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0330】

【表 4】

中間体	名前	構造体	参照
A-27	3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピコリン酸		国際公開第 WO 2011/050198号に 従って調製した中間体72。

【0331】

中間体 A - 28 : 2 - メトキシ - 6 - (ピリミジン - 2 - イル)安息香酸

【0332】

10

【化58】



【0333】

工程 A : メチル 2 - メトキシ - 6 - (ピリミジン - 2 - イル)安息香酸。マイクロ波用バイアル瓶で、THF (8.5 mL) に、Combi - Blocks (CAS 番号 1146214-77-8) から市販の 2 - メトキシ - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)安息香酸メチル (500 mg, 1.71 mmol)、及び 2 - ブロモピリミジン (344 mg, 2.05 mmol) を溶解させた。次に、 Na_2CO_3 (544 mg, 5.14 mmol)、続いて水 (4 mL) を加え、反応混合物を N_2 で 10 分間脱ガスした。次に、 PdCl_2 (dtbpf) (45 mg, 0.069 mmol) を加え、反応混合物を 80 で 4 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、水及び EtOAc を加えた。反応混合物を EtOAc で抽出した (3 回)。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 70 % EtOAc - ヘキサン) により精製し、標題化合物を得た (265 mg, 63%)。MS (ESI) : $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ の計算値 244.1 ; 実測値 (m/z) 245.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 8.78 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 7.99 (dd, $J = 7.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.3, 0.9$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H)。

20

30

【0334】

工程 B : 2 - メトキシ - 6 - (ピリミジン - 2 - イル)安息香酸。工程 A の標題化合物 (265 mg, 1.09 mmol) の THF (4 mL) 溶液に 2N NaOH (2 mL) を加えた。混合物を 50 で 72 時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して白色固体を得た。更なる精製は行わずにこれを以降の工程で使用した。MS (ESI) : $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ の計算値 230.1 ; 実測値 (m/z) 231.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO - d_6) 12.63 (s, 1H), 8.86 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 7.77 (dd, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 8.4, 1.0$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H)。

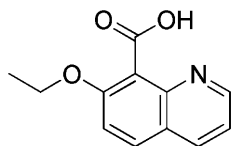
40

【0335】

中間体 A - 29 : 7 - エトキシキノリン - 8 - カルボン酸

【0336】

【化59】



【0337】

工程A：7-メトキシキノリン-8-カルボン酸。1gの各バッチにおいて、2-アミノ-6メトキシ安息香酸(11g, 66mmol)及びアクロレイン(4.8mL, 72mmol)と1,4-ジオキサン(66mL)との混合物をマイクロ波反応器中で200

で20分間加熱した。反応物を組み合わせた後、混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(0~10% MeOH-DCM)により精製して、標題化合物を得た(2.8g, 20%)。MS(ESI): $C_{11}H_{19}NO_3$ の計算値203.1; 実測値(m/z)204.0 [$M+H$]⁺。

10

【0338】

工程B：7-ヒドロキシキノリン-8-カルボン酸。HBr(14mL)中、工程Aの標題化合物(2.9g, 14.1mmol)を、90で1時間加熱した。この混合物を次に濃縮し、PhCH₃で洗浄し、更なる精製は行わずに以降の工程で使用した。

【0339】

工程C：7-エトキシキノリン-8-カルボン酸エチル。DMF(15mL)中、工程Bの標題化合物(800mg, 3.9mmol)及びK₂CO₃(1.4g, 10.4mmol)に、ヨードエタン(560μL, 6.9mmol)を加えた。室温で一晩攪拌した後、反応物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(0~30% EtOAc-ヘキサン)で精製して、標題化合物を得た。MS(ESI): $C_{14}H_{15}NO_3$ の計算値245.1; 実測値(m/z)246.0 [$M+H$]⁺。

20

【0340】

工程D：7-エトキシキノリン-8-カルボン酸。THF(22mL)及びH₂O(11mL)中、工程Cの標題化合物(1.3g, 5.4mmol)に、LiOH水和物(675mg, 16.5mmol)及びMeOHを加えた。混合物を67で12時間加熱した。更にLiOH水和物(675mg, 16.5mmol)を加え、70で1日間加熱を継続した。更にLiOH水和物(1.4g, 33mmol)を加え、75で1日間加熱を継続した。反応物を室温に冷却し、1N HCl水溶液でpH3に酸性化し、濃縮した。分取HPLCにより精製して、標題化合物を得た(1g, 84%)。MS(ESI): $C_{12}H_{11}NO_3$ の計算値217.1; 実測値(m/z)218.0 [$M+H$]⁺。

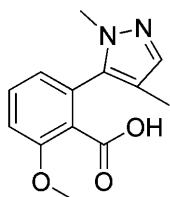
30

【0341】

中間体A-30：2-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ安息香酸

【0342】

【化60】



40

【0343】

工程A：2-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ安息香酸エチル。マイクロ波用バイアル瓶で、DME(10mL)及び水(2mL)に、2-ブromo-6-メトキシ安息香酸エチル(500mg, 1.54mmol)及び1,4-ジメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(377mg, 1.70mmol)を溶解させた。次に、Na₂

50

CO_3 (259 mg, 3.09 mmol)、続いて $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (89 mg, 0.077 mmol) を加え、反応混合物を N_2 で 10 分間脱ガスした。次にこの反応混合物をマイクロ波により 100 で 1 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、セライトでろ過し、 EtOAc 及び DCM で洗浄した。粗生成物溶液を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (10 ~ 80 % EtOAc - ヘキサン) で直接精製し、標題化合物を得た (402 mg, 95 %)。MS (ESI): $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ の計算値 274.1; 実測値 (m/z) 275.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) 7.45 (dd, $J = 8.4, 7.6$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.04 (dd, $J = 8.5, 0.9$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 1H), 4.07 (qd, $J = 7.2, 1.5$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.01 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

【0344】

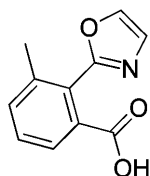
工程 B: 2 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 6 - メトキシ安息香酸。中間体 A - 28 の工程 B と同様に調製し、標題化合物を得た。MS (ESI): $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ の計算値 246.1; 実測値 (m/z) 247.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 7.50 (dd, $J = 8.5, 7.6$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.21 (dd, $J = 8.5, 0.9$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 1.79 (s, 3H)。

【0345】

中間体 A - 31: 3 - メチル - 2 - (オキサゾール - 2 - イル) 安息香酸

【0346】

【化61】



【0347】

工程 A: 3 - メチル - 2 - (オキサゾール - 2 - イル) 安息香酸エチル。マイクロ波用バイアル瓶で、DME (2.59 mL) に 2 - ヨード - 3 - メチル安息香酸エチル (627 mg, 2.16 mmol) 及び 2 - (トリブチルスタニル) オキサゾール (0.54 mL, 0.07 mmol) を溶解させた。この溶液を N_2 で 5 分間脱ガスした後、 CuI (21 mg, 0.11 mmol) 及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (125 mg, 0.11 mmol) を加えた。この反応物に N_2 を吹き込み、150 で 1 時間加熱した。この反応物を室温に冷却し、セライトパッドでろ過し、シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 40 % EtOAc - ヘキサン) により精製して、工程 A の標題化合物を得た (333 mg, 67 %)。MS (ESI): $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ の計算値 231.1; 実測値 (m/z) 232.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム- d) 7.89 - 7.82 (m, 1H), 7.79 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

【0348】

工程 B: 3 - メチル - 2 - (オキサゾール - 2 - イル) 安息香酸。工程 A (166 mg, 0.72 mmol) の標題化合物に MeOH (7.2 mL) 及び 1 M NaOH 水溶液 (7.2 mL) を加えた。MeOH を留去した後、1 M HCl 水溶液を加えた。この溶液に DCM を加え、水相を DCM で抽出した (3 回)。合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥させ、ろ過し、留去して、標題化合物を得た (145 mg)。MS (ESI): $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_3$ の計算値 203.1; 実測値 (m/z) 204.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.20 (s, 1H), 7.79 - 7.68 (m, 1H)

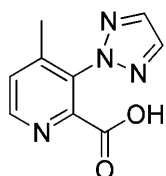
), 7.65 - 7.49 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 2.20 (s, 3H)。

【0349】

中間体 A - 32 : 4 - メチル - 3 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピコリン酸。

【0350】

【化62】



10

【0351】

工程 A : 4 - メチル - 3 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピコリノニトリル。マイクロ波用バイアル瓶で、DMF (4 mL) に 2H - 1, 2, 3 - トリアゾール (0.22 mL, 3.8 mmol) 及び CuI (26 mg) を溶解させた。反応混合物を N₂ で脱ガスし、3 - プロモ - 4 - メチルピコロニトリル (picolonitrile) (300 mg, 1.5 mmol) を加え、続いて trans - N, N' - ジメチル - 1, 2 - シクロヘキサジアミン (41 µL, 0.3 mmol) 及び Cs₂CO₃ (844 mg, 2.6 mmol) を加えた。マイクロ波反応器で、反応混合物を 120 ° で 1 時間加熱した。H₂O を加え、混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を乾燥させた (MgSO₄)。シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 50 % EtOAc - ヘプタン) により精製し、標題化合物を得た (112 mg, 27 %)。MS (ESI) : C₉H₇N₅ の計算値 185.2 ; 実測値 (m/z) 186 [M + H]⁺。

20

【0352】

工程 B : 4 - メチル - 3 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピコリン酸。5 - メチル - 3 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピコリノニトリルを工程 A の標題化合物に置き換え、中間体 A - 19 と同様に調製した。反応混合物を pH 4 に酸性化した後、濃縮した。MS (ESI) : C₁₁H₉NO₃ の計算値 203.1 ; 実測値 (m/z) 204.1 [M + H]⁺。

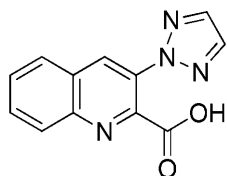
30

【0353】

中間体 A - 33 : 3 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) キノリン - 2 - カルボン酸

【0354】

【化63】



40

【0355】

工程 A : 3 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) キノリン - 2 - カルボン酸エチル。2 - プロモ - 4 - メチル安息香酸を 3 - ヨードキノリン - 2 - カルボン酸エチル (国際公開第 2011093365 号) に置き換えて、中間体 A - 40、工程 A と同様に調製した (収率 10 % 未満)。MS (ESI) : C₁₄H₁₂N₄O₂ の計算値 268.3 ; 実測値 (m/z) 269.0 [M + H]⁺。

【0356】

工程 B : 3 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) キノリン - 2 - カルボン酸。MeOH (1 mL) 中、工程 A の標題化合物 (134 mg, 0.5 mmol) に、2 M NaOH (1 mL) 水溶液を加えた。室温にて 1 時間後、反応物を 50 ° で 1 時間加

50

熱し、室温に冷却し、1 N HCl で酸性化し、濃縮して、さらなる精製は行わずに以降の工程に使用した。MS (ESI) : $C_{12}H_8N_4O_2$ の計算値 240.2 ; 実測値 (m/z) 241.0 [M + H]⁺。

【0357】

【表5】

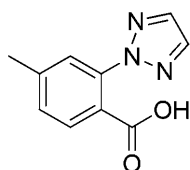
中間体	名前	構造	参照
A-34	5-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)安息香酸		国際公開第 WO 2011/050198号に 従って調製した中間体50。
A-35	2-メチル-6-(ピリミジン-2-イル)安息香酸		中間体A-34又は A-2により調製
A-36	4-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)安息香酸		中間体A-34又は A-2により調製。
A-37	5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)安息香酸		国際公開第 WO 2011/050198号に 従って調製した中間体8。
A-38	5-クロロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)安息香酸		国際公開第 WO 2011/050198号 中間体9に従って調製した。
A-39	5-フルオロ-2-(1H-ピラゾール-5-イル)安息香酸		国際公開第 WO 2011/050198号 中間体51に従って調製した。

【0358】

中間体A-40: 4-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)安息香酸。

【0359】

【化64】



【0360】

工程A: 4-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)安息香酸及び4-メチル-2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)安息香酸。マイクロ波用バイアル瓶で、DMF (5 mL) に2H-1,2,3-トリアゾール (0.34 mL, 5.81 mmol) 及びCuI (40 mg, 0.21 mmol) を溶解させた。反応混合物をN₂で10分間脱ガスし、2-ブromo-4-メチル安息香酸 (500 mg, 2.33 mmol) を加え、続いてtrans-N,N'-ジメチル-1,2-シクロヘキサン

ジアミン (62 μ L, 0.40 mmol) 及び Cs_2CO_3 (1.29 g, 3.95 mmol) を加えた。電子レンジを使用し、反応混合物を 100 で 20 分間撹拌した後、水、HCl 水溶液 (pH = 3) 及び EtOAc に分配した。有機層を MgSO_4 で乾燥させ、ろ過し、留去して粗生成物混合物を得た。更なる精製は行わずにこれを次工程に使用した。

【0361】

工程 B: 4 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸メチル。DMF (28 mL) 中、工程 A (945 mg, 4.65 mmol) の標題化合物に、 K_2CO_3 (1.3 g, 9.3 mmol) 及びヨードメタン (0.3 mL, 4.7 mmol) を加えた。この反応混合物を、 N_2 下、室温にて 16 時間にわたって撹拌した。溶媒を留去し、残渣を NaHCO_3 飽和溶液に溶解した。水相を DCM で抽出し、有機層を MgSO_4 で乾燥させ、ろ過し、留去した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (0% ~ 30% EtOAc - ヘプタン) で精製し、標題化合物 (470 mg, 47%) を得た。

10

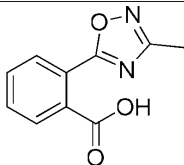
【0362】

工程 C: 3 - メチル - 2 - (オキサゾール - 2 - イル) 安息香酸エチルを工程 B の標題化合物に置き換え、中間体 A - 31 工程 B と同様に調製した。更なる精製は行わずにこれを以降の工程に使用した。

【0363】

【表 6】

20

中間体	名前	構造	参照
A-41	2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)安息香酸		中間体 A-17 と同様に調製した。

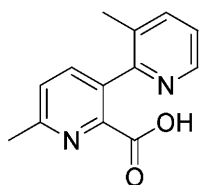
【0364】

中間体 A - 42: 3, 6' - ジメチル - [2, 3' - ビピリジン] - 2' - カルボン酸

【0365】

30

【化 65】



【0366】

工程 A: 3 - ブロモ - 6 - メチルピコリン酸。3 - ブロモ - 6 - メチルピコリノニトリル (4 g, 20.3 mmol) と EtOH (40 mL) とを入れた封管に 4 M NaOH 水溶液 (15 mL) を加えた。反応物を 90 で 24 時間加熱した。追加の 4 M NaOH 水溶液を加え、継続して 90 で 24 時間加熱した。反応物を室温に冷却し、1 N HCl 水溶液により pH 3 に酸性化し、濃縮した。更なる精製は行わずにこれを以降の工程に使用した。MS (ESI): $\text{C}_7\text{H}_6\text{BrNO}_2$ の計算値 216.0; 実測値 (m/z) 218 [M + H]⁺。

40

【0367】

工程 B: 3 - ブロモ - 6 - メチルピコリン酸メチル。MeOH (50 mL) 中、工程 A (10.3 g, 20 mmol) の標題化合物に、塩化チオニル (4.4 mL, 60 mmol) を加えた。反応物を還流下で一晩加熱し、室温に冷却し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 15% EtOAc - ヘプタン) により精製し、標題化合物を得た (1.9 g, 40%)。MS (ESI): $\text{C}_8\text{H}_8\text{BrNO}_2$ の計算値 230.1; 実測値

50

(m/z) 232 [$M+H$]⁺。

【0368】

工程C：3 - メチル - 2 - (トリブチルスタンニル)ピリジン。 - 78 にて、THF (35 mL) 中 2 - ブロモ - 3 - メチルピリジン (1.3 mL, 11.7 mmol) に、*n*-BuLi (ヘキサン中 2.5 M, 5.6 mL, 14 mmol) を加えた。30 分後、塩化トリブチルスズ (3.8 mL, 14 mmol) を加えた。 - 78 で 1 時間後、反応物を室温に加温させた。EtOAc を加え、反応混合物を 10% KF 水溶液で洗浄した。有機層を乾燥させた (MgSO₄)。シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 15% EtOAc - ヘプタン) により精製し、標題化合物を得た (1.2 g, 27%)。MS (ESI) : C₁₈H₃₃N S n の計算値 382.2 ; 実測値 (m/z) 384.0 [$M+H$]⁺。

10

【0369】

工程D：3, 6' - ジメチル - [2, 3' - ビピリジン] - 2' - カルボキシラートメチル。PhCH₃ (6.6 mL) 中の工程Bの標題化合物 (509 mg, 2.2 mmol) 及び工程Cの標題化合物 (1.1 g, 2.9 mmol) に Pd(PPh₃)₄ (225 mg, 0.2 mmol) を加えた。この反応物を N₂ で脱ガスし、マイクロ波反応器を使用して 150 で 1.5 時間加熱した。反応物を室温に冷却し、H₂O で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を乾燥させた (MgSO₄)。シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 100% EtOAc - ヘプタン) により精製し、標題化合物を得た (101 mg, 18%)。MS (ESI) : C₁₄H₁₄N₂O₂ の計算値 242.3 ; 実測値 (m/z) 243 [$M+H$]⁺。

20

【0370】

工程E：3, 6' - ジメチル - [2, 3' - ビピリジン] - 2' - カルボン酸。3 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) キノリン - 2 - カルボン酸エチルを工程Dの標題化合物に置き換え、中間体 A - 33 工程Bと同様に調製した。MS (ESI) : C₁₃H₁₂N₂O₂ の計算値 228.2 ; 実測値 (m/z) 229 [$M+H$]⁺。

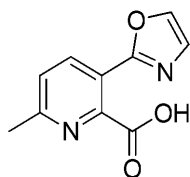
【0371】

中間体 A - 43 : 6 - メチル - 3 - (オキサゾール - 2 - イル) ピコリン酸

【0372】

【化66】

30



【0373】

2 - ヨード - 3 - メチル安息香酸エチルを 3 - ヨード - 6 - メチルピコリン酸メチルに置き換え、中間体 A - 31 と同様に調製した。MS (ESI) : C₁₀H₈N₂O₃ の計算値 204.2 ; 実測値 (m/z) 161 [$M-CO_2$]⁺。

【0374】

40

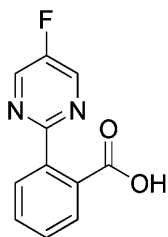
【表 7】

中間体	名称	構造	参照
A-44	6-メチル-3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピコリン酸		国際公開第 WO 2010/063663号 記載例64
A-45	6-メチル-3-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピコリン酸		国際公開第 WO 2010/063663号 記載例71
A-46	6-メチル-3-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピコリン酸		国際公開第 WO 2010/063663号
A-47	6-メチル-3-(1H-ピラゾール-1-イル)ピコリン酸		国際公開第 WO 2010/063663号 記載例73
A-48	6-メチル-3-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ピコリン酸		国際公開第 WO 2010/063663号 記載例117
A-49	1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸		購入
A-50	1-メチル-4-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸		購入
A-51	1-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸		購入
A-52	5-クロロ-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピコリン酸		国際公開第 WO 2012/145581号 中間体105
A-53	5-メトキシ-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピコリン酸		国際公開第 WO 2012/145581号 中間体105
A-54	6-メチル-3-(4-メチルオキサゾール-2-イル)ピコリン酸		

中間体 A - 55 : 2 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) 安息香酸。

【 0 3 7 6 】

【 化 6 7 】



10

【 0 3 7 7 】

工程 A : 5 - フルオロ - 2 - ヨードピリミジン。プロピオニトリル (3 3 m L) 中 2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン (4 m L , 3 2 m m o l) 溶液に、トリメチルクロロシラン (1 2 m L , 9 7 m m o l) 及びナトリウムヨード (1 5 g , 9 7 m m o l) を加え、反応混合物を 1 5 0 で 1 時間加熱した。反応の完了後、反応混合物を室温に冷却し、溶媒を除去した。残渣を、E t O A c、及び、N a H C O₃ 飽和溶液にとった。有機層を M g S O₄ で乾燥させ、ろ過し、留去した。シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 2 0 % E t O A c - ヘキサン) により精製し、標題化合物を得た (2 . 8 2 g , 3 9 %) 。

【 0 3 7 8 】

工程 B : 2 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ベンゾニトリル。マイクロ波用バイアル瓶で、T H F (1 5 m L) にシアノフェニルボロン酸 (5 0 0 m g , 3 . 4 0 m m o l) を溶解させ、反応混合物を N₂ で脱ガスした。次に、工程 A の標題化合物 (9 1 5 m g , 4 . 0 8 m m o l)、N a₂ C O₃ (1 . 0 8 g , 1 0 . 2 m m o l)、水 (5 m L)、及び P d C l₂ (d t b p f) (C A S 9 5 4 0 8 - 4 5 - 0) (8 9 m g , 0 . 1 4 m m o l) を加え、反応混合物を室温で 1 時間撹拌した後、マイクロ波加熱により 7 5 で 2 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、水及び E t O A c を加えた。反応混合物を E t O A c で抽出した。合わせた有機層を M g S O₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 3 0 % E t O A c - ヘキサン) により精製し、標題化合物を得た (2 8 0 m g , 4 1 %)。M S (E S I) : C₁₁ H₆ F N₃ の計算値 1 9 9 . 1 ; 実測値 (m / z) 2 0 0 . 0 [M + H]⁺。

20

30

【 0 3 7 9 】

工程 C : 2 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) 安息香酸。H₂ S O₄ (6 m L) 及び水 (6 m L) 中、工程 B の標題化合物 (1 . 2 4 g , 6 . 2 2 m m o l) の溶液を 8 0 で 1 時間撹拌した。次に、反応混合物を 0 に冷却し、水相を D C M で抽出した (2 回)。p H が約 3 ~ 4 になるまで 2 0 M N a O H (1 1 m L) 溶液を水相に加えた。水層を E t O A c 及び D C M で再度抽出した。合わせた有機層を M g S O₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、標題化合物を得た (6 7 2 m g , 5 0 %)。M S (E S I) : C₁₁ H₇ F N₂ O₂ の計算値 2 1 8 . 1 ; 実測値 (m / z) 2 1 9 . 1 [M + H]⁺。

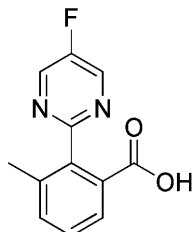
【 0 3 8 0 】

中間体 A - 56 : 2 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 3 - メチル安息香酸。

40

【 0 3 8 1 】

【 化 6 8 】



【 0 3 8 2 】

50

工程 A : 2 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 3 - メチル安息香酸メチル。3 - メチル - 2 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) 安息香酸メチル (C A S 8 8 7 2 3 4 - 9 8 - 2) (3 g , 1 1 m m o l) の T H F (3 0 m L) 溶液を N_2 で脱ガスした。次に、2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン (1 . 6 m L , 1 3 . 0 4 m m o l) 、 Na_2CO_3 (3 . 4 5 g , 3 2 . 6 m m o l) 、 水 (1 0 m L) 、 及び $Pd(dppf)Cl_2$ (3 5 4 m g , 0 . 4 3 4 m m o l) を加え、反応混合物を 1 0 0 で一晩撹拌した。混合物を室温に冷却し、水及び E t O A c を加えた。反応混合物を E t O A c で抽出した。合わせた有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 4 0 % E t O A c - ヘキサン) により精製し、標題化合物を得た (1 . 0 7 g , 4 0 %) 。

10

【 0 3 8 3 】

工程 B : 2 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 3 - メチル安息香酸。工程 A の標題化合物 (1 . 4 6 g , 5 . 9 3 m m o l) の MeOH (2 0 m L) 溶液に 1 M NaOH (1 2 m L) を加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を除去し、pH が 1 0 になるまで水で粗生成物を希釈した。水層を E t O A c で抽出した。更に、pH 2 になるまで 1 2 M HCl 水溶液で酸性化し、E t O A c で抽出した。合わせた有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、標題化合物を得た (1 . 1 9 g , 8 3 %) 。MS (E S I) : $C_{12}H_9FN_2O_2$ の計算値 2 3 2 . 1 ; 実測値 (m / z) 2 3 3 . 1 [M + H] $^+$ 。

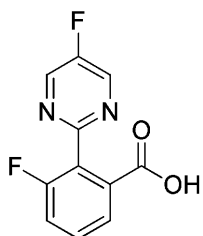
20

【 0 3 8 4 】

中間体 A - 5 7 : 3 - フルオロ - 2 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) 安息香酸。

【 0 3 8 5 】

【 化 6 9 】



30

【 0 3 8 6 】

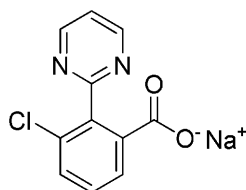
シアノフェニルボロン酸を (2 - シアノ - 6 - フルオロフェニル) ボロン酸 (C A S 6 5 6 2 3 5 - 4 4 - 8) に置き換え、中間体 A - 5 5 と同様に調製した。MS (E S I) : $C_{11}H_6F_2N_2O_2$ の計算値 2 3 6 . 0 ; 実測値 (m / z) 2 3 7 . 1 [M + H] $^+$ 。

【 0 3 8 7 】

中間体 A - 5 8 : 3 - クロロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) 安息香酸ナトリウム。

【 0 3 8 8 】

【 化 7 0 】



40

【 0 3 8 9 】

工程 A : 2 - (ピリミジン - 2 - イル) 安息香酸メチル。2 - (トリブチルスタンニル) オキサゾールを 2 - (トリブチルスタンニル) ピリミジンに置き換え、実施例 2 6 0 工程 B と同様に調製した。MS (E S I) : $C_{12}H_{10}N_2O_2$ の計算質量 2 1 4 . 1 ; m / z 実測値 2 1 5 . 1 [M + H] $^+$ 。 1H NMR (5 0 0 M H z , $CDCl_3$) 8

50

. 84 - 8.78 (m, 2H), 8.06 - 7.99 (m, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 1H), 7.60 (td, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.52 (td, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H)。

【0390】

工程B：メチル3-クロロ-2-(ピリミジン-2-イル)安息香酸。マイクロ波用バイアル瓶で、工程Aの化合物(314mg, 1.47mmol)、Pd(OAc)₂(49mg, 0.07mmol)、トリフルオロ酢酸銅(II)(425mg, 1.47mmol)、及び塩化カルシウム(651mg, 5.87mmol)を合わせた。バイアル瓶に蓋をし、酢酸(21mL)を加えた。反応混合物を110℃で24時間攪拌し、溶媒を留去した。残渣を、EtOAc、及び、NaHCO₃飽和溶液にとった。水相をEtOAcで3回抽出し、合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、ろ過し、留去した。シリカゲルクロマトグラフィー(0~40% EtOAc-ヘキサン)により精製し、標題化合物を得た(77mg, 21%)。MS(ESI): C₁₂H₉ClN₂O₂の計算値248.0; 実測値(m/z)249.1。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) 8.86(d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.00(dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.68(dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.46(t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.33(t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.65(s, 3H)。

10

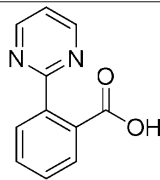
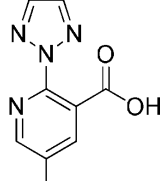
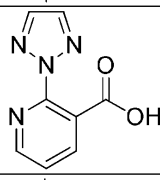
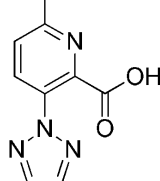
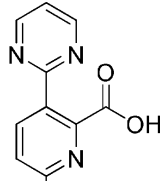
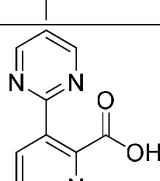
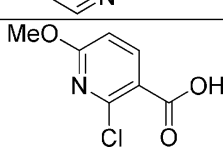
【0391】

工程C：3-クロロ-2-(ピリミジン-2-イル)安息香酸ナトリウム。工程Bの化合物(103mg, 0.42mmol)のTHF(2mL)溶液に、3.75M NaOH水溶液(0.44mL, 1.66mmol)を加えた。反応混合物を50℃で48時間攪拌し、溶媒を留去した。残渣を水に取り、凍結乾燥させて、標題化合物を得た(106mg, 100%)。MS(ESI): C₁₁H₇ClN₂O₂の計算値234.0; 実測値(m/z)235.0。¹H NMR(500MHz, CD₃OD) 8.80(d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 7.88(dd, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.52(dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.48 - 7.38(m, 2H)。

20

【0392】

【表 8】

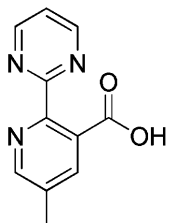
中間体	名前	構造	参照
A-59	2-(ピリミジン-2-イル)安息香酸		市販、CAS 400892-62-8
A-60	5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ニコチン酸		国際公開第 WO 2011/050200号 中間体47、実施例160に 従って調製した。
A-61	2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ニコチン酸		市販、CAS 1369497-44-8
A-62	6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピコリン酸		2012/089606中間体D40。
A-63	6-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピコリン酸		国際公開第2010/122151号 中間体D28
A-64	3-(ピリミジン-2-イル)ピコリン酸		国際公開第2010/122151号 中間体D105
A-65	2-クロロ-6-メトキシニコチン酸		市販、CAS 1227515-71-0

【0393】

中間体 A - 66 : 5 - メチル - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) ニコチン酸。

【0394】

【化71】



【0395】

工程 A : 5 - メチル - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) ニコチン酸メチル 2 - クロロ - 5 -
 - メチルニコチン酸メチル (CAS 65169-43-9) (745 mg, 4.01 mmol)

10

20

30

40

50

mol)、CuI(38mg, 0.2mmol)、LiCl(169mg, 4.01mmol)、及びPd(PPh₃)₄(231mg, 0.2mmol)と、トルエン(15mL)とを入れた封管に、2-(トリブチルスタンニル)ピリミジン(1.5mL, 4.4mmol)を加え、反応混合物を120℃で一晩加熱した。この反応混合物を水で希釈し、DCMで抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、ろ過し、留去した。シリカゲルクロマトグラフィー(0~50% EtOAc-ヘキサン)により精製し、標題化合物を得た(494mg, 52%)。MS(ESI): C₁₂H₁₁N₃O₂の計算値229.1; 実測値(m/z)229.99。

【0396】

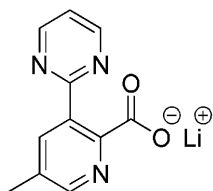
工程B: 5-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)ニコチン酸。工程Aの標題化合物(466mg, 2.03mmol)のMeOH(10mL)溶液に10M NaOH(1mL)を加え、反応混合物を室温で2時間撹拌した。溶媒を除去し、粗残渣を水で希釈し、pHが3になるまで6M HCl水溶液で酸性化した。固体NaClで水層を飽和させ、CHCl₃中20% iPrOHで抽出した(3回)。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、標題化合物を得た(432mg, 99%)。MS(ESI): C₁₁H₉N₃O₂の計算値215.1; 実測値(m/z)216.1[M+H]⁺。¹H NMR(500MHz, メタノール-d₄) 8.90(br.s, 2H), 8.64(br.s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.55(br.s, 1H), 2.51(s, 3H)。

【0397】

中間体A-67: 5-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピコリン酸リチウム。

【0398】

【化72】



【0399】

工程A: 5-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピコリン酸メチル。2-クロロ-5-メチルニコチン酸メチルを3-プロモ-5-メチルピコリン酸メチルに置き換え、中間体A-66、工程Aと同様に調製した。MS(ESI): C₁₂H₁₁N₃O₂の計算値229.1; 実測値(m/z)230.0[M+H]⁺。

【0400】

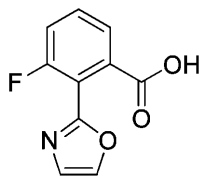
工程B: 5-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピコリン酸リチウム。工程Aの標題化合物(592mg, 2.58mmol)のTHF(5mL)溶液に、4M LiOH(0.8mL)及び水(1.5mL)を加え、反応混合物を室温で2.5時間撹拌した。溶媒を除去し、粗反応混合物を減圧下で一晩放置し、標題化合物を得た(591mg)。更なる精製は行わずにこれを次工程に使用した。MS(ESI): C₁₁H₉N₃O₂の計算値215.1; 実測値(m/z)216.1[M+H]⁺。¹H NMR(500MHz, メタノール-d₄) 8.83(d, J=4.9Hz, 2H), 8.39(br.s, 1H), 8.23-8.18(m, 1H), 7.38(t, J=4.9Hz, 1H), 2.44(s, 3H)。

【0401】

中間体A-68: 3-フルオロ-2-(オキサゾール-2-イル)安息香酸。

【0402】

【化 7 3】



【0403】

工程 A：2 - ブロモ - N - (2 , 2 - ジメトキシエチル) - 6 - フルオロベンズアミド。2 - ブロモ - 6 - フルオロ安息香酸 (2 g , 9 . 1 m m o l) の D M F (2 7 m L) 溶液に H B T U (5 . 2 0 g , 1 3 . 7 m m o l) 及び D I P E A (4 . 7 m L , 2 7 m m o l) を加え、反応混合物を 1 0 分間撹拌した。次に、2 , 2 - ジメトキシエチルアミン (1 . 3 m L , 1 1 . 9 m m o l) を加え、反応混合物を室温で 1 2 時間撹拌した。反応混合物を E t O A c で希釈し、飽和 N a H C O ₃ 水溶液で洗浄した。合わせた有機層を M g S O ₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 2 5 % E t O A c - ヘキサン) により精製し、標題化合物を得た (2 . 3 g , 8 2 %) 。

10

【0404】

工程 B：2 - (2 - ブロモ - 6 - フルオロフェニル) オキサゾール。P₂O₅ (6 . 4 g , 2 2 . 6 m m o l) にメタンスルホン酸 (5 2 m L , 8 0 1 m m o l) を加え、反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。次に、工程 A の標題化合物 (2 . 3 g , 7 . 5 4 m m o l) を反応混合物に加え、混合物を 1 4 0 ° で 2 時間加熱した。D C M を加え、この混合物を、氷上でゆっくり飽和 N a H C O ₃ 水溶液に注ぎ入れた。この混合物を D C M で抽出した。合わせた有機層を M g S O ₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 1 0 % E t O A c - ヘキサン) により精製し、標題化合物を得た (1 . 5 g , 8 2 %) 。M S (E S I) : C₉H₅BrFNO の計算値 2 4 0 . 9 5 ; 実測値 (m / z) 2 4 2 . 0 [M + H]⁺。

20

【0405】

工程 C：3 - フルオロ - 2 - (オキサゾール - 2 - イル) 安息香酸メチル。工程 B の標題化合物 (2 . 1 8 g , 8 . 9 9 m m o l) 、P d (O A c)₂ (4 0 m g , 0 . 1 8 m m o l) 、1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (1 9 9 m g , 0 . 3 6 m m o l) 、及び E t₃N (3 . 7 m L , 2 7 m m o l) の 1 : 1 M e O H / 1 , 4 - ジオキサン (3 6 m L) 溶液を N₂ で 1 5 分間脱ガスした。次に、混合物を、一酸化炭素雰囲気下で一晩、9 5 ° で撹拌した。この反応混合物を E t O A c で希釈し、N a H C O ₃ 溶液で洗浄した。有機層を分取し、M g S O ₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 1 2 % E t O A c - ヘキサン) により精製し、標題化合物を得た (1 . 7 g , 8 3 %) 。M S (E S I) : C₁₁H₈FNO₃ の計算値 2 2 1 . 1 ; 実測値 (m / z) 2 2 2 . 0 [M + H]⁺。

30

【0406】

工程 D：3 - フルオロ - 2 - (オキサゾール - 2 - イル) 安息香酸。工程 C の標題化合物 (1 . 6 5 g , 7 . 4 6 m m o l) の M e O H (2 2 m L) 溶液に 2 M N a O H (7 . 5 m L) を加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を 1 M H C l 水溶液で酸性化し、溶媒を減圧下で留去させた。混合物を水で希釈し、D C M で抽出した。合わせた有機層を M g S O ₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、標題化合物を得た (9 0 5 m g , 5 8 %) 。M S (E S I) : C₁₀H₆FNO₃ の計算値 2 0 7 . 0 ; 実測値 (m / z) 2 0 8 . 0 [M + H]⁺。融点 = 1 8 2 °。

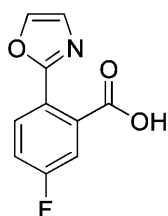
40

【0407】

中間体 A - 6 9 : 5 - フルオロ - 2 - (オキサゾール - 2 - イル) 安息香酸。

【0408】

【化 7 4】



【 0 4 0 9】

工程 A：メチル 5 - フルオロ - 2 - (オキサゾール - 2 - イル) 安息香酸。2 - ブロモ - 5 - フルオロ安息香酸メチル (1 . 1 g , 4 . 8 m m o l) 及び 2 - (トリ - n - ブチルスタンニル) オキサゾール (1 . 3 m L , 6 . 2 m m o l) のトルエン (1 4 m L) 溶液に $Pd(PPh_3)_4$ (5 5 0 m g , 0 . 4 7 6 m m o l) を加え、反応混合物をマイクロ波により 1 5 0 ° で 3 0 分加熱した。反応混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ (0 ~ 4 0 % EtOAc - ヘキサン、その後、第 2 のカラムで 0 ~ 1 0 % EtOAc - ヘキサン) により精製し、標題化合物を得た (5 5 3 m g , 5 2 %)。MS (ESI) : $C_{11}H_6FNO_3$ の計算値 2 2 1 . 1 ; 実測値 (m / z) 2 2 2 . 1 [M + H] ^ +

10

【 0 4 1 0】

工程 B：5 - フルオロ - 2 - (オキサゾール - 2 - イル) 安息香酸。中間体 6 8 の工程 D と同様に調製し、標題化合物を得た (8 5 8 m g , 9 9 %)。MS (ESI) : $C_{10}H_6FNO_3$ の計算値 2 0 7 . 0 ; 実測値 (m / z) 2 0 8 . 1 [M + H] ^ +

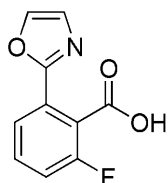
20

【 0 4 1 1】

中間体 A - 7 0 : 2 - フルオロ - 6 - (オキサゾール - 2 - イル) 安息香酸。

【 0 4 1 2】

【化 7 5】



30

【 0 4 1 3】

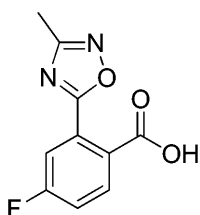
2 - ブロモ - 6 - フルオロ安息香酸を 2 - ブロモ - 3 - フルオロ安息香酸に置き換え、中間体 6 8 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{10}H_6FNO_3$ の計算値 2 0 7 . 0 ; 実測値 (m / z) 2 0 8 . 0 [M + H] ^ +

【 0 4 1 4】

中間体 A - 7 1 : 4 - フルオロ - 2 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) 安息香酸。

【 0 4 1 5】

【化 7 6】



40

【 0 4 1 6】

工程 A：5 - (2 - ブロモ - 5 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール。2 - ブロモ - 5 - フルオロベンゾイルクロリド (2 . 1 7 g , 9 . 1 3 m m o l) の THF (1 8 m L) 溶液に DIPEA (1 . 7 m L , 1 0 m m o l) を加えた

50

。次に、アセトアミドオキシム (676 mg, 9.13 mmol) を滴下し、反応混合物を 70 で 16 時間撹拌した。この反応混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃ 溶液で洗浄した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 20% EtOAc - ヘキサン) により精製し、標題化合物を得た (2.35 g, 57%)。MS (ESI): C₉H₆BrFN₂O の計算値 255.96; 実測値 (m/z) 257.0 [M+H]⁺。

【0417】

工程 B: 4-フルオロ-2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)安息香酸。中間体 68、工程 C 及び D と同様に調製し、標題化合物を得た。MS (ESI): C₁₀H₇FN₂O₃ の計算値 222.0; 実測値 (m/z) 223.0 [M+H]⁺。

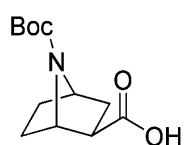
10

【0418】

中間体 B-1: (±)-7-(tert-ブトキシカルボニル)-7-アザビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸。

【0419】

【化77】



【0420】

20

国際公開第 2004/074292 (A1) 号に記載のとおり調製した。¹H NMR (CDCl₃): 4.54 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.33 - 4.24 (m, 1H), 2.61 - 2.18 (m, 4H), 1.90 - 1.71 (m, 2H), 1.68 - 1.57 (m, 1H), 1.56 - 1.35 (m, 10H)。

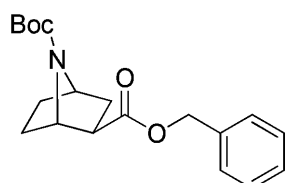
【0421】

中間体 (+)-B-2 及び (-)-B-2: (1S, 2R, 4R)-2-ベンジル-7-tert-ブチル-7-アザビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2,7-ジカルボキシラート

【0422】

【化78】

30

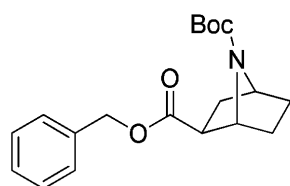


及び (1R, 2S, 4S)-2-ベンジル-7-tert-ブチル-7-アザビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2,7-ジカルボキシラート。

【0423】

【化79】

40



【0424】

80% CO₂ / 20% iPrOH を移動相として使用して、キラル SFC (CHIRALPAK IC 5 μM 250 × 20 mm) による中間体 B-3 (17 g) の光学分割により、標題化合物、(-)-B-3 エナンチオマー A (7.5 g, 第 1 に溶出されるエナンチオマー) 及びエナンチオマー (+)-B-3 (7.3 g, 第 2 に溶出されるエナンチオマー) を得た。

50

【0425】

中間体(-) - B - 2 : (-) - 2 - ベンジル 7 - tert - ブチル - 7 - アザビシクロ[2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 , 7 - ジカルボキシラート。エナンチオマー A , []^D₂₅ - 25 . 2 (c 2 . 8 , CHCl₃)。

【0426】

中間体(+) - B - 2 : (+) - 2 - ベンジル 7 - tert - ブチル - 7 - アザビシクロ[2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 , 7 - ジカルボキシラート。エナンチオマー B , []^D₂₅ + 25 . 0 (c 2 . 8 , CHCl₃)。 ¹H NMR (CDCl₃) : 7 . 39 - 7 . 30 (m , 5 H) , 5 . 19 - 5 . 08 (m , 2 H) , 4 . 55 (s , 1 H) , 4 . 30 (s , 1 H) , 2 . 59 (dd , J = 8 . 9 , 5 . 0 Hz , 1 H) , 2 . 36 - 2 . 24 (m , 1 H) , 1 . 90 - 1 . 70 (m , 2 H) , 1 . 68 - 1 . 57 (m , 1 H) , 1 . 52 - 1 . 34 (m , 11 H)。

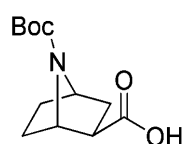
10

【0427】

中間体 B - 3 : (1 S , 2 R , 4 R) - 7 - (tert - ブトキシカルボニル) - 7 - アザビシクロ[2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸

【0428】

【化80】



20

【0429】

EtOH (100 mL) 中、中間体(+) - B - 2 (3 . 5 g , 10 . 6 mmol) に、10重量% Pd / C 湿潤 Degussa (750 mg) を加えた。反応物に N₂、続いて H₂ を吹き込んだあと、H₂ (バルーン) 雰囲気下で反応させた。完了時に、反応物をろ過し、濃縮して、標題化合物を得た (2 . 4 g , 94 %)。更なる精製は行わずにこれを使用した。 ¹H NMR (CDCl₃) : 4 . 62 - 4 . 52 (m , 1 H) , 4 . 35 - 4 . 26 (m , 1 H) , 2 . 59 (ddd , J = 8 . 9 , 5 . 0 , 1 . 5 Hz , 1 H) , 2 . 29 - 2 . 19 (m , 1 H) , 1 . 91 - 1 . 71 (m , 2 H) , 1 . 68 - 1 . 58 (m , 1 H) , 1 . 54 - 1 . 35 (m , 11 H)。

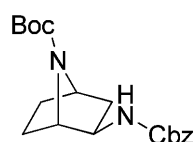
30

【0430】

中間体 B - 4 : (1 S , 2 R , 4 R) - tert - ブチル 2 - (((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) - 7 - アザビシクロ[2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボキシラート。

【0431】

【化81】



40

【0432】

PhCH₃ (32 mL) 中、中間体 B - 3 (2 . 4 g , 9 . 9 mmol) に、TEA (1 . 5 mL , 10 . 9 mmol) を加えた。油浴で 70 に加熱した後、PhCH₃ (3 mL) 中 DPPA (2 . 4 mL , 10 . 9 mmol) を加えた。1時間後、BnOH (1 . 0 g , 9 . 5 mmol) を加え、油浴の温度を 90 に上昇させた。更に 18 時間後、反応物を室温に冷却し、EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄した。水層を EtOA で抽出した (1 回)。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し乾燥させた (Na₂SO₄)。シリカゲルクロマトグラフィー (10 ~ 50 % EtOAc - ヘキサン) により精製し、標題化合物を得た (2 . 8 g , 78 %)。 ¹H NMR (CDCl₃) : 7 . 39 - 7 . 28 (m , 5 H) , 5 . 20 - 4 . 84 (m , 3 H) , 4 . 30 - 4 . 06 (

50

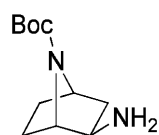
m, 3 H), 3.86 - 3.68 (m, 1 H), 1.93 (dd, J = 13.4, 8.1 Hz, 1 H), 1.85 - 1.63 (m, 2 H), 1.54 - 1.29 (m, 11 H)。

【0433】

中間体 B - 5 : (+) - (1 S , 2 R , 4 R) - t e r t - ブチル 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボキシラート。

【0434】

【化82】



10

【0435】

E t O H (5 m L) 中、中間体 B - 4 (4 0 0 m g , 1 . 2 m m o l) に 1 0 重量 % P d / C 湿潤 D e g u s s a (8 5 m g) を加えた。反応物に N₂、続いて H₂ を吹き込んだあと、H₂ (バルーン) 雰囲気下で反応させた。完了時に、反応物をろ過し、濃縮して、標題化合物を得た (2 4 4 g , 9 9 %) 。更なる精製は行わずにこれを使用した。M S (E S I) : C₁₁H₂₀N₂O₂ の計算値 212.1 ; 実測値 (m / z) 213.1 [M + H]⁺。[]^D₂₅ + 9.8 (c 4.9 , C H C l₃)¹H N M R (C D C l₃) : 4.25 - 4.13 (m , 1 H) , 3.94 - 3.82 (m , 1 H) , 2.96 (d d , J = 7.8 , 3.0 H z . 1 H) , 1.85 - 1.25 (m , 15 H) 。

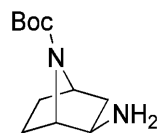
20

【0436】

中間体 B - 6 : (±) - t e r t - ブチル 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボキシラート。

【0437】

【化83】



30

【0438】

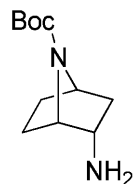
中間体 B - 4 と (±) - 7 - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 (中間体 B - 1) に置き換え、中間体 B - 5 と同様に調製した。

【0439】

中間体 B - 7 : (±) - t e r t - ブチル 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボキシラート。

【0440】

【化84】



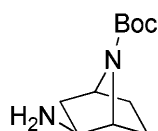
40

【0441】

中間体 B - 8 : (-) - (1 R , 2 S , 4 S) - t e r t - ブチル 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボキシラート。

【0442】

【化 8 5】



【0 4 4 3】

エナンチオマー (1S, 2R, 4R) - 2 - ベンジル 7 - tert - ブチル 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 , 7 - ジカルボキシレート (中間体 (+) - B - 2) をエナンチオマー (1R, 2S, 4S) - 2 - ベンジル 7 - tert - ブチル - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 , 7 - ジカルボキシレート (中間体 (-) - B - 2) に置き換え、中間体 B - 5 と同様に調製した。

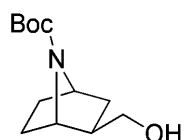
10

【0 4 4 4】

中間体 B - 9 : (1S, 2R, 4R) - tert - ブチル 2 - (ヒドロキシメチル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボキシレート。

【0 4 4 5】

【化 8 6】



20

【0 4 4 6】

0 にて、THF (12 mL) 中、中間体 (+) - B - 2 (504 mg, 1.5 mmol) に Dibal - H (THF 中 1 M, 4.6 mL) を加えた。1 時間後、追加の Dibal - H を加えた。反応物を室温に加温し、ロッシェル塩 (20 重量%) でクエンチした。EtOAc を加え、混合物が 2 層の明瞭な層を形成するまで攪拌した。水層を EtOAc で抽出した (2 回)。合わせた有機物をブラインで洗浄し乾燥させた (Na₂SO₄)。シリカゲルクロマトグラフィー (10 ~ 50 % EtOAc - ヘキサン) により精製し、標題化合物を得た (171 mg, 49%)。MS (ESI) : C₁₂H₂₁NO₃ の計算値 227.2 ; 実測値 (m/z) 228.2 [M+H]⁺、172.2 [M-55]⁺。¹H NMR (CDCl₃) : 4.26 - 4.12 (m, 2H), 3.45 - 3.32 (m, 2H), 3.00 - 2.04 (m, 1H)。1.95 - 1.90 (m, 1H), 1.83 - 1.73 (m, 2H), 1.53 - 1.37 (m, 12H), 1.32 - 1.28 (m, 1H)。

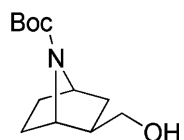
30

【0 4 4 7】

中間体 B - 10 : (±) - tert - ブチル 2 - (ヒドロキシメチル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボキシレート。

【0 4 4 8】

【化 8 7】



40

【0 4 4 9】

Org. Syn., 1997, 74, 212, Tet. Lett. 1997, 38, 6829 及び Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 14, 8219. に記載の通り。¹H NMR (CDCl₃) : 4.25 - 4.13 (m, 2H), 3.47 - 3.32 (m, 2H), 1.98 - 1.68 (m, 4H), 1.56 - 1.26 (m, 13H)。

【0 4 5 0】

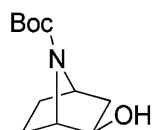
中間体 B - 11 : (±) - tert - ブチル 2 - ヒドロキシ - 7 - アザビシクロ [2 .

50

2.1]ヘプタン-7-カルボキシラート。

【0451】

【化88】



【0452】

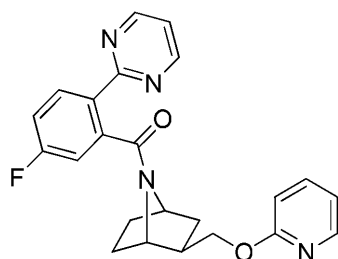
(±)-tert-ブチル7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-7-カルボキシラート(3.4g, 17.4mmol; Helvetica Chimica Acta, 2004, 87, 2764)のTHF(50mL)溶液に、ボラン-THF錯体(27mL, THF中約1M)を加えた。溶液を室温で約2時間攪拌した後、水(7mL、泡の生成が観察された)をゆっくりと加えて過剰量のボランをクエンチした。次に6M NaOH(25mL)を加えた後、H₂O₂(15mL, 30%)をゆっくりと滴下した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。次に、メタ重亜硫酸ナトリウム固体をゆっくりと加えることにより、過剰量のH₂O₂をクエンチした。この混合物を水(200mL)で希釈し、DCM(3×75mL)で抽出した。合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、溶媒を除去した。シリカゲルクロマトグラフィー(0~100% EtOAc-ヘキサン)により精製し、ゆっくりと固化した無色透明油として標題化合物(2.74g)を得た。MS(ESI): C₁₁H₁₉NO₃の計算値213.2;実測値(m/z)158.1[M+2H-tBu]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 4.28-4.20(t, J=4.9Hz, 1H), 4.16-4.06(d, J=5.2Hz, 1H), 3.91-3.80(td, J=7.4, 6.4, 1.9Hz, 1H), 2.00-1.88(s, 1H), 1.88-1.80(m, 1H), 1.78-1.69(m, 1H), 1.69-1.55(m, 2H), 1.50-1.40(s, 9H), 1.31-1.20(m, 2H)。

【0453】

実施例1:(5-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

【0454】

【化89】



【0455】

工程A:(1S, 2R, 4R)-tert-ブチル2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシラート。0 にて、DMF(3mL)中中間体B-9(170mg, 0.75mmol)にNaH(36mg, 鉱油中60重量%, 0.9mmol)を加えた。30分後、DMF(0.5mL)中、2-フルオロピリジン(102mg, 1.0mmol)を滴下し、0 の氷浴を取り外した。次にフラスコを油浴中で90 に加熱した。2時間後、1/2飽和NH₄Clを加え、反応物をEtOAc(2回)で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し乾燥させた(Na₂SO₄)。シリカゲルクロマトグラフィー(5~30% EtOAc-ヘキサン)により精製し、標題化合物を得た(172mg, 76%)。MS(ESI): C₁₇H₂₄N₂O₃の計算値304.2;実測値(m/z)305.1[M+H]⁺。¹H NMR

(CDCl_3): 8.13 (dd, $J = 5.1, 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.55 (ddd, $J = 8.7, 7.1, 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.84 (dd, $J = 7.0, 5.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.73 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H), 4.35 - 4.15 (m, 2H), 4.15 - 3.99 (m, 2H), 2.26 - 2.14 (m, 1H), 1.90 - 1.68 (m, 2H), 1.64 - 1.55 (m, 1H), 1.54 - 1.31 (m, 12H)。

【0456】

工程B: (1S, 2R, 4R) - tert - ブチル - 2 - ((ピリジン - 2 - イルオキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - カルボキシラート。EtOAc中、工程A由来の標題化合物(130mg、0.4mmol)に、4M HCl - ジオキサンを加えた。3時間後、この反応物を濃縮し、5%の Na_2CO_3 (水溶液)で中和し、DCMで抽出した。合わせた有機物を乾燥させて(Na_2SO_4)、白色固体として工程B由来の標題化合物を得た。更なる精製は行わずにこれを使用した。MS(ESI): $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$, 204.1; 実測値(m/z) 205.1 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

【0457】

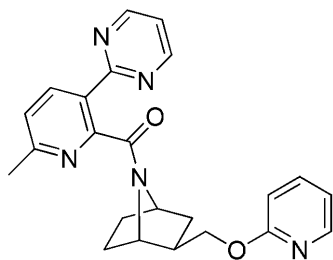
工程C: (5 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル)フェニル)((1S, 2R, 4R) - 2 - ((ピリジン - 2 - イルオキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。DMF(1.4mL)中、工程Bの標題化合物(50mg、0.18mmol)に、DIPEA(0.078mL、0.45mmol)、中間体A - 7(43mg、0.2mmol)及びHATU(75mg、0.2mmol)を加えた。反応の完了時に、Agilent prep method Aを使用して精製を実施し、標題化合物を得た。MS(ESI): $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_2$ の計算値404.2; 実測値(m/z) 405.2 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。 ^1H NMR(CDCl_3): 8.78 (d, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 1H), 8.71 (d, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 8.26 - 8.21 (m, 2H), 7.60 - 7.50 (m, 1H), 7.23 - 7.00 (m, 3H), 6.90 - 6.82 (m, 1H), 6.78 - 6.71 (m, 0.5H), 6.59 - 6.51 (m, 0.5H), 4.88 - 4.78 (m, 1H), 4.26 - 4.09 (m, 1H), 4.09 - 3.95 (m, 1H), 3.92 - 3.79 (m, 1H), 2.39 - 2.18 (m, 1H), 2.04 - 1.86 (m, 1H), 1.81 - 1.31 (m, 5H)。

【0458】

実施例2: (±) - (6 - メチル - 3 - (ピリミジン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)(2 - ((ピリジン - 2 - イルオキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【0459】

【化90】



【0460】

中間体B - 9を中間体B - 10に置き換え、5 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル)安息香酸を中間体A - 9に置き換え、及びHATUをHBTU置き換え、実施例1と同様に調製して、標題化合物を得た。MS(ESI): $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$ の計算値401.2; 実測値(m/z) 402.2 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。 ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$): 8.92 (d, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 1H), 8.84 (d, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 1H), 8.32 (t, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H), 8.24 (dd, $J = 5.0, 1.4 \text{ Hz}$, 0.5H),

8.15 (dd, $J = 5.0, 1.5 \text{ Hz}$, 0.5 H), 7.76 - 7.69 (m, 0.5 H), 7.69 - 7.62 (m, 0.5 H), 7.52 - 7.42 (m, 1.5 H), 7.34 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 0.5 H), 7.05 - 6.92 (m, 1 H), 6.87 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 0.5 H), 6.68 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 0.5 H), 4.60 - 4.56 (m, 1 H), 4.19 (td, $J = 10.3, 3.7 \text{ Hz}$, 1 H), 4.06 (dt, $J = 10.4, 5.3 \text{ Hz}$, 1 H), 3.86 (t, $J = 4.0 \text{ Hz}$, 0.5 H), 3.77 (d, $J = 4.1 \text{ Hz}$, 0.5 H), 2.56 (s, 1.5 H), 2.39 - 2.15 (m, 1 H), 2.06 (s, 1.5 H), 1.88 - 1.33 (m, 6 H)。

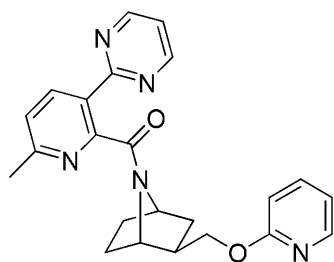
【0461】

10

実施例 3 A : (6 - メチル - 3 - (ピリミジン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル) ((1 S^{*}, 2 R^{*}, 4 R^{*}) - 2 - ((ピリジン - 2 - イルオキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【0462】

【化 9 1】

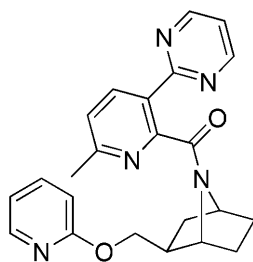


20

及び実施例 3 B : (6 - メチル - 3 - (ピリミジン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル) ((1 R^{*}, 2 S^{*}, 4 S^{*}) - 2 - ((ピリジン - 2 - イルオキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【0463】

【化 9 2】



30

【0464】

70% CO₂/30% EtOH を移動相として使用して、キラル SFC (CHIRALPAK AD-H 5 μM 250 × 20 mm) による実施例 2 (538 mg) の光学分割により、エナンチオマー A (230 mg, 第 1 に溶出されるエナンチオマー) 及びエナンチオマー B (226 mg, 第 2 に溶出されるエナンチオマー) を得た。CHIRALPAK AD (250 × 4.6 mm) と、0.3% iPrNH₂ を含有する移動相 70% CO₂-30% EtOH とを使用する、7 分間の SFC 分析により、エナンチオマー純度を確認した。(実施例 3 A : 単一種のエナンチオマーが 98% 超、保持時間 4.00 分; 実施例 3 B : 単一種のエナンチオマーが 98% 超、保持時間 5.12 分)。実施例 3 A : MS (ESI) : C₂₃H₂₃N₅O₂ の計算値 401.2 ; 実測値 (m/z) 402.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃) : 8.83 (d, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 0.8 H), 8.72 (d, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 1.2 H), 8.43 - 8.37 (m, 1 H), 8.19 - 8.09 (m, 1 H), 7.59 - 7.48 (m, 1 H), 7.28 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 0.4 H), 7.19 - 7.16 (m, 1.6 H), 6.88 - 6.81 (m, 1 H), 6.76 (dt, $J = 8.4, 1.0 \text{ Hz}$, 0.4 H), 6.57 (dt, $J = 8.3, 0.9 \text{ Hz}$, 0.6 H), 4.92 - 4.84 (m, 1 H), 4.38 -

40

50

4.23 (m, 1H), 4.17 (ddd, $J = 15.4, 10.3, 5.7$ Hz, 1H), 3.97 - 3.87 (m, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.39 - 2.18 (m, 2.5H), 2.11 - 1.81 (m, 2H), 1.74 (dd, $J = 12.3, 8.6$ Hz, 0.5H), 1.68 - 1.36 (m, 4H)。

【0465】

実施例3B: MS (ESI): $C_{23}H_{23}N_5O_2$ の計算値 401.2; 実測値 (m/z) 402.1 [$M+H$]⁺。

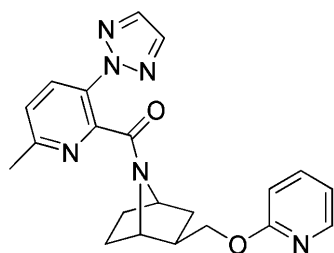
【0466】

実施例4: (±) - (6 - メチル - 3 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル) (2 - ((ピリジン - 2 - イルオキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

10

【0467】

【化93】



20

【0468】

中間体B - 9を中間体B - 10に置き換え、中間体A - 7を中間体A - 21に置き換え、HATUをHBTUに置き換え、実施例1と同様に調製し、標題化合物を得た。MS (ESI): $C_{21}H_{22}N_6O_2$ の計算値 390.2; 実測値 (m/z) 391.2 [$M+H$]⁺。¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.20 - 8.07 (m, 2H), 7.84 - 7.75 (m, 2H), 7.61 - 7.49 (m, 1H), 7.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.4H), 7.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.6H), 6.87 - 6.83 (m, 1H), 6.76 (dt, $J = 8.4, 0.9$ Hz, 0.4H), 6.57 (dt, $J = 8.3, 0.9$ Hz, 0.6H), 4.91 - 4.81 (m, 1H), 4.32 - 4.07 (m, 2H), 3.96 - 3.84 (m, 1H), 2.62 (s, 1.2H), 2.40 - 2.17 (m, 2.8H), 2.13 - 1.94 (m, 1H), 1.94 - 1.68 (m, 1.8H), 1.68 - 1.37 (m, 3.2H)。

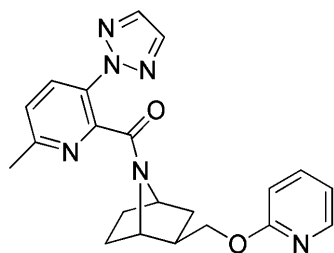
30

【0469】

実施例5A: (6 - メチル - 3 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル) ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((ピリジン - 2 - イルオキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【0470】

【化94】

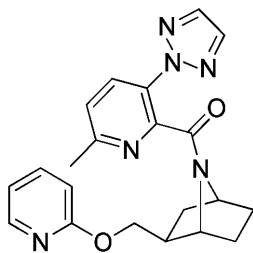


40

及び実施例5B: (6 - メチル - 3 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル) ((1R, 2S, 4S) - 2 - ((ピリジン - 2 - イルオキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【0471】

【化 9 5】



【0 4 7 2】

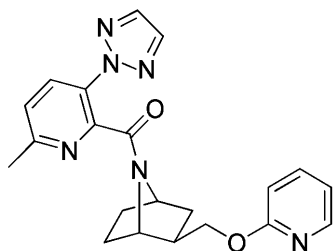
70% CO_2 / 30% EtOHを移動相として使用して、キラルSFC (CHIRALPAK AD-H $5\mu\text{M}$ $250 \times 20\text{mm}$) による実施例 4 (555 mg) の光学分割により、エナンチオマー A (264 mg, 第 1 に溶出されるエナンチオマー) 及びエナンチオマー B (248 mg, 第 2 に溶出されるエナンチオマー) を得た。CHIRALPAK AD ($250 \times 4.6\text{mm}$) と、0.3% $i\text{PrNH}_2$ を含有する移動相 70% CO_2 - 30% EtOH とを使用して、7 分間の SFC 分析により、エナンチオマー純度を確認した。(実施例 5 A: 単一種のエナンチオマーが 98% 超、保持時間 2.80 分; 実施例 5 B: 単一種のエナンチオマーが 98% 超、保持時間 3.90 分)。実施例 5 A: MS (ESI): $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2$ の計算値 390.2; 実測値 (m/z) 391.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。実施例 5 B: MS (ESI): $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2$ の計算値 390.2; 実測値 (m/z) 391.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0 4 7 3】

実施例 6: (6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)((1S,2R,4R)-2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

【0 4 7 4】

【化 9 6】



【0 4 7 5】

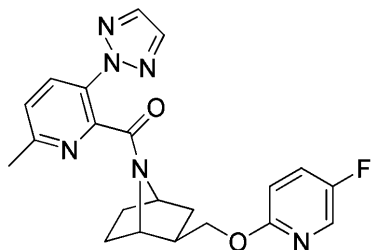
中間体 A-7 を中間体 A-21 に置き換え、実施例 1 と同様に調製した。MS (ESI): $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2$ の計算値 390.2; 実測値 (m/z) 391.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。 $[\text{D}]_D^{20} + 11.4^\circ$ (c 0.88, CHCl_3)。 ^1H NMR (CDCl_3): 8.19 - 8.06 (m, 2H), 7.83 - 7.73 (m, 2H), 7.61 - 7.48 (m, 1H), 7.30 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 0.4H), 7.19 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 0.6H), 6.89 - 6.81 (m, 1H), 6.78 - 6.73 (m, 0.4H), 6.61 - 6.52 (m, 0.6H), 4.91 - 4.81 (m, 1H), 4.32 - 4.08 (m, 2H), 3.96 - 3.84 (m, 1H), 2.62 (s, 1.2H), 2.39 - 2.18 (m, 2.8H), 2.11 - 1.94 (m, 1.5H), 1.94 - 1.37 (m, 4.5H)。

【0 4 7 6】

実施例 7: (±)-2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル(6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン。

【0 4 7 7】

【化 97】



【0478】

工程A方法A：(±)-tert-ブチル2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシレート。窒素バブリング下、室温にて、THF(11mL)中、中間体B-10(830mg, 3.7mmol)及び5-フルオロピリジン-2(1H)-オン(500mg, 4.4mmol)にトリ-n-ブチルホスフィン(1.8mL, 7.8mmol)を加えた。5分間攪拌した後、DEAD(1.4mL, 7.1mmol)を加え、この混合物を50℃で18時間攪拌した。この混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(0~15% EtOAc-ヘキサン)で精製し、白色固体として工程Aの標題化合物(590mg, 45%)を得た。

10

【0479】

工程A方法B：(±)-tert-ブチル2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシレート。中間体B-9を(±)-B-9に置き換え、2-フルオロピリジンを2,5-ジフルオロピリジンに置き換え、実施例B-6と同様に調製した。MS(ESI)：C₁₇H₂₃FN₂O₃の計算値322.2；実測値(m/z)323.0[M+H]⁺。¹H NMR(CDCl₃)：8.02-7.87(m, 1H), 7.41-7.27(m, 1H), 6.70(dd, J=9.1, 3.6Hz, 1H), 4.39-4.10(m, 2H), 4.09-3.89(m, 2H), 2.25-2.09(m, 1H), 1.91-1.26(m, 15H)。

20

【0480】

工程B：(±)-2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン。(±)-tert-ブチル-2-(((ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシレートを工程A由来の標題化合物で置き換え、実施例1と同様に調製した。¹H NMR(CDCl₃)：7.96(d, J=3.1Hz, 1H), 7.33(ddd, J=9.0, 7.6, 3.1Hz, 1H), 6.70(dd, J=9.0, 3.6Hz, 1H), 4.09-3.98(m, 2H), 3.72-3.56(m, 2H), 2.22-1.99(m, 3H), 1.72-1.53(m, 3H), 1.49-1.34(m, 1H)。

30

【0481】

工程C：(±)-2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン。5-フルオロ-2-(((ピリミジン-2-イル)安息香酸を6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピコリン酸に置き換え、実施例1と同様に調製した。MS(ESI)：C₂₁H₂₁FN₆O₂の計算値408.2；実測値(m/z)409.2。

40

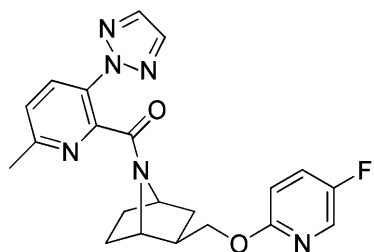
【0482】

実施例8A：((1S, 2R, 4R)-2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン。

【0483】

50

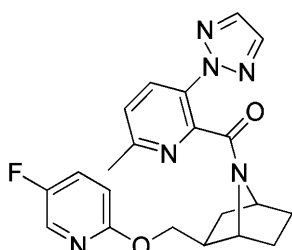
【化 9 8】



及び実施例 8 B : ((1 R , 2 S , 4 S) - 2 - (((5 - フルオロピリジン - 2 - イ
ル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) (6 - メ
チル - 3 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタノ
ン。

【 0 4 8 4】

【化 9 9】



【 0 4 8 5】

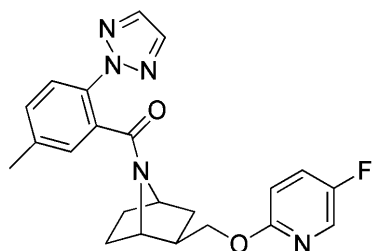
70% CO_2 / 30% EtOH / i-PrOH 混合物 (50 / 50 v / v) を移
動相として使用して、キラル SFC (CHIRALPAK AD-H $5 \mu\text{M}$ $250 \times$
 20 mm) による実施例 7 (259 mg) の光学分割により、エナンチオマー A (72 mg, 第 1 に溶出されるエナンチオマー) 及びエナンチオマー B (84 mg, 第 2 に溶出さ
れるエナンチオマー) を得た。CHIRALPAK AD ($250 \times 4.6 \text{ mm}$) と 0 .
3% iPrNH₂ を含有する移動相 (70% CO_2 / 15% EtOH / 15% iPrOH) とを使用して、7 分間の SFC 分析により、エナンチオマー純度を確認した。(
実施例 8 A : 単一種のエナンチオマーが 100% 超、保持時間 3.10 分; 実施例 8 B :
単一種のエナンチオマーが 100% 超、保持時間 4.58 分)。実施例 8 A : MS (ESI) : $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}_2$ の計算値 408.2 ; 実測値 (m/z) 409.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$
。実施例 8 B : MS (ESI) : $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}_2$ の計算値 408.2 ; 実測値 (m/z) 409.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【 0 4 8 6】

実施例 9 : (±) - (2 - (((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル)
- 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) (5 - メチル - 2 - (2 H - 1
, 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) メタノン。

【 0 4 8 7】

【化 1 0 0】



【 0 4 8 8】

中間体 A - 21 を中間体 A - 37 に置き換え、実施例 7 と同様に調製した。MS (ESI) : $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_2$ の計算値 407.2 ; 実測値 (m/z) 408.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$

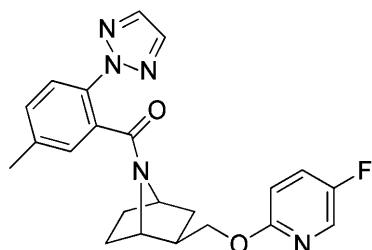
。¹H NMR (CDCl₃) : 8.03 - 7.95 (m, 1H), 7.81 - 7.70 (m, 3H), 7.38 - 7.11 (m, 3H), 6.72 (dd, J = 9.0, 3.6 Hz, 0.5H), 6.52 (dd, J = 9.0, 3.5 Hz, 0.5H), 4.86 - 4.74 (m, 1H), 4.15 - 3.68 (m, 3H), 2.46 - 2.37 (s, 1.6H), 2.32 - 1.78 (m, 4.4H), 1.72 - 1.22 (m, 4H)。

【0489】

実施例10A : ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) (5 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) メタノン。

【0490】

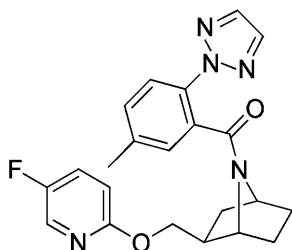
【化101】



及び実施例10B : ((1R, 2S, 4S) - 2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) (5 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) メタノン。

【0491】

【化102】



【0492】

60% CO₂ / 40% i-PrOHを移動相として使用して、キラルSFC (CHIRALPAK AD-H 5 μM 250 × 20 mm) による実施例9 (290 mg) の光学分割により、エナンチオマーA (140 mg, 第1に溶出されるエナンチオマー) 及びエナンチオマーB (134 mg, 第2に溶出されるエナンチオマー) を得た。CHIRALPAK AD-H (250 × 4.6 mm) と、0.3% iPrNH₂を含有する移動相 (60% CO₂ / 40% iPrOH) とを使用して、7分間のSFC分析により、エナンチオマー純度を確認した。(実施例10A : 単一種のエナンチオマーが98%超、保持時間2.42分; 実施例10B : 単一種のエナンチオマーが98%超、保持時間3.20分)。

【0493】

実施例11 : (±) - (2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) (2 - (チオフエン - 2 - イル) フェニル) メタノン。

【0494】

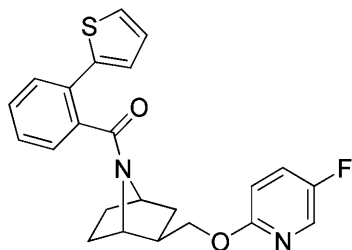
10

20

30

40

【化 1 0 3】



【 0 4 9 5】

DCM (2.5 mL) 中、(±)-2-((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン (35 mg, 0.2 mmol) に、TEA (25 μL, 0.2 mmol) を加え、続いて、DCM (2.5 mL) 中、2-(チオフェン-2-イル)ベンゾイルクロリド (40 mg, 0.2 mmol) を加えた。18時間後、反応物をDCMで希釈し、H₂Oで洗浄した。水層をDCMで抽出した (1回)。合わせた有機物を乾燥させた (Na₂SO₄)。シリカゲルクロマトグラフィー (50~100% EtOAc-ヘキサン) により精製し、標題化合物を得た (37 mg, 57%)。MS (ESI): C₂₃H₂₁FN₂O₂S の計算値 408.1; 実測値 (m/z) 409.1 [M+H]⁺。

10

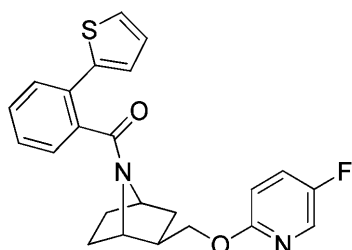
【 0 4 9 6】

実施例 12A: ((1S*, 2R*, 4R*)-2-((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル) (2-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン。

20

【 0 4 9 7】

【化 1 0 4】

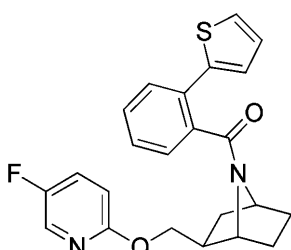


30

及び実施例 12B: ((1R*, 2S*, 4S*)-2-((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル) (2-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン。

【 0 4 9 8】

【化 1 0 5】



40

【 0 4 9 9】

4.2 mL/min MeOH (0.2% TEA を添加)、3.7 mL/min CO₂ を移動相として使用して、キラルSFC (CHIRALPAK AS-H 5 μM 250 × 20 mm, 40) による実施例 11 の光学分割により、エナンチオマー A (第 1 に溶出されるエナンチオマー) 及びエナンチオマー B (第 2 に溶出されるエナンチオマー) を得た。

【 0 5 0 0】

50

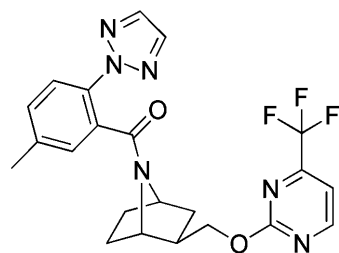
【 0 5 0 1 】

10

【 0 5 0 2 】

【 0 5 0 3 】

【化 1 0 6】



20

【 0 5 0 4 】

30

【 0 5 0 5 】

40

【 0 5 0 6 】

50

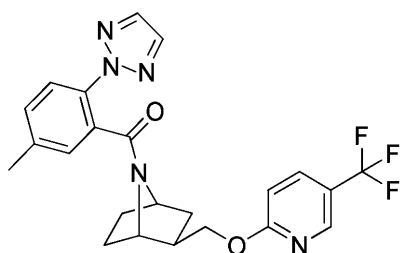
フィー (0.5 ~ 4% 2M NH₃/MeOH-DCM) により精製し、標題化合物を得た (28mg, 57%)。MS (ESI): C₂₂H₂₁F₃N₆O₂ の計算値 457.2; 実測値 (m/z) 458.2 [M+H]⁺。¹H NMR (CDCl₃): 8.82 - 8.72 (m, 1H), 7.86 - 7.69 (m, 3H), 7.36 - 7.10 (m, 3H), 4.85 (m, 1H), 4.47 (t, J = 10.1 Hz, 0.5H), 4.20 - 3.98 (m, 1.5H), 3.90 (d, J = 4.7 Hz, 0.5H), 3.78 (t, J = 4.5 Hz, 0.5H), 2.51 - 2.20 (m, 3H), 2.14 - 1.82 (m, 2H), 1.78 - 1.17 (m, 5H)。

【0507】

実施例 14: (±) - (5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

【0508】

【化107】



【0509】

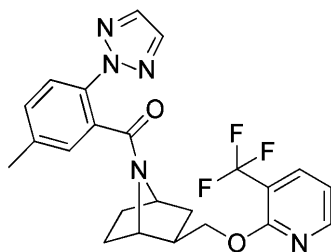
2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン を 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン に置き換え、実施例 13 と同様に調製した。MS (ESI): C₂₃H₂₂F₃N₅O₂ の計算値 457.2; 実測値 (m/z) 458.2 [M+H]⁺。

【0510】

実施例 15: (±) - (5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-((3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

【0511】

【化108】



【0512】

2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン を 2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン に置き換え、実施例 13 と同様に調製した。MS (ESI): C₂₃H₂₂F₃N₅O₂ の計算値 457.2; 実測値 (m/z) 458.2 [M+H]⁺。¹H NMR (CDCl₃): 8.36 - 8.26 (m, 1H), 7.91 - 7.69 (m, 4H), 7.36 - 7.29 (m, 0.5H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 0.5H), 6.97 (dd, J = 7.5, 5.1 Hz, 1H), 4.87 - 4.70 (m, 1H), 4.53 - 4.34 (m, 0.5H), 4.25 - 4.06 (m, 1H), 3.92 (t, J = 10.9 Hz, 0.5H), 3.85 - 3.71 (m, 1H), 2.46 - 2.40 (m, 1.5H), 2.39 - 2.19 (m, 1.5H), 2.04 - 1.79 (m, 3H), 1.72 - 1.19 (m, 4H)。

【0513】

10

20

30

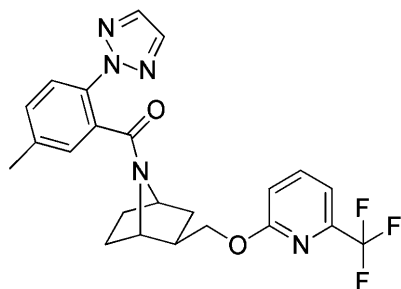
40

50

実施例 16 : (±) - (5 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) (2 - ((6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【0514】

【化109】



10

【0515】

2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリミジン を 2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン に置き換え、実施例 13 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{23}H_{22}F_3N_5O_2$ の計算値 457.2 ; 実測値 (m/z) 458.2 [$M+H$]⁺。¹H NMR (CDCl₃) : 7.87 - 7.63 (m, 4H), 7.37 - 7.11 (m, 3H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 0.5H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 0.5H), 4.88 - 4.75 (m, 1H), 4.20 - 3.84 (m, 2H), 3.81 - 3.67 (m, 1H), 2.49 - 2.36 (s, 2H), 2.34 - 2.13 (m, 1H), 2.08 - 1.77 (m, 3H), 1.76 - 1.10 (m, 4H)。

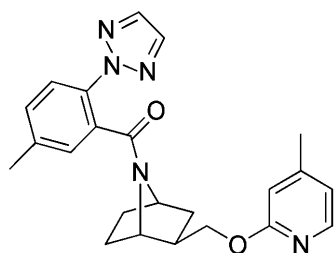
20

【0516】

実施例 17 : (±) - (5 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) (2 - ((4 - メチルピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【0517】

【化110】



30

【0518】

2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリミジン を 2 - クロロ - 4 - (メチル) ピリジン に置き換え、実施例 13 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{23}H_{25}N_5O_2$ の計算値 403.2 ; 実測値 (m/z) 404.2 [$M+H$]⁺。¹H NMR (CDCl₃) : 8.10 - 7.91 (m, 1H), 7.87 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 7.82 - 7.70 (m, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 0.5H), 7.16 - 7.08 (m, 0.5H), 6.90 - 6.80 (m, 1H), 6.77 - 6.66 (m, 0.4H), 6.59 - 6.45 (m, 0.6H), 4.68 (q, J = 4.0, 3.3 Hz, 1H), 4.16 - 3.71 (m, 3H), 2.49 - 2.18 (m, 5H), 1.94 - 1.17 (m, 8H)。

40

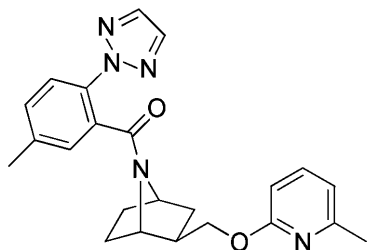
【0519】

実施例 18 : (±) - (5 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) (2 - ((6 - メチルピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【0520】

50

【化 1 1 1】



【0 5 2 1】

2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリミジンに置き換え、実施例 13 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{23}H_{25}N_5O_2$ の計算値 403.2 ; 実測値 (m/z) 404.2 [$M+H$] $^+$ 。 1H NMR ($CDCl_3$) : 7.89 (d, $J = 1.3$ Hz, 2H), 7.82 - 7.66 (m, 1.5H), 7.61 (dd, $J = 8.3, 7.3$ Hz, 0.5H), 7.43 (ddd, $J = 8.3, 1.9, 0.9$ Hz, 0.5H), 7.35 - 7.26 (m, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 0.5H), 6.88 (dd, $J = 16.1, 7.3$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.5H), 6.53 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.5H), 4.74 - 4.64 (m, 1H), 4.24 - 4.04 (m, 1H), 4.02 - 3.76 (m, 2H), 2.55 - 2.21 (m, 5H), 2.05 - 1.23 (m, 8H)。

10

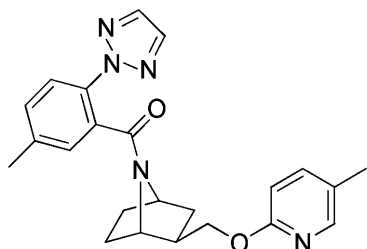
【0 5 2 2】

実施例 19 : (±) - (5 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)フェニル) (2 - ((5 - メチルピリジン - 2 - イル)オキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

20

【0 5 2 3】

【化 1 1 2】



30

【0 5 2 4】

2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリミジンに置き換え、実施例 13 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{23}H_{25}N_5O_2$ の計算値 403.2 ; 実測値 (m/z) 404.2 [$M+H$] $^+$ 。 1H NMR ($CDCl_3$) : 8.10 - 7.58 (m, 4H), 7.43 - 7.29 (m, 1.5H), 7.26 - 7.11 (m, 1.5H), 6.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.5H), 6.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.5H), 4.86 - 4.71 (m, 1H), 4.17 - 3.66 (m, 3H), 2.46 - 2.38 (s, 1.2H), 2.31 - 2.14 (m, 3.8H), 2.01 - 1.79 (m, 2H), 1.71 - 1.18 (m, 6H)。

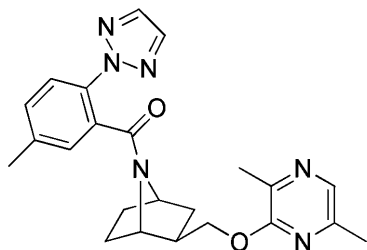
40

【0 5 2 5】

実施例 20 : (±) - (2 - ((3, 6 - ジメチルピラジン - 2 - イル)オキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) (5 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)フェニル)メタノン。

【0 5 2 6】

【化 1 1 3】



【 0 5 2 7】

2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリミジン を 3 - クロロ - 2 , 5 - ジメチル
ピラジンに置き換え、実施例 1 3 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{23}H_{26}N_6O_2$ の
計算値 418.2 ; 実測値 (m/z) 419.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz
z, $CDCl_3$) 7.88 - 7.84 (m, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 2.5H
) , 7.36 - 7.12 (m, 2H) , 7.11 - 7.06 (m, 0.5H) , 4.86
- 4.75 (m, 1H) , 4.26 - 4.15 (m, 0.5H) , 4.08 (dd, J =
11.0, 5.5 Hz, 1H) , 3.86 - 3.71 (m, 1.5H) , 2.48 - 2.
34 (m, 6H) , 2.34 - 2.13 (m, 3H) , 1.96 - 1.25 (m, 7H)

10

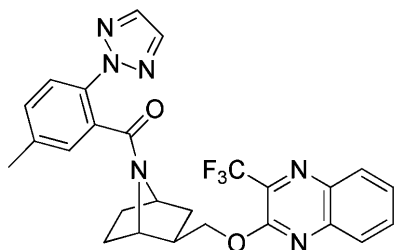
【 0 5 2 8】

実施例 2 1 : (±) - (5 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イ
ル)フェニル) (2 - ((3 - (トリフルオロメチル)キノキサリン - 2 - イル)オキシ
メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

20

【 0 5 2 9】

【化 1 1 4】



30

【 0 5 3 0】

2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリミジン を 2 - クロロ - 3 - (トリフルオ
ロメチル)キノキサリンに置き換え、実施例 1 3 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{26}H_{23}F_3N_6O_2$ の計算値 508.2 ; 実測値 (m/z) 509.2 $[M+H]^+$ 。 1H
NMR ($CDCl_3$) : 8.16 - 8.09 (m, 1H) , 7.97 - 7.62 (m, 6
H) , 7.37 - 7.23 (m, 1H) , 7.19 - 7.06 (m, 1H) , 4.87 (t,
 J = 4.7 Hz, 0.5H) , 4.80 (d, J = 4.8 Hz, 0.5H) , 4.7
1 - 4.56 (m, 0.5H) , 4.38 - 4.22 (m, 1H) , 4.16 - 4.01
(m, 0.5H) , 3.87 - 3.73 (m, 1H) , 2.49 - 2.23 (m, 4H)
, 2.05 - 1.24 (m, 6H)。

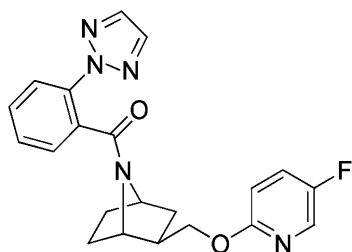
40

【 0 5 3 1】

実施例 2 2 : (±) - (2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)フェニル
) (2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル)オキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ
[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【 0 5 3 2】

【化 1 1 5】



【0 5 3 3】

中間体 A - 2 1 を中間体 A - 1 に置き換え、実施例 7 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{21}H_{20}FN_5O_2$ の計算値 393.2 ; 実測値 (m/z) 394.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, MeOD) 8.02 - 7.78 (m, 4H), 7.62 - 7.53 (m, 0.5H), 7.49 - 7.28 (m, 3H), 7.13 - 7.01 (m, 0.5H), 6.75 (dd, $J = 9.0, 3.6$ Hz, 0.5H), 6.51 (dd, $J = 9.0, 3.6$ Hz, 0.5H), 4.85 - 4.71 (m, 1H), 4.21 - 4.03 (m, 1H), 4.02 - 3.72 (m, 2H), 2.39 - 2.09 (m, 1H), 2.04 - 1.16 (m, 6H)。

10

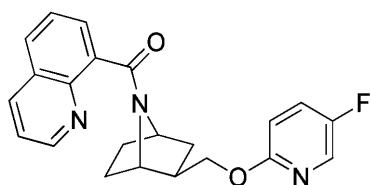
【0 5 3 4】

実施例 23 : (±) - 2 - (((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) (キノリン - 8 - イル) メタノン。

20

【0 5 3 5】

【化 1 1 6】



【0 5 3 6】

中間体 A - 1 をキノリン - 8 - カルボン酸に置き換え、実施例 22 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{22}H_{20}FN_3O_2$ の計算値 377.2 ; 実測値 (m/z) 378.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : 8.95 - 8.69 (m, 1H), 8.16 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 0.4H), 8.11 - 7.81 (m, 2H), 7.81 - 7.67 (m, 1H), 7.64 - 7.51 (m, 1H), 7.47 - 7.09 (m, 2.6H), 6.79 (dd, $J = 9.0, 3.6$ Hz, 0.5H), 6.25 (s, 0.5H), 5.08 - 4.96 (m, 1H), 4.29 (s, 0.7H), 4.13 - 3.94 (m, 1.3H), 3.65 - 3.45 (m, 1H), 2.47 - 2.02 (m, 2H), 2.02 - 1.30 (m, 5H)。

30

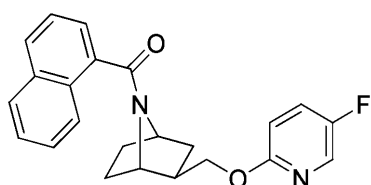
【0 5 3 7】

実施例 24 : (±) - 2 - (((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) (ナフタレン - 1 - イル) メタノン。

40

【0 5 3 8】

【化 1 1 7】



【0 5 3 9】

50

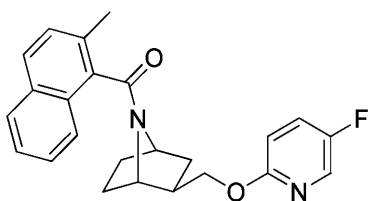
中間体 A - 1 を 1 - ナフトエ酸に置き換え、実施例 22 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{23}H_{21}FN_2O_2$ の計算値 376.2 ; 実測値 (m/z) 377.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : 8.10 - 7.95 (m, 1.5 H), 7.92 - 7.83 (m, 1.5 H), 7.81 - 7.71 (m, 1 H), 7.58 - 7.31 (m, 4 H), 7.25 - 7.13 (m, 1 H), 6.77 (dd, $J = 9.0, 3.6$ Hz, 0.5 H), 6.36 - 6.24 (m, 0.5 H), 5.04 - 4.92 (m, 1 H), 4.30 - 4.13 (m, 1 H), 4.07 - 3.84 (m, 1 H), 3.81 - 3.64 (m, 1 H), 2.44 - 2.30 (m, 0.5 H), 2.27 - 2.00 (m, 1.5 H), 1.89 - 1.37 (m, 5 H)。

【0540】

実施例 25 : (±) - 2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - イル) (2 - メチルナフタレン - 1 - イル) メタノン。

【0541】

【化 118】



【0542】

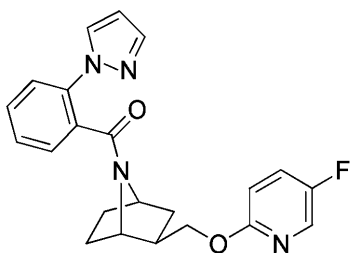
中間体 A - 1 を 2 - メチル - 1 - ナフトエ酸に置き換え、実施例 22 と同様に調製した。¹H NMR ($CDCl_3$) : 8.06 - 7.86 (m, 1 H), 7.85 - 7.62 (m, 2.6 H), 7.60 - 7.54 (m, 0.2 H), 7.49 - 7.21 (m, 3.4 H), 7.13 (m, 0.8 H), 6.77 (ddd, $J = 12.7, 9.0, 3.6$ Hz, 0.6 H), 6.43 (dd, $J = 9.0, 3.6$ Hz, 0.2 H), 6.03 (dd, $J = 9.0, 3.6$ Hz, 0.2 H), 5.11 - 4.99 (m, 0.9 H), 4.38 - 4.09 (m, 1.2 H), 4.08 - 3.82 (m, 0.7 H), 3.69 - 3.43 (m, 1.2 H), 2.58 - 2.27 (m, 3.5 H), 2.23 - 1.97 (m, 1.5 H), 1.92 - 1.28 (m, 5 H)。

【0543】

実施例 26 : (±) - 2 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) (2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【0544】

【化 119】



【0545】

中間体 A - 1 を 2 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) 安息香酸に置き換え、実施例 22 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{22}H_{21}FN_4O_2$ の計算値 392.2 ; 実測値 (m/z) 393.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR ($CDCl_3$) : 7.98 (dd, $J = 8.3, 3.1$ Hz, 1 H), 7.91 - 7.83 (m, 1 H), 7.69 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 7.64 - 7.23 (m, 4.5 H), 6.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 50

10

20

30

40

50

0.5 H), 6.71 (dd, $J = 9.0, 3.6$ Hz, 0.5 H), 6.47 - 6.34 (m, 1.5 H), 4.79 - 4.63 (m, 1 H), 4.03 - 3.65 (m, 2 H), 3.66 - 3.54 (m, 1 H), 2.27 - 2.03 (m, 1 H), 1.86 - 0.74 (m, 6 H)。

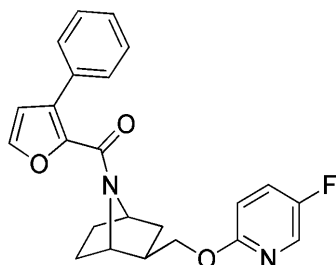
【0546】

実施例 27: (±) - 2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビスクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) (3 - フェニルフラン - 2 - イル) メタノン。

【0547】

【化120】

10



【0548】

中間体 A - 1 を 3 - フェニルフラン - 2 - カルボン酸に置き換え、実施例 22 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{22}H_{21}FN_2O_3$ の計算値 392.2; 実測値 (m/z) 393.2 [$M+H$]⁺。¹H NMR (CDCl₃): 8.05 - 7.82 (m, 1 H), 7.59 - 7.44 (m, 7 H), 6.77 - 6.40 (m, 2 H), 4.85 - 4.61 (m, 1 H), 4.45 - 4.29 (m, 0.5 H), 4.24 - 4.08 (m, 0.5 H), 4.06 - 3.76 (m, 2 H), 2.32 - 2.11 (m, 1 H), 2.01 - 0.83 (m, 6 H)。

20

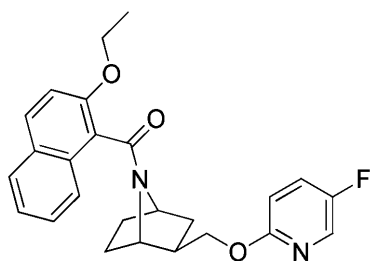
【0549】

実施例 28: (±) - (2 - エトキシナフタレン - 1 - イル) (2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビスクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

30

【0550】

【化121】



【0551】

40

中間体 A - 1 を 2 - エトキシ - 1 - ナフトエ酸に置き換え、実施例 22 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{25}H_{25}FN_2O_3$ の計算値 420.2; 実測値 (m/z) 421.2 [$M+H$]⁺。¹H NMR (CDCl₃): 8.03 (d, $J = 3.0$ Hz, 0.2 H), 7.95 (dd, $J = 8.1, 3.1$ Hz, 0.5 H), 7.86 - 7.70 (m, 2.6 H), 7.69 - 7.63 (m, 0.3 H), 7.60 - 7.55 (m, 0.3 H), 7.50 - 7.00 (m, 4.2 H), 6.76 (ddd, $J = 9.3, 6.1, 3.6$ Hz, 0.5 H), 6.44 (dd, $J = 9.0, 3.5$ Hz, 0.2 H), 6.03 (dd, $J = 9.0, 3.6$ Hz, 0.2 H), 5.08 - 4.97 (m, 1 H), 4.35 - 3.92 (m, 3.3 H), 3.91 - 3.76 (m, 0.5 H), 3.68 - 3.52 (m, 1.2 H), 2.44 - 2.27 (m, 0.8 H), 2.20 - 1.93

50

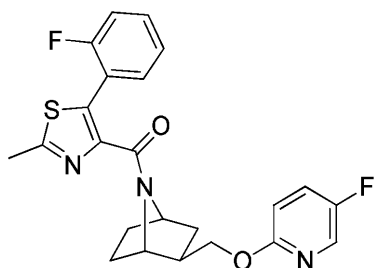
(m, 2H), 1.85 - 1.18 (m, 7.2H)。

【0552】

実施例29：(±)-(5-(2-フルオロフェニル)-2-メチルチアゾール-4-イル)(2-((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

【0553】

【化122】



10

【0554】

中間体A-1を5-(2-フルオロフェニル)-2-メチルチアゾール-4-カルボン酸に置き換え、実施例22と同様に調製した。MS(ESI): $C_{23}H_{21}F_2N_3O_2S$ の計算値441.2; 実測値(m/z) 442.2 [M+H]⁺。¹H NMR(CDCl₃): 7.99 - 7.93 (m, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 1H), 7.36 - 7.09 (m, 3.5H), 7.04 (ddd, J = 9.8, 8.5, 1.2 Hz, 0.5H), 6.66 (ddd, J = 15.9, 9.0, 3.6 Hz, 1H), 4.79 - 4.68 (m, 1H), 4.27 - 4.21 (m, 0.5H), 4.07 (t, J = 4.6 Hz, 0.5H), 3.96 - 3.73 (m, 2H), 2.74 (s, 1.5H), 2.42 (s, 1.5H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 1.89 - 1.57 (m, 2H), 1.54 - 1.24 (m, 3.5H), 0.92 - 0.81 (m, 0.5H)。

20

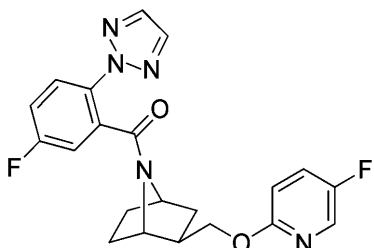
【0555】

実施例30：(±)-(5-フルオロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

30

【0556】

【化123】



【0557】

中間体A-1を中間体A-10に置き換え、実施例22と同様に調製した。MS(ESI): $C_{21}H_{19}F_2N_5O_2$ の計算値411.2; 実測値(m/z) 412.2 [M+H]⁺。¹H NMR(CDCl₃): 7.98 (dd, J = 7.4, 3.0 Hz, 1H), 7.86 (ddd, J = 21.7, 8.9, 4.7 Hz, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 1.5H), 7.38 - 7.03 (m, 3.5H), 6.72 (dd, J = 9.0, 3.6 Hz, 0.5H), 6.52 (dd, J = 9.0, 3.6 Hz, 0.5H), 4.85 - 4.75 (m, 1H), 4.17 - 4.02 (m, 1H), 4.02 - 3.83 (m, 1H), 3.83 - 3.75 (m, 1H), 2.34 - 2.15 (m, 1H), 2.03 - 1.80 (m, 1H), 1.74 - 1.20 (m, 5H)。

40

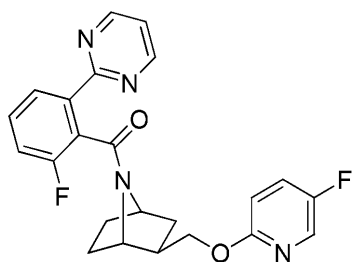
【0558】

50

実施例 31 : (±) - (2 - フルオロ - 6 - (ピリミジン - 2 - イル)フェニル) (2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル)オキシ)メチル) - 7 - アザビスクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【0559】

【化124】



10

【0560】

中間体 A - 1 を中間体 A - 6 に置き換え、実施例 22 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{23}H_{20}F_2N_4O_2$ の計算値 422.2 ; 実測値 (m/z) 423.2 $[M+H]^+$ 。
 1H NMR ($CDCl_3$) : 8.93 - 8.61 (m, 1.8 H), 8.15 - 7.92 (m, 1.6 H), 7.56 - 7.05 (m, 4.3 H), 6.94 (t, $J = 8.6$ Hz, 0.3 H), 6.73 (ddd, $J = 8.9, 5.2, 3.5$ Hz, 0.6 H), 6.59 - 6.35 (m, 0.4 H), 4.99 - 4.79 (m, 1 H), 4.31 (t, $J = 9.9$ Hz, 0.3 H), 4.25 - 3.63 (m, 2.7 H), 2.47 - 1.11 (m, 7 H)。

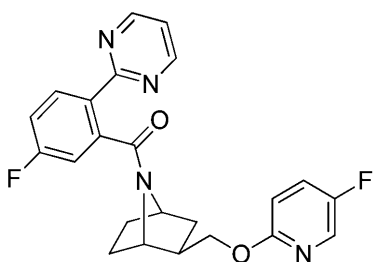
20

【0561】

実施例 32 : (±) - (5 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル)フェニル) (2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル)オキシ)メチル) - 7 - アザビスクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【0562】

【化125】



30

【0563】

中間体 A - 1 を 5 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル)安息香酸に置き換え、実施例 22 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{23}H_{20}F_2N_4O_2$ の計算値 422.2 ; 実測値 (m/z) 423.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8.78 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H), 8.72 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 8.22 (ddd, $J = 20.6, 8.7, 5.5$ Hz, 1 H), 8.01 - 7.93 (m, 1 H), 7.37 - 7.27 (m, 1 H), 7.23 - 7.13 (m, 1.5 H), 7.13 - 6.99 (m, 1.5 H), 6.72 (dd, $J = 9.0, 3.5$ Hz, 0.5 H), 6.52 (dd, $J = 9.0, 3.5$ Hz, 0.5 H), 4.90 - 4.75 (m, 1 H), 4.25 - 3.91 (m, 2 H), 3.91 - 3.78 (m, 1 H), 2.39 - 2.15 (m, 1 H), 2.08 - 1.13 (m, 6 H)。

40

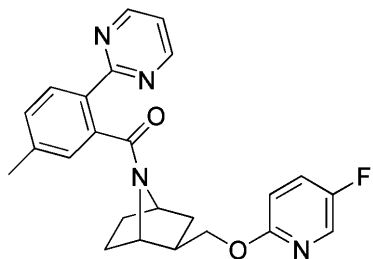
【0564】

実施例 33 : (±) - (2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル)オキシ)メチル) - 7 - アザビスクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) (5 - メチル - 2 - (ピリミジン - 2 - イル)フェニル)メタノン。

【0565】

50

【化 1 2 6】



【0 5 6 6】

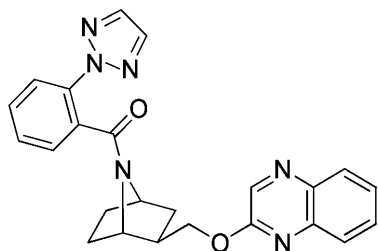
中間体 A - 1 を 5 - メチル - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) 安息香酸に置き換え、実施例 2 2 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{24}H_{23}FN_4O_2$ の計算値 418.2 ; 実測値 (m/z) 419.2 [$M+H$]⁺。 1H NMR ($CDCl_3$) : 8.81 - 8.68 (m, 2H), 8.09 (dd, $J = 9.9, 8.0$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 8.6, 3.1$ Hz, 1H), 7.41 - 7.24 (m, 1.5H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 1.5H), 6.73 (dd, $J = 9.1, 3.6$ Hz, 0.5H), 6.52 (dd, $J = 9.0, 3.6$ Hz, 0.5H), 4.88 - 4.77 (m, 1H), 4.21 - 4.01 (m, 1H), 4.01 - 3.89 (m, 1H), 3.88 - 3.76 (m, 1H), 2.42 (s, 1.6H), 2.35 - 2.10 (m, 1H), 2.07 - 1.81 (m, 2.4H), 1.81 - 1.16 (m, 5H)。

【0 5 6 7】

実施例 3 4 : (±) - (2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) (2 - ((キノキサリン - 2 - イルオキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【0 5 6 8】

【化 1 2 7】



【0 5 6 9】

工程 A : (±) - 2 - (-7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イルメトキシ) キノキサリン。THF (4 mL) 中、中間体 B - 10 (240 mg, 1.1 mmol) に、NaOtBu (130 mg, 1.4 mmol) を加えた。反応物を還流下で 15 分加熱し、2 - クロロキノキサリン (207 mg, 1.3 mmol) を加えた。45 分後、反応物を室温に冷却し、1/2 飽和 NH_4Cl 水溶液を加えた。5% Na_2CO_3 水溶液を少量加えて溶液を塩基性にし、DCM で抽出した (3 回)。合わせた有機物を乾燥させた (Na_2SO_4)。得られた化合物を DCM 中 TFA で処理した。反応の完了後、反応物を濃縮し、5% の Na_2CO_3 (水溶液) で中和し、DCM で抽出した。合わせた有機物を乾燥させた (Na_2SO_4)。シリカゲルクロマトグラフィー [(1 ~ 7% 2M NH_3) / DCM - MeOH 中] により精製し、標題化合物を得た (208 mg, 78%)。MS (ESI) : $C_{15}H_{17}N_3O$ の計算値 255.1 ; 実測値 (m/z) 256.2 [$M+H$]⁺。

【0 5 7 0】

工程 B : (±) - (2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) (2 - ((キノキサリン - 2 - イルオキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。6 - メチル - 3 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2

-イル)ピコリン酸を中間体 A - 1 に置き換え、(±) - 2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル)オキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンを工程 A の標題化合物に置き換え、実施例 7 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{24}H_{22}N_6O_2$, 426.2; 実測値 (m/z) 427.2 [M+H]⁺。¹H NMR (CDCl₃): 8.49 (s, 0.5 H), 8.31 - 8.21 (s, 0.5 H), 8.08 - 7.98 (m, 1 H), 7.95 - 7.75 (m, 3.4 H), 7.75 - 7.66 (m, 1.1 H), 7.65 - 7.50 (m, 1.7 H), 7.50 - 7.39 (m, 1.1 H), 7.36 - 7.28 (m, 1 H), 7.24 - 7.13 (m, 0.7 H), 4.92 - 4.80 (m, 1 H), 4.47 - 4.28 (m, 1 H), 4.22 - 4.07 (m, 1 H), 3.87 - 3.77 (m, 1 H), 2.46 - 2.23 (m, 1.7 H), 2.07 - 1.83 (m, 1.3 H), 1.82 - 1.29 (m, 4 H)。

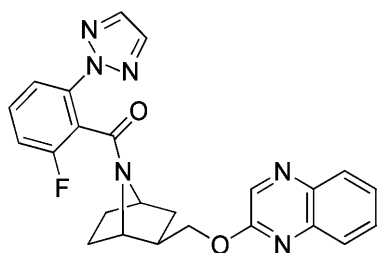
10

【0571】

実施例 35: (±) - (2 - フルオロ - 6 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)フェニル) (2 - ((キノキサリン - 2 - イルオキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【0572】

【化128】



20

【0573】

中間体 A - 1 を中間体 A - 11 に置き換え、実施例 34 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{24}H_{21}FN_6O_2$ の計算値 444.2; 実測値 (m/z) 445.2 [M+H]⁺。¹H NMR (CDCl₃): 8.52 - 8.47 (m, 0.5 H), 8.27 - 8.21 (m, 0.4 H), 8.07 - 7.95 (m, 1 H), 7.91 - 7.09 (m, 7.8 H), 6.72 - 6.63 (m, 0.3 H), 4.98 - 4.87 (m, 1 H), 4.63 - 4.54 (dd, J = 10.7, 9.1 Hz, 0.5 H), 4.46 - 4.29 (m, 1 H), 4.20 - 4.04 (m, 0.5 H), 3.96 - 3.76 (m, 1 H), 2.51 - 2.23 (m, 1 H), 2.17 - 1.88 (m, 1 H), 1.84 - 1.19 (m, 5 H)。

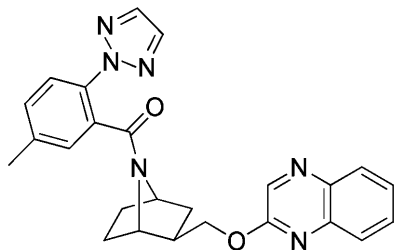
30

【0574】

実施例 36: (±) - (5 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)フェニル) (2 - ((キノキサリン - 2 - イルオキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【0575】

【化129】



40

【0576】

中間体 A - 1 を中間体 A - 37 に置き換え、実施例 34 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{25}H_{24}N_6O_2$ の計算値 440.2; 実測値 (m/z) 441.2 [M+H]⁺。¹

50

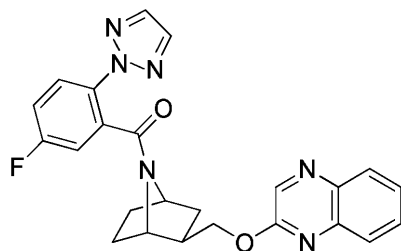
^1H NMR (CDCl_3): 8.49 (s, 0.5H), 8.26 (s, 0.5H), 8.03 (ddd, $J = 8.3, 4.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.90 - 7.74 (m, 3H), 7.74 - 7.65 (m, 1H), 7.59 (dddd, $J = 8.3, 7.0, 4.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.33 (ddd, $J = 8.3, 1.9, 0.9$ Hz, 0.6H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.21 - 7.10 (m, 1.4H), 4.90 - 4.79 (m, 1H), 4.46 - 3.98 (m, 2H), 3.91 - 3.72 (m, 1H), 2.47 - 2.20 (m, 4H), 2.05 - 1.22 (m, 6H)。

【0577】

実施例37: (±) - (5 - フルオロ - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) (2 - ((キノキサリン - 2 - イルオキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【0578】

【化130】



【0579】

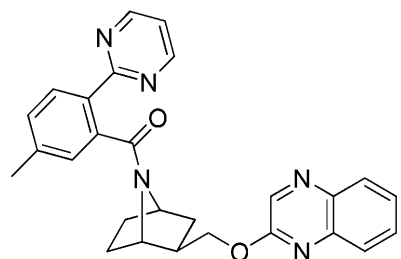
中間体A - 1を中間体A - 10に置き換え、実施例34と同様に調製した。MS (ESI): $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}_2$ の計算値444.2; 実測値 (m/z) 445.2 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。 ^1H NMR (CDCl_3): 8.55 - 8.44 (m, 0.5H), 8.36 - 8.23 (m, 0.5H), 8.08 - 8.00 (m, 1H), 7.90 - 7.55 (m, 5H), 7.49 - 7.09 (m, 3H), 4.91 - 4.82 (m, 1H), 4.50 - 4.29 (m, 1H), 4.23 - 4.07 (m, 1H), 3.82 (dd, $J = 10.0, 5.0$ Hz, 1H), 2.48 - 2.25 (m, 1H), 2.09 - 1.88 (m, 1H), 1.82 - 1.31 (m, 5H)。

【0580】

実施例38: (±) - (5 - メチル - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) (2 - ((キノキサリン - 2 - イルオキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【0581】

【化131】



【0582】

中間体A - 1を中間体A - 34に置き換え、実施例34と同様に調製した。MS (ESI): $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$ の計算値451.2; 実測値 (m/z) 452.2 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。 ^1H NMR (CDCl_3): 8.87 - 8.79 (m, 1H), 8.75 - 8.68 (m, 1H), 8.49 (s, 0.5H), 8.27 (s, 0.5H), 8.14 - 7.98 (m, 2H), 7.85 (ddd, $J = 16.5, 8.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 0.5H), 7.24 - 7.19 (m, 0.5H), 7.18 - 7.07 (m, 2H)

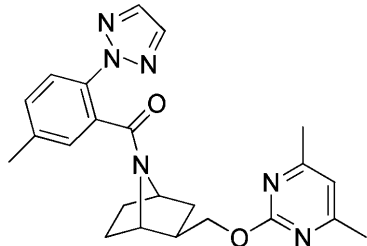
, 4.94 - 4.83 (m, 1H), 4.52 - 4.07 (m, 2H), 3.93 - 3.82 (m, 1H), 2.51 - 2.20 (m, 2.6H), 2.08 - 1.83 (m, 1.4H), 1.81 - 1.12 (m, 6H)。

【0583】

実施例39: (±) - (2 - ((4, 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) (5 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) メタノン。

【0584】

【化132】



10

【0585】

工程A: (±) - 2 - ((4, 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン。2 - クロロキノキサリンを2 - クロロ - 4, 6 - ジメチルピリミジンに置き換え、実施例34と同様に調製した。¹H NMR (CDCl₃): 6.65 (s, 1H), 4.21 - 3.99 (m, 2H), 3.74 - 3.56 (m, 2H), 2.39 (s, 6H), 2.14 (ddd, J = 9.0, 5.1, 3.7 Hz, 1H), 1.86 (s, 2H), 1.67 - 1.49 (m, 2H), 1.47 - 1.30 (m, 2H)。

20

【0586】

工程B: (±) - (2 - ((4, 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) (5 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) メタノン。6 - メチル - 3 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピコリン酸を5 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸に置き換え、(±) - 2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンを工程Aの標題化合物に置き換え、実施例7と同様に調製した。MS (ESI): C₂₃H₂₆N₆O₂の計算値418.2; 実測値(m/z) 419.2 [M+H]⁺。¹H NMR (CDCl₃): 7.83 - 7.70 (m, 2.5H), 7.35 - 7.10 (m, 2.5H), 6.71 - 6.65 (m, 1H), 4.87 - 4.72 (m, 1H), 4.34 (dd, J = 10.5, 8.8 Hz, 0.5H), 4.14 - 3.89 (m, 2H), 3.79 - 3.70 (m, 0.5H), 2.48 - 2.18 (m, 7.5H), 2.07 - 1.83 (m, 2.5H), 1.79 - 1.18 (m, 6H)。

30

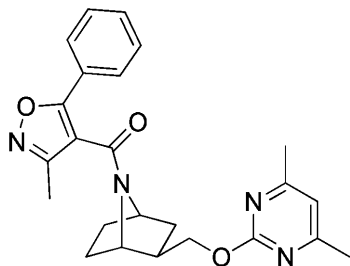
【0587】

実施例40: (±) - 2 - ((4, 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) (3 - メチル - 5 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル) メタノン。

40

【0588】

【化 1 3 3】



【 0 5 8 9 】

10

5 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸を 3 - メチル - 5 - フェニルイソキサゾール - 4 - カルボン酸に置き換え、実施例 3 9 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{24}H_{26}N_4O_3$ の計算値 418.2 ; 実測値 (m/z) 419.2 [M+H]⁺。¹H NMR (CDCl₃) : 7.67 (m, 2H), 7.50 - 7.31 (m, 3H), 6.69 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 10.8, 5.1 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 10.8, 9.2 Hz, 0.5H), 3.85 - 3.78 (m, 1H), 3.70 (d, J = 4.9 Hz, 0.5H), 3.64 - 3.42 (m, 1H), 2.55 (s, 1.4H), 2.49 (s, 1.6H), 2.43 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.29 - 2.07 (m, 1H), 1.90 - 1.55 (m, 2H), 1.53 - 1.06 (m, 3H), 0.76 - 0.53 (m, 1H)。

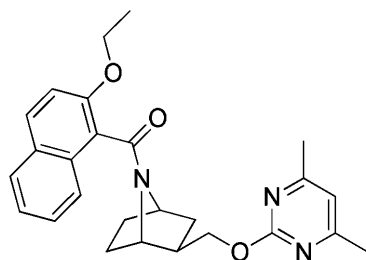
20

【 0 5 9 0 】

実施例 4 1 : (±) - (2 - ((4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) (2 - エトキシナフタレン - 1 - イル) メタノン。

【 0 5 9 1 】

【化 1 3 4】



30

【 0 5 9 2 】

5 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸を 2 - エトキシ - 1 - ナフトエ酸に置き換え、実施例 3 9 と同様に調製した。¹H NMR (CDCl₃) : 7.91 - 7.70 (m, 2.5H), 7.67 - 7.54 (m, 0.5H), 7.49 - 7.38 (m, 0.8H), 7.37 - 7.28 (m, 0.8H), 7.27 - 7.16 (m, 0.9H), 7.10 - 7.02 (m, 0.5H), 6.70 (s, 0.2H), 6.65 (s, 0.5H), 6.53 (s, 0.3H), 5.09 - 4.95 (m, 1H), 4.56 - 4.47 (m, 0.5H), 4.28 - 3.87 (m, 3.3H), 3.79 - 3.55 (m, 1.2H), 2.46 - 2.35 (m, 4.5H), 2.28 (s, 1.5H), 2.21 - 1.95 (m, 2H), 1.85 - 1.51 (m, 3.5H), 1.51 - 1.24 (m, 4.5H)。

40

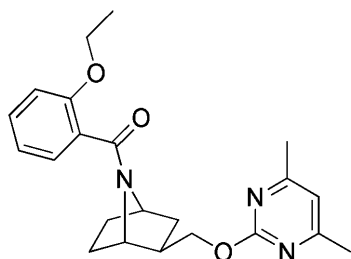
【 0 5 9 3 】

実施例 4 2 : (±) - (2 - ((4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) (2 - エトキシフェニル) メタノン)。

【 0 5 9 4 】

50

【化 1 3 5】



【0 5 9 5】

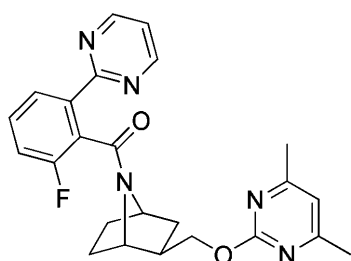
5 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸を 2 - エトキシ安息香酸に置き換え、実施例 3 9 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{22}H_{27}N_3O_3$ の計算値 381.2 ; 実測値 (m/z) 382.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR ($CDCl_3$) : 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 1H), 6.98 - 6.92 (m, 0.5H), 6.89 (d, $J = 8.2$ Hz, 0.5H), 6.78 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.5H), 6.72 - 6.63 (m, 1.5H), 4.89 - 4.78 (m, 1H), 4.36 (dd, $J = 10.6, 8.7$ Hz, 0.5H), 4.14 - 3.71 (m, 4.5H), 2.45 - 2.16 (m, 6.5H), 2.06 - 1.82 (m, 1.5H), 1.82 - 1.28 (m, 8H)。

【0 5 9 6】

実施例 4 3 : (±) - (2 - ((4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) (2 - フルオロ - 6 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) メタノン。

【0 5 9 7】

【化 1 3 6】



【0 5 9 8】

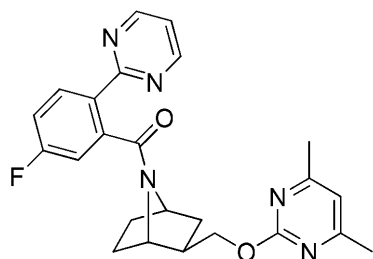
5 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸を 2 - フルオロ - 6 - (ピリミジン - 2 - イル) 安息香酸に置き換え、実施例 3 9 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{24}H_{24}FN_5O_2$ の計算値 433.2 ; 実測値 (m/z) 434.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR ($CDCl_3$) : 9.02 - 8.90 (m, 0.7H), 8.82 - 8.65 (m, 1.3H), 8.14 - 7.95 (m, 1H), 7.58 - 7.31 (m, 1H), 7.31 - 7.07 (m, 1.7H), 6.97 - 6.86 (m, 0.3H), 6.75 - 6.51 (m, 1H), 4.96 - 4.83 (m, 1H), 4.55 (dd, $J = 10.3, 9.0$ Hz, 0.25H), 4.36 (dd, $J = 10.6, 8.9$ Hz, 0.25H), 4.21 - 3.78 (m, 2.5H), 2.48 - 1.17 (m, 13H)。

【0 5 9 9】

実施例 4 4 : (±) - (2 - ((4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) (5 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) メタノン。

【0 6 0 0】

【化 1 3 7】



【0601】

5 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸を 5 - フル
 オロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) 安息香酸に置き換え、実施例 3 9 と同様に調製した。
 MS (ESI) : $C_{24}H_{24}FN_5O_2$ の計算値 433.2 ; 実測値 (m/z) 434.2
 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃) : 8.88 - 8.78 (m, 1H), 8.72
 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 8.7, 5.5 Hz, 0.5H)
 , 8.22 - 8.16 (m, 0.5H), 7.29 - 7.09 (m, 2H), 7.06 -
 6.97 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.88 - 4.81 (m, 1H), 4.
 40 (t, J = 9.7 Hz, 0.5H), 4.25 (t, J = 10.8 Hz, 0.5H)
 , 4.05 (dd, J = 10.2, 6.2 Hz, 0.5H), 3.99 - 3.91 (m,
 1H), 3.89 - 3.80 (m, 0.5H), 2.45 - 2.21 (m, 7H), 2.
 05 - 1.87 (m, 1H), 1.81 - 1.30 (m, 5H)。

10

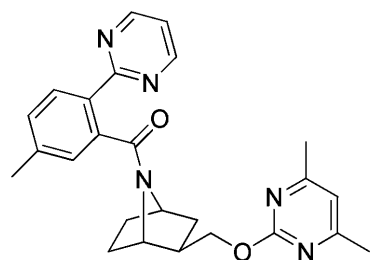
20

【0602】

実施例 4 5 : (±) - (2 - ((4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イル) オキシ)
 メチル) - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) (5 - メチル - 2 - (
 ピリミジン - 2 - イル) フェニル) メタノン。

【0603】

【化 1 3 8】



30

【0604】

5 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸を 5 - メチ
 ル - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) 安息香酸に置き換え、実施例 3 9 と同様に調製した。
 MS (ESI) : $C_{25}H_{27}N_5O_2$ の計算値 429.2 ; 実測値 (m/z) 430.2 [M
 +H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃) : 8.83 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.7
 1 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 13.6, 8.0 Hz, 1H)
 , 7.33 - 7.10 (m, 3H), 6.68 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.90
 - 4.79 (m, 1H), 4.41 (dd, J = 10.4, 8.8 Hz, 0.5H), 4.
 20 (t, J = 10.6 Hz, 0.5H), 4.07 - 3.94 (m, 1.5H), 3
 . 80 (t, J = 4.7 Hz, 0.5H), 2.49 - 2.19 (m, 7H), 2.04
 - 1.89 (m, 3H), 1.87 - 1.47 (m, 4.5H), 1.45 - 1.29 (m,
 1.5H)。

40

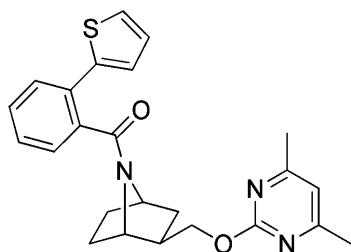
【0605】

実施例 4 6 : (±) - (2 - ((4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イル) オキシ)
 メチル) - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) (2 - (チオフェン -
 2 - イル) フェニル) メタノン。

【0606】

50

【化 1 3 9】



【0 6 0 7】

(±) - 2 - (((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタンを (±) - 2 - (((4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタンに置き換え、実施例 1 1 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{24}H_{25}N_3O_2S$ の計算値 419.2 ; 実測値 (m/z) 420.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.55 - 6.83 (m, 7H), 6.75 - 6.62 (m, 1H), 4.87 - 4.62 (m, 1H), 4.09 - 3.38 (m, 3H), 2.54 - 2.32 (m, 6H), 2.32 - 2.03 (m, 1H), 1.97 - 0.87 (m, 6H)。

10

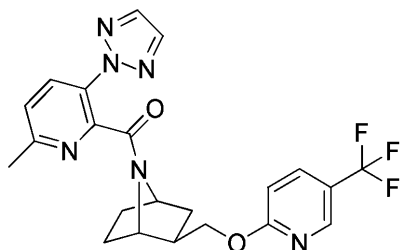
【0 6 0 8】

実施例 47 : (±) - (6 - メチル - 3 - (2H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) (2 - (((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

20

【0 6 0 9】

【化 1 4 0】



30

【0 6 1 0】

工程 A : (±) - 2 - (((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン。5 - プロモ - 2 - フルオロピリジンを 2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジンに置き換え、実施例 49 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{13}H_{15}F_3N_2O$ の計算値 272.1 ; 実測値 (m/z) 273.1, [M+H]⁺。

【0 6 1 1】

工程 B : (±) - (6 - メチル - 3 - (2H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) (2 - (((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。5 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル)安息香酸を 6 - メチル - 3 - (2H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピコリン酸に置き換え、(1S, 2R, 4R) - tert - ブチル - 2 - ((ピリジン - 2 - イルオキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボキシラートを工程 A の標題化合物に置き換え、実施例 1 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{22}H_{21}F_3N_6O_2$ の計算値 458.2 ; 実測値 (m/z) 459.2 [M+H]⁺。¹H NMR (CDCl₃) : 8.47 - 8.37 (m, 1H), 8.12 (dd, J = 13.2, 8.4 Hz, 1H), 7.85 - 7.69 (m, 3H), 7.32 (dd, J = 8.4, 0.6 Hz, 0.5H), 7.22 (dd, J = 8.4, 0.6 Hz, 0.5H), 6.88 - 6.82 (m, 0.5H), 6.69 - 6.59 (m, 0.5H), 4.93 - 4.81 (m, 1H), 4.39 - 4.18 (m, 2

40

50

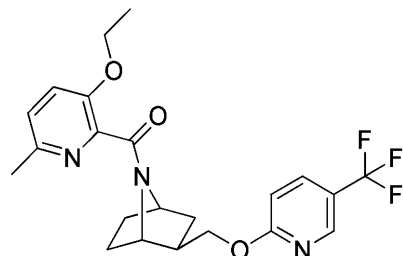
H), 3.94 - 3.87 (m, 1H), 2.65 - 2.60 (s, 1.2H), 2.39 - 2.22 (m, 2.8H), 2.11 - 1.33 (m, 6H)。

【0612】

実施例48: (±) - (3 - エトキシ - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) (2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【0613】

【化141】



10

【0614】

6 - メチル - 3 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ピコリン酸を3 - エトキシ - 6 - メチルピコリン酸に置き換え、実施例47と同様に調製した。MS (ESI): $C_{22}H_{24}F_3N_3O_3$ の計算値 435.2; 実測値 (m/z) 436.2 [M + H]⁺。

¹H NMR (CDCl₃): 8.43 - 8.35 (m, 1H), 7.79 - 7.68 (m, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 1H), 7.07 - 6.96 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 0.5H), 6.64 (d, J = 8.7 Hz, 0.5H), 4.92 - 4.86 (m, 1H), 4.29 - 4.20 (m, 1H), 4.19 - 4.10 (m, 1H), 4.10 - 3.83 (m, 2H), 3.74 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 2.52 - 2.47 (s, 1.5H), 2.41 - 2.32 (m, 0.5H), 2.28 - 2.18 (m, 2H), 2.07 - 1.84 (m, 2H), 1.78 - 1.63 (m, 1H), 1.62 - 1.41 (m, 3H), 1.37 (dt, J = 11.8, 7.0 Hz, 3H)。

20

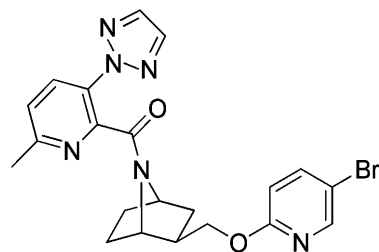
【0615】

実施例49: (±) - (2 - ((5 - ブロモピリジン - 2 - イル)オキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) (6 - メチル - 3 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)メタノン。

30

【0616】

【化142】



40

【0617】

工程A: (±) - 2 - ((5 - ブロモピリジン - 2 - イル)オキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン。0 にて、DMF (3.5 mL) 中、中間体B - 10 (175 mg, 0.8 mmol) にNaH (鉱油中、60重量%、37 mg, 0.9 mmol) を添加した。30分後、DMF (0.5 mL) 中、5 - ブロモ - 2 - フルオロピリジン (190 mg, 1.1 mmol) を滴下し、0 の氷浴を取り外した。2時間後ブラインを加え、反応物をEtOAcで抽出した(2回)。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させて(Na₂SO₄)、透明油を得て、これをTFA及びDCM (1:1, 10 mL) で処理した。2時間後、反応物を濃縮し、DCMに溶解させ、5% Na₂C

50

O₃水溶液中で中和した。合わせた有機物をDCMで抽出し(3回)、乾燥させ(Na₂SO₄)、標題化合物を得た。更なる精製は行わずにこれを以降の反応で使用した。MS(ESI): C₁₂H₁₅BrN₂Oの計算値282.0; 実測値(m/z) 283.1, 285.1 [M+H]⁺。NMR(500MHz, CDCl₃): 8.17(d, J=2.5Hz, 1H), 7.63(dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 6.65(d, J=8.8Hz, 1H), 4.08-3.99(m, 2H), 3.65(t, J=4.5Hz, 1H), 3.59(d, J=4.1Hz, 1H), 2.12-2.06(m, 1H), 1.87(s, 1H), 1.68-1.52(m, 2H), 1.45-1.13(m, 3H), 0.95-0.76(m, 1H)。

【0618】

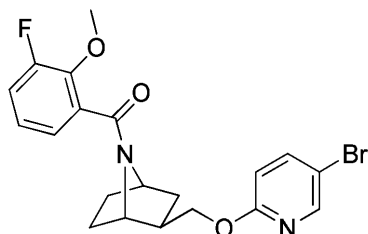
工程B: 5-フルオロ-2-(ピリジン-2-イル)安息香酸を6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピコリン酸で置き換え、(1S,2R,4R)-tert-ブチル-2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシラートを工程Aの標題化合物で置き換え、実施例1と同様に調製した。MS(ESI): C₂₁H₂₁BrN₆O₂の計算値468.1; 実測値(m/z) 469.1, 471.1 [M+H]⁺。¹H NMR(CDCl₃): 8.20(d, J=2.6Hz, 0.4H), 8.16(d, J=2.6Hz, 0.6H), 8.13(d, J=8.3Hz, 0.4H), 8.10(d, J=8.4Hz, 0.6H), 7.82-7.77(m, 2H), 7.64(dd, J=8.8, 2.6Hz, 0.4H), 7.60(dd, J=8.8, 2.6Hz, 0.6H), 7.33-7.29(m, 0.4H), 7.22(d, J=8.4Hz, 0.6H), 6.69(d, J=8.8Hz, 0.4H), 6.50(d, J=8.8Hz, 0.6H), 4.84(dd, J=11.1, 5.2Hz, 1H), 4.30-4.04(m, 2H), 3.93-3.85(m, 1H), 2.62(s, 1.3H), 2.38-2.17(m, 2.7H), 2.11-1.95(m, 1H), 1.94-1.77(m, 1H), 1.77-1.40(m, 4H)。

【0619】

実施例50: (±)-(2-(((5-プロモピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(3-フルオロ-2-メトキシフェニル)メタノン。

【0620】

【化143】



【0621】

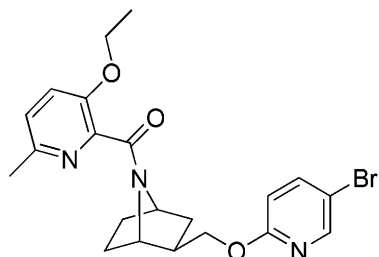
6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピコリン酸を3-フルオロ-2-メトキシ安息香酸に置き換え、実施例49と同様に調製した。MS(ESI): C₂₀H₂₀BrFN₂O₃の計算値434.1; 実測値(m/z) 435.1, 437.1 [M+H]⁺。¹H NMR(CDCl₃): 8.19-8.12(m, 1H), 7.61(dd, J=26.6, 8.8, 2.5Hz, 1H), 7.16-6.98(m, 2H), 6.96(dt, J=7.6, 1.3Hz, 0.5H), 6.85-6.81(m, 0.5H), 6.69(dd, J=8.8, 0.8Hz, 0.5H), 6.46(d, J=8.7Hz, 0.5H), 4.88-4.77(m, 1H), 4.17-4.06(m, 1H), 4.03-3.86(m, 4H), 3.81-3.75(m, 1H), 2.37-2.22(m, 1H), 2.04-1.40(m, 6H)。

【 0 6 2 2 】

実施例 5 1 : (±) - (2 - (((5 - プロモピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) (3 - エトキシ - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) メタノン。

【 0 6 2 3 】

【 化 1 4 4 】



10

【 0 6 2 4 】

6 - メチル - 3 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピコリン酸を 3 - エトキシ - 6 - メチルピコリン酸に置き換え、実施例 4 9 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{21}H_{24}BrN_3O_3$ の計算値 445.1 ; 実測値 (m/z) 446.1 , 448.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃) : 8.17 - 8.11 (m, 1H) , 7.61 (ddd, J = 19.5 , 8.8 , 2.6 Hz , 1H) , 7.16 - 7.06 (m, 1H) , 7.05 - 6.96 (m, 1H) , 6.69 (dd, J = 8.8 , 0.7 Hz , 0.5 H) , 6.47 (dd, J = 8.8 , 0.7 Hz , 0.5 H) , 4.90 - 4.84 (m, 1H) , 4.20 - 4.10 (m, 1H) , 4.09 - 3.82 (m, 3H) , 3.78 - 3.72 (m, 1H) , 2.50 (s, 1.4 H) , 2.38 - 2.25 (m, 2.6 H) , 2.04 - 1.84 (m, 2H) , 1.75 - 1.40 (m, 4H) , 1.60 - 1.40 (m, 3H) , 1.36 (dt, J = 7.8 , 7.0 Hz , 3H)。

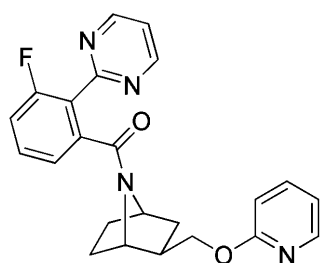
20

【 0 6 2 5 】

実施例 5 2 : (±) - (3 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) (2 - ((ピリジン - 2 - イルオキシ) メチル) - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【 0 6 2 6 】

【 化 1 4 5 】



30

【 0 6 2 7 】

5 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) 安息香酸を 3 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) 安息香酸に置き換え、中間体 B - 9 を中間体 B - 10 に置き換え、実施例 1 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{23}H_{21}FN_4O_2$ の計算値 404.2 ; 実測値 (m/z) 405.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃) : 8.81 (dd, J = 18.0 , 4.9 Hz , 2H) , 8.20 - 8.12 (m, 1H) , 7.56 (ddd, J = 8.3 , 7.1 , 2.0 Hz , 1H) , 7.45 (td, J = 8.0 , 5.1 Hz , 0.5 H) , 7.28 - 7.22 (m, 1.5 H) , 7.21 - 7.08 (m, 1.5 H) , 7.05 - 6.96 (m, 0.5 H) , 6.88 (dddd, J = 13.2 , 7.1 , 5.1 , 1.0 Hz , 1H) , 6.71 (dt, J = 8.4 , 0.9 Hz , 0.5 H) , 6.61 (dt, J = 8.4 , 0.9 Hz , 0.5 H) , 4.70 - 4.61 (m, 1H) , 4.15 - 4.07 (m, 1H) , 4.06 - 3.89 (m, 2H) , 2.26 (

40

50

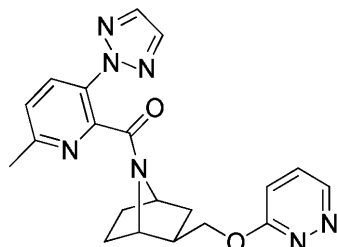
ddt, $J = 15.3, 8.3, 4.5 \text{ Hz}$, 1H), 1.93 - 1.27 (m, 6H)。

【0628】

実施例53：(±) - (6 - メチル - 3 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル) (2 - ((ピリダジン - 3 - イルオキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【0629】

【化146】



10

【0630】

工程A：(±) - tert - ブチル 2 - ((ピリダジン - 3 - イルオキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - カルボキシラート。0 にて、THF (4 mL) 中、中間体 B - 10 (266 mg, 1.2 mmol) に、NaH (鉱油中 60 重量%、70 mg, 1.8 mmol) を加えた。15 分後、3 - クロロピリダジン (160 mg, 1.4 mmol) を加えた。反応物を室温に加温した。18 時間後、H₂O を加え、混合物を EtOAc で抽出した。有機層を乾燥させた。シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 30% EtOAc - ヘプタン) により精製し、標題化合物を得た (300 mg, 90%)。MS (ESI) : C₁₆H₂₃N₃O₃ の計算値 305.2 ; 実測値 (m/z) 306.0 [M + H]⁺。

20

【0631】

工程B：(±) - 2 - ((ピリダジン - 3 - イルオキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン・塩酸塩。1, 4 - ジオキサン (3 mL) 中、工程Aの標題化合物 (300 mg, 1 mmol) に、6N HCl / iPrOH (1 mL) 水溶液を加えた。反応物を 70 で 3 時間加熱し、室温に冷却し、濃縮して、標題化合物を得た。更なる精製は行わずにこれを使用した。MS (ESI) : C₁₁H₁₅N₃O の計算値 205.1 ; 実測値 (m/z) 206.0 [M + H]⁺。

30

【0632】

工程C：(±) - (6 - メチル - 3 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル) (2 - ((ピリダジン - 3 - イルオキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。DMF (3 mL) 中、6 - メチル - 3 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ピコリン酸 (270 mg, 1.3 mmol) に、DIPEA (630 μL, 3.6 mmol), HBTU (590 mg, 1.5 mmol)、及び工程B由来の標題化合物 (250 mg, 1 mmol) を加えた。一晚攪拌した後、飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え、混合物を EtOAc で抽出した (3 回)。合わせた有機物を乾燥させた (MgSO₄)。逆相クロマトグラフィーによる精製により得られた物質を Et₂O / ペンタンにより粉碎し、ベージュ色の固体として標題化合物を得た (115 mg, 28%)。MS (ESI) : C₂₀H₂₁N₇O₂ の計算値 391.2 ; 実測値 (m/z) 392.2 [M + H]⁺。¹H NMR (DMSO - d₆) : 8.91 (d, $J = 8.5, 4.4 \text{ Hz}$, 1H), 8.23 - 8.04 (m, 3H), 7.69 - 7.52 (m, 1.5H), 7.41 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 0.5H), 7.28 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 0.5H), 7.10 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 0.5H), 4.60 (t, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 4.40 - 4.19 (m, 2H), 3.87 (t, $J = 4.3 \text{ Hz}$, 0.5H), 3.79 (d, $J = 4.3 \text{ Hz}$, 0.5H), 2.58 (s, 1.5H), 2.46 - 2.24 (m, 1H), 2.06 (s, 1.5H), 1.81 - 1

40

50

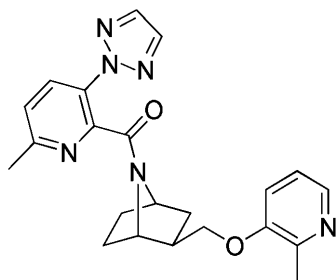
. 34 (m, 6H)。

【0633】

実施例54：(±)-(6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)(2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

【0634】

【化147】



10

【0635】

工程A：(±)-tert-ブチル-2-((メチルスルホニル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシラート。0にて、DCM(12mL)中、中間体B-10(545mg, 2.4mmol)にTEA(333μL, 2.4mmol)を加え、続いてMSCl(190μL, 2.4mmol)を加えた。2時間後、ブラインを加え、混合物をDCMで抽出した(2回)。合わせた有機層を乾燥させて(Na₂SO₄)、標題化合物を得た(650mg, 89%)。更なる精製は行わずにこれを使用した。MS(ESI)：C₁₂H₂₃NO₅Sの計算値305.1；実測値(m/z)249.9 [M-55]⁺。

20

【0636】

工程B：(±)-tert-ブチル2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシラート。DMF中、2-メチルピリジン-3-オールにKOHを加えた。この溶液を室温で30分間撹拌した後、工程A由来の標題化合物を加え、反応物を80度に加熱した。5時間後、H₂Oを加え、混合物をEtOAcにより抽出した。合わせた有機層を乾燥させた(MgSO₄)。シリカゲルクロマトグラフィー(0~7% MeOH-DCM)により精製し、標題化合物を得た(201mg, 90%)。MS(ESI)：C₁₈H₂₆N₂O₃の計算値318.2；実測値(m/z)319.0 [M+1]⁺。

30

【0637】

工程C：(±)-2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン。(±)-tert-ブチル2-((ピリダジン-3-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシラートを(±)-tert-ブチル2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシラートに置き換え、実施例53の工程Bと同様に調製した。MS(ESI)：C₁₃H₁₈N₂Oの計算値218.1；実測値(m/z)219.1 [M+1]⁺。

40

【0638】

工程D：(±)-(6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)(2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

【0639】

(±)-2-((ピリダジン-3-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン・塩酸塩を(±)-2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンに置き換え、実施例53の工程Cと同様に調製した。MS(ESI)：C₂₂H₂₄N₆O₂の計算値404.2；実測値(m/z)

50

) 405.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (DMSO-D₆): 8.22-7.92 (m, 4H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 0.3H), 7.45-7.33 (m, 1H), 7.32-7.10 (m, 1.7H), 4.60-4.57 (m, 1H), 3.92-3.67 (m, 3H), 2.57 (s, 0.9H), 2.42-2.18 (m, 1.9H), 2.08 (s, 2.1H), 1.95 (s, 2.1H), 1.80-1.31 (m, 6H)。

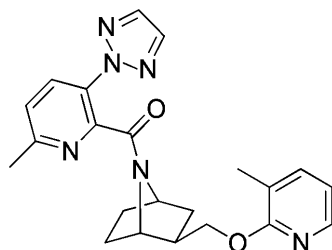
【0640】

実施例55: (±)-(6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)(2-((3-メチルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

10

【0641】

【化148】



【0642】

20

工程A: (±)-tert-ブチル2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシレート。実施例7、工程A、方法Aと同様に調製した。PBu₃をPPh₃に置き換え、DEADをDIAに置き換え、5-フルオロピリジン-2(1H)-オンを3-メチルピリジン-2-オールに置き換え、室温で反応を実施した。MS(ESI): C₁₈H₂₆N₂O₃の計算値318.2; 実測値(m/z)319.0 [M+H]⁺。

【0643】

工程B: (±)-2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン。(±)-tert-ブチル2-((ピリダジン-3-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシレートを(±)-tert-ブチル2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシレートに置き換え、実施例53、工程Bと同様に調製した。MS(ESI): C₁₃H₁₈N₂Oの計算値218.1; 実測値(m/z)219.0 [M+H]⁺。

30

【0644】

工程C: (±)-(6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)(2-((3-メチルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

【0645】

(±)-2-((ピリダジン-3-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン・塩酸塩を(±)-2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンに置き換え、実施例53と同様に調製した。MS(ESI): C₂₂H₂₄N₆O₂の計算値404.2; 実測値(m/z)405.2 [M+H]⁺。

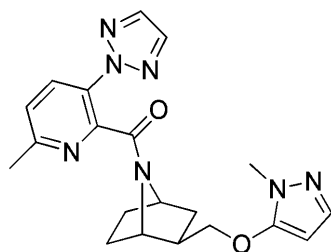
40

【0646】

実施例56: (±)-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン。

【0647】

【化 1 4 9】



【 0 6 4 8】

工程 A : (±) - tert - ブチル 2 - (((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボキシラート。THF を PhCH₃ に置き換え、5 - フルオロピリジン - 2 (1 H) - オンを 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - オールに置き換え、実施例 7、工程 A、方法 A と同様に調製した。MS (ESI) : C₁₆H₂₅N₃O₃ の計算値 307.2 ; 実測値 (m/z) 308.0 [M+H]⁺。

10

【 0 6 4 9】

工程 B : (±) - 2 - (((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン。 (±) - tert - ブチル 2 - ((ピリダジン - 3 - イルオキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボキシラートを工程 A の標題化合物に置き換え、実施例 53、工程 B と同様に調製した。MS (ESI) : C₁₁H₁₇N₃O の計算値 207.1 ; 実測値 (m/z) 208.0 [M+H]⁺。

20

【 0 6 5 0】

工程 C : (±) - (2 - (((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) (6 - メチル - 3 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタノン。 (±) - 2 - ((ピリダジン - 3 - イルオキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン・塩酸塩を工程 B の標題化合物に置き換え、実施例 53、工程 C と同様に調製した。MS (ESI) : C₂₀H₂₃N₇O₂ の計算値 393.2 ; 実測値 (m/z) 394.2 [M+H]⁺。¹H NMR (DMSO - D₆) : 8.18 - 8.05 (m, 3H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 0.4H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 0.6H), 7.23 (d, J = 1.7 Hz, 0.4H), 7.19 (d, J = 1.7 Hz, 0.6H), 5.70 (d, J = 1.8 Hz, 0.4H), 5.59 (d, J = 1.8 Hz, 0.6H), 4.59 - 4.56 (m, 1H), 3.96 - 3.76 (m, 3H), 3.57 (s, 1.2H), 3.34 (s, 1.8H), 2.58 (s, 1.2H), 2.39 - 2.17 (m, 2.8H), 1.87 - 1.27 (m, 6H)。

30

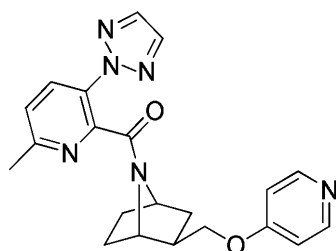
【 0 6 5 1】

実施例 57 : (±) - (6 - メチル - 3 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) (2 - ((ピリジン - 4 - イルオキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

40

【 0 6 5 2】

【化 1 5 0】



【 0 6 5 3】

50

2 - メチルピリジン - 3 - オールをピリジン - 4 - オールに置き換え、実施例 5 4 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{21}H_{22}N_6O_2$ の計算値 390.2 ; 実測値 (m/z) 391.2 [$M+H$]⁺。¹H NMR (DMSO- D_6) : 8.41 (d, $J = 5.5$ Hz, 0.8 H), 8.36 (d, $J = 5.5$ Hz, 1.2 H), 8.20 - 8.02 (m, 3 H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.4 H), 7.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.6 H), 7.00 (d, $J = 6.2$ Hz, 0.8 H), 6.88 (d, $J = 6.2$ Hz, 1.2 H), 4.64 - 4.51 (m, 1 H), 4.02 - 3.78 (m, 2.4 H), 3.75 (d, $J = 4.4$ Hz, 0.6 H), 2.57 (s, 1.2 H), 2.39 - 2.20 (m, 1 H), 2.04 (s, 1.8 H), 1.87 - 1.30 (m, 6 H)。

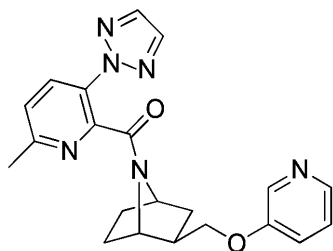
10

【0654】

実施例 5 8 : (±) - (6 - メチル - 3 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル) (2 - ((ピリジン - 3 - イルオキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【0655】

【化151】



20

【0656】

2 - メチルピリジン - 3 - オールをピリジン - 3 - オールに置き換え、実施例 5 4 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{21}H_{22}N_6O_2$ の計算値 390.2 ; 実測値 (m/z) 391.2 [$M+H$]⁺。¹H NMR (DMSO- D_6) : 8.33 (d, $J = 2.7$ Hz, 0.4 H), 8.21 - 8.05 (m, 4.6 H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.4 H), 7.46 - 7.25 (m, 2.6 H), 4.58 (t, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 3.95 - 3.80 (m, 2.4 H), 3.77 (d, $J = 4.4$ Hz, 0.6 H), 2.57 (s, 1.2 H), 2.38 - 2.18 (m, 1 H), 2.02 (s, 1.8 H), 1.85 - 1.31 (m, 6 H)。

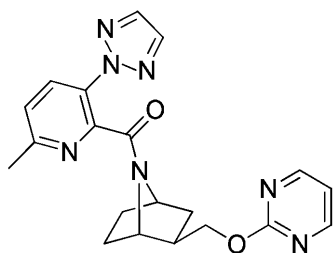
30

【0657】

実施例 5 9 : (±) - (6 - メチル - 3 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル) (2 - ((ピリミジン - 2 - イルオキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【0658】

【化152】



40

【0659】

2 - クロロピリダジン を 2 - クロロピリミジン に置き換え、実施例 5 3 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{20}H_{21}N_7O_2$ の計算値 391.2 ; 実測値 (m/z) 392.2 [$M+H$]⁺。¹H NMR (DMSO- D_6) : 8.65 (d, $J = 4.8$ Hz, 0.8 H), 8.59 (d, $J = 4.8$ Hz, 1.2 H), 8.22 - 8.02 (m, 3 H),

50

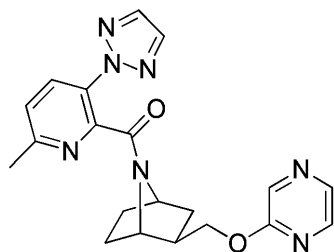
7.56 (d, J = 8.4 Hz, 0.4 H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 0.6 H), 7.19 - 7.13 (m, 1 H), 4.59 (t, J = 4.5 Hz, 0.6 H), 4.55 (d, J = 4.4 Hz, 0.4 H), 4.24 - 4.04 (m, 2 H), 3.85 (t, J = 4.3 Hz, 0.4 H), 3.78 (d, J = 4.0 Hz, 0.6 H), 2.58 (s, 1.2 H), 2.39 - 2.21 (m, 1 H), 2.11 (s, 1.8 H), 1.86 - 1.29 (m, 6 H)。

【0660】

実施例60：(±) - (6 - メチル - 3 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル) (2 - ((ピラジン - 2 - イルオキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【0661】

【化153】



【0662】

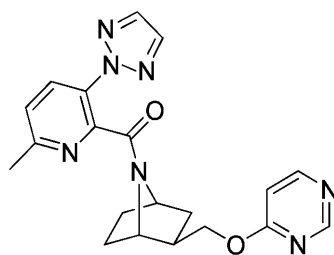
2 - クロロピリダジンを2 - ピラジンに置き換え、実施例53と同様に調製した。MS (ESI) : C₂₀H₂₁N₇O₂の計算値391.2 ; 実測値(m/z) 392.2 [M + H]⁺。

【0663】

実施例61：(±) - (6 - メチル - 3 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル) (2 - ((ピリミジン - 4 - イルオキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【0664】

【化154】



【0665】

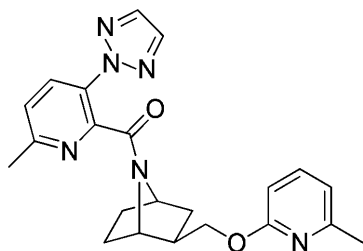
3 - メチルピリジン - 2 - オールをピリミジン - 4 - オールに置き換え、実施例55と同様に調製した。MS (ESI) : C₂₀H₂₁N₇O₂の計算値391.2 ; 実測値(m/z) 392.2 [M + H]⁺。生成物を配座異性体として示す(割合約50 : 50)¹H NMR (300 MHz, DMSO) 8.84 (s, 0.5 H), 8.77 (s, 0.5 H), 8.53 (d, J = 5.8 Hz, 0.5 H), 8.49 (d, J = 5.8 Hz, 0.5 H), 8.22 - 8.01 (m, 3 H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 0.5 H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 0.5 H), 7.00 (d, J = 5.7 Hz, 0.5 H), 6.85 (d, J = 5.8 Hz, 0.5 H), 4.58 (t, J = 3.7 Hz, 0.5 H), 4.53 (d, J = 4.2 Hz, 0.5 H), 4.25 - 4.04 (m, 2 H), 3.85 (t, J = 3.7 Hz, 0.5 H), 3.75 (d, J = 3.9 Hz, 0.5 H), 2.57 (s, 1.5 H), 2.40 - 2.16 (m, 1 H), 2.12 (s, 1.5 H), 1.85 - 1.31 (m, 6 H)。

【0666】

実施例 62 : (±) - (6 - メチル - 3 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル) (2 - ((6 - メチルピリジン - 2 - イル)オキシ)メチル) - 7 - アザビスクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【0667】

【化155】



10

【0668】

3 - メチルピリジン - 2 - オールを 6 - メチルピリジン - 2 - オールに置き換え、実施例 55 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{22}H_{24}N_6O_2$ の計算値 404.2 ; 実測値 (m/z) 405.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (DMSO - D_6) : 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 0.5 H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 0.5 H), 8.10 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.63 - 7.49 (m, 1.5 H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 0.5 H), 6.85 (d, J = 7.2 Hz, 0.5 H), 6.81 (d, J = 7.2 Hz, 0.5 H), 6.64 (d, J = 8.2 Hz, 0.5 H), 6.46 (d, J = 8.2 Hz, 0.5 H), 4.58 (t, J = 4.4 Hz, 0.5 H), 4.54 (d, J = 4.5 Hz, 0.5 H), 4.16 - 3.95 (m, 2 H), 3.83 (t, J = 4.4 Hz, 0.5 H), 3.74 (d, J = 4.4 Hz, 0.5 H), 2.58 (s, 1.5 H), 2.43 (s, 1.5 H), 2.37 (s, 1.5 H), 2.33 - 2.14 (m, 1 H), 2.11 (s, 1.5 H), 1.85 - 1.31 (m, 6 H)。

20

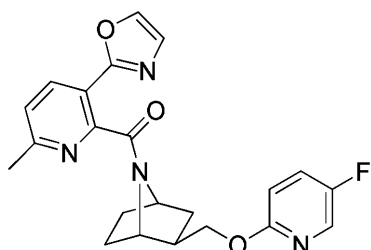
【0669】

実施例 63 : (±) - (2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル)オキシ)メチル) - 7 - アザビスクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) (6 - メチル - 3 - (オキサゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)メタノン。

30

【0670】

【化156】



【0671】

中間体 A - 21 を中間体 A - 43 に置き換え、実施例 7 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{22}H_{21}FN_4O_3$ の計算値 408.2 ; 実測値 (m/z) 409.2 [M+H]⁺。

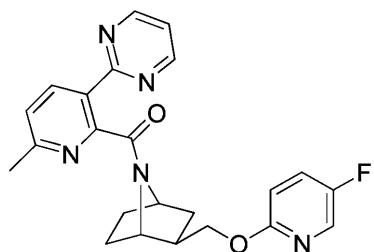
40

【0672】

実施例 64 : (±) - (2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル)オキシ)メチル) - 7 - アザビスクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) (6 - メチル - 3 - (ピリミジン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)メタノン。

【0673】

【化 1 5 7】



【 0 6 7 4】

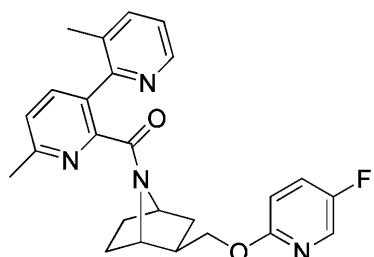
中間体 A - 2 1 を 6 - メチル - 3 - (ピリミジン - 2 - イル) ピコリン酸に置き換え、
 実施例 7 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{23}H_{22}FN_5O_2$ の計算値 419.2 ; 実
 測値 (m/z) 420.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO - D₆) : 8.91 (d
 , J = 4.9 Hz , 0.8 H) , 8.84 (d , J = 4.9 Hz , 1.2 H) , 8.33
 - 8.29 (m , 1 H) , 8.22 (d , J = 3.1 Hz , 0.4 H) , 8.13 (d ,
 J = 3.1 Hz , 0.6 H) , 7.76 - 7.59 (m , 1 H) , 7.53 - 7.41 (m , 1.4 H) , 7.35 (d , J = 8.1 Hz , 0.6 H) , 6.94 (dd , J = 9
 . 1 , 3.6 Hz , 0.4 H) , 6.75 (dd , J = 9.1 , 3.6 Hz , 0.6 H)
 , 4.59 (t , J = 4.1 Hz , 0.6 H) , 4.56 (d , J = 3.8 Hz , 0.4
 H) , 4.16 (dd , J = 14.6 , 6.2 Hz , 1 H) , 4.08 - 3.97 (m ,
 1 H) , 3.87 (br s , 0.4 H) , 3.76 (d , J = 3.9 Hz , 0.6 H)
 , 2.56 (s , 1.2 H) , 2.39 - 2.15 (m , 1 H) , 2.10 (s , 1.8
 H) , 1.91 - 1.32 (m , 6 H)。

【 0 6 7 5】

実施例 6 5 : (±) - (3 , 6 ' - ジメチル - [2 , 3 ' - ビピリジン] - 2 ' - イル
) (2 - (((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ
 [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【 0 6 7 6】

【化 1 5 8】



【 0 6 7 7】

中間体 A - 2 1 を 3 , 6 ' - ジメチル - [2 , 3 ' - ビピリジン] - 2 ' - カルボン酸
 に置き換え、実施例 7 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{25}H_{25}FN_4O_2$ の計算値 4
 32.2 ; 実測値 (m/z) 433.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO - D₆) :
 8.33 (t , J = 5.1 Hz , 1 H) , 8.16 (s , 1 H) , 7.79 - 7.60 (m , 3 H) , 7.40 (d , J = 7.9 Hz , 0.5 H) , 7.32 - 7.23 (m , 1
 H) , 7.20 (dd , J = 7.6 , 4.8 Hz , 0.5 H) , 6.85 (dd , J = 9
 . 1 , 3.6 Hz , 0.5 H) , 6.80 (dd , J = 9.1 , 3.6 Hz , 0.5 H)
 , 4.39 (br s , 0.5 H) , 4.35 (d , J = 4.1 Hz , 0.5 H) , 4.1
 9 (t , J = 10.3 Hz , 0.5 H) , 4.04 (dd , J = 10.4 , 5.2 Hz ,
 0.5 H) , 3.90 (d , J = 4.8 Hz , 0.5 H) , 3.85 (t , J = 4.0 Hz
 z , 0.5 H) , 3.75 - 3.53 (m , 1 H) , 2.56 (s , 1.5 H) , 2.2
 2 2.17 (m , 3.5 H) , 2.11 (s , 1.5 H) , 1.90 - 1.81 (m ,
 0.5 H) , 1.79 - 1.17 (m , 6 H)。

【 0 6 7 8】

10

20

30

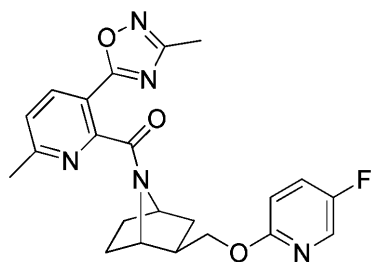
40

50

実施例 66 : (±) - (2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビスクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - イル) (6 - メチル - 3 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタノン。

【0679】

【化159】



10

【0680】

中間体 A - 21 を 6 - メチル - 3 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピコリン酸に置き換え、実施例 7 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{22}H_{22}FN_5O_3$ の計算値 423.2 ; 実測値 (m/z) 424.2 [$M+H$]⁺。¹H NMR (DMSO- D_6) : 8.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.4 H), 8.28 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.6 H), 8.14 (d, $J = 3.1$ Hz, 0.4 H), 8.10 (d, $J = 3.1$ Hz, 0.6 H), 7.76 - 7.60 (m, 1 H), 7.58 (d, $J = 8.2$ Hz, 0.4 H), 7.47 (d, $J = 8.2$ Hz, 0.6 H), 6.95 (dd, $J = 3.6, 9.2$ Hz, 0.4 H), 6.72 (dd, $J = 3.6, 9.2$ Hz, 0.6 H), 4.67 (t, $J = 4.5$ Hz, 0.6 H), 4.62 (d, $J = 4.6$ Hz, 0.4 H), 4.16 - 3.92 (m, 2 H), 3.81 (t, $J = 4.3$ Hz, 0.4 H), 3.73 (d, $J = 4.6$ Hz, 0.6 H), 2.60 (s, 1.2 H), 2.41 (s, 1.2 H), 2.38 (s, 1.8 H), 2.37 - 2.19 (m, 1 H), 2.18 (s, 1.8 H), 1.90 - 1.30 (m, 6 H)。

20

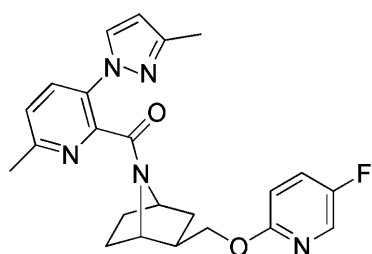
【0681】

実施例 67 : (±) - (2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビスクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - イル) (6 - メチル - 3 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタノン。

30

【0682】

【化160】



【0683】

中間体 A - 21 を 6 - メチル - 3 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピコリン酸に置き換え、実施例 7 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{23}H_{24}FN_5O_2$ の計算値 421.2 ; 実測値 (m/z) 422.2 [$M+H$]⁺。融点 = 123.2 。

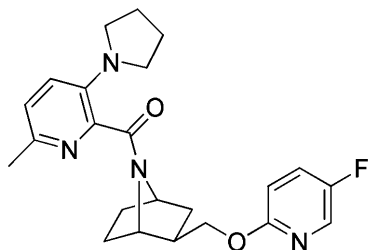
40

【0684】

実施例 68 : (±) - (2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビスクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - イル) (6 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタノン。

【0685】

【化 1 6 1】



【 0 6 8 6】

工程 A : 6 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) ピコリノニトリル。2 - ブロモ - 6 - メチル - 3 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン (7 2 0 m g , 3 . 7 m m o l)、ピロリジン (4 5 0 μ L , 5 . 5 m m o l)、P d (O A c) ₂ (2 5 m g , 1 1 m o l %)、X P h o s (1 2 2 m g , 2 5 m o l %) 及び C s ₂ C O ₃ (2 . 4 g , 7 . 3 m m o l) を入れた封管に P h C H ₃ を加えた。容器を密閉し、1 0 0 で一晩加熱した。室温への冷却後、反応物を E t O A c 及び H ₂ O で希釈した。有機層を乾燥させ (M g S O ₄)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 5 0 % E t O A c - D C M) により精製し、標題化合物を得た (1 8 6 m g , 2 7 %)。

10

【 0 6 8 7】

工程 B : 6 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) ピコリン酸。E t O H (2 . 6 m L) 中、工程 A の標題化合物 (1 6 2 m g , 0 . 9 m m o l) に、4 M K O H (6 5 0 μ L , 2 . 6 m m o l) を加えた。次に、反応物を 9 0 で 1 8 時間加熱した。追加の 4 M K O H (1 . 5 m L , 6 m m o l) を加え、一晩持続的に加熱した。次に反応物を室温に冷却し、1 N H C l 水溶液で酸性化し、濃縮した。更なる精製は行わずにこれを使用した。

20

【 0 6 8 8】

工程 C : (±) - (2 - (((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) (6 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタノン。中間体 A - 9 を工程 B 由来の標題化合物に置き換え、実施例 7 と同様に調製した。M S (E S I) : C ₂₃ H ₂₇ F N ₄ O ₂ の計算値 4 1 0 . 2 ; 実測値 (m / z) 4 1 1 . 2 [M + H] ⁺。¹ H N M R (D M S O - D ₆) : 8 . 1 4 (d , J = 3 . 0 H z , 0 . 5 H) , 8 . 1 0 (d , J = 3 . 0 H z , 0 . 5 H) , 7 . 6 8 - 7 . 3 8 (m , 2 H) , 6 . 9 2 (d d , J = 9 . 1 , 3 . 6 H z , 0 . 5 H) , 6 . 7 1 (d d , J = 9 . 1 , 3 . 6 H z , 0 . 5 H) , 4 . 6 6 (b r s , 0 . 5 H) , 4 . 6 0 (b r s , 0 . 5 H) , 4 . 0 8 - 3 . 0 1 (m , 7 H) , 2 . 4 5 (s , 1 . 5 H) , 2 . 4 0 - 2 . 0 1 (m , 2 . 5 H) , 1 . 9 4 - 1 . 3 0 (m , 1 0 H)。

30

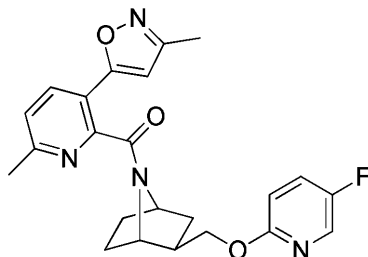
【 0 6 8 9】

実施例 6 9 : # (±) - (2 - (((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) (6 - メチル - 3 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタノン。

40

【 0 6 9 0】

【化 1 6 2】



【 0 6 9 1】

50

中間体 A - 21 を 6 - メチル - 3 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) ピコリン酸に置き換え、実施例 7 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{23}H_{23}FN_4O_3$ の計算値 422.2 ; 実測値 (m/z) 423.2 [M+H]⁺。¹H NMR (DMSO - D₆) : 8.11 (d t, J = 10.0, 5.4 Hz, 2H), 7.77 - 7.55 (m, 1H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 0.4H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 0.6H), 6.94 (dd, J = 9.1, 3.6 Hz, 0.4H), 6.70 (dd, J = 9.1, 3.6 Hz, 0.6H), 6.62 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.67 (t, J = 4.6 Hz, 0.6H), 4.61 (d, J = 4.7 Hz, 0.4H), 3.98 - 3.88 (m, 2H), 3.60 (t, J = 4.5 Hz, 0.4H), 3.54 (d, J = 3.8 Hz, 0.6H), 2.55 (s, 1.2H), 2.38 - 2.14 (m, 4H), 2.12 (s, 1.8H), 1.86 - 1.13 (m, 6H)。

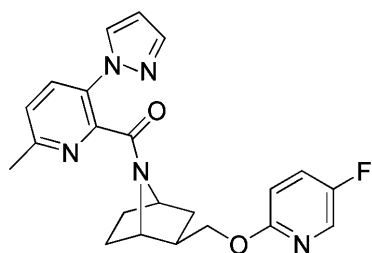
10

【0692】

実施例 70 : (±) - (2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - イル) (6 - メチル - 3 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタノン。

【0693】

【化163】



20

【0694】

6 - メチル - 3 - (オキサゾール - 2 - イル) ピコリン酸を 6 - メチル - 3 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) ピコリン酸に置き換え、実施例 63 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{22}H_{22}FN_5O_2$ の計算値 407.2 ; 実測値 (m/z) 408.2 [M+H]⁺。¹H NMR (DMSO - D₆) : 8.17 (d, J = 3.1 Hz, 0.5H), 8.13 (d, J = 3.1 Hz, 0.5H), 8.08 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.95 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.74 - 7.61 (m, 2H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 0.5H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 0.5H), 6.91 (dd, J = 9.1, 3.6 Hz, 0.5H), 6.72 (dd, J = 9.1, 3.6 Hz, 0.5H), 6.52 - 6.49 (m, 0.5H), 6.49 - 6.46 (m, 0.5H), 4.55 (t, J = 4.5 Hz, 0.5H), 4.50 (d, J = 4.7 Hz, 0.5H), 3.94 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.67 (t, J = 4.2 Hz, 0.5H), 3.59 (d, J = 4.5 Hz, 0.5H), 2.54 (s, 1.5H), 2.30 - 2.11 (m, 1H), 2.07 (s, 1.5H), 1.76 - 1.14 (m, 6H)。

30

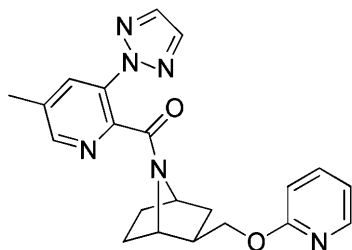
【0695】

実施例 71 : (±) - (5 - メチル - 3 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) (2 - ((ピリジン - 2 - イル オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

40

【0696】

【化 1 6 4】



【 0 6 9 7】

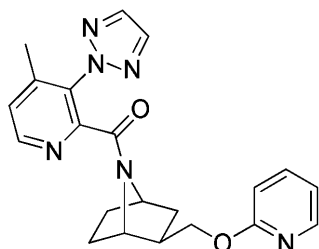
中間体 A - 9 を 5 - メチル - 3 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピコリン酸に置き換え、実施例 2 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{21}H_{22}N_6O_2$ の計算値 390.2 ; 実測値 (m/z) 391.0 [M+H]⁺。融点 = 159.7

【 0 6 9 8】

実施例 7 2 : (±) - (4 - メチル - 3 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) (2 - ((ピリジン - 2 - イルオキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【 0 6 9 9】

【化 1 6 5】



【 0 7 0 0】

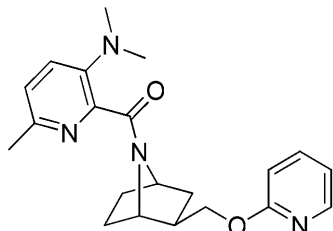
中間体 A - 9 を 4 - メチル - 3 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピコリン酸に置き換え、実施例 2 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{21}H_{22}N_6O_2$ の計算値 390.2 ; 実測値 (m/z) 391.0 [M+H]⁺。融点 = 114.5

【 0 7 0 1】

実施例 7 3 : (±) - (3 - (ジメチルアミノ) - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) (2 - ((ピリジン - 2 - イルオキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【 0 7 0 2】

【化 1 6 6】



【 0 7 0 3】

工程 A : 3 - (ジメチルアミノ) - 6 - メチルピコリンアミド。3 - ブロモ - 6 - メチルピコリノニトリル (1 g , 5 mmol) 及びジメチルアミン (2 mL) の混合物を、マイクロ波反応器で 140 で 2 時間加熱した。次に混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 5 % MeOH - DCM) により精製して、標題化合物 (249 mg , 27 %) を得た。MS (ESI) : $C_9H_{13}N_3O$ の計算値 179.1 ; 実測値 (m/z) 180.0 [M+H]⁺。

【 0 7 0 4】

10

20

30

40

50

工程 B : 3 - (ジメチルアミノ) - 6 - メチルピコリン酸。EtOH (1 mL) 中、工程 A の標題化合物 (91 mg, 0.5 mmol) に 4 M KOH (0.5 μL) を加えた。次に、反応物を 90 ° で 18 時間加熱した。次に反応物を室温に冷却し、1 N HCl 水溶液で pH 3 に酸性化し、濃縮した。更なる精製は行わずにこれを次の工程で使用した。

【0705】

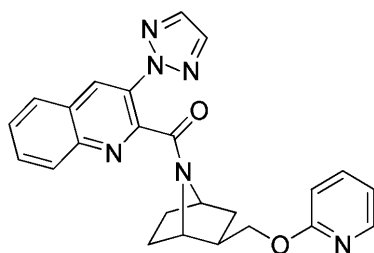
工程 C : 中間体 A - 9 を工程 B の標題化合物に置き換え、実施例 2 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{21}H_{26}N_4O_2$ の計算値 366.2 ; 実測値 (m/z) 367 [M + H]⁺。

【0706】

実施例 74 : (±) - (3 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)キノリン - 2 - イル) (2 - ((ピリジン - 2 - イルオキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【0707】

【化167】



【0708】

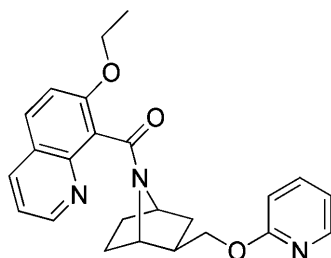
中間体 A - 9 を 3 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)キノリン - 2 - カルボン酸に置き換え、実施例 2 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{24}H_{22}N_6O_2$ の計算値 426.2 ; 実測値 (m/z) 427.2 [M + H]⁺。¹H NMR (DMSO - d₆) : 8.93 (s, 0.5 H), 8.87 (s, 0.5 H), 8.26 - 8.09 (m, 2 H), 7.96 - 7.86 (m, 0.5 H), 7.82 - 7.51 (m, 5 H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 0.5 H), 7.00 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 6.87 (d, J = 8.3 Hz, 0.5 H), 6.52 (d, J = 8.3 Hz, 0.5 H), 4.70 - 4.57 (m, 1 H), 4.33 (t, J = 10.5 Hz, 0.5 H), 4.24 - 4.05 (m, 1.5 H), 4.00 (br t, J = 3.8 Hz, 0.5 H), 3.93 (d, J = 3.6 Hz, 0.5 H), 2.44 - 2.20 (m, 1 H), 2.01 - 1.35 (m, 6 H)。

【0709】

実施例 75 : (±) - (7 - エトキシキノリン - 8 - イル) (2 - ((ピリジン - 2 - イルオキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【0710】

【化168】



【0711】

中間体 A - 9 を中間体 A - 29 に置き換え、実施例 2 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{24}H_{25}N_3O_3$ の計算値 403.2 ; 実測値 (m/z) 404.2 [M + H]⁺。¹H

NMR (DMSO- D_6) : 9.02 - 8.54 (m, 1.6H), 8.42 (d, J = 7.9 Hz, 0.8H), 8.31 - 7.83 (m, 2.2H), 7.83 - 6.75 (m, 3.8H), 6.64 - 6.46 (m, 0.2H), 6.24 (m, 0.4H), 4.86 - 4.62 (m, 1.2H), 4.46 - 4.01 (m, 3.6H), 3.61 - 3.23 (m, 1.2H), 2.44 - 2.06 (m, 1H), 2.06 - 1.15 (m, 9H)。

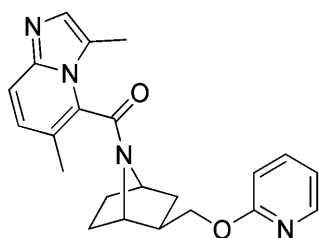
【0712】

実施例76 : (±) - (3, 6 - ジメチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン - 5 - イル) (2 - ((ピリジン - 2 - イルオキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

10

【0713】

【化169】



【0714】

20

工程A : 3, 6 - ジメチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン - 5 - カルボン酸。クロロアセトアルデヒドを2 - ブロモプロパノールで置き換え、実施例82と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{10}H_{10}N_2O_2$ の計算値 190.1 ; 実測値 (m/z) 191.0 [$M + H$]⁺。

【0715】

工程B : (±) - (3, 6 - ジメチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン - 5 - イル) (2 - ((ピリジン - 2 - イルオキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。中間体A - 9を工程Aの標題化合物に置き換え、実施例2と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{22}H_{24}N_4O_2$ の計算値 376.2 ; 実測値 (m/z) 377.2 [$M + H$]⁺。生成物を配座異性体として示す (割合約 85 : 15)。¹H NMR (300 MHz, DMSO) 8.18 (dd, J = 4.5, 1.4 Hz, 0.85H), 7.91 (d, J = 5.1 Hz, 0.15H), 7.74 (td, J = 7.1, 1.8 Hz, 0.85H), 7.53 (d, J = 9.1 Hz, 0.85H), 7.50 - 7.39 (m, 0.15H), 7.36 (s, 1H), 7.12 (dd, J = 6.3 Hz, 1H), 7.06 - 6.95 (m, 0.85H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 0.85H), 6.72 (d, J = 8.6 Hz, 0.15H), 6.62 (d, J = 7.4 Hz, 0.15H), 6.46 (d, J = 8.5 Hz, 0.15H), 4.77 (d, J = 4.4 Hz, 0.85H), 4.72 (d, J = 3.6 Hz, 0.15H), 4.25 - 4.10 (m, 1H), 4.10 - 3.98 (m, 1H), 3.78 (br s, 0.85H), 3.69 (br s, 0.15H), 2.48 - 2.38 (m, 1.85H), 2.36 (s, 2H), 2.30 (s, 2H), 2.25 - 2.21 (m, 0.85H), 2.20 - 2.16 (m, 0.3H), 1.98 - 1.32 (m, 6H)。

30

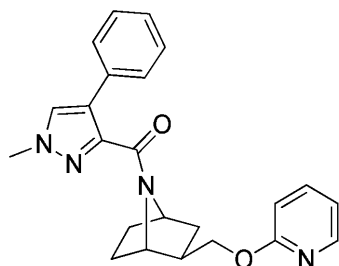
40

【0716】

実施例77 : (±) - (1 - メチル - 4 - フェニル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) (2 - ((ピリジン - 2 - イルオキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【0717】

【化 170】



【0718】

10

中間体 A - 9 を 1 - メチル - 4 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸に置き換え、実施例 2 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{23}H_{24}N_4O_2$ の計算値 388.2 ; 実測値 (m/z) 389.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (DMSO- D_6) : 8.18 (d, $J = 3.8$ Hz, 0.5 H), 8.08 (d, $J = 3.9$ Hz, 0.5 H), 8.03 (s, 0.5 H), 7.92 (s, 0.5 H), 7.76 - 7.62 (m, 1 H), 7.46 - 7.16 (m, 5 H), 7.04 - 6.90 (m, 1 H), 6.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.5 H), 6.71 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.5 H), 4.60 (t, $J = 4.6$ Hz, 0.5 H), 4.56 (d, $J = 4.7$ Hz, 0.5 H), 4.15 (br s, 1 H), 4.06 (br s, 1 H), 3.98 - 3.83 (m, 2.5 H), 3.55 (s, 1.5 H), 2.29 - 2.15 (m, 1 H), 1.79 - 1.22 (m, 6 H)。

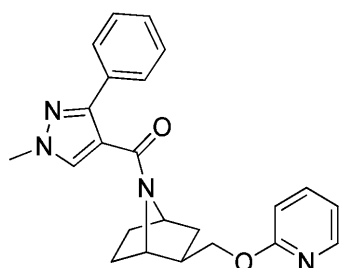
20

【0719】

実施例 78 : (±) - (1 - メチル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) (2 - ((ピリジン - 2 - イルオキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【0720】

【化 171】



30

【0721】

中間体 A - 9 を 1 - メチル - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸に置き換え、実施例 2 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{23}H_{24}N_4O_2$ の計算値 388.2 ; 実測値 (m/z) 389.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (DMSO- D_6) : 8.16 (br s, 1 H), 8.09 - 7.75 (m, 1 H), 7.70 (t, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.58 (d, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 7.47 - 7.20 (m, 3 H), 7.10 - 6.90 (m, 1 H), 6.92 - 6.52 (br s, 1 H), 4.48 (br s, 1 H), 4.21 - 3.44 (m, 6 H), 2.17 (br s, 1 H), 1.86 - 1.05 (m, 6 H)。

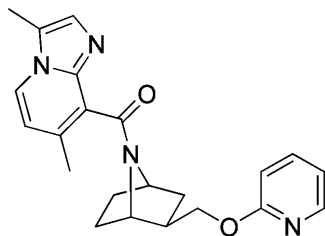
40

【0722】

実施例 79 : (±) - ((3,7 - ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン - 8 - イル) (2 - ((ピリジン - 2 - イルオキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【0723】

【化 1 7 2】



【0 7 2 4】

工程 A：6 - アミノ - 3 - メチルピコリン酸を 2 - アミノ - 4 - メチルニコチン酸に置き換え、実施例 7 6 と同様に調製した。

10

【0 7 2 5】

工程 B：(±) - ((3 , 7 - ジメチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 8 - イル) (2 - ((ピリジン - 2 - イルオキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。中間体 A - 9 を 3 , 7 - ジメチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 8 - カルボン酸に置き換え、実施例 2 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{22}H_{24}N_4O_2$ の計算値 376.2 ; 実測値 (m/z) 377.2 [M+H]⁺。¹H NMR (DMSO - D₆) : 8.24 - 8.03 (m, 2H), 7.80 - 7.68 (m, 0.5H), 7.61 (br s, 0.5H), 7.30 (s, 1H), 7.06 - 6.27 (m, 3H), 4.70 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 4.32 - 3.67 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.45 (s, 2H), 2.38 - 2.02 (m, 4H), 2.02 - 1.18 (m, 6H)。

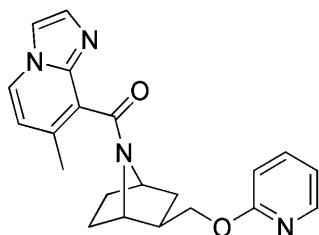
20

【0 7 2 6】

実施例 8 0：(±) - (7 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 8 - イル) (2 - ((ピリジン - 2 - イルオキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【0 7 2 7】

【化 1 7 3】



30

【0 7 2 8】

工程 A：7 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 8 - カルボン酸。6 - アミノ - 3 - メチルピコリン酸を 2 - アミノ - 4 - メチルニコチン酸に置き換え、実施例 8 2 と同様に調製した。

【0 7 2 9】

工程 B：(±) - (7 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 8 - イル) (2 - ((ピリジン - 2 - イルオキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。中間体 A - 9 を工程 A の標題化合物に置き換え、実施例 2 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{21}H_{22}N_4O_2$ の計算値 362.2 ; 実測値 (m/z) 363.2 [M+H]⁺。¹H NMR (DMSO - D₆) : 8.46 (d, J = 6.9 Hz, 0.5H), 8.38 (d, J = 6.3 Hz, 0.5H), 8.17 (d, J = 3.6 Hz, 0.5H), 8.12 (d, J = 3.8 Hz, 0.5H), 7.91 (s, 1H), 7.79 - 7.39 (m, 2H), 7.14 - 6.70 (m, 2H), 6.70 - 6.33 (m, 1H), 4.71 (br s, 1H), 4.45 - 3.66 (m, 2H), 3.63 - 3.22 (m, 2H), 2.44 - 2.02 (m, 3H), 2.02 - 1.08 (m

40

50

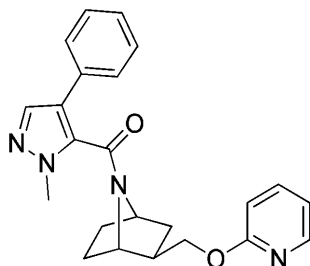
, 6 H)。

【0730】

実施例 81: (±) - (1 - メチル - 4 - フェニル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) (2 - ((ピリジン - 2 - イルオキシ)メチル) - 7 - アザビスクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【0731】

【化174】



10

【0732】

中間体 A - 9 を 1 - メチル - 4 - フェニル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸に置き換え、実施例 2 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{23}H_{24}N_4O_2$ の計算値 388.2; 実測値 (m/z) 389.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (DMSO- D_6): 8.19 (d, $J=3.8$ Hz, 0.6 H), 8.09 (d, $J=4.0$ Hz, 0.4 H), 7.79 - 7.57 (m, 2 H), 7.43 - 7.19 (m, 5 H), 7.05 - 6.91 (m, 1 H), 6.84 (d, $J=8.3$ Hz, 0.6 H), 6.62 (d, $J=8.3$ Hz, 0.4 H), 4.62 (t, $J=4.5$ Hz, 0.4 H), 4.57 (d, $J=4.5$ Hz, 0.6 H), 3.96 - 3.87 (m, 2 H), 3.85 (s, 1.8 H), 3.79 (s, 1.2 H), 3.58 (t, $J=4.3$ Hz, 0.6 H), 3.52 (d, $J=4.7$ Hz, 0.4 H), 2.28 - 2.02 (m, 1 H), 1.76 - 1.07 (m, 6 H)。

20

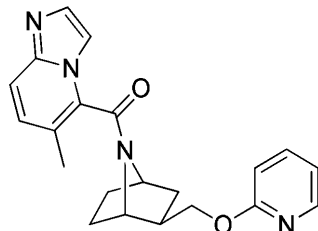
【0733】

実施例 82: (±) - ((6 - メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン - 5 - イル) (2 - ((ピリジン - 2 - イルオキシ)メチル) - 7 - アザビスクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

30

【0734】

【化175】



40

【0735】

工程 A: 6 - アミノ - 3 - メチルピコリン酸。DMF (6 mL) 中、メチル 6 - アミノ - 3 - プロモピコリン酸 (500 mg, 2.2 mmol)、テトラメチルスタンナン (900 μ L, 6.5 mmol) 及び LiCl (354 mg, 8.7 mmol) に $Pd(PPh_3)_4$ (76 mg, 10 mmol%) を加えた。反応混合物を 110 で 3 時間加熱した。追加のテトラメチルスタンナン、LiCl、及び $Pd(PPh_3)_4$ を加え、継続して 6 時間加熱した。シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 20% MeOH - DCM) により精製し、標題化合物を得た。

【0736】

工程 B: 6 - メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン - 5 - カルボン酸。H₂O (7 m

50

L) 中、工程 A の標題化合物 (340 mg, 2.2 mmol) に 1 M NaOH (2.2 mL, 2.2 mmol) 水溶液及びクロロアセトアルデヒド (210 μ L, 3.4 mmol) を加え、マイクロ波反応器中で反応混合物を 150 で 2 時間加熱した。追加の 1 M NaOH 水溶液 (2.2 mL, 2.2 mmol) 及びクロロアセトアルデヒド (210 μ L, 3.4 mmol) を加え、継続して 150 で 2 時間加熱した。反応物を分取 HPLC により精製し、標題化合物を得た (282 mg, 72%)。MS (ESI): $C_9H_8N_2O_2$ の計算値 176.1; 実測値 (m/z) 177.0 $[M+H]^+$ 。

【0737】

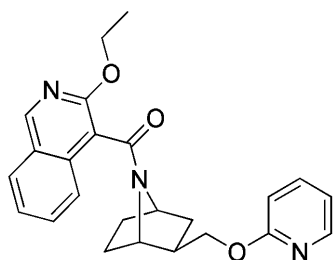
工程 C: (±) - ((6 - メチルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 5 - イル) (2 - ((ピリジン - 2 - イルオキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。中間体 A - 9 を 6 - メチルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 5 - カルボン酸に置き換え、実施例 2 と同様に調製した。生成物を配座異性体として示す (割合約 80:20) 1H NMR (300 MHz, DMSO) 8.44 - 8.13 (m, 1.6 H), 8.13 - 7.86 (m, 3 H), 7.86 - 7.41 (m, 1.2 H), 6.97 (br d, $J = 33.5$ Hz, 1.6 H), 6.68 (br d, $J = 1.0$ Hz, 0.2 H), 6.39 (br d, $J = 1.0$ Hz, 0.4 H), 4.80 (d, $J = 16.5$ Hz, 1.6 H), 4.09 - 4.06 (m, 0.2 H), 3.58 (s, 2 H), 3.46 - 3.30 (m, 0.2 H), 2.47 - 2.07 (m, 4 H), 2.07 - 1.02 (m, 6 H)。

【0738】

実施例 83: (±) - (3 - エトキシイソキノリン - 4 - イル) (2 - ((ピリジン - 2 - イルオキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【0739】

【化 176】



【0740】

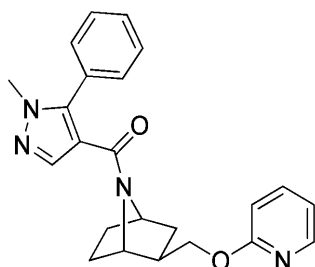
中間体 B - 9 を中間体 B - 10 に置き換え、実施例 164 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{24}H_{25}N_3O_3$ の計算値 403.2; 実測値 (m/z) 404.2 $[M+H]^+$ 。

【0741】

実施例 84: (±) - (1 - メチル - 5 - フェニル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) (2 - ((ピリジン - 2 - イルオキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【0742】

【化 177】



10

20

30

40

50

【 0 7 4 3 】

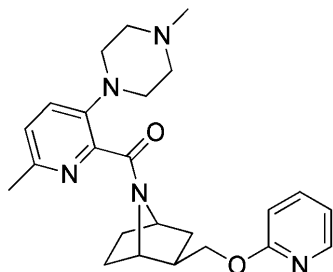
中間体 A - 9 を中間体 A - 5 1 に置き換え、実施例 2 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{23}H_{24}N_4O_2$ の計算値 388.2 ; 実測値 (m/z) 389.2 [M + H]⁺。

【 0 7 4 4 】

実施例 85 : (±) - (6 - メチル - 3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル) (2 - ((ピリジン - 2 - イルオキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【 0 7 4 5 】

【 化 1 7 8 】



10

【 0 7 4 6 】

工程 A : 6 - メチル - 3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)ピコリノニトリル。ピロリジンを 1 - メチルピペラジンに置き換え、実施例 68 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{12}H_{16}N_4$ 計算値 216.1 ; 実測値 (m/z) 217.0 [M + H]⁺。

20

【 0 7 4 7 】

工程 B : 6 - メチル - 3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)ピコリン酸。6 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル)ピコリノニトリルを工程 A の標題化合物に置き換え、実施例 68 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{12}H_{17}N_3O_2$ 計算値 235.1 ; 実測値 (m/z) 236.0 [M + H]⁺。

【 0 7 4 8 】

工程 C : 中間体 A - 9 を工程 B の標題化合物に置き換え、実施例 2 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{24}H_{31}N_5O_2$ 計算値 421.2 ; 実測値 (m/z) 422.2 [M + H]⁺。 ¹H NMR (DMSO - D₆) : 8.19 - 8.14 (m, 0.5 H), 8.12 (dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 0.5 H), 7.78 - 7.68 (m, 0.5 H), 7.68 - 7.59 (m, 0.5 H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 0.5 H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 0.5 H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 0.5 H), 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 0.5 H), 6.97 (ddd, J = 12.3, 6.7, 5.4 Hz, 1 H), 6.87 (d, J = 8.3 Hz, 0.5 H), 6.59 (d, J = 8.3 Hz, 0.5 H), 4.63 (t, J = 4.5 Hz, 0.5 H), 4.59 (d, J = 3.9 Hz, 0.5 H), 4.19 - 3.81 (m, 2 H), 3.46 (t, J = 3.9 Hz, 0.5 H), 3.39 (d, J = 4.7 Hz, 0.5 H), 3.07 - 2.92 (m, 2 H), 2.92 - 2.78 (m, 2 H), 2.46 - 2.27 (m, 6 H), 2.22 - 2.05 (m, 3.5 H), 1.97 (s, 1.5 H), 1.94 - 1.27 (m, 6 H)。

30

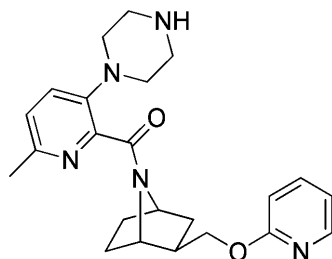
40

【 0 7 4 9 】

実施例 86 : (±) - (6 - メチル - 3 - (ピペラジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル) (2 - ((ピリジン - 2 - イルオキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【 0 7 5 0 】

【化 1 7 9】



【0 7 5 1】

工程 A: *tert*-ブチル 4-(2-シアノ-6-メチルピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート。ピロリジンを経 *tert*-ブチルピペラジン-1-カルボキシラートに置き換え、実施例 68 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{16}H_{22}N_4O_2$ 計算値 302.2; 実測値 (m/z) 303.0 [M+H]⁺。

【0 7 5 2】

工程 B: 3-(4-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-6-メチルピコリン酸。6-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)ピコリノニトリルを工程 A の標題化合物に置き換え、実施例 68 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{16}H_{23}N_3O_4$ 計算値 321.2; 実測値 (m/z) 322.0 [M+H]⁺。

【0 7 5 3】

工程 C: *tert*-ブチル 4-(6-メチル-2-((±)-2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボニル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート。中間体 A-9 を工程 B の標題化合物に置き換え、実施例 2 と同様に調製した。

【0 7 5 4】

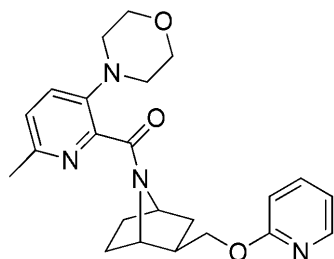
工程 D: (±)-(6-メチル-3-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。1, 4-ジオキササン (1 mL) 中、工程 C 由来の標題化合物 (182 mg, 0.4 mmol) に、6N HCl-iPrOH (400 μL) を加えた。反応物を 70 °C で 3 時間加熱し、室温に冷却し、濃縮し、逆相クロマトグラフィーにより精製した。混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液に溶解させ、DCM で抽出した (3 回)。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、ジエチルエーテル及び *n*-ペンタンにより粉砕し、標題化合物を得た (5 mg, 3%)。MS (ESI): $C_{23}H_{29}N_5O_2$ 計算値 407.2; 実測値 (m/z) 408.2 [M+H]⁺。¹H NMR (DMSO-d₆): 8.17 (d, J = 4.0 Hz, 0.4 H), 8.12 (d, J = 3.8 Hz, 0.6 H), 7.72 (t, J = 7.6 Hz, 0.4 H), 7.63 (t, J = 6.9 Hz, 0.6 H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 0.4 H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 0.6 H), 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 0.4 H), 7.06 (d, J = 8.3 Hz, 0.6 H), 7.02-6.90 (m, 1 H), 6.86 (d, J = 8.1 Hz, 0.4 H), 6.58 (d, J = 8.3 Hz, 0.6 H), 4.63-4.60 (m, 1 H), 4.14-3.92 (m, 2 H), 3.86 (t, J = 10.4 Hz, 1 H), 2.99-2.65 (m, 8 H), 2.39 (s, 1 H), 2.34-2.28 (m, 1 H), 2.18-2.11 (m, 1 H), 1.96-1.88 (m, 2 H), 1.86-1.20 (m, 6 H)。

【0 7 5 5】

実施例 87: (±)-(6-メチル-3-モルホリノピリジン-2-イル)((1*S*, 2*R*, 4*R*)-2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

【0 7 5 6】

【化 1 8 0】



【 0 7 5 7】

工程 A：6 - メチル - 3 - モルホリノピコリノニトリル。ピロリジンをモルホリンに置き換、実施例 6 8 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{11}H_{13}N_3O$ 計算値 203.1 ; 実測値 (m/z) 204.0 [M + H]⁺。 10

【 0 7 5 8】

工程 B：6 - メチル - 3 - モルホリノピコリン酸。6 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル)ピコリノニトリルを工程 A の標題化合物に置き換え、実施例 6 8 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{11}H_{14}N_2O_3$ 計算値 222.1 ; 実測値 (m/z) 223.0 [M + H]⁺。

【 0 7 5 9】

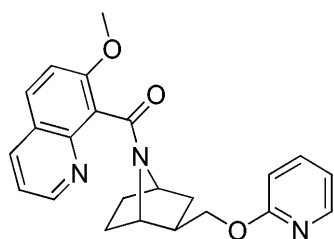
工程 C：中間体 A - 9 を工程 B の標題化合物に置き換え、実施例 2 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{23}H_{28}N_4O_3$ の計算値 408.2 ; 実測値 (m/z) 409.2 [M + H]⁺。 20

【 0 7 6 0】

実施例 8 8 : (±) - (7 - メトキシキノリン - 8 - イル) (2 - ((ピリジン - 2 - イルオキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【 0 7 6 1】

【化 1 8 1】



【 0 7 6 2】

工程 A：7 - メトキシキノリン - 8 - カルボン酸。1 g の別個のバッチにおいて、1 , 4 - ジオキサン (66 mL) 中、2 - アミノ - 6 - メトキシ安息香酸 (11 g , 66 mmol) 、及びアクロレイン (4.8 mL , 72 mmol) を、マイクロ波反応器中 200 で 20 分加熱した。反応物を合わせた後、混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 10% MeOH - DCM) により精製して、標題化合物を得た (2.8 g , 20%)。MS (ESI) : $C_{11}H_{19}NO_3$ 計算値 203.1 ; 実測値 (m/z) 204.0 [M + H]⁺。 40

【 0 7 6 3】

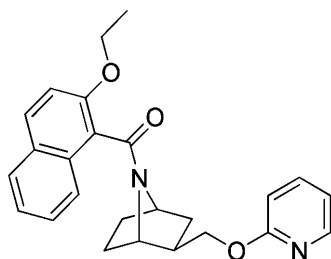
工程 B：中間体 A - 9 を工程 A の標題化合物に置き換え、実施例 2 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{23}H_{23}N_3O_3$ の計算値 389.2 ; 実測値 (m/z) 390.2 [M + H]⁺。

【 0 7 6 4】

実施例 8 9 : (±) - (2 - エトキシナフタレン - 1 - イル) (2 - ((ピリジン - 2 - イルオキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。 50

【 0 7 6 5 】

【 化 1 8 2 】



【 0 7 6 6 】

10

中間体 A - 9 を 2 - エトキシ - 1 - ナフトエ酸に置き換え、実施例 2 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{25}H_{26}N_2O_3$ 計算値 402.2 ; 実測値 (m/z) 403.2 [M + H]⁺。

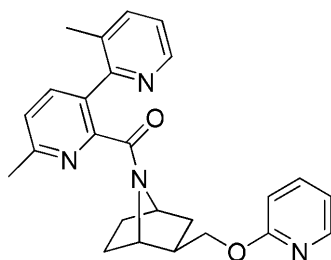
【 0 7 6 7 】

実施例 90 : (±) - (3, 6' - ジメチル - [2, 3' - ビピリジン] - 2' - イル) (2 - ((ピリジン - 2 - イルオキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【 0 7 6 8 】

【 化 1 8 3 】

20



【 0 7 6 9 】

中間体 A - 9 を 3, 6' - ジメチル - [2, 3' - ビピリジン] - 2' - カルボン酸に置き換え、実施例 2 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{25}H_{26}N_4O_2$ 計算値 414.2 ; 実測値 (m/z) 415.2 [M + H]⁺。

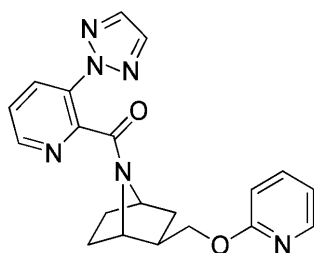
30

【 0 7 7 0 】

実施例 91 : (±) - (3 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル) (2 - ((ピリジン - 2 - イルオキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【 0 7 7 1 】

【 化 1 8 4 】



40

【 0 7 7 2 】

中間体 A - 9 を 3 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ピコリン酸に置き換え、実施例 2 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{20}H_{20}N_6O_2$ 計算値 376.2 ; 実測値 (m/z) 377.2 [M + H]⁺。 ¹H NMR (DMSO - D₆) : 8.70 (d, J = 3.6 Hz, 0.5 H), 8.40 - 7.99 (m, 4.5 H), 7.82 - 7.47 (m, 2 H), 7.02 - 6.85 (m, 1 H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 0.6 H), 6.64 (d, J = 8.1 Hz, 0.4 H), 4.62 - 4.65 (m,

50

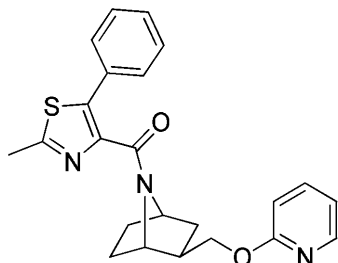
1 H), 4.20 - 3.97 (m, 3 H), 2.35 - 2.24 (m, 1 H), 2.00 - 1.09 (m, 6 H)。

【0773】

実施例 92: (±) - (2 - メチル - 5 - フェニルチアゾール - 4 - イル) (2 - ((ピリジン - 2 - イルオキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【0774】

【化185】



10

【0775】

中間体 A - 9 を 2 - メチル - 5 - フェニルチアゾール - 4 - カルボン酸に置き換え、実施例 2 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{23}H_{23}N_3O_2S$ 計算値 405.2; 実測値 (m/z) 406.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (DMSO- D_6) 8.18 (dd, J = 5.0, 1.4 Hz, 0.5 H), 8.10 (dd, J = 5.0, 1.4 Hz, 0.5 H), 7.77 - 7.61 (m, 1 H), 7.52 - 7.29 (m, 5 H), 7.04 - 6.89 (m, 1 H), 6.82 (d, J = 8.3 Hz, 0.5 H), 6.69 (d, J = 8.3 Hz, 0.5 H), 4.57 (t, J = 4.5 Hz, 0.5 H), 4.52 (d, J = 4.7 Hz, 0.5 H), 3.90 - 3.79 (m, 2.5 H), 3.69 (t, J = 10.6 Hz, 0.5 H), 2.69 (s, 1.5 H), 2.28 (s, 1.5 H), 2.25 - 2.06 (m, 1 H), 1.72 - 1.04 (m, 6 H)。

20

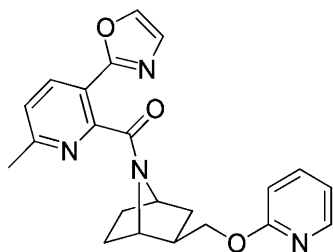
【0776】

実施例 93: (±) - (6 - メチル - 3 - (オキサゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル) (2 - ((ピリジン - 2 - イルオキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

30

【0777】

【化186】



40

【0778】

中間体 A - 9 を中間体 A - 43 に置き換え、実施例 2 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{22}H_{22}N_4O_3$ 計算値 390.2; 実測値 (m/z) 391.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (DMSO- D_6): 8.22 (dt, J = 14.0, 7.8 Hz, 2.5 H), 8.12 (dd, J = 5.0, 1.4 Hz, 0.5 H), 7.78 - 7.68 (m, 0.5 H), 7.68 - 7.59 (m, 0.5 H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 0.5 H), 7.41 - 7.29 (m, 1.5 H), 6.97 (ddd, J = 14.7, 6.5, 5.2 Hz, 1 H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 0.5 H), 6.63 (d, J = 8.3 Hz, 0.5 H), 4.66 (t, J = 4.6 Hz, 0.5 H), 4.62 (d, J = 4.8 Hz, 0.5 H), 4.22 - 3.93 (m, 2 H), 3.70 (t, J =

50

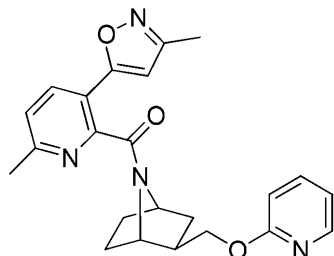
4.4 Hz, 0.5 H), 3.61 (d, J = 4.0 Hz, 0.5 H), 2.55 (s, 1.5 H), 2.40 - 2.14 (m, 1 H), 2.08 (s, 1.5 H), 1.93 - 1.23 (m, 6 H)。

【0779】

実施例94：(±) - (6 - メチル - 3 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル)ピリジン - 2 - イル) (2 - ((ピリジン - 2 - イルオキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【0780】

【化187】



【0781】

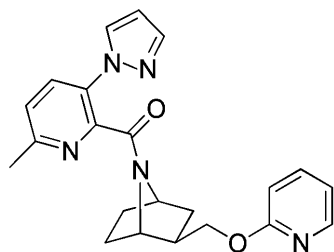
中間体A - 9を6 - メチル - 3 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル)ピコリン酸に置き換え、実施例2と同様に調製した。MS (ESI) : C₂₃H₂₄N₄O₃ 計算値 404.2 ; 実測値 (m/z) 405.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO - D₆) : 8.20 - 8.02 (m, 2 H), 7.73 (t, J = 6.9 Hz, 0.4 H), 7.65 (t, J = 7.7 Hz, 0.6 H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 0.4 H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 0.6 H), 7.03 - 6.91 (m, 1 H), 6.87 (d, J = 8.3 Hz, 0.4 H), 6.68 - 6.58 (m, 1.6 H), 4.68 (t, J = 4.6 Hz, 0.6 H), 4.62 (d, J = 4.7 Hz, 0.4 H), 4.01 - 3.93 (m, 2 H), 3.60 (t, J = 4.4, 0.4 H), 3.55 (d, J = 3.1, 0.6 H), 2.55 (s, 1.2 H), 2.36 - 2.14 (m, 4 H), 2.09 (s, 1.8 H), 1.88 - 1.07 (m, 6 H)。

【0782】

実施例95：(±) - (6 - メチル - 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル) (2 - ((ピリジン - 2 - イルオキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【0783】

【化188】



【0784】

中間体A - 9を6 - メチル - 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル)ピコリン酸に置き換え、実施例2と同様に調製した。 ¹H NMR (DMSO - D₆) : 8.19 (dd, J = 5.0, 1.4 Hz, 0.5 H), 8.14 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 0.5 H), 8.08 (t, J = 2.9 Hz, 1 H), 7.97 (d, J = 8.3 Hz, 0.5 H), 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 0.5 H), 7.76 - 7.61 (m, 2 H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 0.5 H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 0.5 H), 6.97 (td, J = 7.3, 5.2 Hz, 1 H), 6.84 (d, J = 8.3 Hz, 0.5 H), 6.65 (d, J = 8.3 Hz, 0.5 H), 6.53 - 6.48 (m, 0

10

20

30

40

50

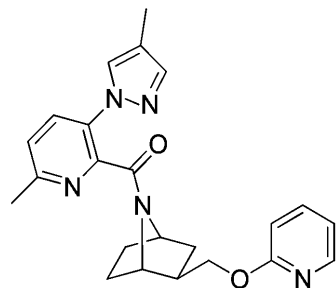
. 5 H), 6.48 - 6.43 (m, 0.5 H), 4.55 (t, J = 4.5 Hz, 0.5 H), 4.51 (d, J = 4.7 Hz, 0.5 H), 4.02 - 3.93 (m, 2 H), 3.67 (t, J = 4.1 Hz, 0.5 H), 3.60 (d, J = 4.5 Hz, 0.5 H), 2.54 (s, 1.5 H), 2.31 - 2.11 (m, 1 H), 2.04 (s, 1.5 H), 1.75 - 1.16 (m, 6 H)。

【0785】

実施例 96: (±) - (6 - メチル - 3 - (4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) (2 - ((ピリジン - 2 - イルオキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【0786】

【化189】



【0787】

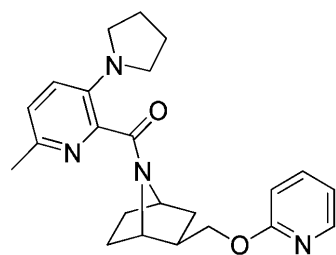
中間体 A - 9 を 6 - メチル - 3 - (4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピコリン酸に置き換え、実施例 2 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{23}H_{25}N_5O_2$ 計算値 403.2; 実測値 (m/z) 404.2 [M + H]⁺。

【0788】

実施例 97: (±) - (6 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) (2 - ((ピリジン - 2 - イルオキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【0789】

【化190】



【0790】

中間体 A - 9 を 6 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) ピコリン酸 (実施例 68、工程 B) に置き換え、実施例 2 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{23}H_{28}N_4O_2$ 計算値 392.2; 実測値 (m/z) 393.2 [M + H]⁺。生成物を配座異性体として示す (割合約 50 : 50)。¹H NMR (300 MHz, DMSO) 8.14 (dd, J = 5.1, 1.4 Hz, 0.5 H), 8.11 (dd, J = 5.1, 1.4 Hz, 0.5 H), 7.76 - 7.59 (m, 1 H), 7.06 (q, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.01 - 6.90 (m, 2 H), 6.85 (d, J = 8.3 Hz, 0.5 H), 6.69 (d, J = 8.3 Hz, 0.5 H), 4.61 (t, J = 4.6 Hz, 0.5 H), 4.58 (d, J = 4.7 Hz, 0.5 H), 4.19 - 3.91 (m, 2.5 H), 3.88 (d, J = 4.6 Hz, 0.5 H), 3.28 - 3.11 (m, 3 H), 3.10 - 2.98 (m, 1 H), 2.41 - 2.18 (m, 2.5 H), 2.06 (s, 1.5 H), 1.95 - 1.28 (m, 10 H)。

【0791】

10

20

30

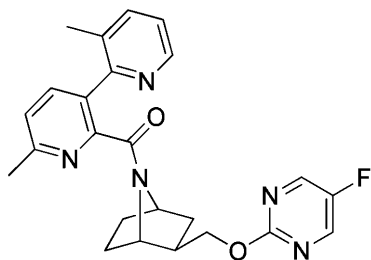
40

50

実施例 98 : (±) - (3, 6' - ジメチル - [2, 3' - ビピリジン] - 2' - イル) (2 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【0792】

【化191】



10

【0793】

工程 A : (±) - tert - ブチル 2 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - カルボキシレート。0 にて、THF (11 mL) 中、中間体 B - 10 (500 mg, 2.2 mmol) に、NaH (176 mg, 鉱油中 60 重量%, 4.4 mmol) を加えた。15 分後、2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン (0.3 mL, 2.4 mmol) を添加し、0 の氷浴を取り外した。12 時間後、H₂O を加え、反応物を EtOAc で抽出した。合わせた有機物を乾燥させた (Na₂SO₄)。シリカゲルクロマトグラフィー (5 ~ 30% EtOAc - ヘプタン) により精製し、標題化合物を得た (490 mg, 69%)。MS (ESI) : C₁₆H₂₂F₃N₃O₃ 計算値 323.4 ; 実測値 (m/z) 224.1 [M - 100]⁺。

20

【0794】

工程 B : (±) - 2 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン。1, 4 - ジオキサン (1.5 mL) 中、工程 A の標題化合物 (474 mg, 1.5 mmol) に、6N HCl - iPrOH (1.5 mL) を加えた。反応物を 40 で 1.5 時間加熱し、濃縮して、標題化合物を得た。更なる精製は行わずにこれを以降の工程に使用した。MS (ESI) : C₁₁H₁₄FN₃O 計算値 223.1 ; 実測値 (m/z) 224.0 [M + H]⁺。

【0795】

30

工程 C : (±) - (3, 6' - ジメチル - [2, 3' - ビピリジン] - 2' - イル) (2 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。中間体 A - 9 を 3, 6' - ジメチル - [2, 3' - ビピリジン] - 2' - カルボン酸に置き換え、中間体 B - 10 を工程 B の標題化合物に置き換え、実施例 2 と同様に調製した。MS (ESI) : C₂₄H₂₄FN₅O₂ の計算値 433.2 ; 実測値 (m/z) 434.2 [M + H]⁺。¹H NMR (DMSO - D₆) : 8.71 (s, 2H), 8.32 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 0.5H), 7.33 - 7.14 (m, 1.5H), 4.39 (br s, 0.5H), 4.34 (d, J = 4.0 Hz, 0.5H), 4.27 (t, J = 10.4 Hz, 0.5H), 4.10 (dd, J = 5.2, 1.0 Hz, 0.5H), 3.90 (d, J = 4.8 Hz, 0.5H), 3.85 (t, J = 3.1 Hz, 0.5H), 3.69 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.55 (s, 1.5H), 2.31 - 2.20 (m, 0.5H), 2.18 (s, 1.5H), 2.16 (s, 1.5H), 2.12 (s, 1.5H), 2.01 - 1.82 (m, 0.5H), 1.81 - 1.14 (m, 6H)。

40

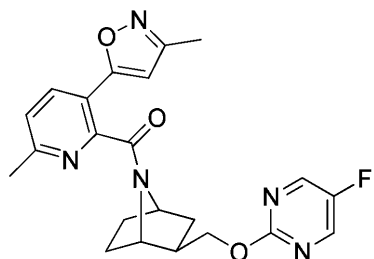
【0796】

実施例 99 : (±) - (2 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - イル) (6 - メチル - 3 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタノン。

【0797】

50

【化 1 9 2】



【 0 7 9 8】

3, 6'-ジメチル-[2, 3'-ビピリジン]-2'-カルボン酸を6-メチル-3-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ピコリン酸に置き換え、実施例98と同様に調製した。MS(ESI): $C_{22}H_{22}FN_5O_3$ 計算値 423.2; 実測値 (m/z) 424.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR(DMSO- D_6): 8.71 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.12 (d, $J=8.1$ Hz, 0.4H), 8.09 (d, $J=8.2$ Hz, 0.6H), 7.50 (d, $J=8.2$ Hz, 0.4H), 7.40 (d, $J=8.2$ Hz, 0.6H), 6.64-6.63 (m, 1H), 4.68 (t, $J=4.6$ Hz, 0.6H), 4.60 (d, $J=4.7$ Hz, 0.4H), 4.11-3.90 (m, 2H), 3.62 (t, $J=4.2$ Hz, 0.4H), 3.55 (d, $J=4.1$ Hz, 0.5H), 2.55 (s, 1.2H), 2.40-2.15 (m, 4H), 2.16 (s, 1.8H), 1.88-1.12 (m, 6H)。

10

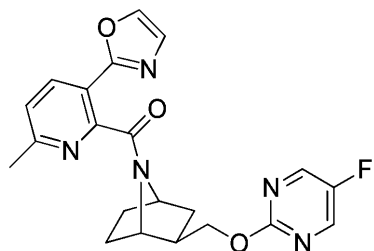
20

【 0 7 9 9】

実施例100: (±)-(2-(((5-フルオロピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(オキサゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン。

【 0 8 0 0】

【化 1 9 3】



30

【 0 8 0 1】

3, 6'-ジメチル-[2, 3'-ビピリジン]-2'-カルボン酸を中間体A-43に置き換え、実施例98と同様に調製した。MS(ESI): $C_{21}H_{20}FN_5O_3$ 計算値 409.2; 実測値 (m/z) 410.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR(DMSO- D_6): 8.74 (s, 0.8H), 8.66 (s, 1.2H), 8.31-8.16 (m, 2H), 7.50 (d, $J=8.2$ Hz, 0.4H), 7.38 (t, $J=8.9$ Hz, 1.6H), 4.67 (t, $J=4.5$ Hz, 0.6H), 4.62 (d, $J=4.7$ Hz, 0.4H), 4.23 (t, $J=10.1$ Hz, 0.4H), 4.07 (dt, $J=10.0, 6.2$ Hz, 1.6H), 3.72 (t, $J=4.2$ Hz, 0.4H), 3.62 (d, $J=4.4$ Hz, 0.6H), 2.56 (s, 1.2H), 2.43-2.19 (m, 1H), 2.16 (s, 1.8H), 1.93-1.23 (m, 6H)。

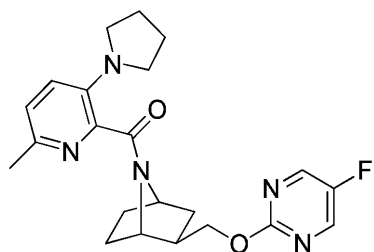
40

【 0 8 0 2】

実施例101: (±)-(2-(((5-フルオロピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メタノン。

【 0 8 0 3】

【化 1 9 4】



【 0 8 0 4】

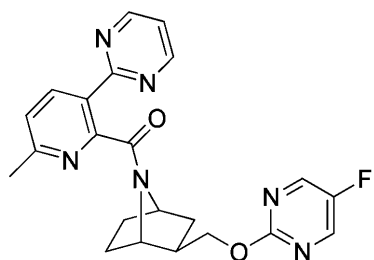
3, 6'-ジメチル-[2, 3'-ピピリジン]-2'-カルボン酸を6-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)ピコリン酸(実施例68、工程B)に置き換え、実施例98と同様に調製した。融点=130。

【 0 8 0 5】

実施例102:(±)-(2-(((5-フルオロピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン。

【 0 8 0 6】

【化 1 9 5】



【 0 8 0 7】

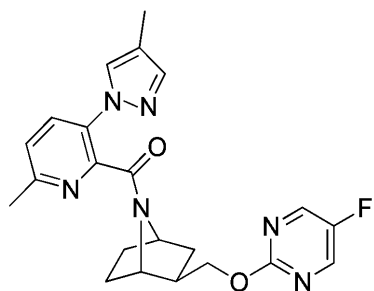
3, 6'-ジメチル-[2, 3'-ピピリジン]-2'-カルボン酸を中間体A-9に置き換え、実施例98と同様に調製した。MS(ESI): C₂₂H₂₁FN₆O₂計算値420.2;実測値(m/z)421.2[M+H]⁺。¹H NMR(DMSO-d₆): 8.93(d, J=4.9 Hz, 0.8 H), 8.88(d, J=4.9 Hz, 1.2 H), 8.79(s, 0.8 H), 8.72(s, 1.2 H), 8.37-8.33(m, 1 H), 7.55-7.47(m, 1.2 H), 7.40(d, J=8.1 Hz, 0.6 H), 4.67-4.61(br s, 0.6 H), 4.59(d, J=4.0 Hz, 0.4 H), 4.33-4.22(m, 1 H), 4.18-4.07(m, 1 H), 3.91(br s, 0.4 H), 3.81(d, J=3.4 Hz, 0.6 H), 2.59(s, 1.4 H), 2.48-2.25(m, 1 H), 2.15(s, 1.8 H), 1.93-1.34(m, 6 H)。

【 0 8 0 8】

実施例103:(±)-(2-(((5-フルオロピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)メタノン。

【 0 8 0 9】

【化 196】



【0810】

10

3, 6'-ジメチル-[2, 3'-ビピリジン]-2'-カルボン酸を6-メチル-3-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピコリン酸に置き換え、実施例98と同様に調製した。融点 = 151.2 °。¹H NMR (DMSO-D₆) : 8.73 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.0 Hz, 0.5H), 7.90 (d, J = 5.0 Hz, 0.5H), 7.85 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.51-7.54 (m, 1.5H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 0.5H), 4.57 (t, J = 4.5 Hz, 0.5H), 4.51 (d, J = 4.7 Hz, 0.5H), 4.08-3.90 (m, 2H), 3.66 (t, J = 4.0 Hz, 0.5H), 3.60 (d, J = 4.0 Hz, 0.5H), 2.53 (s, 1.5H), 2.35-2.14 (m, 1H), 2.10 (s, 1.5H), 2.07 (s, 1.5H), 2.04 (s, 1.5H), 1.77-1.14 (m, 6H)。

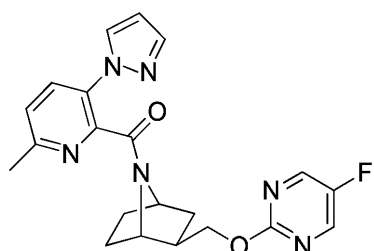
20

【0811】

実施例104 : (±) - (2 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) (6 - メチル - 3 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタノン。

【0812】

【化 197】



30

【0813】

3, 6'-ジメチル-[2, 3'-ビピリジン]-2'-カルボン酸を6-メチル-3-(1H-ピラゾール-1-イル)ピコリン酸に置き換え、実施例98と同様に調製した。MS (ESI) : C₂₁H₂₁FN₆O₂ 計算値 408.2 ; 実測値 (m/z) 409.2 [M + H]⁺。融点 - 119.2 °。

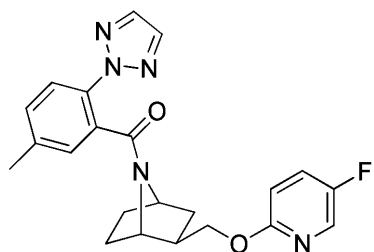
【0814】

40

実施例105 : (±) - (2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) (5 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) メタノン。

【0815】

【化 1 9 8】



【 0 8 1 6】

6 - メチル - 3 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピコリン酸を 5 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸に置き換え、実施例 7 と同様に調製した。(E S I) : $C_{22}H_{22}FN_5O_2$ 計算値 407.2 ; 実測値 (m / z) 408.2 [M + H]⁺. ¹H NMR (MeOD) : 8.08 - 7.96 (m , 1 H) , 7.88 (s , 2 H) , 7.81 - 7.73 (m , 1 H) , 7.56 - 7.12 (m , 3 H) , 6.85 - 6.62 (m , 1 H) , 4.70 - 4.67 (m , 1 H) , 4.25 - 3.74 (m , 3 H) , 2.51 - 1.97 (m , 4 H) , 1.96 - 1.31 (m , 6 H) 。

10

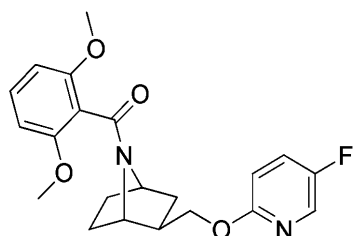
【 0 8 1 7】

実施例 106 : (±) - (2 , 6 - ジメトキシフェニル) (2 - (((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

20

【 0 8 1 8】

【化 1 9 9】



30

【 0 8 1 9】

5 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸を 2 , 6 - ジメトキシ安息香酸に置き換え、実施例 105 と同様に調製した。MS (E S I) : $C_{21}H_{23}FN_2O_4$ 計算値 386.2 ; 実測値 (m / z) 386.9 [M + H]⁺. ¹H NMR (MeOD) : 8.02 - 7.93 (m , 1 H) , 7.57 - 7.40 (m , 1 H) , 7.39 - 7.21 (m , 1 H) , 6.87 - 6.63 (m , 2 H) , 6.62 - 6.38 (m , 1 H) , 4.83 - 4.65 (m , 1 H) , 4.49 - 4.07 (m , 1 H) , 4.07 - 3.52 (m , 8 H) , 2.48 - 2.09 (m , 1 H) , 2.06 - 1.07 (m , 6 H) 。

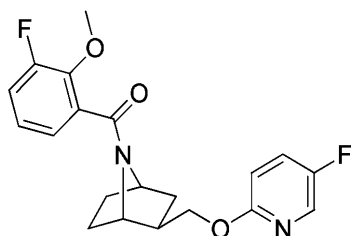
【 0 8 2 0】

実施例 107 : (±) - ((3 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) (2 - (((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

40

【 0 8 2 1】

【化 2 0 0】



【 0 8 2 2】

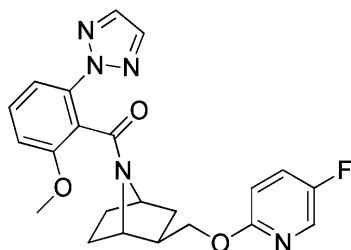
5 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸を 3 - フル
 オロ - 2 - メトキシ安息香酸に置き換え、実施例 1 0 5 と同様に調製した。MS (E S I) : $C_{20}H_{20}F_2N_2O_3$ 計算値 374.1 ; 実測値 (m / z) 375.1 [M + H]⁺。 ¹H
 NMR (MeOD) : 8.01 - 7.90 (m , 1 H) , 7.56 - 7.38 (m ,
 1 H) , 7.28 - 7.06 (m , 2 H) , 7.02 - 6.53 (m , 2 H) , 4.82
 - 4.66 (m , 1 H) , 4.50 - 3.73 (m , 6 H) , 2.85 - 2.22 (m ,
 1 H) , 2.21 - 1.10 (m , 6 H)。

【 0 8 2 3】

実施例 1 0 8 : (±) - (2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチ
 ル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) (2 - メトキシ - 6 - (2
 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) メタノン。 20

【 0 8 2 4】

【化 2 0 1】



【 0 8 2 5】

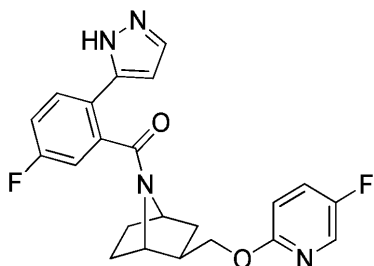
5 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸を 2 - メト
 キシ - 6 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸に置き換え、実施例
 1 0 5 と同様に調製した。MS (E S I) : $C_{22}H_{22}FN_5O_3$ 計算値 423.2 ; 実測値
 (m / z) 424.2 [M + H]⁺。 ¹H NMR (MeOD) : 8.10 - 7.74 (m , 3 H) , 7.66 - 7.41 (m , 3 H) , 7.25 - 6.88 (m , 1 H) , 6.8
 8 - 6.43 (m , 1 H) , 4.78 - 4.64 (m , 1 H) , 4.51 - 3.57 (m ,
 6 H) , 2.48 - 0.94 (m , 7 H)。

【 0 8 2 6】

実施例 1 0 9 : (±) - (5 - フルオロ - 2 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) フェニ
 ル) (2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシク
 ロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。 40

【 0 8 2 7】

【化 2 0 2】



【 0 8 2 8】

10

5 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸を 5 - フルオロ - 2 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) 安息香酸に置き換え、実施例 1 0 5 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{22}H_{20}F_2N_4O_2$ 計算値 410.2 ; 実測値 (m/z) 411.2 [M+H]⁺。 1H NMR (MeOD) : 8.11 - 7.90 (m, 1H), 7.80 - 7.59 (m, 2H), 7.58 - 7.40 (m, 1H), 7.36 - 6.94 (m, 2H), 6.88 - 6.47 (m, 2H), 4.78 - 4.58 (m, 1H), 4.41 - 3.47 (m, 3H), 2.69 - 0.60 (m, 8H)。

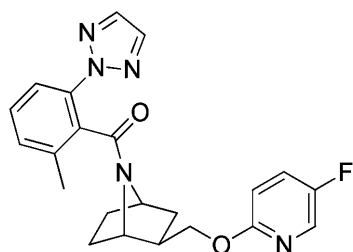
【 0 8 2 9】

実施例 1 1 0 : (±) - (2 - (((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) (2 - メチル - 6 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) メタノン。

20

【 0 8 3 0】

【化 2 0 3】



30

【 0 8 3 1】

5 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸を 2 - メチル - 6 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸に置き換え、実施例 1 0 5 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{22}H_{22}FN_5O_2$ 計算値 407.2 ; 実測値 (m/z) 408.2 [M+H]⁺。 1H NMR (MeOD) : 8.11 - 7.62 (m, 4H), 7.59 - 6.48 (m, 4H), 4.78 - 4.68 (m, 1H), 4.50 - 3.37 (m, 3H), 2.80 - 0.82 (m, 10H)。

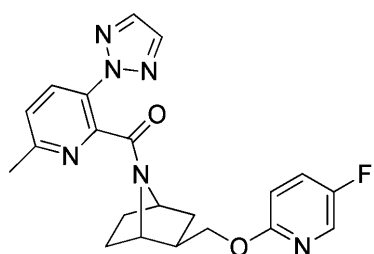
【 0 8 3 2】

実施例 1 1 1 : (±) - (2 - (((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) (6 - メチル - 3 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタノン。

40

【 0 8 3 3】

【化 2 0 4】



50

【 0 8 3 4 】

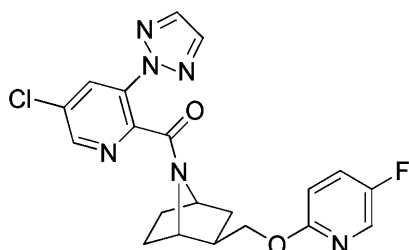
5 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸を 6 - メチル - 3 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピコリン酸に置き換え、実施例 1 0 5 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{21}H_{21}FN_6O_2$ 計算値 408.2 ; 実測値 (m/z) 409.2 [M+H]⁺。¹H NMR (MeOD) : 8.28 - 8.19 (m, 1H), 8.06 - 7.88 (m, 3H), 7.57 - 7.35 (m, 2H), 6.89 - 6.60 (m, 1H), 4.76 - 4.73 (m, 1H), 4.32 - 4.02 (m, 2H), 3.93 - 3.80 (m, 1H), 2.70 - 2.20 (m, 4H), 2.05 - 1.42 (m, 6H)。

【 0 8 3 5 】

実施例 1 1 2 : (±) - (5 - クロロ - 3 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) (2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【 0 8 3 6 】

【 化 2 0 5 】



【 0 8 3 7 】

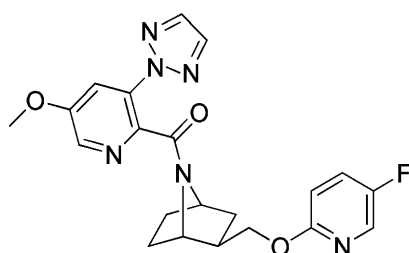
5 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸を 5 - クロロ - 3 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピコリン酸ナトリウムに置き換え、実施例 1 0 5 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{20}H_{18}ClFN_6O_2$ 計算値 428.1 ; 実測値 (m/z) 429.1 [M+H]⁺。¹H NMR (MeOD) : 8.74 - 8.17 (m, 4H), 8.13 - 7.96 (m, 2H), 7.59 - 7.46 (m, 1H), 4.90 - 4.18 (m, 3H), 3.99 (s, 1H), 2.98 - 2.39 (m, 1H), 2.10 - 1.19 (m, 6H)。

【 0 8 3 8 】

実施例 1 1 3 : (±) - (2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) (5 - メトキシ - 3 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタノン。

【 0 8 3 9 】

【 化 2 0 6 】



【 0 8 4 0 】

5 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸を 5 - メトキシ - 3 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピコリン酸ナトリウムに置き換え、実施例 1 0 5 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{21}H_{21}FN_6O_3$ 計算値 424.2 ; 実測値 (m/z) 425.1 [M+H]⁺。¹H NMR (MeOD) : 8.37 - 7.79 (m, 5H), 7.56 - 7.40 (m, 1H), 6.87 - 6.59 (m, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.30 - 3.82 (m, 6H), 2.48 - 2.11 (

10

20

30

40

50

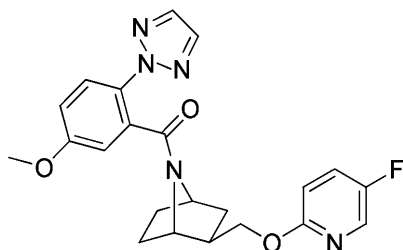
m, 1H), 2.07 - 1.42 (m, 6H)。

【0841】

実施例114：(±) - (2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) (5 - メトキシ - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) メタノン。

【0842】

【化207】



10

【0843】

5 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸を5 - メトキシ - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸ナトリウムに置き換え、実施例105と同様に調製した。MS (ESI) : C₂₂H₂₂FN₅O₃ 計算値423.2; 実測値(m/z) 424.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (MeOD) : 8.18 - 7.68 (m, 4H), 7.58 - 7.38 (m, 1H), 7.24 - 6.85 (m, 2H), 6.85 - 6.57 (m, 1H), 4.78 - 4.55 (m, 1H), 4.23 - 3.40 (m, 6H), 2.77 - 2.18 (m, 1H), 2.13 - 1.11 (m, 6H)。

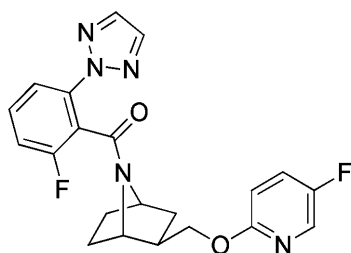
20

【0844】

実施例115：(±) - (2 - フルオロ - 6 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) (2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【0845】

【化208】



30

【0846】

5 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸を2 - フルオロ - 6 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸に置き換え、実施例105と同様に調製した。MS (ESI) : C₂₁H₁₉F₂N₅O₂ 計算値411.2; 実測値(m/z) 412.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (MeOD) : 8.11 - 7.71 (m, 4H), 7.69 - 7.24 (m, 3H), 6.98 - 6.43 (m, 1H), 4.83 - 4.67 (m, 1H), 4.53 - 3.34 (m, 3H), 2.50 - 0.96 (m, 7H)。

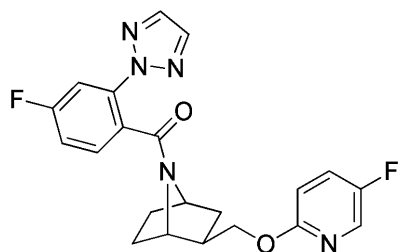
40

【0847】

実施例116：(±) - (4 - フルオロ - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) (2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【0848】

【化 2 0 9】



【 0 8 4 9】

5 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸を 4 - フル
オロ - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸に置き換え、実施例
1 0 5 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{21}H_{19}F_2N_5O_2$ 計算値 411.2 ; 実測
値 (m/z) 412.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (MeOD) : 8.11 - 7.71 (m , 4 H) , 7.69 - 7.24 (m , 3 H) , 6.98 - 6.43 (m , 1 H) , 4.
83 - 4.67 (m , 1 H) , 4.53 - 3.34 (m , 3 H) , 2.50 - 0.96 (m , 7 H)。

10

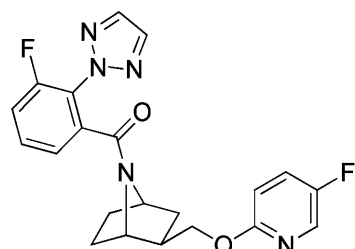
【 0 8 5 0】

実施例 1 1 7 : (±) - (3 - フルオロ - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2
- イル) フェニル) (2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) -
7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

20

【 0 8 5 1】

【化 2 1 0】



【 0 8 5 2】

5 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸を 3 - フル
オロ - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸に置き換え、実施例
1 0 5 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{21}H_{19}F_2N_5O_2$ 計算値 411.2 ; 実測
値 (m/z) 412.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (MeOD) : 8.14 - 7.85 (m , 3 H) , 7.70 - 7.18 (m , 4 H) , 6.81 - 6.65 (m , 1 H) , 4.
67 - 4.32 (m , 1 H) , 4.24 - 3.79 (m , 3 H) , 2.42 - 2.24 (m , 1 H) , 1.97 - 1.32 (m , 6 H)。

30

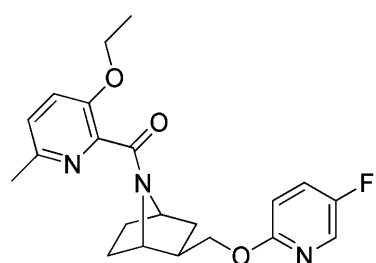
【 0 8 5 3】

実施例 1 1 8 : (±) - (3 - エトキシ - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) (2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1]
ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

40

【 0 8 5 4】

【化 2 1 1】



50

【 0 8 5 5 】

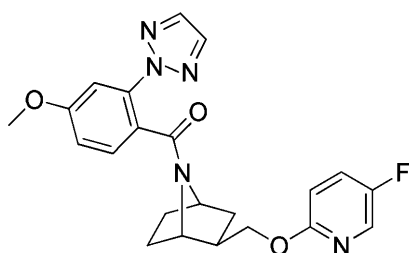
5 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸を 3 - エトキシ - 6 - メチルピコリン酸に置き換え、実施例 1 0 5 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{21}H_{24}FN_3O_3$ 計算値 385.2 ; 実測値 (m/z) 385.9 [M+H]⁺。¹H NMR (MeOD) : 8.23 - 7.90 (m, 1H) , 7.57 - 7.11 (m, 3H) , 6.87 - 6.53 (m, 1H) , 4.85 - 4.69 (m, 1H) , 4.51 - 3.56 (m, 5H) , 2.84 - 2.09 (m, 4H) , 2.06 - 1.49 (m, 5H) , 1.47 - 1.05 (m, 4H)。

【 0 8 5 6 】

実施例 1 1 9 : (±) - (2 - (((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) (4 - メトキシ - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) メタノン。

【 0 8 5 7 】

【 化 2 1 2 】



【 0 8 5 8 】

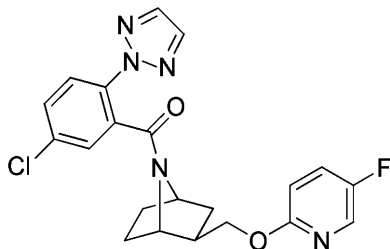
5 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸を 4 - メトキシ - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸に置き換え、実施例 1 0 5 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{22}H_{22}FN_5O_3$ 計算値 423.2 ; 実測値 (m/z) 424.2 [M+H]⁺。¹H NMR (MeOD) : 8.12 - 7.81 (m, 3H) , 7.58 - 7.22 (m, 3H) , 7.15 - 6.57 (m, 2H) , 4.75 - 4.58 (m, 1H) , 4.48 - 3.74 (m, 6H) , 2.83 - 2.08 (m, 1H) , 2.02 - 0.98 (m, 6H)。

【 0 8 5 9 】

実施例 1 2 0 : (±) - (5 - クロロ - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) (2 - (((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【 0 8 6 0 】

【 化 2 1 3 】



【 0 8 6 1 】

5 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸を 5 - クロロ - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸に置き換え、実施例 1 0 5 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{21}H_{19}ClFN_5O_3$ 計算値 427.2 ; 実測値 (m/z) 428.2 [M+H]⁺。¹H NMR (MeOD) : 8.13 - 7.77 (m, 4H) , 7.70 - 7.31 (m, 3H) , 6.87 - 6.60 (m, 1H) , 4.80 - 4.60 (m, 1H) , 4.51 - 3.67 (m, 3H) , 2.84 - 2.22 (m, 1H) , 2.07 - 1.11 (m, 6H)。

10

20

30

40

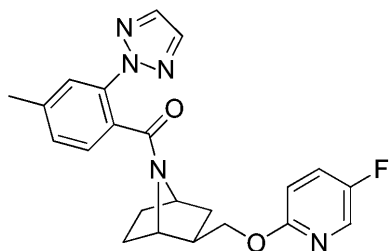
50

【 0 8 6 2 】

実施例 1 2 1 : (±) - (2 - (((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) (4 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) メタノン。

【 0 8 6 3 】

【 化 2 1 4 】



10

【 0 8 6 4 】

5 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸を 4 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸に置き換え、実施例 1 0 5 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{22}H_{22}FN_5O_2$ 計算値 407.2 ; 実測値 (m/z) 408.2 [$M+H$]⁺. ¹H NMR (MeOD) : 8.10 - 7.84 (m, 3H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.56 - 6.87 (m, 3H), 6.87 - 6.53 (m, 1H), 4.75 - 4.59 (m, 1H), 4.49 - 3.65 (m, 3H), 2.80 - 2.09 (m, 4H), 2.01 - 1.00 (m, 6H)。

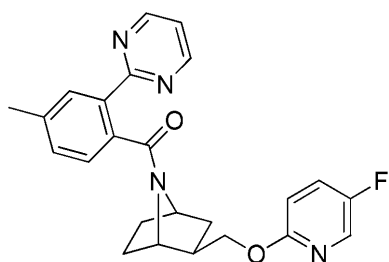
20

【 0 8 6 5 】

実施例 1 2 2 : (±) - (2 - (((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) (4 - メチル - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) メタノン。

【 0 8 6 6 】

【 化 2 1 5 】



30

【 0 8 6 7 】

5 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸を 4 - メチル - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) 安息香酸に置き換え、実施例 1 0 5 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{24}H_{23}FN_4O_2$ 計算値 418.2 ; 実測値 (m/z) 419.2 [$M+H$]⁺. ¹H NMR (MeOD) : 8.94 - 8.89 (m, 1H), 8.84 - 8.81 (m, 1H), 8.08 - 7.94 (m, 2H), 7.60 - 7.46 (m, 1H), 7.45 - 7.33 (m, 2H), 7.22 - 6.99 (m, 1H), 6.90 - 6.58 (m, 1H), 4.78 - 4.62 (m, 1H), 4.52 - 3.78 (m, 3H), 2.73 - 2.19 (m, 4H), 2.07 - 1.05 (m, 6H)。

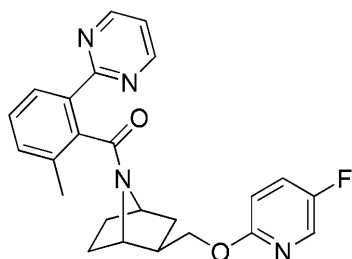
40

【 0 8 6 8 】

実施例 1 2 3 : (±) - (2 - (((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) (2 - メチル - 6 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) メタノン。

【 0 8 6 9 】

【化 2 1 6】



【0870】

5 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸を 2 - メチル - 6 - (ピリミジン - 2 - イル) 安息香酸に置き換え、実施例 105 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{24}H_{23}FN_4O_2$ 計算値 418.2 ; 実測値 (m/z) 419.2 [M+H]⁺。¹H NMR (MeOD) : 8.99 - 8.63 (m, 2H), 8.14 - 7.70 (m, 2H), 7.61 - 7.27 (m, 4H), 7.15 - 6.45 (m, 1H), 4.86 - 4.65 (m, 1H), 4.55 - 3.44 (m, 3H), 2.53 - 2.35 (m, 3H), 2.34 - 0.78 (m, 7H)。

10

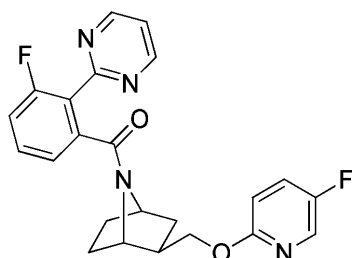
【0871】

実施例 124 : (±) - (3 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル)フェニル) (- 2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル)オキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

20

【0872】

【化 2 1 7】



【0873】

5 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸を 3 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル)安息香酸に置き換え、実施例 105 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{23}H_{20}F_2N_4O_2$ 計算値 422.2 ; 実測値 (m/z) 422.8 [M+H]⁺。¹H NMR (MeOD) : 9.03 - 8.62 (m, 2H), 8.19 - 7.82 (m, 1H), 7.67 - 7.11 (m, 5H), 6.85 - 6.62 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.26 - 3.76 (m, 3H), 2.33 (s, 1H), 2.01 - 1.32 (m, 6H)。

30

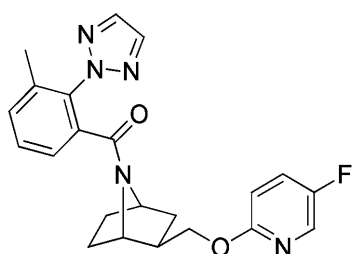
【0874】

実施例 125 : (±) - (2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル)オキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) (3 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)フェニル)メタノン。

40

【0875】

【化 2 1 8】



50

【 0 8 7 6 】

5 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸を 3 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸に置き換え、実施例 105 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{22}H_{22}FN_5O_2$ 計算値 407.2 ; 実測値 (m/z) 408.2 [M+H]⁺。¹H NMR (MeOD) : 8.05 - 7.95 (m, 1H), 7.93 - 7.84 (m, 2H), 7.57 - 7.05 (m, 4H), 6.81 - 6.65 (m, 1H), 4.61 - 3.98 (m, 2H), 3.97 - 3.75 (m, 2H), 2.38 - 2.23 (m, 1H), 2.19 - 2.14 (m, 3H), 1.97 - 1.32 (m, 6H)。

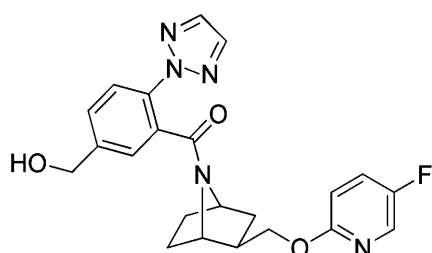
【 0 8 7 7 】

10

実施例 126 : (±) - (2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - イル) (5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) メタノン。

【 0 8 7 8 】

【 化 2 1 9 】



20

【 0 8 7 9 】

工程 A : (±) - (5 - ブロモ - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) - 2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。5 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸を 5 - ブロモ - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸に置き換え、実施例 105 と同様に調製した。

【 0 8 8 0 】

工程 B : (±) - メチル 3 - ((2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - カルボニル) - 4 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸。CO 雰囲気下、工程 A の標題化合物 (100 mg, 0.2 mmol) 及び Pd(dppf)Cl₂ (35 mg) と、MeOH (10 mL) とを入れた封管を 120 ° で 24 時間加熱した。反応物を室温に放冷し、ろ過した。ろ液を濃縮し、分取 TLC により精製して、標題化合物 (20 mg, 21%) を得た。

30

【 0 8 8 1 】

工程 C : (±) - (2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - イル) (5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) メタノン。0 ° にて、MeOH (0.2 mL) 及び THF (6 mL) 中、工程 B の標題化合物 (40 mg, 0.1 mmol) に NaBH₄ (4 mg, 0.1 mmol) を加えた。室温で一晩撹拌した後、反応物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc - 石油エーテル) により直接精製して、標題化合物を得た。MS (ESI) : $C_{21}H_{21}FN_6O_2$ 計算値 408.2 ; 実測値 (m/z) 409.2 [M+H]⁺。¹H NMR (MeOD) : 8.07 - 7.82 (m, 4H), 7.66 - 7.29 (m, 3H), 6.85 - 6.60 (m, 1H), 4.70 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.50 - 3.73 (m, 4H), 2.43 - 2.20 (m, 1H), 2.04 - 1.28 (m, 6H)。

40

【 0 8 8 2 】

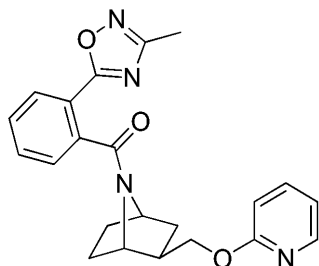
実施例 127 : (±) - (2 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イ

50

ル)フェニル)(2-(ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

【0883】

【化220】



10

【0884】

中間体A-9を2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)安息香酸に置き換え、実施例2と同様に調製した。MS(ESI): $C_{22}H_{22}N_4O_3$ 計算値390.2; 実測値(m/z)391.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR(MeOD): 8.12-8.00(m, 2H), 7.75-7.58(m, 2H), 7.55-7.49(m, 1H), 7.38-7.28(m, 1H), 6.95-6.91(m, 1H), 6.85-6.55(m, 1H), 4.81-4.78(m, 1H), 4.27-4.14(m, 1H), 4.01-3.97(m, 1H), 3.77-3.75(m, 1H), 2.44-2.26(m, 4H), 2.10-1.95(m, 1H), 1.87-1.62(m, 3H), 1.56-1.46(m, 2H)。

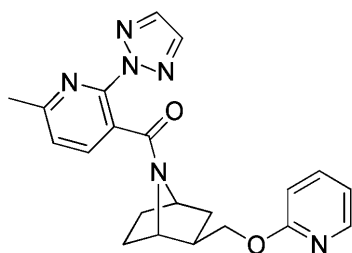
20

【0885】

実施例128:(±)-(6-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)(2-(ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

【0886】

【化221】



30

2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)安息香酸を6-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ニコチン酸に置き換え、実施例127と同様に調製した。MS(ESI): $C_{21}H_{22}N_6O_2$ 計算値390.2; 実測値(m/z)391.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR(MeOD): 8.15-8.09(m, 1H), 7.99(s, 2H), 7.91-7.71(m, 1H), 7.69-6.92(m, 3H), 6.83-6.59(m, 1H), 4.71-4.68(m, 1H), 4.22-4.09(m, 1H), 4.01-3.76(m, 2H), 2.64-2.52(m, 3H), 2.43-2.23(m, 1H), 2.00-1.36(m, 6H)。

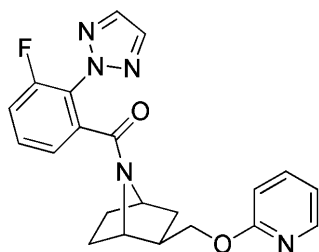
40

【0887】

実施例129:(±)-(3-フルオロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-(ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

【0888】

【化 2 2 2】



【0889】

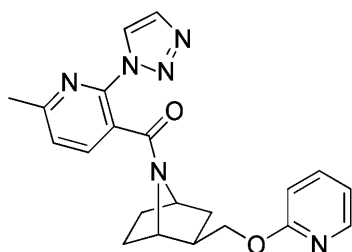
2 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) 安息香酸を 3 - フルオロ - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸に置き換え、実施例 1 2 7 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{21}H_{20}FN_5O_2$ 計算値 393.2 ; 実測値 (m/z) 394.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (MeOD) : 8.14 - 8.12 (m, 1H) , 7.95 - 7.93 (m, 2H) , 7.69 - 7.46 (m, 2H) , 7.40 - 7.31 (m, 1H) , 7.22 - 7.12 (m, 1H) , 6.99 - 6.91 (m, 1H) , 6.80 - 6.66 (m, 1H) , 4.57 - 4.56 (m, 1H) , 4.04 - 3.88 (m, 3H) , 2.38 - 2.27 (m, 1H) , 1.85 - 1.43 (m, 6H)。

【0890】

実施例 130 : (±) - (6 - メチル - 2 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) (2 - ((ピリジン - 2 - イルオキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【0891】

【化 2 2 3】



【0892】

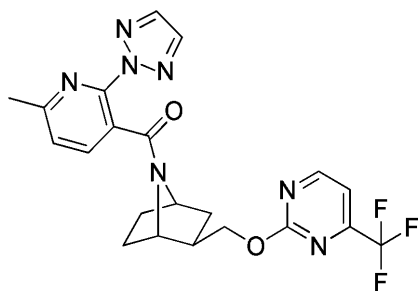
2 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) 安息香酸を 6 - メチル - 2 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ニコチン酸に置き換え、実施例 1 2 7 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{21}H_{22}N_6O_2$ 計算値 390.2 ; 実測値 (m/z) 391.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (MeOD) : 8.62 - 8.61 (m, 1H) , 8.12 - 8.09 (m, 1H) , 7.99 - 7.73 (m, 2H) , 7.71 - 7.62 (m, 1H) , 7.50 - 6.91 (m, 2H) , 6.87 - 6.61 (m, 1H) , 4.74 - 4.71 (m, 1H) , 4.17 - 3.79 (m, 3H) , 2.64 - 2.53 (m, 3H) , 2.46 - 2.26 (m, 1H) , 2.06 - 1.90 (m, 1H) , 1.83 - 1.38 (m, 5H)。

【0893】

実施例 131 : (±) - (6 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル)ピリジン - 3 - イル) (2 - (((4 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル)オキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【0894】

【化 2 2 4】



【0 8 9 5】

10

工程 A: (±) - tert - ブチル 2 - (((4 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボキシラート。0 にて、THF (5 mL) 中、中間体 B - 1 0 (5 0 0 mg , 2 . 2 mmol) に NaH (6 . 6 mmol) を加えた。室温で 3 0 分後、2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリミジン (1 . 8 g , 9 . 9 mmol) 。次にフラスコを油浴中で 5 0 に加熱した。3 時間後、H₂O を加え、反応物を EtOAc で抽出した (2 回) 。シリカゲルクロマトグラフィー (2 0 % EtOAc - 石油エーテル) により精製し、標題化合物を得た (7 5 2 mg , 9 2 %) 。

【0 8 9 6】

20

工程 B: (±) - 2 - (((4 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン・塩酸塩。MeOH (6 mL) 中、工程 A の標題化合物 (7 5 2 mg , 2 mmol) に HCl を加えた。

【0 8 9 7】

工程 C: (±) - tert - ブチル 2 - (((4 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボキシラート。工程 B の標題化合物により、2 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) 安息香酸を 6 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ニコチン酸に置き換え、実施例 1 2 7 と同様に調製した。MS (ESI): C₂₁H₂₀F₃N₇O₂ 計算値 4 5 9 . 2 ; 実測値 (m / z) 4 6 0 . 2 [M + H]⁺。¹H NMR (MeOD): 8 . 8 9 - 8 . 8 2 (m , 1 H) , 8 . 0 2 - 7 . 8 2 (m , 3 H) , 7 . 4 8 - 7 . 1 4 (m , 2 H) , 4 . 7 5 - 4 . 7 1 (m , 1 H) , 4 . 4 4 - 4 . 0 7 (m , 2 H) , 3 . 9 1 - 3 . 8 4 (m , 1 H) , 2 . 6 4 - 2 . 5 6 (m , 3 H) , 2 . 4 8 - 2 . 3 0 (m , 1 H) , 2 . 0 2 - 1 . 4 3 (m , 6 H) 。

30

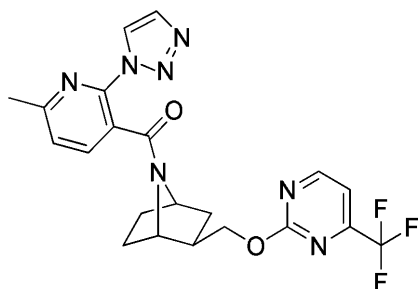
【0 8 9 8】

実施例 1 3 2: (±) - (6 - メチル - 2 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) (2 - (((4 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【0 8 9 9】

【化 2 2 5】

40



【0 9 0 0】

6 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ニコチン酸を 6 - メ

50

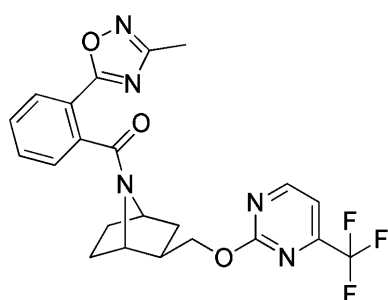
チル - 2 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ニコチン酸に置き換え、実施例 1 3 1 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{21}H_{20}F_3N_7O_2$ 計算値 459.2 ; 実測値 (m/z) 460.2 [M+H]⁺。¹H NMR (MeOD) : 8.86 - 8.83 (m, 1H), 8.63 - 8.61 (m, 1H), 8.03 - 7.84 (m, 2H), 7.49 - 7.15 (m, 2H), 4.76 - 4.72 (m, 1H), 4.41 - 4.31 (m, 1H), 4.27 - 4.04 (m, 1H), 3.90 - 3.84 (m, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 3H), 2.47 - 2.30 (m, 1H), 2.03 - 1.43 (m, 6H)。

【0901】

実施例 1 3 3 : (±) - (2 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) フェニル) (2 - ((4 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【0902】

【化226】



【0903】

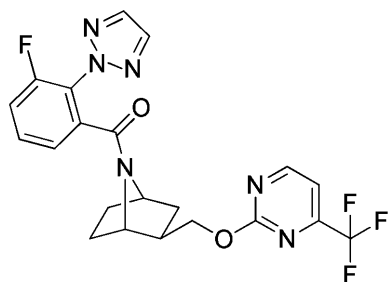
6 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ニコチン酸を 2 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) 安息香酸に置き換え、実施例 1 3 1 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{22}H_{20}F_3N_5O_2$ 計算値 459.2 ; 実測値 (m/z) 460.2 [M+H]⁺。¹H NMR (MeOD) : 8.88 - 8.80 (m, 1H), 8.08 - 8.00 (m, 1H), 7.74 - 7.62 (m, 1H), 7.63 - 7.51 (m, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 2H), 4.83 - 4.80 (m, 1H), 4.49 - 4.33 (m, 1H), 4.23 - 4.11 (m, 1H), 3.81 - 3.77 (m, 1H), 2.53 - 2.36 (m, 4H), 2.07 - 2.98 (m, 1H), 1.90 - 1.51 (m, 5H)。

【0904】

実施例 1 3 4 : (±) - (3 - フルオロ - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) (2 - ((4 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【0905】

【化227】



【0906】

6 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ニコチン酸を 3 - フルオロ - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸に置き換え、実施例 1 3 1 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{21}H_{18}F_4N_6O_2$ 計算値 462.2 ; 実

10

20

30

40

50

測値 (m/z) 463.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (MeOD): 8.89 - 8.84 (m, 1H), 7.96 - 7.94 (m, 2H), 7.69 - 7.28 (m, 4H), 4.61 - 4.58 (m, 1H), 4.29 - 4.06 (m, 2H), 3.97 - 3.93 (m, 1H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 1.88 - 1.40 (m, 6H)。

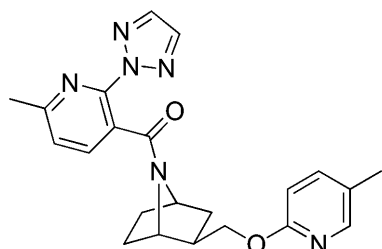
【0907】

実施例135: (±) - (6 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ピリジン - 3 - イル) (2 - ((5 - メチルピリジン - 2 - イル)オキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【0908】

【化228】

10



【0909】

2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリミジンに置き換え、実施例131と同様に調製した。MS (ESI): C₂₂H₂₄N₆O₂ 計算値 404.2; 実測値 (m/z) 405.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (MeOD): 7.99 - 7.71 (m, 4H), 7.51 - 7.00 (m, 2H), 6.73 - 6.50 (m, 1H), 4.69 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.17 - 4.04 (m, 1H), 3.96 - 3.72 (m, 2H), 2.64 - 2.53 (m, 3H), 2.43 - 2.20 (m, 4H), 2.03 - 1.35 (m, 6H)。

20

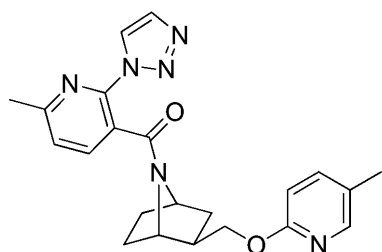
【0910】

実施例136: (±) - (6 - メチル - 2 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) (2 - ((5 - メチルピリジン - 2 - イル)オキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【0911】

【化229】

30



【0912】

6 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ニコチン酸を6 - メチル - 2 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)ニコチン酸に置き換え、実施例135と同様に調製した。MS (ESI): C₂₂H₂₄N₆O₂ 計算値 404.2; 実測値 (m/z) 405.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (MeOD): 8.62 - 8.55 (m, 1H), 8.19 - 7.88 (m, 3H), 7.75 - 7.47 (m, 2H), 7.05 - 6.52 (m, 1H), 4.72 - 4.71 (m, 1H), 4.08 - 4.02 (m, 1H), 3.98 - 3.74 (m, 2H), 2.64 - 2.53 (m, 3H), 2.37 - 2.24 (m, 4H), 1.96 (brs, 1H), 1.82 - 1.35 (m, 5H)。

40

【0913】

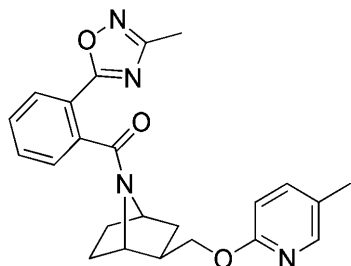
実施例137: (±) - (2 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イ

50

ル)フェニル)(2-((5-メチルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

【0914】

【化230】



10

【0915】

6-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ニコチン酸を2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)安息香酸に置き換え、実施例135と同様に調製した。MS(ESI): $C_{23}H_{24}N_4O_3$ 計算値404.2; 実測値(m/z)405.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR(MeOD): 8.09-8.00(m, 1H), 7.92-7.88(m, 1H), 7.75-7.63(m, 1H), 7.55-7.43(m, 2H), 7.38-7.29(m, 1H), 6.76-6.47(m, 1H), 4.81-4.77(m, 1H), 4.22-4.09(m, 1H), 3.95(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.76-3.74(m, 1H), 2.44-2.20(m, 7H), 2.07-1.97(m, 1H), 1.86-1.62(m, 3H), 1.55-1.42(m, 2H)。

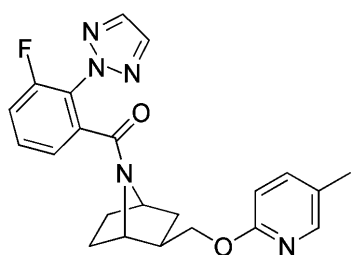
20

【0916】

実施例138:(±)-(3-フルオロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-((5-メチルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

【0917】

【化231】



30

【0918】

6-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ニコチン酸を3-フルオロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)安息香酸に置き換え、実施例135と同様に調製した。MS(ESI): $C_{22}H_{22}FN_5O_2$ 計算値407.2; 実測値(m/z)408.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR(MeOD): 7.96-7.93(m, 3H), 7.69-7.49(m, 2H), 7.40-7.33(m, 1H), 7.22-7.13(m, 1H), 6.71-6.58(m, 1H), 4.58-4.55(m, 1H), 4.02-3.83(m, 3H), 2.37-2.23(m, 4H), 1.85-1.41(m, 6H)。

40

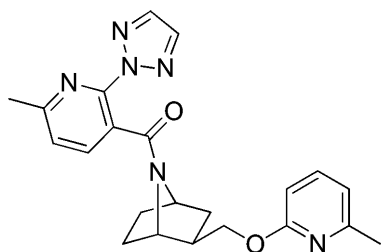
【0919】

実施例139:(±)-(6-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)(2-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

【0920】

50

【化 2 3 2】



【0 9 2 1】

2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリミジンに置き換え、実施例 1 3 5 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{22}H_{24}N_6O_2$ 計算値 404.2 ; 実測値 (m/z) 405.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (MeOD) : 7.99 (s, 2H), 7.91 - 7.69 (m, 1H), 7.56 - 6.77 (m, 3H), 6.60 - 6.38 (m, 1H), 4.70 - 4.69 (m, 1H), 4.21 - 4.05 (m, 1H), 3.98 - 3.77 (m, 2H), 2.64 - 2.51 (m, 3H), 2.43 - 2.20 (m, 4H), 2.03 - 1.37 (m, 6H)。

10

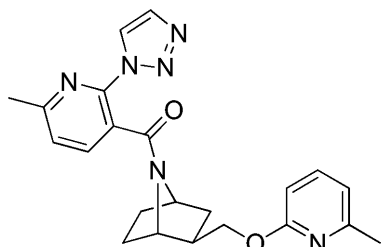
【0 9 2 2】

実施例 1 4 0 : (±) - (6 - メチル - 2 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) (2 - ((6 - メチルピリジン - 2 - イル)オキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

20

【0 9 2 3】

【化 2 3 3】



【0 9 2 4】

6 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ニコチン酸を 6 - メチル - 2 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)ニコチン酸に置き換え、実施例 1 3 9 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{22}H_{24}N_6O_2$ 計算値 404.2 ; 実測値 (m/z) 405.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (MeOD) : 8.34 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.77 - 7.42 (m, 3H), 7.28 - 6.35 (m, 3H), 4.82 - 4.79 (m, 1H), 4.24 - 3.94 (m, 2H), 3.87 - 3.81 (m, 1H), 2.63 - 2.22 (m, 7H), 2.15 - 1.98 (m, 1H), 1.84 - 1.34 (m, 5H)。

30

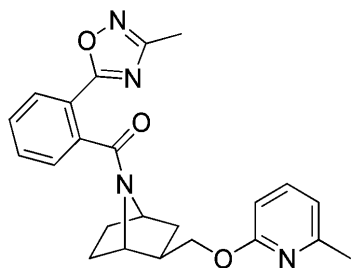
【0 9 2 5】

実施例 1 4 1 : (±) - (2 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)フェニル) (2 - ((6 - メチルピリジン - 2 - イル)オキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

40

【0 9 2 6】

【化 2 3 4】



【0 9 2 7】

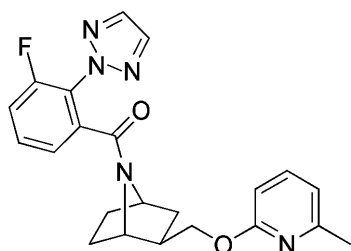
6 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ニコチン酸を 2 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) 安息香酸に置き換え、実施例 1 3 9 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{23}H_{24}N_4O_3$ 計算値 404 . 2 ; 実測値 (m / z) 405 . 2 [M + H] ⁺。 ¹H NMR (MeOD) : 8 . 10 - 8 . 00 (m , 1 H) , 7 . 75 - 7 . 63 (m , 1 H) , 7 . 57 - 7 . 47 (m , 2 H) , 7 . 37 - 7 . 26 (m , 1 H) , 6 . 79 (dd , J = 7 . 2 , 2 . 8 Hz , 1 H) , 6 . 64 - 6 . 35 (m , 1 H) , 4 . 81 - 4 . 78 (m , 1 H) , 4 . 25 - 4 . 11 (m , 1 H) , 3 . 98 - 3 . 95 (m , 1 H) , 3 . 79 - 3 . 74 (m , 1 H) , 2 . 42 - 2 . 25 (m , 7 H) , 2 . 08 - 1 . 95 (m , 1 H) , 1 . 86 - 1 . 63 (m , 3 H) , 1 . 58 - 1 . 44 (m , 2 H) 。

【0 9 2 8】

実施例 1 4 2 : (±) - (3 - フルオロ - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) (2 - ((6 - メチルピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【0 9 2 9】

【化 2 3 5】



【0 9 3 0】

6 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ニコチン酸を 3 - フルオロ - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸に置き換え、実施例 1 3 9 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{22}H_{22}FN_5O_2$ 計算値 407 . 2 ; 実測値 (m / z) 408 . 2 [M + H] ⁺。 ¹H NMR (MeOD) : 7 . 95 - 7 . 93 (m , 2 H) , 7 . 68 - 7 . 47 (m , 2 H) , 7 . 40 - 7 . 31 (m , 1 H) , 7 . 21 - 7 . 09 (m , 1 H) , 6 . 80 (t , J = 8 . 3 Hz , 1 H) , 6 . 58 - 6 . 46 (m , 1 H) , 4 . 56 (s , 1 H) , 4 . 01 (d , J = 7 . 3 Hz , 1 H) , 3 . 91 (d , J = 7 . 4 Hz , 2 H) , 2 . 43 (d , J = 2 . 5 Hz , 3 H) , 2 . 38 - 2 . 28 (m , 1 H) , 1 . 83 - 1 . 45 (m , 6 H) 。

【0 9 3 1】

実施例 1 4 3 : (±) - (6 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) (2 - ((6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【0 9 3 2】

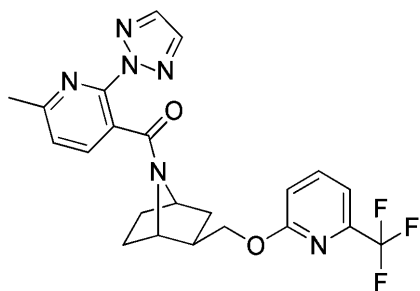
10

20

30

40

【化 2 3 6】



【0 9 3 3】

10

2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリミジンに置き換え、実施例 1 3 1 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{22}H_{21}F_3N_6O_2$ 計算値 458.2 ; 実測値 (m/z) 459.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (MeOD) : 7.91 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.29 - 7.25 (m, 2H), 6.93 - 6.69 (m, 1H), 4.85 - 4.82 (m, 1H), 4.25 - 4.16 (m, 1H), 3.98 - 3.96 (m, 1H), 3.79 - 3.69 (m, 1H), 2.69 - 2.56 (m, 3H), 2.38 - 2.16 (m, 1H), 2.05 - 1.24 (m, 6H)。

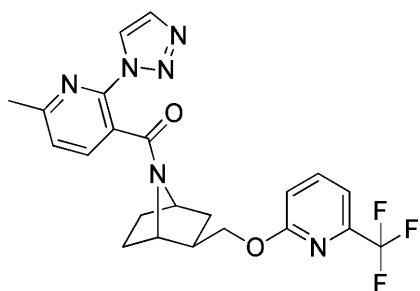
【0 9 3 4】

20

実施例 1 4 4 : (±) - (6 - メチル - 2 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) (2 - ((6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【0 9 3 5】

【化 2 3 7】



30

【0 9 3 6】

6 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ニコチン酸を 6 - メチル - 2 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)ニコチン酸に置き換え、実施例 1 4 3 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{22}H_{21}F_3N_6O_2$ 計算値 458.2 ; 実測値 (m/z) 459.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (MeOD) : 8.61 (t, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.00 - 7.72 (m, 3H), 7.49 - 6.83 (m, 3H), 4.75 - 4.71 (m, 1H), 4.31 - 4.10 (m, 1H), 4.08 - 3.95 (m, 1H), 3.89 - 3.77 (m, 1H), 2.64 - 2.52 (m, 3H), 2.43 - 2.27 (m, 1H), 2.06 - 1.89 (m, 1H), 1.82 - 1.37 (m, 5H)。

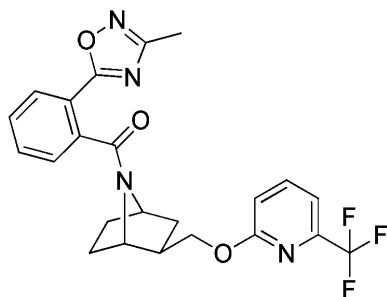
40

【0 9 3 7】

実施例 1 4 5 : (±) - (2 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)フェニル) (2 - ((6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【0 9 3 8】

【化 2 3 8】



【0 9 3 9】

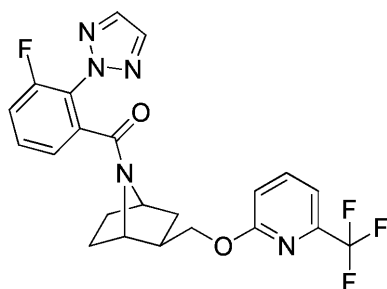
6 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ニコチン酸を 2 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) 安息香酸に置き換え、実施例 1 4 3 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{23}H_{21}FN_4O_3$ 計算値 458.2 ; 実測値 (m/z) 459.2 [$M+H$]⁺。 1H NMR (MeOD) : 8.10 - 8.01 (m , 1 H) , 7.88 - 7.77 (m , 1 H) , 7.75 - 7.63 (m , 1 H) , 7.54 - 7.49 (m , 1 H) , 7.39 - 7.25 (m , 2 H) , 7.07 - 6.78 (m , 1 H) , 4.82 - 4.79 (m , 1 H) , 4.35 - 4.24 (m , 1 H) , 4.10 - 4.07 (m , 1 H) , 3.78 - 3.74 (m , 1 H) , 2.48 - 2.29 (m , 4 H) , 2.09 - 1.96 (m , 1 H) , 1.88 - 1.63 (m , 3 H) , 1.58 - 1.47 (m , 2 H) 。

【0 9 4 0】

実施例 1 4 6 : (±) - (3 - フルオロ - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) (2 - ((6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【0 9 4 1】

【化 2 3 9】



【0 9 4 2】

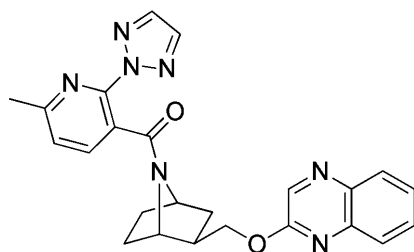
6 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ニコチン酸を 3 - フルオロ - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸に置き換え、実施例 1 4 3 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{22}H_{19}F_4N_5O_2$ 計算値 461.2 ; 実測値 (m/z) 462.0 [$M+H$]⁺。 1H NMR (MeOD) : 7.95 - 7.93 (m , 2 H) , 7.86 - 7.80 (m , 1 H) , 7.68 - 7.12 (m , 4 H) , 7.02 - 6.86 (m , 1 H) , 4.59 - 4.56 (m , 1 H) , 4.10 - 3.86 (m , 3 H) , 2.38 - 2.30 (m , 1 H) , 1.95 - 1.45 (m , 6 H) 。

【0 9 4 3】

実施例 1 4 7 : (±) - (6 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) (2 - ((キノキサリン - 2 - イルオキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【0 9 4 4】

【化 2 4 0】



【0 9 4 5】

2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリミジン を 2 - クロロキノキサリンに置き換え、実施例 1 3 1 と同様に調製した MS (ESI) : $C_{24}H_{23}N_7O_2$ 計算値 441.2 ; 実測値 (m/z) 442.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (MeOD) : 8.47 - 8.04 (m, 2H), 7.98 - 7.69 (m, 5H), 7.65 - 7.56 (m, 1H), 7.45 - 6.73 (m, 1H), 4.77 - 4.71 (m, 1H), 4.46 - 4.10 (m, 2H), 3.91 - 3.79 (m, 1H), 2.64 - 2.32 (m, 4H), 2.03 - 1.38 (m, 6H)。

10

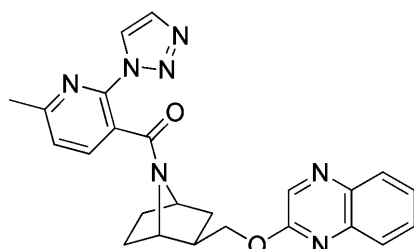
【0 9 4 6】

実施例 1 4 8 : (±) - (6 - メチル - 2 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) (2 - ((キノキサリン - 2 - イルオキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

20

【0 9 4 7】

【化 2 4 1】



【0 9 4 8】

6 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ニコチン酸を 6 - メチル - 2 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)ニコチン酸に置き換え、実施例 1 4 7 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{24}H_{23}N_7O_2$ 計算値 441.2 ; 実測値 (m/z) 441.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (MeOD) : 8.61 - 8.59 (m, 1H), 8.46 - 8.25 (m, 1H), 8.04 - 7.55 (m, 6H), 7.48 - 6.74 (m, 1H), 4.78 - 4.74 (m, 1H), 4.43 - 4.30 (m, 1H), 4.21 - 4.18 (m, 1H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 2.63 - 2.34 (m, 4H), 2.08 - 1.89 (m, 1H), 1.88 - 1.39 (m, 5H)。

30

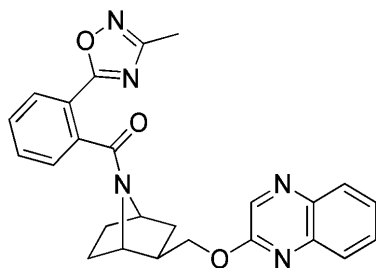
【0 9 4 9】

実施例 1 4 9 : (±) - (2 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)フェニル) (2 - ((キノキサリン - 2 - イルオキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

40

【0 9 5 0】

【化 2 4 2】



【0951】

10

6 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ニコチン酸を 2 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) 安息香酸に置き換え、実施例 1 4 7 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{25}H_{23}N_5O_3$ 計算値 441.2 ; 実測値 (m / z) 442.2 [M + H]⁺。¹H NMR (MeOD) : 8.48 - 8.20 (m , 1 H) , 8.08 - 7.91 (m , 2 H) , 7.83 - 7.12 (m , 6 H) , 4.86 - 4.81 (m , 1 H) , 4.50 - 4.36 (m , 1 H) , 4.26 - 4.18 (m , 1 H) , 3.80 - 3.77 (m , 1 H) , 2.55 - 2.34 (m , 4 H) , 2.09 - 1.97 (m , 1 H) , 1.91 - 1.64 (m , 3 H) , 1.61 - 1.50 (m , 2 H)。

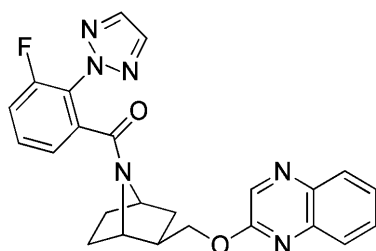
【0952】

20

実施例 1 5 0 : (±) - (3 - フルオロ - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) (2 - ((キノキサリン - 2 - イルオキシ) メチル) - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【0953】

【化 2 4 3】



30

【0954】

6 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ニコチン酸を 3 - フルオロ - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸に置き換え、実施例 1 4 7 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{24}H_{21}FN_6O_2$ 計算値 444.2 ; 実測値 (m / z) 445.1 [M + H]⁺。¹H NMR (MeOD) : 8.47 - 8.33 (m , 1 H) , 8.01 - 7.60 (m , 6 H) , 7.54 - 6.92 (m , 3 H) , 4.65 - 4.60 (m , 1 H) , 4.31 - 4.13 (m , 2 H) , 3.96 - 3.95 (m , 1 H) , 2.52 - 2.40 (m , 1 H) , 1.96 - 1.44 (m , 6 H)。

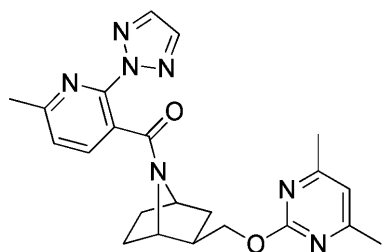
40

【0955】

実施例 1 5 1 : (±) - (2 - (((4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) (6 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) メタノン。

【0956】

【化 2 4 4】



【0 9 5 7】

2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリミジン を 2 - クロロ - 4 , 6 - ジメチル
 ピリミジンに置き換え、実施例 1 3 1 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{22}H_{25}N_7O_2$ 計算値 419.2 ; 実測値 (m/z) 420.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (MeOD) : 8.02 - 7.99 (m, 2H) , 7.94 - 7.46 (m, 1H) , 7.48 - 7.10 (m, 1H) , 6.87 (s, 1H) , 4.72 - 4.71 (m, 1H) , 4.38 - 3.97 (m, 2H) , 3.89 - 3.84 (m, 1H) , 2.65 - 2.17 (m, 10H) , 1.98 - 1.37 (m, 6H)。

10

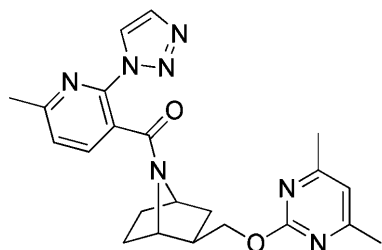
【0 9 5 8】

実施例 1 5 2 : (±) - (2 - ((4, 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イル) オキシ
)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) (6 - メチル - 2 -
 (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル)メタノン。

20

【0 9 5 9】

【化 2 4 5】



【0 9 6 0】

6 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ニコチン酸を 6 - メ
 チル - 2 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)ニコチン酸に置き換え、実施
 例 1 5 1 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{22}H_{25}N_7O_2$ 計算値 419.2 ; 実測値
 (m/z) 420.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (MeOD) : 8.62 - 8.61 (m, 1H) , 7.98 - 7.78 (m, 2H) , 7.50 - 7.11 (m, 1H) , 6.86 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H) , 4.75 - 4.71 (m, 1H) , 4.25 - 4.23 (m, 1H) , 4.16 - 3.84 (m, 2H) , 2.64 - 2.55 (m, 3H) , 2.46 - 2.25 (m, 7H) , 2.06 - 1.88 (m, 1H) , 1.85 - 1.39 (m, 5H)。

30

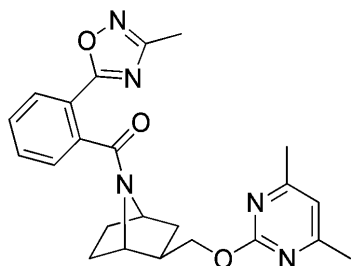
【0 9 6 1】

実施例 1 5 3 : (±) - (2 - ((4, 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イル) オキシ
)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) (2 - (3 - メチル
 - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)フェニル)メタノン。

40

【0 9 6 2】

【化 2 4 6】



【 0 9 6 3】

10

6 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ニコチン酸を 2 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) 安息香酸に置き換え、実施例 1 5 1 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{23}H_{25}N_5O_3$ 計算値 419.2 ; 実測値 (m / z) 420.2 [M + H]⁺。¹H NMR (MeOD) : 8.10 - 8.01 (m , 1 H) , 7.76 - 7.64 (m , 1 H) , 7.58 - 7.51 (m , 1 H) , 7.42 - 7.36 (m , 1 H) , 6.86 (s , 1 H) , 4.83 - 4.80 (m , 1 H) , 4.42 - 4.22 (m , 1 H) , 4.13 - 4.00 (m , 1 H) , 3.83 - 3.76 (m , 1 H) , 2.49 - 2.28 (m , 10 H) , 2.08 - 1.98 (m , 1 H) , 1.89 - 1.65 (m , 3 H) , 1.58 - 1.48 (m , 2 H)。

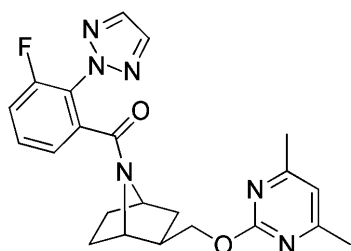
【 0 9 6 4】

20

実施例 1 5 4 : (±) - (2 - ((4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) (3 - フルオロ - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) メタノン。

【 0 9 6 5】

【化 2 4 7】



30

【 0 9 6 6】

6 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ニコチン酸を 3 - フルオロ - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸に置き換え、実施例 1 5 1 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{22}H_{23}FN_6O_2$ 計算値 422.2 ; 実測値 (m / z) 423.1 [M + H]⁺。¹H NMR (MeOD) : 7.96 - 7.95 (m , 2 H) , 7.69 - 7.22 (m , 3 H) , 6.87 (d , J = 5.8 Hz , 1 H) , 4.58 - 4.56 (m , 1 H) , 4.19 - 3.89 (m , 3 H) , 2.42 - 2.34 (m , 7 H) , 1.90 - 1.37 (m , 6 H)。

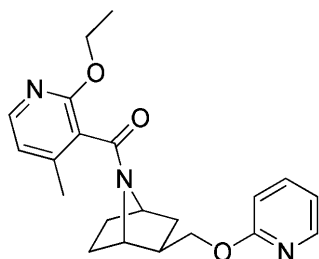
40

【 0 9 6 7】

実施例 1 5 5 : (±) - (2 - エトキシ - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) (2 - ((ピリジン - 2 - イルオキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【 0 9 6 8】

【化 2 4 8】



【0 9 6 9】

中間体 B - 9 を B - 1 0 に置き換え、5 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) 安息香酸を 2 - エトキシ - 4 - メチルニコチン酸に置き換え、実施例 1 と同様に調製した。

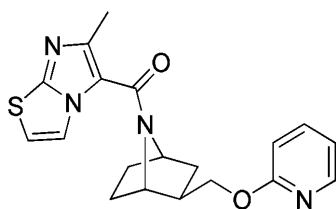
MS (ESI): $C_{21}H_{25}N_3O_3$ 計算値 367.2; 実測値 (m/z) 368.3 [$M+H$] $^+$. 1H NMR ($CDCl_3$): 8.13 - 8.05 (m, 1H), 7.99 - 7.87 (m, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 1H), 6.87 - 6.79 (m, 1H), 6.76 - 6.67 (m, 1H), 6.55 - 6.49 (m, 1H), 4.92 - 4.84 (m, 1H), 4.43 - 3.64 (m, 5H), 2.43 - 1.22 (m, 13H)。

【0 9 7 0】

実施例 156: (±) - (6 - メチルイミダゾ[2, 1 - b]チアゾール - 5 - イル) (2 - ((ピリジン - 2 - イルオキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【0 9 7 1】

【化 2 4 9】



【0 9 7 2】

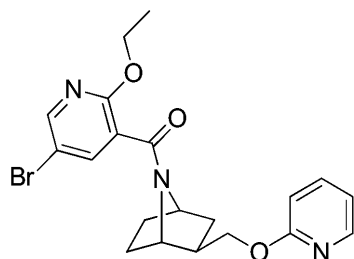
中間体 B - 9 を B - 1 0 に置き換え、5 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) 安息香酸を 6 - メチルイミダゾ[2, 1 - b]チアゾール - 5 - カルボン酸に置き換え、実施例 1 と同様に調製した。 1H NMR ($CDCl_3$): 8.05 - 7.98 (m, 1H), 7.79 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 6.84 - 6.78 (m, 1H), 6.76 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.54 - 4.35 (m, 2H), 4.11 - 4.03 (m, 1H), 4.02 - 3.88 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.65 - 1.52 (m, 3H)。

【0 9 7 3】

実施例 157: (±) - (5 - ブロモ - 2 - エトキシピリジン - 3 - イル) (2 - ((ピリジン - 2 - イルオキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【0 9 7 4】

【化 2 5 0】



【0 9 7 5】

中間体 B - 9 を B - 1 0 に置き換え、5 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) 安息香酸を 5 - ブロモ - 2 - エトキシニコチン酸に置き換え、実施例 1 と同様に調製した。

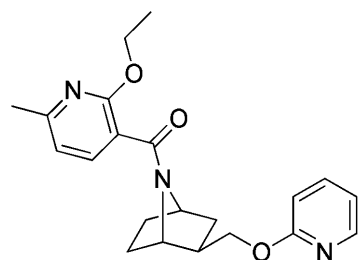
MS (ESI): $C_{20}H_{22}BrN_3O_3$ 計算値 431.1; 実測値 (m/z) 432.2 [$M+H$]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 8.33 - 8.07 (m, 2H), 7.74 (d, $J = 2.5$ Hz, 0.5H), 7.61 (d, $J = 2.5$ Hz, 0.5H), 7.59 - 7.49 (m, 1H), 6.89 - 6.81 (m, 1H), 6.75 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.5H), 6.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.5H), 4.86 - 4.80 (m, 1H), 4.48 - 3.78 (m, 5H), 2.43 - 2.33 (m, 0.5H), 2.32 - 2.23 (m, 0.5H), 2.03 - 1.39 (m, 6H), 1.37 - 1.29 (m, 3H)。

【0 9 7 6】

実施例 158: (±) - (2 - エトキシ - 6 - メチルピリジン - 3 - イル) (2 - ((ピリジン - 2 - イルオキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【0 9 7 7】

【化 2 5 1】



【0 9 7 8】

中間体 B - 9 を中間体 B - 1 0 に置き換え、5 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) 安息香酸を 2 - エトキシ - 6 - メチルニコチン酸に置き換え、実施例 1 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{21}H_{25}N_3O_3$ 計算値 367.2; 実測値 (m/z) 368.3 [$M+H$]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 8.14 - 8.08 (m, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 1.5H), 7.38 (d, $J = 7.4$ Hz, 0.5H), 6.86 - 6.82 (m, 1H), 6.74 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.5H), 6.72 (d, $J = 7.4$ Hz, 0.5H), 6.51 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.5H), 6.46 (d, $J = 7.4$ Hz, 0.5H), 4.84 - 4.79 (m, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 1.5H), 4.27 - 4.09 (m, 1.5H), 4.06 - 4.01 (m, 0.5H), 3.92 - 3.80 (m, 1.5H), 2.43 (s, 1.5H), 2.38 - 2.32 (m, 2H), 2.26 - 2.20 (m, 0.5H), 2.01 - 1.40 (m, 6H), 1.36 - 1.28 (m, 3H)。

【0 9 7 9】

実施例 159: (±) - (7 - ヒドロキシキノリン - 8 - イル) (2 - ((ピリジン - 2 - イルオキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【0 9 8 0】

10

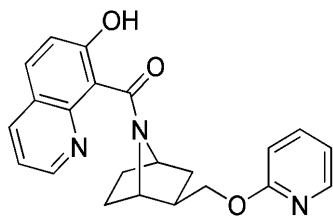
20

30

40

50

【化 2 5 2】



【 0 9 8 1】

中間体 B - 9 を中間体 B - 10 に置き換え、5 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル)安息香酸を 7 - ヒドロキシキノリン - 8 - カルボン酸 (中間体 A - 29、工程 B) に置き換え、実施例 1 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{22}H_{21}N_3O_3$ 計算値 375.2; 実測値 (m/z) 376.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR ($CDCl_3$): 8.88 - 8.66 (m, 1H), 8.19 - 7.93 (m, 2H), 7.80 - 7.41 (m, 2H), 7.26 - 6.25 (一連の m, 4H), 5.10 - 4.87 (m, 1H), 4.34 - 3.60 (m, 3H), 2.51 - 1.00 (一連の m, 7H)。

10

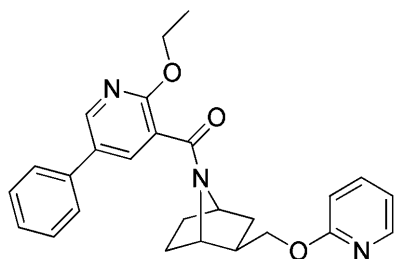
【 0 9 8 2】

実施例 160: (±) - (2 - エトキシ - 5 - フェニルピリジン - 3 - イル) (2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ)メチル) - 7 - アザビスクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【 0 9 8 3】

20

【化 2 5 3】



【 0 9 8 4】

中間体 B - 9 を中間体 B - 10 に置き換え、5 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル)安息香酸を 2 - エトキシ - 5 - フェニルニコチン酸に置き換え、実施例 1 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{26}H_{27}N_3O_3$ 計算値 429.2; 実測値 (m/z) 430.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR ($CDCl_3$): 8.40 及び 8.30 (2d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.15 - 8.12 及び 7.98 - 7.94 (2m, 1H), 7.87 及び 7.74 (2d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.59 - 7.28 (m, 6H), 6.88 - 6.83 及び 6.72 - 6.68 (2m, 1H), 6.76 及び 6.47 (2d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.89 - 4.84 (m, 1H), 4.34 - 3.84 (一連の m, 5H), 2.43 - 2.34 及び 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.06 - 1.45 (一連の m, 6H), 1.42 - 1.32 (m, 3H)。

30

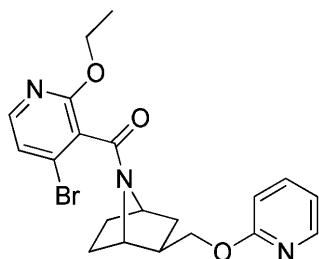
【 0 9 8 5】

40

実施例 161: (±) - (4 - ブロモ - 2 - エトキシピリジン - 3 - イル) (2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ)メチル) - 7 - アザビスクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【 0 9 8 6】

【化 2 5 4】



【 0 9 8 7】

中間体 B - 9 を中間体 B - 10 に置き換え、5 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル)安息香酸を4 - ブロモ - 2 - エトキシニコチン酸に置き換え、実施例 1 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{20}H_{22}BrN_3O_3$ 計算値 431.1 ; 実測値 (m/z) 432.2 [M+H]⁺。¹H NMR (CDCl₃) : 8.15 - 8.08 (m, 1H), 7.96 - 7.87 (m, 1H), 7.60 - 7.49 (m, 1H), 7.11 - 6.92 (一連の m, 1H), 6.88 - 6.82 (m, 1H), 6.78 - 6.52 (一連の m, 1H), 4.94 - 4.87 (m, 1H), 4.47 - 3.67 (一連の m, 5H), 2.45 - 1.41 (一連の m, 7H), 1.38 - 1.27 (m, 3H)。

10

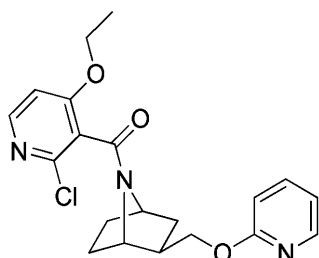
【 0 9 8 8】

実施例 162 : (±) - (2 - クロロ - 4 - エトキシピリジン - 3 - イル) (2 - ((ピリジン - 2 - イルオキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

20

【 0 9 8 9】

【化 2 5 5】



30

【 0 9 9 0】

中間体 B - 9 を中間体 B - 10 に置き換え、5 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル)安息香酸を2 - クロロ - 4 - エトキシニコチン酸に置き換え、実施例 1 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{20}H_{22}ClN_3O_3$ 計算値 387.1 ; 実測値 (m/z) 388.3 [M+H]⁺。¹H NMR (CDCl₃) : 8.27 - 8.17 (m, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 1H), 7.60 - 7.48 (m, 1H), 6.88 - 6.82 (m, 1H), 6.80 - 6.73 (m, 1H), 6.58 - 6.49 (m, 1H), 4.93 - 4.87 (m, 1H), 4.27 - 4.02 (m, 3H), 3.92 - 3.58 (一連の m, 2H), 2.44 - 1.35 (一連の m, 10H)。

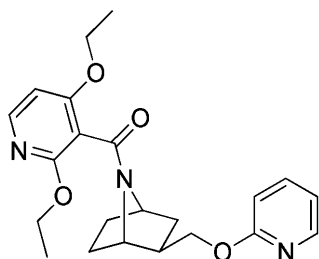
【 0 9 9 1】

実施例 163 : (±) - (2, 4 - ジエトキシピリジン - 3 - イル) (2 - ((ピリジン - 2 - イルオキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

40

【 0 9 9 2】

【化 2 5 6】



【0 9 9 3】

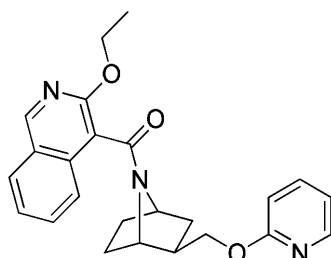
中間体 B - 9 を中間体 B - 10 に置き換え、5 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル)安息香酸を2, 4 - ジエトキシニコチン酸に置き換え、実施例 1 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{22}H_{27}BrN_3O_4$ 計算値 397.2; 実測値 (m/z) 398.2 [$M+H$]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 8.15 - 8.07 (m, 1H), 8.03 - 7.94 (m, 1H), 7.60 - 7.46 (m, 1H), 6.87 - 6.80 (m, 1H), 6.77 - 6.73 (m, 0.5H), 6.56 - 6.45 (m, 1H), 6.30 - 6.27 (m, 0.5H), 4.88 - 4.83 (m, 1H), 4.50 - 3.51 (一連の m, 7H), 2.40 - 1.15 (一連の m, 13H)。

【0 9 9 4】

実施例 164: (3 - エトキシイソキノリン - 4 - イル) ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((ピリジン - 2 - イルオキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【0 9 9 5】

【化 2 5 7】



【0 9 9 6】

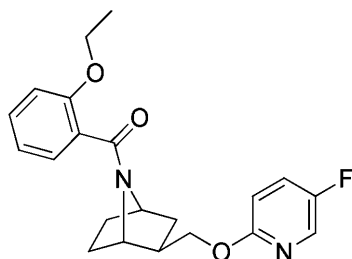
5 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル)安息香酸を中間体 A - 22 に置き換え、実施例 1 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{24}H_{25}N_3O_3$ 計算値 403.2; 実測値 (m/z) 404.2 [$M+H$]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.97 - 8.89 (m, 0.7H), 8.87 - 8.81 (m, 0.3H), 8.22 - 8.07 (m, 0.7H), 7.95 - 7.85 (m, 1H), 7.82 (dq, J = 8.6, 0.9 Hz, 0.2H), 7.78 - 7.69 (m, 0.6H), 7.69 - 7.47 (m, 2H), 7.43 - 7.28 (m, 1.2H), 7.10 (ddd, J = 8.0, 6.8, 1.0 Hz, 0.3H), 6.93 - 6.68 (m, 1.5H), 6.52 - 6.46 (m, 0.2H), 6.16 - 6.09 (m, 0.3H), 5.02 (td, J = 9.5, 4.6 Hz, 1H), 4.65 - 3.99 (m, 3.5H), 3.92 (dd, J = 10.5, 5.6 Hz, 0.25H), 3.74 - 3.58 (m, 1.25H), 2.52 - 2.29 (m, 0.5H), 2.27 - 1.93 (m, 2H), 1.86 - 0.78 (m, 7.5H)。

【0 9 9 7】

実施例 165: (±) - (2 - エトキシフェニル) (2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル)オキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン

【0 9 9 8】

【化 2 5 8】



【0 9 9 9】

6 - メチル - 3 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピコリン酸を 2 - エ
トキシ安息香酸に置き換え、実施例 7 と同様に調製した。¹H NMR (4 0 0 M H z ,
C D C l ₃) : 7 . 9 5 (d d , J = 7 . 3 , 3 . 1 H z , 1 H) , 7 . 3 7 - 7 . 1 8
(m , 2 . 5 H) , 7 . 1 4 (d d , J = 7 . 4 , 1 . 7 H z , 0 . 5 H) , 6 . 9 5 (t d , J = 7 . 5 , 0 . 9 H z , 0 . 5 H) , 6 . 9 0 (d d , J = 8 . 4 , 1 . 0 H z
, 0 . 5 H) , 6 . 8 3 - 6 . 6 8 (m , 1 . 5 H) , 6 . 4 7 (d d , J = 9 . 0 , 3
. 6 H z , 0 . 5 H) , 4 . 8 8 - 4 . 8 0 (m , 1 H) , 4 . 1 7 - 3 . 7 2 (m , 5
H) , 2 . 4 0 - 2 . 2 8 (m , 0 . 5 H) , 2 . 2 6 - 2 . 1 4 (m , 0 . 5 H) , 2
. 0 7 - 1 . 8 5 (m , 2 H) , 1 . 8 3 - 1 . 1 7 (m , 7 H) 。

10

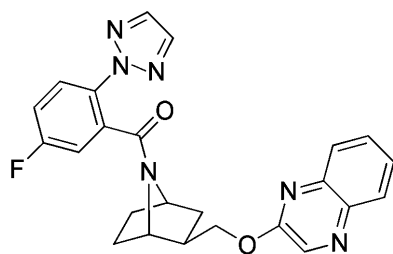
【1 0 0 0】

実施例 1 6 6 : (±) - (5 - フルオロ - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2
- イル) フェニル) (2 - ((キノキサリン - 2 - イルオキシ) メチル) - 7 - アザピシ
クロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

20

【1 0 0 1】

【化 2 5 9】



30

【1 0 0 2】

6 - メチル - 3 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピコリン酸を中間体
A - 1 0 に置き換え、2 - フルオロピリジンに置き換え、実施
例 2 と同様に調製した。MS (E S I) : C ₂₄ H ₂₁ F N ₆ O ₂ 計算値 4 4 4 . 2 ; 実測値 (m / z) 4 4 5 . 2 [M + H] ⁺ . ¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 8 . 4 9
(s , 0 . 4 H) , 8 . 3 0 (s , 0 . 4 H) , 8 . 0 4 (d d d , J = 8 . 2 , 6 . 9
, 1 . 5 H z , 1 H) , 7 . 9 0 - 7 . 7 6 (m , 2 . 5 H) , 7 . 7 5 - 7 . 6 6 (m
, 1 . 5 H) , 7 . 6 5 - 7 . 5 5 (m , 1 . 5 H) , 7 . 4 4 (d d , J = 8 . 5 , 5
. 8 H z , 0 . 5 H) , 7 . 3 2 (d d , J = 8 . 5 , 5 . 8 H z , 0 . 5 H) , 7 . 2
9 - 7 . 2 2 (m , 0 . 2 H) , 7 . 2 1 - 7 . 1 0 (m , 1 H) , 6 . 4 9 (s , 0 .
5 H) , 4 . 9 3 - 4 . 8 4 (m , 1 H) , 4 . 5 2 - 4 . 3 0 (m , 1 H) , 4 . 2 3
- 4 . 0 7 (m , 1 H) , 3 . 8 7 - 3 . 7 8 (m , 1 H) , 2 . 4 8 - 2 . 2 5 (m ,
1 . 8 H) , 2 . 1 0 - 1 . 8 8 (m , 1 . 2 H) , 1 . 8 3 - 1 . 3 1 (m , 4 H) 。

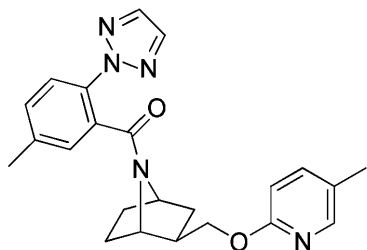
40

【1 0 0 3】

実施例 1 6 7 : (±) - 5 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イ
ル) フェニル) (2 - ((5 - メチルピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - ア
ザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【1 0 0 4】

【化 2 6 0】



【1 0 0 5】

2 - クロロ - 4 - トリフルオロメチルピリミジン を 2 - フルオロ - 5 - メチルピリジン
に置き換え、実施例 13 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{23}H_{25}N_5O_2$ 計算値 403.2 ; 実測値 (m/z) 404.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : 7.99 - 7.92 (m, 1H), 7.81 - 7.68 (m, 2.5H), 7.42 - 7.29 (m, 1.5H), 7.26 - 7.21 (m, 0.5H), 7.21 - 7.10 (m, 1H), 6.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.5H), 6.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.5H), 4.85 - 4.73 (m, 1H), 4.16 - 3.68 (m, 3H), 2.42 (s, 1.3H), 2.34 - 2.14 (m, 3.7H), 2.02 - 1.79 (m, 2.5H), 1.72 - 1.21 (m, 5.5H)。

10

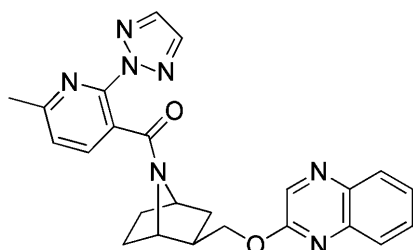
【1 0 0 6】

実施例 168 : (±) - (6 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ピリジン - 3 - イル) (2 - ((キノキサリン - 2 - イルオキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン

20

【1 0 0 7】

【化 2 6 1】



30

【1 0 0 8】

中間体 B - 9 を 中間体 B - 10 に置き換え、2 - フルオロピリジン を 2 - クロロキノキサリンに置き換え、5 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル)安息香酸を中間体 A - 3 に置き換え、実施例 1 に記載の標題化合物を得た。MS (ESI) : $C_{24}H_{23}N_7O_2$ 計算値 441.2 ; 実測値 (m/z) 442.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR CD_3OD : 8.47 - 8.04 (m, 2H), 7.98 - 7.69 (m, 5H), 7.65 - 7.56 (m, 1H), 7.45 - 6.73 (m, 1H), 4.77 - 4.71 (m, 1H), 4.46 - 4.10 (m, 2H), 3.91 - 3.79 (m, 1H), 2.64 - 2.32 (m, 4H), 2.03 - 1.38 (m, 6H)。

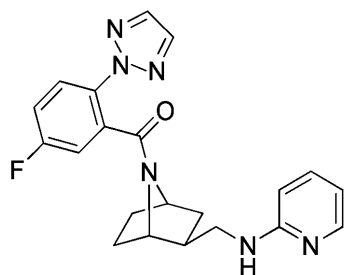
40

【1 0 0 9】

実施例 169 : (±) - (5 - フルオロ - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)フェニル) (2 - ((ピリジン - 2 - イルアミノ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン

【1 0 1 0】

【化 2 6 2】



【1 0 1 1】

10

2 - クロロ - 4 , 6 - ジメチルピリミジン を 2 - フルオロピリジン に置き換え、実施例 1 7 0 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{21}H_{21}FN_6O$ 計算値 392.2 ; 実測値 (m/z) 393.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (CD_3OD) : 8.02 - 7.83 (m, 4H), 7.47 - 7.23 (m, 3H), 6.59 - 6.38 (m, 2H), 4.73 - 4.55 (m, 1H), 3.87 - 3.70 (m, 1H), 3.24 - 2.80 (m, 2H), 2.27 - 2.03 (m, 1H), 1.97 - 1.34 (m, 6H)。

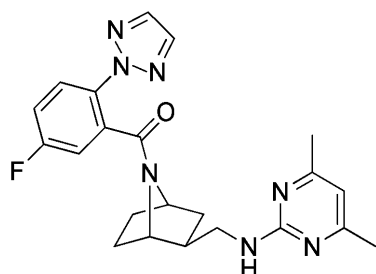
【1 0 1 2】

実施例 1 7 0 : (±) - (2 - ((4, 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イル) アミノ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - イル) (5 - フルオロ - 2 - (2H-1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) メタノン

20

【1 0 1 3】

【化 2 6 3】



30

【1 0 1 4】

工程 A : (±) - tert - ブチル 2 - ((メチルスルホニル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - カルボキシラート。0 にて、DCM (15 mL) 中、中間体 B - 10 (2.6 g, 11.5 mmol) 及び TEA (1.7 g, 17.2 mmol) に、MsCl (1.6 g, 13.7 mmol) を 10 分かけて滴下した。氷浴を取り外し、反応物を室温で 12 時間攪拌し、 H_2O を加えた。これらの層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、乾燥させた (Na_2SO_4)。シリカゲルクロマトグラフィー (15% EtOAc - 石油エーテル) により精製し、標題化合物を得た (3.5 g)。

【1 0 1 5】

40

工程 B : (±) - tert - ブチル 2 - (アジドメチル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - カルボキシラート。DMF (15 mL) 中、工程 A の標題化合物 (3.4 g, 11.1 mmol) にアジ化ナトリウム (2.1 g, 33.4 mmol) を加えた。混合物を 100 で一晩加熱し、室温に冷却し、 H_2O に注ぎ入れ、DCM で抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し乾燥させた (Na_2SO_4)。シリカゲルクロマトグラフィー (10% EtOAc - 石油エーテル) により精製し、標題化合物を得た (2.6 g)。

【1 0 1 6】

工程 C : (±) - 2 - (アジドメチル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン。DCM 中、工程 B の標題化合物に TFA を加えた。室温で 3 時間後、反応混合物を濃縮し

50

てTFA塩として標題化合物(1.7g)を得た。

【1017】

工程D：(±)-2-(アジドメチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(5-フルオロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン。2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)安息香酸を5-フルオロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)安息香酸に置き換え、かつ工程Cの標題化合物を用い、実施例22と同様に調製した。

【1018】

工程E：2-(アミノメチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(5-フルオロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン。MeOH中、工程Dの標題化合物を、10重量% Pd/Cの存在下、水素雰囲気にて4時間放置した。触媒をろ過により除去した。シリカゲルクロマトグラフィー(7% MeOH-DCM)により精製し、標題化合物を得た。

【1019】

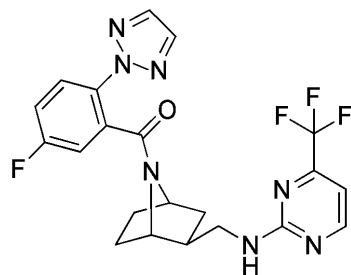
工程F：(±)-(2-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)アミノ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(5-フルオロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン。NMP(3mL)中、工程E(30mg)の標題化合物に、2-クロロ-4,6-ジメチルピリミジン(16mg)及びCs₂CO₃(43mg)を加えた。反応物を180℃で2時間加熱した。室温に冷却後、H₂Oを加え、混合物をEtOAcで抽出した。分取HPLCにより精製し、標題化合物を得た。MS(ESI)：C₂₂H₂₄N₇O計算値421.2；実測値(m/z)422.2[M+H]⁺。¹H NMR(CD₃OD)7.90-7.73(m, 3H), 7.34-7.14(m, 2H), 6.31-6.26(m, 1H), 4.62-4.41(m, 1H), 3.74-3.57(m, 1H), 3.46-3.22(m, 1H), 3.18-2.93(m, 1H), 2.40-1.91(m, 7H), 1.85-1.20(m, 6H)。

【1020】

実施例171：(±)-(5-フルオロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【1021】

【化264】



【1022】

2-クロロ-4,6-ジメチルピリミジンを2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジンに置き換え、実施例170と同様に調製した。MS(ESI)：C₂₁H₁₉F₄N₇O計算値461.2；実測値(m/z)462.1[M+H]⁺。¹H NMR(CD₃OD)：8.51(s, 1H), 7.99-7.83(m, 3H), 7.46-7.16(m, 2H), 6.88(d, J=4.9Hz, 1H), 4.74-4.53(m, 1H), 3.87-3.66(m, 1H), 3.34(s, 1H), 3.30-3.02(m, 1H), 2.33-2.08(m, 1H), 1.97-1.32(m, 6H)。

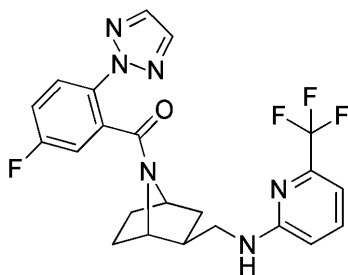
【1023】

実施例172：(±)-(5-フルオロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2

-イル)フェニル)(2-(((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【1024】

【化265】



10

【1025】

2-クロロ-4,6-ジメチルピリミジンに2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジンに置き換え、実施例170と同様に調製した。MS(ESI): $C_{22}H_{20}F_4N_6O$ 計算値460.2; 実測値(m/z)461.2 [$M+H$]⁺。¹H NMR(CD_3OD): 8.07-7.84(m, 3H), 7.60-7.22(m, 3H), 6.90(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.74-6.58(m, 1H), 4.77-4.58(m, 1H), 3.90-3.72(m, 1H), 3.30-3.05(m, 2H), 2.37-2.12(m, 1H), 1.99-1.37(m, 6H)。

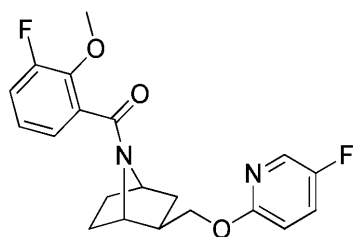
20

【1026】

実施例173:(±)-(3-フルオロ-2-メトキシフェニル)(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【1027】

【化266】



30

【1028】

6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピコリン酸を3-フルオロ-2-メトキシ安息香酸に置き換え、実施例7と同様に調製した。MS(ESI): $C_{20}H_{20}F_2N_2O_3$ 計算値374.1; 実測値(m/z)375.1 [$M+H$]⁺。¹H NMR(CD_3OD): 8.01-7.90(m, 1H), 7.56-7.38(m, 1H), 7.28-7.06(m, 2H), 7.02-6.53(m, 2H), 4.82-4.66(m, 1H), 4.50-3.73(m, 6H), 2.85-2.22(m, 1H), 2.21-1.10(m, 6H)。

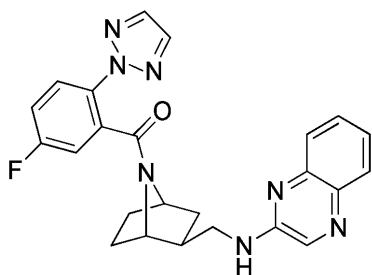
40

【1029】

実施例174:(±)-(5-フルオロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-((キノキサリン-2-イルアミノ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【1030】

【化 2 6 7】



【 1 0 3 1】

10

2 - クロロ - 4 , 6 - ジメチルピリミジン を 2 - クロロキノキサリン に置き換え、実施例 1 7 0 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{24}H_{22}FN_7O$ 計算値 443.2 ; 実測値 (m/z) 444.2 [M + H]⁺。

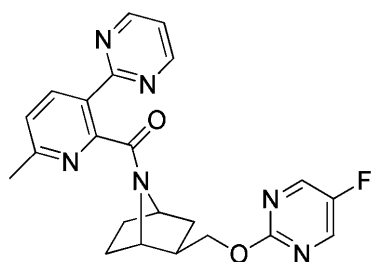
【 1 0 3 2】

実施例 1 7 5 : (±) - (2 - (((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) (6 - メチル - 3 - (ピリミジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタノン

【 1 0 3 3】

【化 2 6 8】

20



【 1 0 3 4】

3 , 6 ' - ジメチル - [2 , 3 ' - ビピリジン] - 2 ' - カルボン酸を中間体 A - 9 に置き換え、実施例 9 8 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{22}H_{21}FN_6O_2$ 計算値 420.2 ; 実測値 (m/z) 421 [M + H]⁺。

30

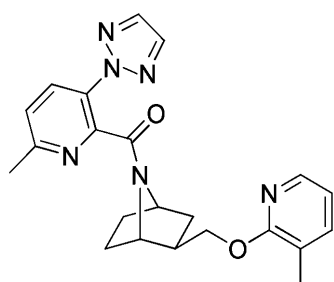
【 1 0 3 5】

実施例 1 7 6 : (±) - (6 - メチル - 3 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) (2 - (((3 - メチルピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【 1 0 3 6】

【化 2 6 9】

40



【 1 0 3 7】

5 - フルオロピリジン - 2 (1 H) - オンを 3 - メチルピリジン - 2 - オールに置き換え、実施例 7 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{22}H_{24}N_6O_2$ 計算値 404.2 ; 実測値 (m/z) 405 [M + H]

【 1 0 3 8】

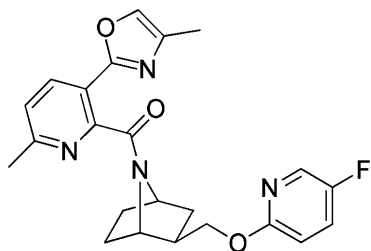
実施例 1 7 7 : (±) - (2 - (((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) オキシ) メチ

50

ル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) (6 - メチル - 3 - (4 - メチルオキサゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)メタノン

【1039】

【化270】



10

【1040】

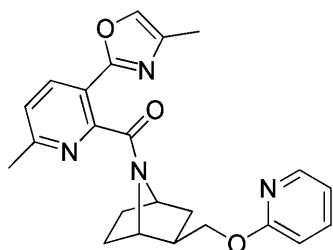
6 - メチル - 3 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ピコリン酸を中間体 A - 54 に置き換え、実施例 7 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{23}H_{23}FN_4O_3$ 計算値 422.2 ; 実測値 (m/z) 423 $[M+H]^+$ 。

【1041】

実施例 178 (6 - メチル - 3 - (4 - メチルオキサゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル) ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((ピリジン - 2 - イルオキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン

【1042】

【化271】



20

【1043】

中間体 A - 7 を中間体 A - 54 に置き換え、実施例 1 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{23}H_{24}N_4O_3$ 計算値 404.2 ; 実測値 (m/z) 405 $[M+H]^+$ 。

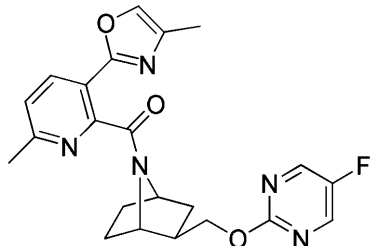
30

【1044】

実施例 179 : ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル)オキシ)メチル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) (6 - メチル - 3 - (4 - メチルオキサゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)メタノン

【1045】

【化272】



40

【1046】

中間体 3, 6' - ジメチル - [2, 3' - ビピリジン] - 2' - カルボン酸を中間体 A - 54 に置き換え、実施例 98 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{22}H_{22}FN_5O_3$ 計算値 423.2 ; 実測値 (m/z) 424 $[M+H]^+$

【1047】

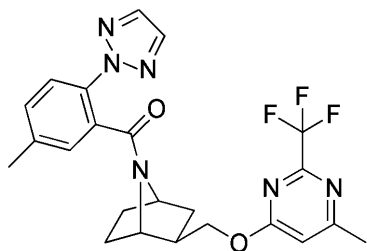
実施例 180 : (±) - (5 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 -

50

イル)フェニル)(2-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

【1048】

【化273】



10

【1049】

2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジンを4-クロロ-6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジンに置き換え、実施例13と同様に調製した。MS(E SI): $C_{23}H_{23}F_3N_6O_2$ 計算値472.2; 実測値(m/z) 473.2 [M+H]⁺。¹H NMR(CDCl₃): 7.88-7.72(m, 3H), 7.38-7.12(m, 2H), 6.74-6.70(s, 0.6H), 6.55-6.50(s, 0.4H), 4.89-4.75(m, 1H), 4.30-3.87(m, 2H), 3.85-3.46(m, 1H), 2.56-2.49(m, 3H), 2.46-2.39(s, 2H), 2.32-1.80(m, 3H), 1.74-1.11(m, 5H)。

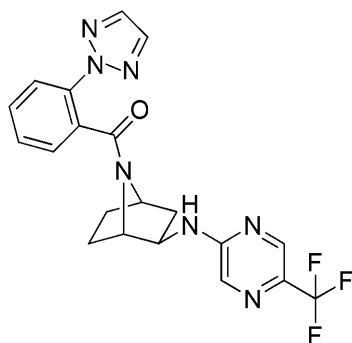
20

【1050】

実施例181: (2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S,2R,4R)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

【1051】

【化274】



30

【1052】

工程A: (1S,2R,4R)-tert-ブチル2-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシレート。DMF(11mL)中、中間体B-5(1.6g, 7.3mmol)及びK₂CO₃(1.5g, 10mmol)に、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピラジン(1.1mL, 8.8mmol)を加えた。70℃で2時間加熱後、混合物を室温に冷却し、EtOAc及びH₂Oで希釈した。水層をEtOAcで抽出した(3回)。合わせた有機物を4%水溶液で洗浄し乾燥させた(MgSO₄)。シリカゲルクロマトグラフィー(0~40% EtOAc-ヘキサン)により精製し、標題化合物を得た(1.8mg, 67%)。MS(E SI): $C_{16}H_{21}F_3N_4O_2$ 計算値358.2; 実測値(m/z) 359.2 [M+H]⁺。¹H NMR(CDCl₃): 8.32(s, 1H), 7.86-7.82(m, 1H), 5.33(s, 1H), 4.38-4.15(m, 2H), 4.10-3.96(m, 1H), 2.14-1.98(m, 1H), 1.93-1.67(m, 2H), 1.61-1.36(m, 12H)。

40

50

【1053】

工程B：(1S, 2R, 4R) - N - (5 - (トリフルオロメチル)ピラジン - 2 - イル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - アミン。EtOAc(1mL)中、工程Aの標題化合物(200mg, 0.6mmol)に、4M HCl - ジオキサン(3mL)を加えた。2時間後、この反応物を濃縮し、5%のNa₂CO₃水溶液で中和し、DCMで抽出した(2回)。合わせた有機層を乾燥させて(Na₂SO₄)、工程Bの標題化合物を得た。更なる精製は行わずにこれを使用した。MS(ESI)：C₁₁H₁₃F₃N₄計算値258.1；実測値(m/z)259.1[M+H]⁺。

【1054】

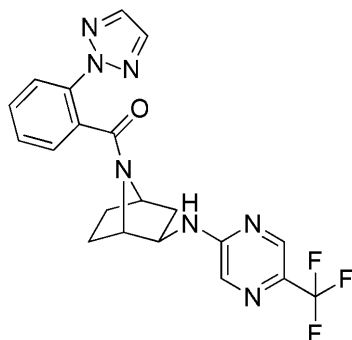
工程C：(2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)フェニル)((1S, 2R, 4R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピラジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。DMF(4mL)中、工程Bの標題化合物(140mg, 0.5mmol)及び中間体A - 1(113mg, 0.6mmol)に、DIPEA(230μL, 1.4mmol)及びHATU(155mg, 0.6mmol)を加えた。反応完了後、Agilent prep method Xを使用して精製し、標題化合物を得た(172mg, 74%)。MS(ESI)：C₂₀H₁₈F₃N₇O計算値429.2；実測値(m/z)430[M+H]⁺。1H NMR(CDCl₃)：8.32(s, 0.3H), 8.17(s, 0.7H), 7.99 - 7.89(m, 1.5H), 7.88 - 7.77(m, 1.5H), 7.62 - 7.30(m, 4H), 6.24 - 6.15(m, 0.3H), 4.86(s, 0.7H), 4.76(d, J = 5.4Hz, 0.3H), 4.45 - 4.23(m, 1H), 4.08 - 3.90(m, 1H), 2.23 - 1.34(m, 6H)。

【1055】

実施例182：(±) - ((2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)フェニル)(2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピラジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【1056】

【化275】



【1057】

工程A：(±) - tert - ブチル 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピラジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - カルボキシレート。中間体B - 5を中間体B - 6に置き換え、実施例181、工程Aと同様に調製した。

【1058】

工程B：(±) - N - (5 - (トリフルオロメチル)ピラジン - 2 - イル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - アミン。(1S, 2R, 4R) - tert - ブチル 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピラジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - カルボキシレートを(±) - tert - ブチル 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピラジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - カルボキシレートに置き換え、実施例181、工程Bと同様に調製した。

【1059】

工程 C : (±) - ((2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) (2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【 1 0 6 0 】

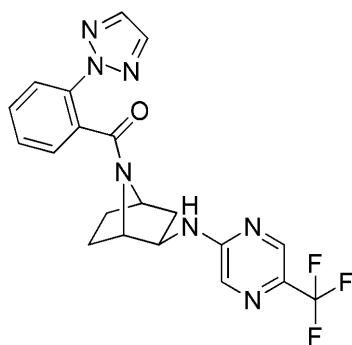
2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) 安息香酸 (1 2 5 m g , 0 . 6 m m o l) 及び DMF (4 m L) に、 (i - P r) ₂ N E t (0 . 2 3 m L , 1 . 3 m m o l) 及び H B T U (1 5 5 m g , 0 . 6 m m o l) を加えた。10 分後、工程 B 由来の標題化合物 (1 4 6 m g , 0 . 4 m m o l) を加えた。室温で一晩攪拌した後、飽和 N a H C O ₃ 水溶液を加え、混合物を E t O A c で抽出した (3 回)。合わせた有機物を乾燥させ (M g S O ₄)、濃縮した。分取 H P L C により精製し、ベージュ固体として標題化合物を得た (8 9 m g , 4 7 %)。MS (E S I) : C ₂₀ H ₁₈ F ₃ N ₇ O 計算値 4 2 9 . 2 ; 実測値 (m / z) 4 3 0 [M + H] ⁺。¹H N M R (D M S O - D ₆) : 8 . 4 7 (s , 0 . 3 H) , 8 . 2 4 (s , 0 . 7 H) , 8 . 1 4 - 8 . 0 5 (m , 2 . 2 H) , 8 . 0 2 (s , 0 . 7 H) , 7 . 8 5 (d , J = 7 . 2 H z , 1 . 3 H) , 7 . 7 2 - 7 . 5 5 (m , 1 . 7 H) , 7 . 4 9 - 7 . 3 4 (m , 1 . 4 H) , 7 . 1 3 (t , J = 7 . 4 H z , 0 . 7 H) , 4 . 5 8 (t , J = 4 . 3 H z , 0 . 7 H) , 4 . 4 4 (d , J = 4 . 7 H z , 0 . 3 H) , 4 . 0 4 - 3 . 9 3 (m , 0 . 3 H) , 3 . 8 2 (t , J = 4 . 1 H z , 0 . 3 H) , 3 . 7 9 - 3 . 7 0 (m , 0 . 7 H) , 3 . 5 4 (d , J = 4 . 8 H z , 0 . 7 H) , 2 . 0 7 - 1 . 9 0 (m , 1 H) , 1 . 8 5 - 1 . 0 7 (m , 5 H)。

【 1 0 6 1 】

実施例 1 8 3 a : (2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【 1 0 6 2 】

【 化 2 7 6 】

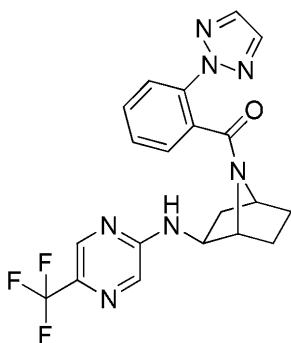


【 1 0 6 3 】

及び実施例 1 8 3 b : (2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) ((1 R , 2 S , 4 S) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【 1 0 6 4 】

【 化 2 7 7 】



【 1 0 6 5 】

70% CO_2 / 30% EtOHを移動相として使用して、キラルSFC (CHIRALPAK OD-H $5\mu\text{M}$ $250 \times 20\text{mm}$) による実施例182 (81mg) の光学分割により、エナンチオマーA (37mg, 第1に溶出されるエナンチオマー、実施例183a) 及びエナンチオマーB (38mg, 第2に溶出されるエナンチオマー、実施例183b) を得た。実施例183a: 単一種のエナンチオマーが98%超, 保持時間2.45分; 実施例183b: 単一種のエナンチオマーが98%超、保持時間3.33分)。

【1066】

実施例183a: エナンチオマーA: MS (ESI): $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}$ 計算値429.2; 実測値 (m/z) 430 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

10

【1067】

実施例183b: エナンチオマーB: MS (ESI): $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}$ 計算値429.2; 実測値 (m/z) 430 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

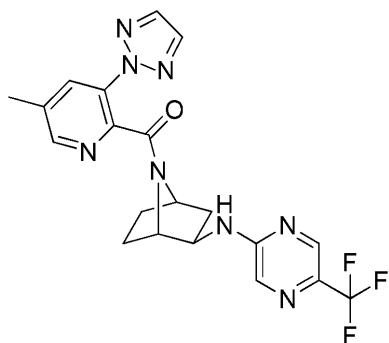
【1068】

実施例184: (±) - (5 - メチル - 3 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) (2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【1069】

【化278】

20



【1070】

中間体A - 1を中間体A - 19に置き換え、HB TUをHA TUに置き換え、実施例182と同様に調製した。MS (ESI): $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}$ 計算値444.2; 実測値 (m/z) 445.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

30

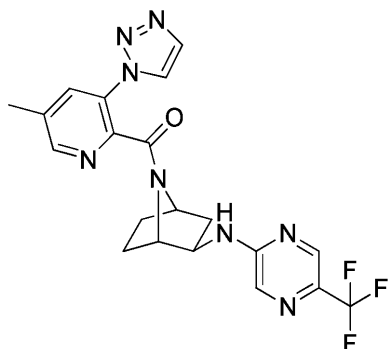
【1071】

実施例185: (±) - (5 - メチル - 3 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) (2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【1072】

【化279】

40



【1073】

中間体A - 19を中間体A - 20に置き換え、実施例184と同様に調製した。MS (

50

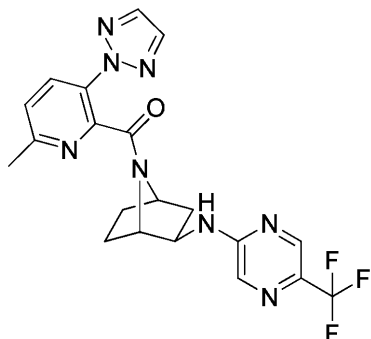
ESI) : $C_{20}H_{19}F_3N_8O$ 計算値 444.2 ; 実測値 (m/z) 445.1 [M+H]⁺. HPLC $R_t = 1.13$.

【1074】

実施例 186 : (±) - (6 - メチル - 3 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) (2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【1075】

【化280】



10

【1076】

中間体 A - 19 を中間体 A - 21 に置き換え、実施例 184 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{20}H_{19}F_3N_8O$ 計算値 444.2 ; 実測値 (m/z) 445.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃) : 8.36 - 8.32 (s, 0.2H), 8.27 - 8.23 (s, 0.8H), 8.22 - 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 0.2H), 8.13 - 8.08 (d, J = 8.3 Hz, 0.8H), 7.93 - 7.84 (m, 2H), 7.79 - 7.75 (m, 0.8H), 7.40 - 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 0.2H), 7.36 - 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 0.8H), 7.26 - 7.22 (m, 0.2H), 6.26 - 6.19 (d, J = 8.5 Hz, 0.2H), 4.96 - 4.86 (t, J = 4.8 Hz, 0.8H), 4.83 - 4.75 (d, J = 5.4 Hz, 0.2H), 4.36 - 4.19 (m, 1H), 4.13 - 3.92 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.69 - 2.56 (m, 3H), 2.29 - 2.14 (dd, J = 13.1, 7.5 Hz, 1H), 2.14 - 1.87 (m, 2H), 1.81 - 1.78 (m, 1H), 1.63 - 1.56 (m, 2H)。

20

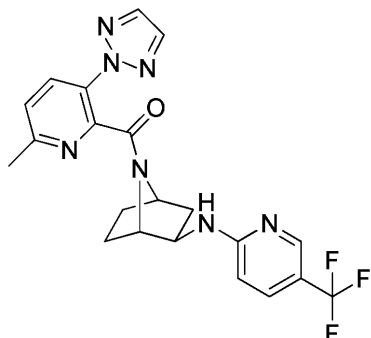
30

【1077】

実施例 187 : (±) - (6 - メチル - 3 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) (2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【1078】

【化281】



40

【1079】

工程 A : (±) - tert - ブチル 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - カルボキシレート。DMSO (10 mL) 中、中間体 B - 6 (150 mg, 0.7 mmol) に、DIPEA

50

(244 μ L, 1.4 mmol) 及び 2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン (170 μ L, 1.4 mmol) を加えた。100 で4時間加熱後、混合物を室温に冷却し、飽和 NaHCO₃ 水溶液を加えた。この混合物をDCMで抽出した(3回)。合わせた有機物をブラインで洗浄し乾燥させた(MgSO₄)。シリカゲルククロマトグラフィ(0~13% EtOAc - ヘプタン)により精製し、標題化合物を得た。MS (ESI): C₁₇H₂₂F₃N₇O₂ 計算値 357.2; 実測値 (m/z) 358.0 [M+H]⁺。【1080】

工程B: (±) - N - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 7 - アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - アミン・塩酸塩。1, 4 - ジオキサン(10 mL) 中、工程A由来の標題化合物(262 mg, 0.7 mmol) に、6N HCl - iPrOH (700 μ L) を加えた。反応物を70 で2時間加熱し、室温に冷却し、濃縮した。更なる精製は行わずにこれを以降の工程で使用した。

【1081】

工程C: (±) - (6 - メチル - 3 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) (2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【1082】

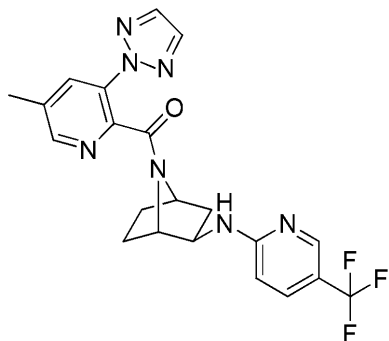
中間体A - 1を中間体A - 21に置き換え、(±) - N - (5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) - 7 - アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - アミンを工程Bの表題化合物に置き換え、実施例182と同様に調製した。融点 = 193.9。¹H NMR (DMSO - D₆): 8.38 (s, 0.3H), 8.24 - 8.16 (m, 1H), 8.15 - 8.11 (m, 2H), 8.05 (d, J = 8.3 Hz, 0.7H), 7.69 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 0.3H), 7.63 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 0.7H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 0.3H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 0.7H), 7.33 (d, J = 5.8 Hz, 0.7H), 7.14 (d, J = 4.5 Hz, 0.3H), 6.75 (d, J = 8.9 Hz, 0.3H), 6.61 (d, J = 8.9 Hz, 0.7H), 4.60 (t, J = 4.5 Hz, 0.7H), 4.51 (d, J = 4.8 Hz, 0.3H), 3.99 - 3.90 (m, 0.6H), 3.89 - 3.77 (m, 1.4H), 2.60 (s, 0.9H), 2.23 (s, 2.1H), 1.99 (dd, J = 12.6, 7.6 Hz, 1H), 1.83 - 1.21 (m, 5H)。

【1083】

実施例188: (±) - (5 - メチル - 3 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) (2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【1084】

【化282】



【1085】

中間体A - 21を中間体A - 19に置き換え、実施例187と同様に調製した。MS (ESI): C₂₁H₂₀F₃N₇O 計算値 443.2; 実測値 (m/z) 444.1 [M+H]⁺。¹H NMR (CDCl₃): 8.49 - 8.44 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz,

10

20

30

40

50

0.2 H), 8.41 - 8.32 (m, 1 H), 8.28 - 8.21 (m, 0.8 H), 8.18 - 8.11 (m, 0.2 H), 8.06 - 7.98 (m, 0.8 H), 7.94 - 7.86 (m, 2 H), 7.60 - 7.53 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 0.2 H), 7.45 - 7.35 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 0.8 H), 6.71 - 6.59 (d, J = 8.7 Hz, 0.8 H), 6.45 - 6.37 (d, J = 8.8 Hz, 0.2 H), 6.27 - 6.17 (d, J = 8.8 Hz, 0.8 H), 5.82 - 5.72 (m, 0.2 H), 4.95 - 4.84 (t, J = 4.6 Hz, 0.8 H), 4.82 - 4.74 (d, J = 5.2 Hz, 0.2 H), 4.36 - 4.18 (m, 1 H), 4.08 - 3.97 (m, 1 H), 2.51 - 2.47 (s, 0.7 H), 2.45 - 2.41 (m, 2.3 H), 2.22 - 2.14 (dd, J = 13.0, 7.7 Hz, 0.8 H), 2.11 - 1.90 (m, 2.2 H), 1.82 - 1.40 (m, 3 H)。

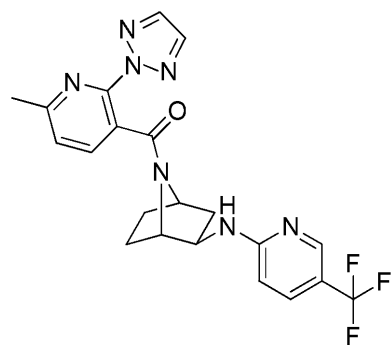
10

【1086】

実施例189: (±) - (6 - メチル - 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) (2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【1087】

【化283】



20

【1088】

中間体 A - 21 を中間体 A - 3 に置き換え、実施例187と同様に調製した。MS (ESI): C₂₁H₂₀F₃N₇O 計算値 443.2; 実測値 (m/z) 444.1 [M + H]⁺。¹H NMR (CDCl₃): 8.40 - 8.33 (s, 0.4 H), 8.26 - 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 0.6 H), 7.98 - 7.88 (m, 2 H), 7.78 - 7.71 (d, J = 7.7 Hz, 0.4 H), 7.64 - 7.55 (m, 1 H), 7.41 - 7.27 (m, 1.6 H), 7.20 - 7.08 (m, 0.7 H), 6.43 - 6.35 (d, J = 8.8 Hz, 0.3 H), 6.13 - 6.01 (d, J = 8.7 Hz, 0.7 H), 5.74 - 5.56 (m, 0.3 H), 4.90 - 4.81 (m, 0.7 H), 4.78 - 4.71 (d, J = 5.3 Hz, 0.3 H), 4.38 - 4.14 (m, 1 H), 3.99 - 3.85 (m, 1 H), 2.78 - 2.55 (m, 3 H), 2.24 - 2.10 (dd, J = 13.2, 7.9 Hz, 1 H), 2.08 - 1.39 (m, 5 H)。

30

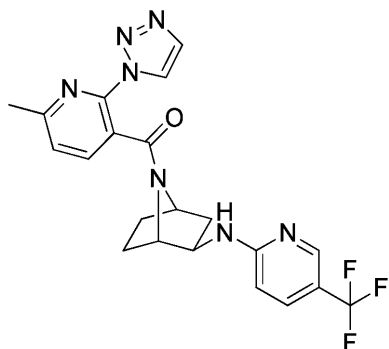
【1089】

実施例190: (±) - (6 - メチル - 2 - (1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) (2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

40

【1090】

【化 2 8 4】



10

【1 0 9 1】

中間体 A - 2 1 を中間体 A - 4 に置き換え、実施例 1 8 7 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{21}H_{20}F_3N_7O$ 計算値 443.2; 実測値 (m/z) 444.1 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (CDCl₃): 8.50 - 8.46 (m, 0.6 H), 8.37 - 8.34 (d, $J = 1.2$ Hz, 0.4 H), 8.34 - 8.31 (s, 0.6 H), 8.24 - 8.17 (s, 0.4 H), 7.90 - 7.84 (m, 1 H), 7.75 - 7.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 0.6 H), 7.65 - 7.60 (d, $J = 7.8$ Hz, 0.4 H), 7.55 - 7.47 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 0.7 H), 7.36 - 7.27 (m, 1.3 H), 7.22 - 7.14 (m, 0.4 H), 6.94 - 6.83 (d, $J = 8.7$ Hz, 0.6 H), 6.29 - 6.11 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 4.91 - 4.74 (d, $J = 5.3$ Hz, 1 H), 4.55 - 4.28 (m, 1 H), 4.04 - 3.90 (m, 1 H), 2.66 - 2.62 (s, 1.9 H), 2.59 - 2.55 (s, 1.1 H), 2.23 - 2.15 (dd, $J = 13.1, 8.1$ Hz, 0.5 H), 2.06 - 1.79 (m, 2.5 H), 1.77 - 1.68 (m, 1 H), 1.55 - 1.47 (m, 2 H)。

20

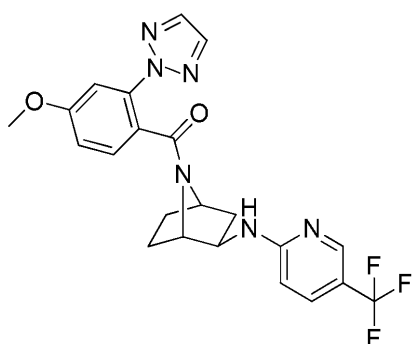
【1 0 9 2】

実施例 1 9 1: (±) - (4 - メトキシ - 2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) (2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

30

【1 0 9 3】

【化 2 8 5】



40

【1 0 9 4】

中間体 A - 2 1 を中間体 A - 5 に置き換え、実施例 1 8 7 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{22}H_{21}F_3N_6O_2$ 計算値 458.2; 実測値 (m/z) 459.1 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (CDCl₃): 8.38 - 8.32 (s, 0.3 H), 8.26 - 8.19 (s, 0.7 H), 7.93 - 7.87 (s, 1.3 H), 7.87 - 7.80 (s, 0.7 H), 7.60 - 7.53 (m, 0.4 H), 7.49 - 7.43 (d, $J = 2.5$ Hz, 0.4 H), 7.40 - 7.26 (m, 2.7 H), 7.00 - 6.93 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 0.4 H), 6.90 - 6.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.7 H), 6.43 - 6.35 (d, $J = 8.7$ Hz, 0.4 H), 6.12 - 6.04

50

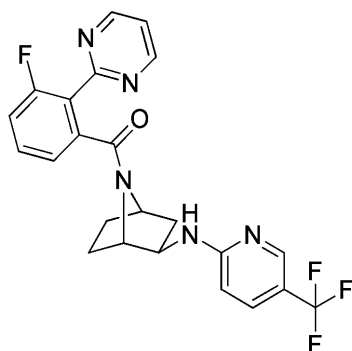
(d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 0.7 H), 5.77 - 5.67 (m, 0.3 H), 4.84 - 4.79 (m, 0.7 H), 4.74 - 4.68 (m, 0.3 H), 4.36 - 4.15 (m, 1 H), 4.02 - 3.95 (m, 1 H), 3.94 - 3.87 (s, 1 H), 3.87 - 3.81 (s, 2 H), 2.20 - 2.11 (dd, $J = 13.0$, 8.0 Hz, 0.7 H), 2.07 - 1.99 (dd, $J = 12.9$, 7.6 Hz, 0.3 H), 1.99 - 1.83 (s, 2 H), 1.79 - 1.34 (m, 3 H)。

【1095】

実施例 192: (±) - (3 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) (2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【1096】

【化286】



【1097】

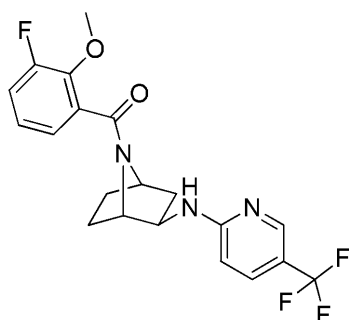
中間体 A - 21 を中間体 A - 6 に置き換え、実施例 187 と同様に調製した。MS (ESI): $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}$ 計算値 457.2; 実測値 (m/z) 458.1 [$\text{M} + \text{H}$]⁺。¹H NMR (CDCl_3): 8.91 - 8.76 (m, 2 H), 8.36 - 8.18 (m, 1 H), 7.68 - 7.52 (m, 1 H), 7.40 - 7.27 (m, 3 H), 7.24 - 7.14 (m, 2 H), 6.29 - 6.15 (m, 1 H), 4.78 - 4.66 (t, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 1 H), 4.44 - 4.30 (m, 1 H), 4.16 - 4.02 (d, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 1 H), 2.19 - 2.11 (dd, $J = 12.9$, 8.2 Hz, 1 H), 2.08 - 1.97 (m, 1 H), 1.97 - 1.85 (m, 1 H), 1.77 - 1.60 (m, 2 H), 1.54 - 1.49 (m, 1 H)。

【1098】

実施例 193: (±) - ((3 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) (2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【1099】

【化287】



【1100】

中間体 A - 21 を 3 - フルオロ - 2 - メトキシ安息香酸に置き換え、実施例 187 と同様に調製した。MS (ESI): $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2$ 計算値 409.1; 実測値 (m/z

) 4.10.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (MeOD): 8.39 (s, 0.3H), 8.18 (s, 0.7H), 7.69 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 0.3H), 7.60 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 0.7H), 7.36 (ddd, J = 11.7, 7.6, 2.1 Hz, 0.3H), 7.30 - 7.05 (m, 2.3H), 7.01 (d, J = 7.6 Hz, 0.7H), 6.85 - 6.73 (m, 0.7H), 6.68 (d, J = 8.8 Hz, 0.3H), 6.59 (d, J = 8.9 Hz, 0.7H), 4.66 (br s, 0.7H), 4.54 (d, J = 4.8 Hz, 0.3H), 4.00 - 3.90 (m, 0.3H), 3.89 - 3.77 (m, 3.7H), 3.75 (t, J = 4.3 Hz, 0.3H), 3.64 (br s, 0.7H), 2.08 - 1.91 (m, 1H), 1.80 - 1.37 (m, 5H)。

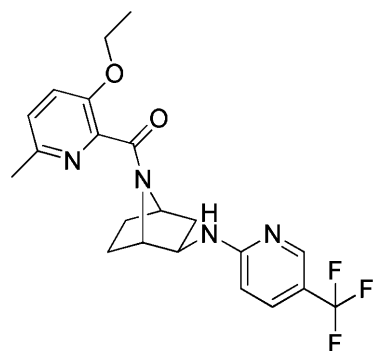
10

【1101】

実施例 194: (±) - (3 - エトキシ - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) (2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【1102】

【化288】



20

【1103】

中間体 A - 21 を中間体 A - 8 に置き換え、実施例 187 と同様に調製した。融点 = 147。 ¹H NMR (DMSO - D₆): 8.38 (s, 0.3H), 8.16 (s, 0.7H), 7.68 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 0.3H), 7.59 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 0.7H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 0.3H), 7.36 - 7.18 (m, 2H), 7.05 (d, J = 8.6 Hz, 0.7H), 6.71 (d, J = 8.9 Hz, 0.3H), 6.57 (d, J = 8.9 Hz, 0.7H), 4.65 (br s, 0.7H), 4.55 (d, J = 2.8 Hz, 0.3H), 4.13 - 3.84 (m, 2.3H), 3.83 - 3.72 (m, 0.7H), 3.67 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 2.41 (s, 0.9H), 2.16 (s, 2.1H), 2.04 - 1.91 (m, 1H), 1.80 - 1.37 (m, 5H), 1.31 - 1.19 (m, 3H)。

30

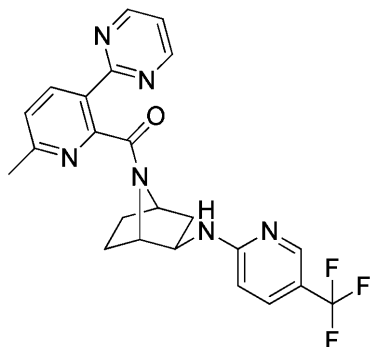
【1104】

実施例 195: (±) - (6 - メチル - 3 - (ピリミジン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル) (2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

40

【1105】

【化 2 8 9】



10

【1106】

中間体 A - 21 を中間体 A - 9 に置き換え、実施例 187 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{23}H_{21}F_3N_6O$ 計算値 454.2; 実測値 (m/z) 455 [$M+H$]⁺。¹H NMR (DMSO- D_6): 8.95 - 8.81 (m, 2H), 8.37 (s, 0.3H), 8.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.3H), 8.25 - 8.13 (m, 1.4H), 7.68 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 0.3H), 7.60 (dd, $J = 8.9, 2.2$ Hz, 0.7H), 7.52 - 7.39 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.7H), 7.25 (d, $J = 3.7$ Hz, 0.3H), 6.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 0.3H), 6.54 (d, $J = 8.9$ Hz, 0.7H), 4.61 (t, $J = 4.2$ Hz, 0.7H), 4.51 (d, $J = 4.2$ Hz, 0.3H), 4.01 - 3.82 (m, 2H), 2.58 (s, 0.9H), 2.24 (s, 2.1H), 2.07 - 1.95 (m, 1H), 1.86 - 1.32 (m, 5H)。

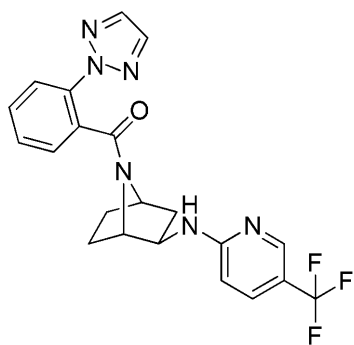
20

【1107】

実施例 196: (±) - (2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) (2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【1108】

【化 2 9 0】



30

【1109】

中間体 A - 21 を中間体 A - 1 に置き換え、実施例 187 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{21}H_{19}F_3N_6O$ 計算値 428.2; 実測値 (m/z) 409.2 [$M+H$]⁺。¹H NMR (MeOD): 8.38 (s, 0.3H), 8.16 (s, 0.7H), 8.08 (s, 2H), 7.85 (d, $J = 7.2$ Hz, 0.3H), 7.74 - 7.53 (m, 3H), 7.46 - 7.35 (m, 1.3H), 7.31 (d, $J = 6.1$ Hz, 0.7H), 7.14 (t, $J = 7.5$ Hz, 0.7H), 6.68 (d, $J = 8.9$ Hz, 0.3H), 6.62 (d, $J = 8.9$ Hz, 0.7H), 4.57 (t, $J = 4.5$ Hz, 0.7H), 4.41 (d, $J = 4.8$ Hz, 0.3H), 4.04 - 3.95 (m, 0.3H), 3.88 - 3.76 (m, 1H), 3.55 (br s, 0.7H), 1.97 (dd, $J = 12.7, 8.0$ Hz, 1H), 1.79 - 1.23 (m, 5H)。

40

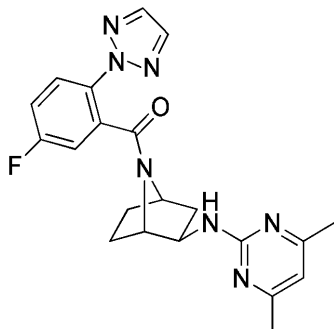
50

【 1 1 1 0 】

実施例 197 : (±) - (2 - ((4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) (5 - フルオロ - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) メタノン。

【 1 1 1 1 】

【 化 2 9 1 】



10

【 1 1 1 2 】

工程 A : (±) - tert - ブチル 2 - ((4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボキシレート。マイクロ波用バイアル瓶に中間体 B - 6 (210 mg , 1 mmol)、2 - クロロ - 4 , 6 - ジメチルピリミジン (212 mg , 1.5 mmol)、ナトリウム tert - ブトキシド (142 mg , 1.5 mmol)、Pd (dba)₂ (28 mg , 5 mol %)、Ctc - Q - Phos (44 mg , 10 mol %) を量りとった。バイアル瓶に蓋をし、排気し、N₂ を充填した (2 回)。次に、PhCH₃ (1 mL) を加え、反応物を 125 ° で 4 時間加熱した。反応物を室温に冷却し、シリカゲルクロマトグラフィー [1 ~ 7 % 2 M NH₃ / MeOH - DCM] により直接精製して、P1 を得た (125 mg , 40 %)。MS (ESI) : C₁₇H₂₆N₄O₂ 計算値 318.2 ; 実測値 (m / z) 319.3 [M + H]⁺。¹H NMR (CDCl₃) : 6.31 (s , 1 H) , 5.18 - 4.94 (m , 1 H) , 4.35 - 4.13 (m , 2 H) , 4.08 (td , J = 7.9 , 3.2 Hz , 1 H) , 2.27 (s , 6 H) , 1.97 (dd , J = 12.9 , 7.8 Hz , 1 H) , 1.82 - 1.62 (m , 2 H) , 1.62 - 1.30 (m , 12 H)。

20

30

【 1 1 1 3 】

工程 B : (±) - N - (4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - アミン。DCM (3 mL) 中、工程 A の標題化合物 (125 mg , 0.4 mmol) に、TFA (3 mL) を加えた。出発物質が消費された後で、反応物を濃縮し、5 % Na₂CO₃ で中和し、DCM で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、標題化合物を得た。更なる精製は行わずにこれを以降の反応で使用した。MS (ESI) : C₁₂H₁₈N₄ 計算値 218.2 ; 実測値 (m / z) 219.2 [M + H]⁺。

【 1 1 1 4 】

工程 C : (±) - (2 - ((4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) (5 - フルオロ - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) メタノン。中間体 A - 1 を中間体 A - 10 に置き換え、(1 S , 2 R , 4 R) - N - (5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - アミンを工程 B の標題化合物に置き換え、実施例 181 と同様に調製した。MS (ESI) : C₂₁H₂₂FN₇O 計算値 407.2 ; 実測値 (m / z) 408.2 [M + H]⁺。¹H NMR (CDCl₃) : 8.23 - 7.67 (m , 2.5 H) , 7.54 - 6.93 (m , 2.5 H) , 6.40 - 6.19 (m , 1 H) , 4.89 - 4.65 (m , 1 H) , 4.41 - 3.66 (m , 2 H) , 2.39 - 1.34 (m , 12 H)。

40

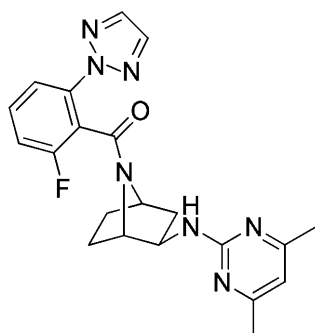
【 1 1 1 5 】

50

実施例 198 : (±) - (2 - ((4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) (2 - フルオロ - 6 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) メタノン。

【 1 1 1 6 】

【 化 2 9 2 】



10

【 1 1 1 7 】

中間体 A - 10 を中間体 A - 11 に置き換え、実施例 197 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{21}H_{22}FN_7O$ 計算値 407.2 ; 実測値 (m/z) 408.2 [M+H]⁺。

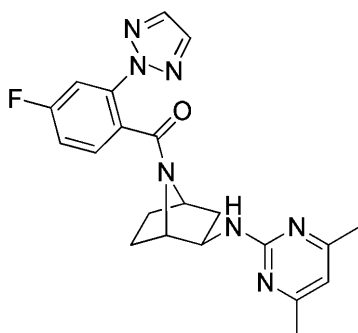
【 1 1 1 8 】

実施例 199 : (±) - (2 - ((4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) (4 - フルオロ - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) メタノン。

20

【 1 1 1 9 】

【 化 2 9 3 】



30

【 1 1 2 0 】

中間体 A - 10 を中間体 A - 12 に置き換え、実施例 197 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{21}H_{22}FN_7O$ 計算値 407.2 ; 実測値 (m/z) 408.2 [M+H]⁺。¹H NMR (MeOD) : 8.23 - 7.33 (m, 4H), 7.22 - 6.75 (m, 1H), 6.42 - 6.21 (m, 1H), 4.91 - 4.73 (m, 1H), 4.44 - 4.01 (m, 1H), 3.97 - 3.71 (m, 1H), 2.41 - 1.30 (m, 12H)。

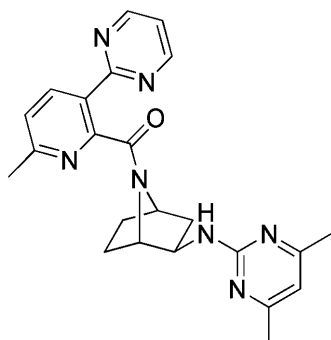
40

【 1 1 2 1 】

実施例 200 : (±) - (2 - ((4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) (6 - メチル - 3 - (ピリミジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタノン。

【 1 1 2 2 】

【化 2 9 4】



10

【 1 1 2 3】

2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン を 2 - クロロ - 4 , 6 - ジメチルピリミジンに置き換え、中間体 A - 2 1 を中間体 A - 9 に置き換え、実施例 1 8 7 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{23}H_{25}N_7O$ 計算値 415.2 ; 実測値 (m/z) 416 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (DMSO- D_6) : 9.05 (d, $J = 4.9$ Hz, 0.6 H), 8.90 (d, $J = 4.9$ Hz, 1.4 H), 8.37 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.3 H), 8.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.7 H), 7.57 - 7.45 (m, 1.3 H), 7.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.7 H), 7.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 0.7 H), 6.46 (s, 0.3 H), 6.43 - 6.29 (m, 1 H), 4.62 (br s, 0.7 H), 4.51 (d, $J = 4.4$ Hz, 0.3 H), 4.15 - 3.97 (m, 1 H), 3.97 - 3.92 (m, 0.3 H), 3.89 (d, $J = 3.7$ Hz, 0.7 H), 2.59 (s, 0.9 H), 2.50 (s, 2.1 H), 2.26 (s, 1.8 H), 2.14 (s, 4.2 H), 2.05 (dd, $J = 12.5, 7.6$ Hz, 1 H), 1.99 - 1.37 (m, 5 H)。

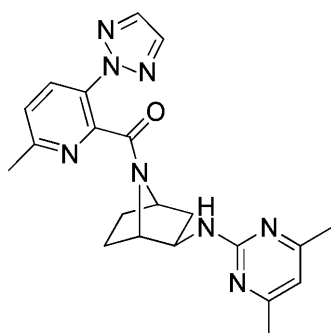
20

【 1 1 2 4】

実施例 2 0 1 : (±) - (2 - ((4, 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) (6 - メチル - 3 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)メタノン。

【 1 1 2 5】

【化 2 9 5】



30

【 1 1 2 6】

中間体 A - 9 を中間体 A - 2 1 に置き換え、実施例 2 0 0 と同様に調製した。融点 = 171.9。 1H NMR (DMSO- D_6) : 8.28 - 8.17 (m, 1.2 H), 8.17 - 8.09 (m, 1.8 H), 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.4 H), 7.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.6 H), 6.89 (d, $J = 7.0$ Hz, 0.6 H), 6.46 (s, 0.4 H), 6.42 (d, $J = 7.5$ Hz, 0.4 H), 6.35 (s, 0.6 H), 4.59 (t, $J = 4.2$ Hz, 0.6 H), 4.50 (d, $J = 4.9$ Hz, 0.4 H), 4.08 (td, $J = 7.8, 3.0$ Hz, 0.4 H), 4.00 - 3.86 (m, 1.6 H), 2.60 (s, 1.2 H), 2.45 (s, 1.8 H), 2.26 (s, 2.4 H), 2.15 (s, 3.6 H), 1.97 (ddd, $J = 16.3, 12.6, 7.9$ Hz, 1 H), 1.83 - 1.35 (m, 5 H)。

40

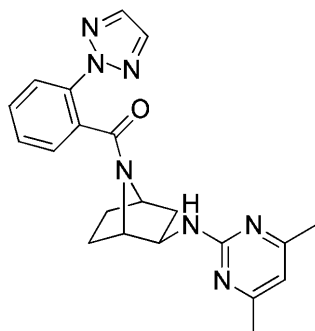
50

【 1 1 2 7 】

実施例 202 : (±) - (2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) (2 - ((4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【 1 1 2 8 】

【 化 2 9 6 】



10

【 1 1 2 9 】

中間体 A - 9 を中間体 A - 1 に置き換え、実施例 200 と同様に調製した。融点 = 154.2。¹H NMR (DMSO - D₆) : 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.7 Hz, 0.5H), 7.77 (d, J = 6.8 Hz, 0.5H), 7.72 - 7.61 (m, 1H), 7.58 (dd, J = 10.7, 4.2 Hz, 0.5H), 7.49 - 7.39 (m, 1H), 7.15 (t, J = 7.5 Hz, 0.5H), 6.99 (d, J = 6.1 Hz, 0.5H), 6.87 (br s, 0.5H), 6.43 (s, 0.5H), 6.33 (s, 0.5H),), 4.51 (t, J = 4.1 Hz, 0.5H), 4.37 (d, J = 3.9 Hz, 0.5H), 4.12 - 3.97 (m, 0.5H), 3.88 - 3.72 (m, 1H), 3.68 (d, J = 4.4 Hz, 0.5H), 2.24 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.97 - 1.21 (m, 6H)。

20

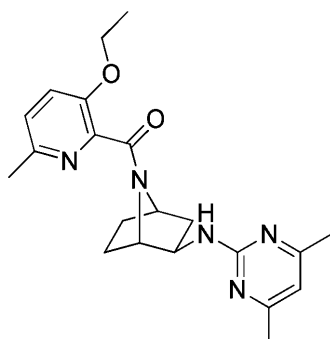
【 1 1 3 0 】

実施例 203 : (±) - (2 - ((4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) (3 - エトキシ - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) メタノン。

30

【 1 1 3 1 】

【 化 2 9 7 】



40

【 1 1 3 2 】

中間体 A - 9 を中間体 A - 8 に置き換え、実施例 200 と同様に調製した。MS (ESI) : C₂₁H₂₇N₅O₂ 計算値 381.2 ; 実測値 (m/z) 382.5 [M + H]⁺。融点 = 137.8。¹H NMR (DMSO - D₆) : 7.20 - 7.01 (m, 2H), 6.45 (d, J = 8.5 Hz, 0.7H), 6.31 (s, 0.3H), 6.24 (s, 0.7H), 5.31 (d, J = 8.6 Hz, 0.3H), 4.91 (t, J = 4.5 Hz, 0.7H), 4.80 (d, J = 5.1 Hz, 0.3H), 4.32 - 4.14 (m, 1.7H), 4.14 - 3.98 (m, 1.3H), 3.80 (t, J = 4.7 Hz

50

, 0.3 H), 3.75 (d, J = 4.6 Hz, 0.7 H), 2.53 (s, 2.1 H), 2.49 (s, 0.9 H), 2.26 (s, 1.8 H), 2.22 (s, 4.2 H), 2.20 - 2.08 (m, 1 H), 2.05 - 1.49 (m, 5 H), 1.48 - 1.40 (m, 3 H)。

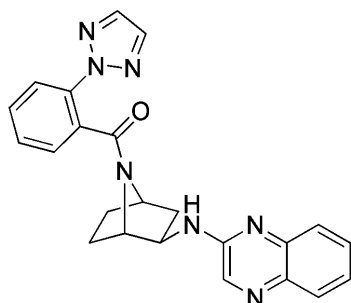
【1133】

実施例204: (±) - (2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) (2 - (キノキサリン - 2 - イルアミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【1134】

【化298】

10



【1135】

工程A: (±) - tert - ブチル 2 - (キノキサリン - 2 - イルアミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - カルボキシレート。乾燥DMA (7 mL) 中、中間体B - 6 (500 mg, 2.4 mmol) に K_2CO_3 (650 mg, 4.7 mmol) 及び2 - クロロキノキサリン (580 mg, 3.5 mmol) を加えた。80 で48時間加熱後、混合物を室温に冷却し、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液を加えた。混合物をEtOAcで抽出した (3回)。合わせた有機物をブラインで洗浄し乾燥させた ($MgSO_4$)。シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 25% EtOAc - ヘプタン) により精製し、標題化合物を得た。MS (ESI): $C_{19}H_{24}N_4O_2$ 計算値 340.2; 実測値 (m/z) 341.0 [M + H]⁺。

20

【1136】

工程B: N - (±) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - イル) キノキサリン - 2 - アミン・塩酸塩。1, 4 - ジオキサン (10 mL) 中、工程Aの標題化合物 (343 mg, 1 mmol) に、6N HCl / iPrOH (1 mL) 水溶液を加えた。反応物を70 で2時間加熱し、室温に冷却し、濃縮した。更なる精製は行わずにこれを以降の工程で使用した。

30

【1137】

工程C: (±) - (2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) (2 - (キノキサリン - 2 - イルアミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) メタノン。中間体A - 21を中間体A - 1に置き換え、(±) - N - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - アミン・塩酸塩を工程B由来の標題化合物で置き換え、実施例187と同様に調製した。MS (ESI): $C_{23}H_{21}N_7O$ 計算値 411.2; 実測値 (m/z) 412 [M + H]⁺。 1H NMR (DMSO - D_6): 8.38 (s, 0.3 H), 8.31 (s, 0.7 H), 8.08 (s, 2 H), 7.88 - 7.73 (m, 1.3 H), 7.72 - 7.20 (m, 7 H), 7.14 - 7.04 (m, 0.7 H), 4.60 (t, J = 4.4 Hz, 0.7 H), 4.54 (d, J = 4.7 Hz, 0.3 H), 4.15 - 4.03 (m, 0.3 H), 3.97 - 3.87 (m, 0.7 H), 3.82 (t, J = 3.9 Hz, 0.3 H), 3.65 (d, J = 3.2 Hz, 0.7 H), 2.12 - 1.96 (m, 1 H), 1.84 - 1.28 (m, 5 H)。

40

【1138】

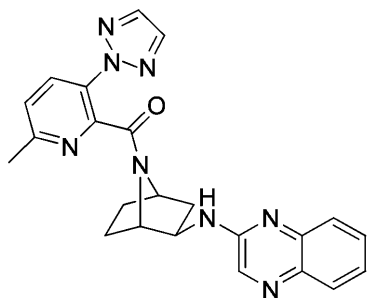
実施例205: (±) - (6 - メチル - 3 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 -

50

イル)ピリジン-2-イル)(2-(キノキサリン-2-イルアミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

【1139】

【化299】



10

【1140】

中間体 A - 1 を中間体 A - 21 に置き換え、実施例 204 と同様に調製した。融点 = 260.8。¹H NMR (DMSO-D₆): 8.44 (s, 0.3H), 8.32 (s, 0.7H), 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 0.3H), 8.13 (s, 2H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 0.7H), 7.83 - 7.72 (m, 1H), 7.68 - 7.27 (m, 4.3H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 0.7H), 4.64 (br s, 1H), 4.06 - 3.86 (m, 2H), 2.61 (s, 0.9H), 2.09 (s, 2.1H), 2.06 - 1.99 (m, 1H), 1.88 - 1.62 (m, 2H), 1.62 - 1.38 (m, 3H)。

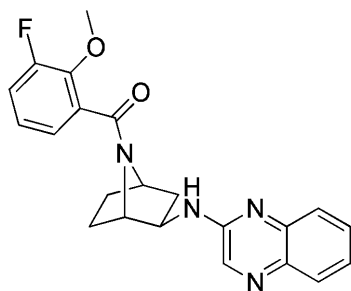
20

【1141】

実施例 206: (±) - (3-フルオロ-2-メトキシフェニル)(2-(キノキサリン-2-イルアミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

【1142】

【化300】



30

【1143】

中間体 A - 1 を 3-フルオロ-2-メトキシ安息香酸に置き換え、実施例 204 と同様に調製した。融点 = 179.2。¹H NMR (DMSO-D₆): 8.38 (s, 0.3H), 8.27 (s, 0.7H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 0.3H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 0.7H), 7.65 - 7.52 (m, 1.4H), 7.52 - 7.28 (m, 2.7H), 7.28 - 7.15 (m, 0.7H), 7.09 (d, J = 7.6 Hz, 0.7H), 6.96 (ddd, J = 11.7, 8.2, 1.4 Hz, 0.7H), 6.75 (td, J = 7.9, 4.8 Hz, 0.7H), 4.75 - 4.63 (m, 1H), 4.11 - 4.01 (m, 0.4H), 3.99 - 3.90 (m, 0.7H), 3.86 (br s, 0.9H), 3.83 - 3.73 (m, 2.1H), 2.06 (dt, J = 16.7, 8.4 Hz, 1H), 1.87 - 1.45 (m, 6H)。

40

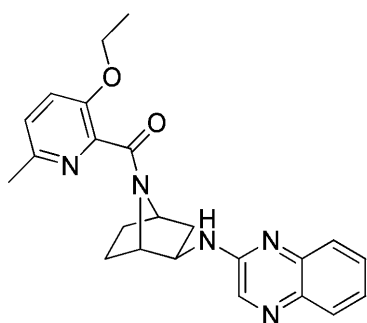
【1144】

実施例 207: (±) - (3-エトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)(2-(キノキサリン-2-イルアミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

50

【 1 1 4 5 】

【 化 3 0 1 】



10

【 1 1 4 6 】

中間体 A - 1 を中間体 A - 8 に置き換え、実施例 204 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{23}H_{25}N_5O_2$ 計算値 403.2 ; 実測値 (m/z) 404 [M+H]⁺。融点 = 184.9°C。¹H NMR (DMSO- D_6) : 8.41 (s, 0.3H), 8.26 (s, 0.7H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 0.3H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 0.7H), 7.64 - 7.53 (m, 1.7H), 7.50 - 7.22 (m, 2.9H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 0.7H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 0.7H), 4.68 (br s, 1H), 4.12 - 3.83 (m, 3H), 3.79 (d, J = 4.1 Hz, 0.7H), 3.71 (br s, 0.3H), 2.41 (s, 0.9H), 2.11 - 1.96 (m, 3.1H), 1.89 - 1.42 (m, 5H), 1.25 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

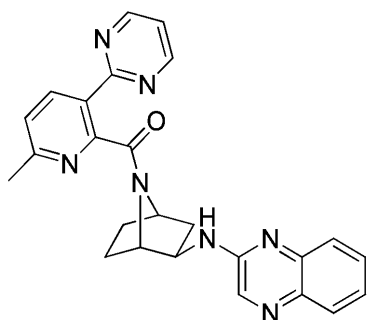
20

【 1 1 4 7 】

実施例 208 : (±) - (6 - メチル - 3 - (ピリミジン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル) (2 - (キノキサリン - 2 - イルアミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【 1 1 4 8 】

【 化 3 0 2 】



30

【 1 1 4 9 】

中間体 A - 1 を中間体 A - 9 に置き換え、実施例 204 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{25}H_{23}N_7O$ 計算値 437.2 ; 実測値 (m/z) 438 [M+H]⁺。¹H NMR (DMSO- D_6) : 8.93 - 8.82 (m, 2H), 8.46 (s, 0.3H), 8.33 (d, J = 8.1 Hz, 0.3H), 8.27 (s, 0.7H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 0.7H), 7.81 - 7.26 (m, 6.3H), 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 0.7H), 4.66 (br s, 1H), 4.06 - 3.94 (m, 2H), 2.60 (s, 0.9H), 2.13 - 2.01 (m, 3.1H), 1.92 - 1.36 (m, 5H)。

40

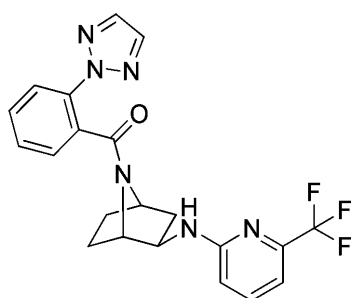
【 1 1 5 0 】

実施例 209 : (±) - (2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)フェニル) (2 - ((6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

50

【 1 1 5 1 】

【 化 3 0 3 】



10

【 1 1 5 2 】

工程A：(±)-tert-ブチル-2-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシレート。溶液にN₂バブリングしながら、室温下で、THF(3mL)中、2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン(113mg, 0.6mmol)に、ナトリウムtert-ブトキシド(120mg, 1.2mmol)、Xanphos(26mg, 7mol%)、及びPd₂(dba)₃(23mg, 4mol%)を加えた。10分後、中間体B-6(132mg, 0.6mmol)を加えた。反応混合物を90℃で3時間加熱した。室温に冷却後、飽和NaHCO₃水溶液、混合物をEtOAcで抽出した(2回)。合わせた有機層を乾燥させた(MgSO₄)。シリカゲルクロマトグラフィー(0~7% EtOAc-ヘプタン)により精製し、標題化合物を得た。MS(ESI): C₁₇H₂₂F₃N₃O₂計算値357.2; 実測値(m/z)358.4[M+H]⁺。

20

【 1 1 5 3 】

工程B：(±)-N-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-アミン・塩酸塩。(±)-tert-ブチル2-(キノキサリン-2-イルアミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシレートを工程Aの標題化合物に置き換え、実施例204と同様に調製した。

【 1 1 5 4 】

工程C：(±)-tert-ブチル-2-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシレート。N-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-アミン・塩酸塩を工程Bの標題化合物に置き換え、実施例204と同様に調製した。MS(ESI): C₂₁H₁₉F₃N₆O計算値428.2; 実測値(m/z)429。[M+H]⁺。融点=96.8℃。¹H NMR(DMSO-d₆): 8.07(s, 2H), 7.85(d, J=7.9Hz, 0.3H), 7.74-7.51(m, 2.7H), 7.46-7.36(m, 1.3H), 7.17-6.94(m, 2H), 6.86(d, J=7.2Hz, 0.7H), 6.82(d, J=8.6Hz, 0.3H), 6.74(d, J=8.4Hz, 0.7H), 4.55(t, J=4.5Hz, 0.7H), 4.41(d, J=4.6Hz, 0.3H), 3.94-3.84(m, 0.3H), 3.84-3.71(m, 1H), 3.61(d, J=4.6Hz, 0.7H), 1.96(dd, J=12.6, 8.0Hz, 1H), 1.80-1.21(m, 5H)。

30

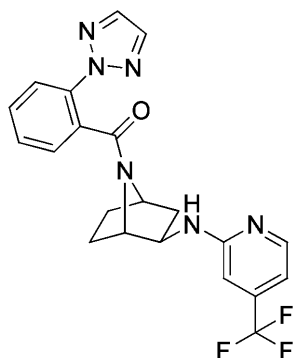
40

【 1 1 5 5 】

実施例210：(±)-((2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

【 1 1 5 6 】

【化 3 0 4】



10

【1 1 5 7】

2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン を 2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジンに置き換え、実施例 209 と同様に調製した。融点 = 153.5。MS (ESI): $C_{21}H_{19}F_3N_6O$ 計算値 428.2; 実測値 (m/z) 429 [$M+H$]⁺. ¹H NMR (DMSO- D_6): 8.27 (d, $J = 5.3$ Hz, 0.3 H), 8.12 - 7.99 (m, 2.7 H), 7.85 (d, $J = 7.9$ Hz, 0.3 H), 7.72 - 7.54 (m, 1.6 H), 7.50 - 7.33 (m, 1.4 H), 7.13 - 6.92 (m, 2 H), 6.82 (d, $J = 12.6$ Hz, 0.3 H), 6.78 (s, 0.7 H), 6.67 (d, $J = 5.3$ Hz, 0.7 H), 4.56 (t, $J = 4.5$ Hz, 0.7 H), 4.41 (d, $J = 4.6$ Hz, 0.3 H), 4.04 - 3.93 (m, 0.3 H), 3.86 - 3.72 (m, 1 H), 3.52 (br s, 0.7 H), 1.96 (dd, $J = 12.6, 8.0$ Hz, 1 H), 1.78 - 1.17 (m, 5 H)。

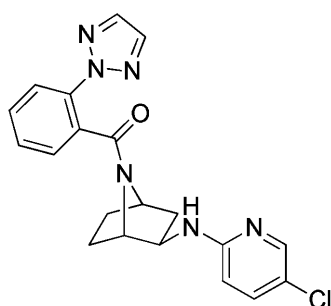
20

【1 1 5 8】

実施例 211: (±) - (2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)フェニル) (2 - ((5 - クロロピリジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【1 1 5 9】

【化 3 0 5】



30

【1 1 6 0】

2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン を 5 - クロロ - 2 - ヨードピリジンに置き換え、実施例 209 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{20}H_{19}ClN_6O$ 計算値 394.1; 実測値 (m/z) 395 [$M+H$]⁺. 融点 = 157.0。¹H NMR (DMSO- D_6): 8.14 - 7.99 (m, 2.3 H), 7.87 - 7.79 (m, 1 H), 7.71 - 7.52 (m, 1.7 H), 7.52 - 7.36 (m, 2.6 H), 7.23 - 7.11 (m, 0.7 H), 6.80 (d, $J = 6.4$ Hz, 0.7 H), 6.58 (d, $J = 9.0$ Hz, 0.3 H), 6.52 (d, $J = 8.9$ Hz, 0.7 H), 4.53 (t, $J = 4.6$ Hz, 0.7 H), 4.37 (d, $J = 4.6$ Hz, 0.3 H), 3.92 - 3.82 (m, 0.3 H), 3.81 - 3.68 (m, 1 H), 3.52 (d, $J = 4.3$ Hz, 0.7 H), 1.94 (dd, $J = 12.5, 8.1$ Hz, 1 H), 1.73 - 1.22 (m, 5 H)。

40

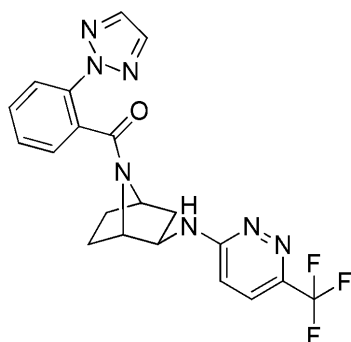
【1 1 6 1】

50

実施例 212: (±) - (2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) (2 - ((6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【1162】

【化306】



10

【1163】

2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン を 3 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン に置き換え、実施例 209 と同様に調製した。融点 = 134.0。MS (ESI): $C_{20}H_{18}F_3N_7O$ 計算値 429.2; 実測値 (m/z) 430 [$M+H$]⁺. ¹H NMR (DMSO - D_6): 8.08 (s, 1.4H), 8.07 (s, 0.6H), 7.85 (d, $J = 7.8$ Hz, 0.3H), 7.77 - 7.46 (m, 3.6H), 7.44 - 7.31 (m, 1.4H), 7.20 - 7.09 (m, 0.7H), 7.06 (d, $J = 9.4$ Hz, 0.3H), 6.98 (d, $J = 9.3$ Hz, 0.7H), 4.59 (t, $J = 4.4$ Hz, 0.7H), 4.48 (d, $J = 4.7$ Hz, 0.3H), 3.97 - 3.87 (m, 0.7H), 3.81 (t, $J = 4.0$ Hz, 0.3H), 3.58 - 3.56 (m, 1H), 2.01 (dd, $J = 12.9, 8.0$ Hz, 1H), 1.82 - 1.18 (m, 5H)。

20

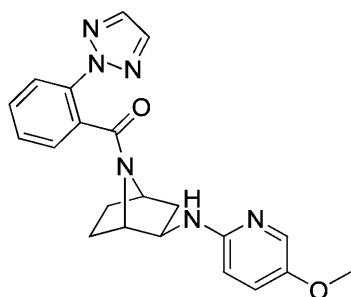
【1164】

実施例 213: (±) - (2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) (2 - ((5 - メトキシピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

30

【1165】

【化307】



40

【1166】

2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン を 2 - クロロ - 5 - メトキシピリジン に置き換え、実施例 209 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{21}H_{22}N_6O_2$ 計算値 390.2; 実測値 (m/z) 391 [$M+H$]⁺. 融点 = 174.0。¹H NMR (DMSO - D_6): 8.31 (s, 0.3H), 8.13 - 8.02 (m, 2H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.3H), 7.79 (d, $J = 3.0$ Hz, 0.3H), 7.71 - 7.61 (m, 1.3H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.50 - 7.37 (m, 1.4H), 7.22 - 7.04 (m, 1.7H), 6.52 (d, $J = 9.0$ Hz, 0.3H), 6.46 (d, $J = 9.0$ Hz, 0.7H), 6.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 0.7H), 4.52 (t, $J = 4.5$ Hz, 0.7H), 4.37 (d

50

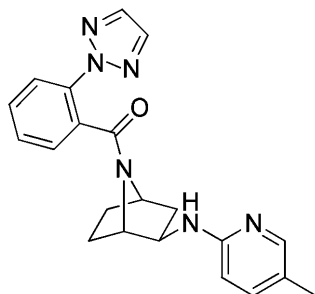
, $J = 4.5 \text{ Hz}$, 0.2 H), $3.90 - 3.79 \text{ (m, } 0.3 \text{ H)}$, $3.79 - 3.68 \text{ (m, } 1.9 \text{ H)}$, $3.64 \text{ (s, } 2.1 \text{ H)}$, $3.57 \text{ (d, } J = 4.0 \text{ Hz, } 0.7 \text{ H)}$, $1.98 - 1.84 \text{ (m, } 1 \text{ H)}$, $1.76 - 1.21 \text{ (m, } 5 \text{ H)}$ 。

【1167】

実施例 214: (±) - (2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) (2 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビスクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【1168】

【化308】



10

【1169】

2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジンを 2 - クロロ - 5 - メチルピリジンに置き換え、実施例 209 と同様に調製した。MS (ESI): $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}$ 計算値 374.2; 実測値 (m/z) 375.2 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。 ^1H NMR (DMSO- D_6): $8.32 \text{ (s, } 0.7 \text{ H)}$, $8.09 \text{ (s, } 0.6 \text{ H)}$, $8.07 \text{ (s, } 1.4 \text{ H)}$, $7.89 - 7.80 \text{ (m, } 0.6 \text{ H)}$, $7.72 - 7.53 \text{ (m, } 2.1 \text{ H)}$, $7.52 - 7.37 \text{ (m, } 1.3 \text{ H)}$, $7.27 \text{ (dd, } J = 8.5, 2.2 \text{ Hz, } 0.3 \text{ H)}$, $7.23 - 7.11 \text{ (m, } 1.3 \text{ H)}$, $6.47 \text{ (d, } J = 8.5 \text{ Hz, } 0.3 \text{ H)}$, $6.41 \text{ (d, } J = 8.2 \text{ Hz, } 0.7 \text{ H)}$, $6.35 \text{ (d, } J = 6.9 \text{ Hz, } 0.7 \text{ H)}$, $4.53 \text{ (t, } J = 4.5 \text{ Hz, } 0.7 \text{ H)}$, $4.37 \text{ (d, } J = 4.4 \text{ Hz, } 0.3 \text{ H)}$, $3.95 - 3.84 \text{ (m, } 0.3 \text{ H)}$, $3.84 - 3.70 \text{ (m, } 1 \text{ H)}$, $3.56 \text{ (d, } J = 4.3 \text{ Hz, } 0.7 \text{ H)}$, $2.12 \text{ (s, } 0.9 \text{ H)}$, $2.04 \text{ (s, } 2.1 \text{ H)}$, $1.99 - 1.86 \text{ (m, } 1 \text{ H)}$, $1.78 - 1.24 \text{ (m, } 5 \text{ H)}$ 。

20

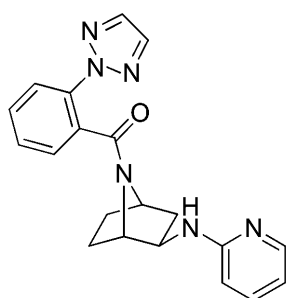
30

【1170】

実施例 215: (±) - (2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) (2 - (ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビスクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【1171】

【化309】



40

【1172】

2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジンを 2 - ヨードピリジンに置き換え、実施例 209 と同様に調製した。MS (ESI): $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}$ 計算値 360.2; 実測値 (m/z) 361 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。融点 = 167.9° 。 ^1H NMR (DMSO- D_6): $8.12 - 8.00 \text{ (m, } 2.3 \text{ H)}$, $7.88 - 7.79 \text{ (m, } 1 \text{ H)}$, $7.73 - 7.53 \text{ (m, } 1.5 \text{ H)}$, $7.50 - 7.28 \text{ (m, } 2.5 \text{ H)}$, $7.13 \text{ (t, } J$

50

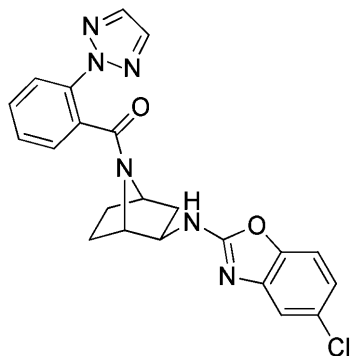
= 7.4 Hz, 0.7 H), 6.63 - 6.37 (m, 3 H), 4.54 (t, J = 4.5 Hz, 0.7 H), 4.39 (d, J = 4.4 Hz, 0.3 H), 3.92 (td, J = 7.5, 3.2 Hz, 0.3 H), 3.86 - 3.73 (m, 1 H), 3.58 (d, J = 4.3 Hz, 0.7 H), 2.02 - 1.86 (m, 1 H), 1.78 - 1.23 (m, 5 H)。

【1173】

実施例 216: (±) - (2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)フェニル) (2 - ((5 - クロロベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【1174】

【化310】



【1175】

工程 A: (±) - tert - ブチル 2 - ((5 - クロロベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - カルボキシレート。1, 4 - ジオキサン (3 mL) 中、中間体 B - 6 (116 mg, 0.6 mmol) に DIPEA (190 μL, 1.1 mmol) 及び 5 - クロロ - 2 - (メチルスルフィニル)ベンゾ[d]オキサゾール (235 mg, 1.1 mmol) を加えた。80 で 4 時間加熱後、混合物を室温に冷却し、飽和 NaHCO₃ 水溶液を加えた。水層を EtOAc で抽出した (3 回)。合わせた有機層を乾燥させた (MgSO₄)。シリカゲルクロマトグラフィ (0 ~ 10% EtOAc - ヘキサン) により精製し、標題化合物を得た (130 mg, 66%)。MS (ESI): C₁₈H₂₂ClN₃O₃ 計算値 363.1; 実測値 (m/z) 364.0 [M + H]⁺。

【1176】

工程 B: N - ((±) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - イル) - 5 - クロロベンゾ[d]オキサゾール - 2 - アミン・塩酸塩。(±) - tert - ブチル - 2 - ((6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - カルボキシレートを工程 A の標題化合物に置き換え、実施例 209 と同様に調製した。MS (ESI): C₁₃H₁₄ClN₃O 計算値 263.1; 実測値 (m/z) 264.0 [M + H]⁺。

【1177】

工程 C: (±) - (2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)フェニル) (2 - ((5 - クロロベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。(±) - N - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - アミン・塩酸塩を工程 B の標題化合物に置き換え、実施例 209 と同様に調製した。MS (ESI): C₂₂H₁₉ClN₆O₂ 計算値 434.1; 実測値 (m/z) 435 [M + H]⁺。¹H NMR (DMSO - D₆): 8.20 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.13 - 8.05 (m, 2 H), 7.85 (d, J = 7.4 Hz, 0.3 H), 7.76 (d, J = 7.3 Hz, 0.3 H), 7.72 - 7.55 (m, 1.3 H), 7.53 - 7.44 (m, 0.7 H), 7.44 - 7.29 (m, 2 H), 7.24 (d, J = 2.1 Hz, 0.7 H)

), 7.16 - 7.08 (m, 0.7 H), 7.08 - 6.98 (m, 1 H), 4.66 - 4.47 (m, 1 H), 3.97 - 3.86 (m, 0.3 H), 3.82 (t, J = 3.9 Hz, 0.3 H), 3.79 - 3.66 (m, 1.4 H), 2.07 - 1.92 (m, 1 H), 1.88 - 1.22 (m, 5 H)。

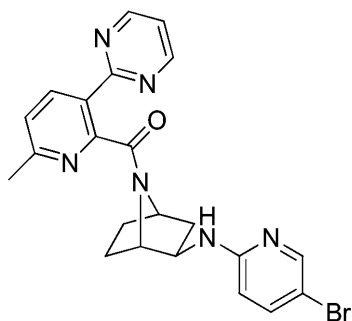
【1178】

実施例 217: (±) - (2 - ((5 - ブロモピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) (6 - メチル - 3 - (ピリミジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタノン。

【1179】

【化311】

10



【1180】

20

2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン を 5 - ブロモ - 2 - ヨードピリジン に置き換え、中間体 A - 1 を中間体 A - 9 に置き換え、実施例 209 と同様に調製した。

MS (ESI): $C_{22}H_{21}BrN_6O$ 計算値 464.1; 実測値 (m/z) 466 [M + H]⁺。融点 = 221.8。¹H NMR (DMSO - D₆): 8.96 - 8.78 (m, 2 H), 8.32 (d, J = 8.0 Hz, 0.3 H), 8.19 (d, J = 8.0 Hz, 0.7 H), 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 0.3 H), 7.93 (d, J = 2.4 Hz, 0.7 H), 7.56 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 0.3 H), 7.51 - 7.39 (m, 2 H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 0.7 H), 6.93 (d, J = 7.1 Hz, 0.7 H), 6.66 (d, J = 5.6 Hz, 0.3 H), 6.61 (d, J = 9.0 Hz, 0.3 H), 6.36 (d, J = 8.9 Hz, 0.7 H), 4.59 (t, J = 4.1 Hz, 0.7 H), 4.47 (d, J = 4.3 Hz, 0.3 H), 3.96 - 3.75 (m, 2 H), 2.58 (s, 0.9 H), 2.31 (s, 2.1 H), 2.07 - 1.91 (m, 1 H), 1.88 - 1.30 (m, 5 H)。

30

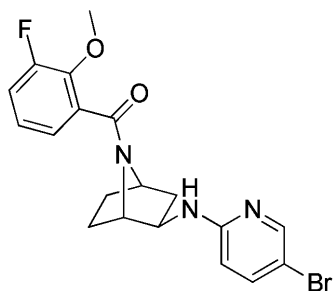
【1181】

実施例 218: (±) - (2 - ((5 - ブロモピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) (3 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) メタノン。

【1182】

【化312】

40



【1183】

中間体 A - 9 を 3 - フルオロ - 2 - メトキシ安息香酸 に置き換え、実施例 217 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{19}H_{19}BrFN_3O_2$ 計算値 419.1; 実測値 (m/z

50

) 4.20.1 [M+H]⁺。融点 = 175.2。¹H NMR (DMSO-D₆): 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 0.3 H), 7.90 (d, J = 2.4 Hz, 0.7 H), 7.56 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 0.3 H), 7.47 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 0.7 H), 7.34 (ddd, J = 11.7, 7.5, 2.3 Hz, 0.3 H), 7.24 - 7.08 (m, 1.3 H), 7.02 (d, J = 7.6 Hz, 0.7 H), 6.87 - 6.66 (m, 1.7 H), 6.54 (d, J = 8.9 Hz, 0.3 H), 6.46 (d, J = 8.9 Hz, 0.7 H), 4.63 (br s, 0.7 H), 4.50 (d, J = 4.8 Hz, 0.3 H), 3.88 - 3.68 (m, 4.3 H), 3.58 (d, J = 2.9 Hz, 0.7 H), 2.05 - 1.87 (m, 1 H), 1.78 - 1.20 (m, 5 H)。

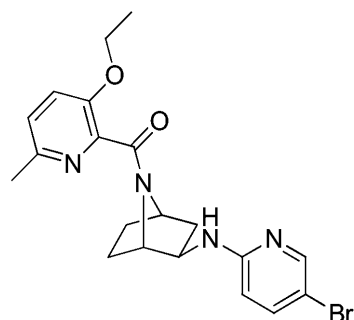
10

【1184】

実施例 219: (±) - (2 - ((5 - プロモピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) (3 - エトキシ - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) メタノン。

【1185】

【化313】



20

【1186】

中間体 A - 9 を中間体 A - 8 に置き換え、実施例 217 と同様に調製した。MS (ESI): C₂₀H₂₃BrN₄O₂ 計算値 430.1; 実測値 (m/z) 431.1 [M+H]⁺。融点 = 134.5。¹H NMR (DMSO-D₆): 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 0.3 H), 7.88 (d, J = 2.4 Hz, 0.7 H), 7.55 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 0.3 H), 7.50 - 7.41 (m, 1 H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 0.7 H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 0.3 H), 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 0.7 H), 6.76 (d, J = 5.7 Hz, 0.7 H), 6.63 (d, J = 5.3 Hz, 0.3 H), 6.57 (d, J = 8.9 Hz, 0.3 H), 6.43 (d, J = 8.9 Hz, 0.7 H), 4.62 (br s, 0.7 H), 4.51 (d, J = 2.8 Hz, 0.3 H), 4.13 - 3.88 (m, 2 H), 3.83 - 3.73 (m, 0.3 H), 3.72 - 3.61 (m, 1 H), 3.59 (d, J = 3.5 Hz, 0.7 H), 2.39 (s, 0.9 H), 2.21 (s, 2.1 H), 2.02 - 1.85 (m, 1 H), 1.75 - 1.33 (m, 5 H), 1.25 (td, J = 6.9, 3.6 Hz, 3 H)。

30

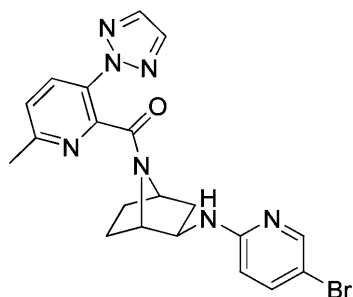
40

【1187】

実施例 220: (±) - (2 - ((5 - プロモピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) (6 - メチル - 3 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタノン。

【1188】

【化 3 1 4】



【 1 1 8 9】

10

中間体 A - 9 を中間体 A - 2 1 に置き換え、実施例 2 1 7 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{20}H_{20}BrN_7O$ 計算値 453.1 ; 実測値 (m/z) 454.1 $[M+H]^+$ 。融点 = 214.9。 1H NMR (DMSO- D_6) : 8.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.3 H), 8.14 - 8.09 (m, 2.3 H), 8.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.7 H), 7.93 (d, $J = 2.4$ Hz, 0.7 H), 7.62 - 7.53 (m, 0.6 H), 7.50 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 0.7 H), 7.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.7 H), 6.76 (d, $J = 6.3$ Hz, 0.7 H), 6.61 (d, $J = 8.9$ Hz, 0.3 H), 6.52 (d, $J = 5.7$ Hz, 0.3 H), 6.45 (d, $J = 8.9$ Hz, 0.7 H), 4.58 (t, $J = 4.5$ Hz, 0.7 H), 4.47 (d, $J = 4.8$ Hz, 0.3 H), 3.91 (t, $J = 4.3$ Hz, 0.3 H), 3.88 - 3.68 (m, 1.7 H), 2.60 (s, 0.9 H), 2.31 (s, 2.1 H), 2.03 - 1.90 (m, 1 H), 1.81 - 1.29 (m, 5 H)。

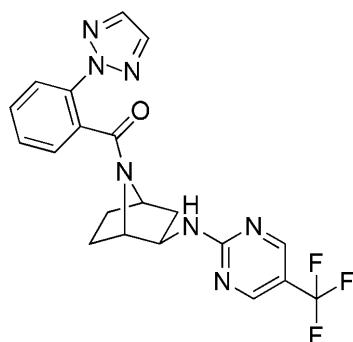
20

【 1 1 9 0】

実施例 2 2 1 : (±) - (2 - (2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) (2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【 1 1 9 1】

【化 3 1 5】



30

【 1 1 9 2】

5 - プロモ - 2 - ヨードピリジン を 2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジンに置き換え、中間体 A - 2 1 を中間体 A - 1 に置き換え、実施例 2 2 0 と同様に調製した。融点 = 167.1。 1H NMR (DMSO- D_6) : 8.75 (s, 0.4 H), 8.70 (s, 0.4 H), 8.66 (s, 0.6 H), 8.53 (s, 0.6 H), 8.12 - 8.03 (m, 2.6 H), 7.86 (d, $J = 7.3$ Hz, 0.4 H), 7.80 (d, $J = 7.2$ Hz, 0.4 H), 7.72 - 7.54 (m, 1.6 H), 7.48 - 7.34 (m, 1.4 H), 7.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 0.6 H), 4.56 (br s, 0.6 H), 4.41 (d, $J = 4.3$ Hz, 0.4 H), 4.08 (dd, $J = 11.1, 6.8$ Hz, 0.4 H), 3.90 - 3.75 (m, 1 H), 3.61 (d, $J = 4.3$ Hz, 0.6 H), 2.01 - 1.27 (m, 6 H)。

40

【 1 1 9 3】

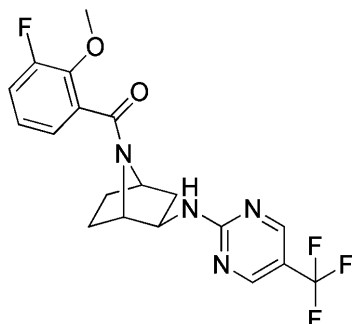
実施例 2 2 2 : (±) - (3 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) (2 - ((5 - (ト

50

リフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

【1194】

【化316】



10

【1195】

中間体 A - 1 を 3 - フルオロ - 2 - メトキシ安息香酸に置き換え、実施例 211 と同様に調製した。¹H NMR (DMSO - D₆) : 8.72 (br d, J = 22.6 Hz, 0.8 H), 8.58 (br d, J = 24.1 Hz, 1.2 H), 8.12 (br d, J = 5.6 Hz, 0.4 H), 7.99 (br d, J = 5.0 Hz, 0.6 H), 7.45 - 7.23 (m, 0.8 H), 7.26 - 7.06 (m, 1.2 H), 6.97 (d, J = 7.5 Hz, 0.6 H), 6.90 - 6.72 (m, 0.6 H), 4.65 (br s, 0.6 H), 4.53 (d, J = 4.8 Hz, 0.4 H), 3.97 (dd, J = 11.4, 6.0 Hz, 0.4 H), 3.84 (s, 1.2 H), 3.93 - 3.71 (m, 1 H), 3.78 (s, 1.8 H), 3.69 (br d, J = 2.9 Hz, 0.6 H), 2.06 - 1.35 (m, 6 H)。

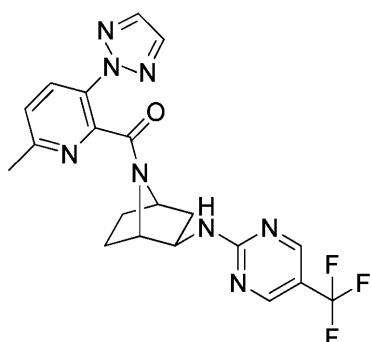
20

【1196】

実施例 223 : (±) - (6 - メチル - 3 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル) (2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【1197】

【化317】



30

【1198】

中間体 A - 1 を中間体 A - 21 に置き換え、実施例 221 と同様に調製した。¹H NMR (DMSO - D₆) : 8.74 (br d, J = 12.1 Hz, 0.4 H), 8.63 (br d, J = 13.2 Hz, 1.2 H), 8.26 - 8.01 (m, 3.4 H), 7.61 (dd, J = 21.8, 7.4 Hz, 0.4 H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 0.6 H), 4.61 (br s, 0.6 H), 4.55 (d, J = 5.0 Hz, 0.4 H), 4.11 - 4.01 (m, 0.4 H), 4.02 - 3.93 (m, 1 H), 3.88 (dd, J = 10.1, 6.1 Hz, 0.6 H), 3.22 - 3.06 (m, 1 H), 2.60 (s, 1 H), 2.30 (s, 2 H), 2.06 - 1.34 (m, 6 H)。

40

【1199】

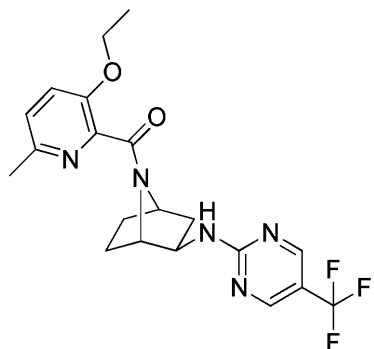
実施例 224 : (±) - (3 - エトキシ - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) (2 - ((

50

5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【 1 2 0 0 】

【 化 3 1 8 】



10

【 1 2 0 1 】

中間体 A - 1 を中間体 A - 8 に置き換え、実施例 2 2 1 と同様に調製した。¹H NMR (DMSO - D₆) : 8 . 7 9 (b r d , J = 2 2 . 9 H z , 0 . 6 H) , 8 . 6 5 (b r d , J = 1 7 . 4 H z , 1 . 4 H) , 8 . 2 1 (d , J = 5 . 3 H z , 0 . 7 H) , 7 . 9 2 (d , J = 5 . 2 H z , 0 . 3 H) , 7 . 5 2 (d , J = 8 . 6 H z , 0 . 3 H) , 7 . 4 2 (d , J = 8 . 6 H z , 0 . 7 H) , 7 . 3 2 (d , J = 8 . 6 H z , 0 . 3 H) , 7 . 1 8 (d , J = 8 . 6 H z , 0 . 7 H) , 4 . 7 1 (b r s , 0 . 7 H) , 4 . 6 4 (b r d , J = 4 . 7 H z , 0 . 3 H) , 4 . 2 3 - 3 . 9 3 (m , 2 . 5 H) , 3 . 9 3 - 3 . 7 8 (m , 1 . 4 H) , 3 . 7 8 - 3 . 5 5 (m , 1 . 7 H) , 3 . 3 1 - 3 . 0 7 (m , 1 . 4 H) , 2 . 4 7 (s , 1 H) , 2 . 3 1 (s , 2 H) , 2 . 0 6 - 1 . 4 0 (m , 6 H) 。

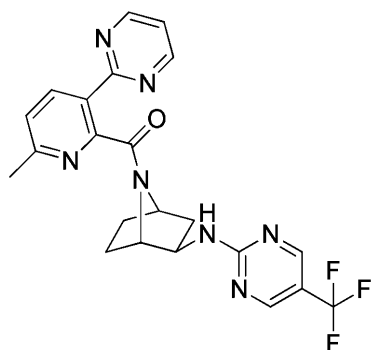
20

【 1 2 0 2 】

実施例 2 2 5 : (±) - (6 - メチル - 3 - (ピリミジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) (2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【 1 2 0 3 】

【 化 3 1 9 】



30

40

【 1 2 0 4 】

中間体 A - 1 を中間体 A - 9 に置き換え、実施例 2 2 1 と同様に調製した。融点 = 2 0 3 。 MS (E S I) : C₂₂H₂₀F₃N₇O 計算値 4 5 5 . 2 ; 実測値 (m / z) 4 2 7 . 5 [M + H]⁺。 ¹H NMR (DMSO - D₆) : 8 . 9 4 (d , J = 4 . 9 H z , 0 . 4 H) , 8 . 8 9 (d , J = 4 . 9 H z , 1 . 6 H) , 8 . 7 7 (s , 0 . 2 H) , 8 . 7 1 (s , 0 . 2 H) , 8 . 6 1 (s , 1 . 4 H) , 8 . 3 6 (d , J = 8 . 1 H z , 0 . 2 H) , 8 . 2 4 (d , J = 7 . 9 H z , 1 . 8 H) , 7 . 7 2 (d , J = 6 . 0 H z , 0 . 2 H) , 7 . 5 4 - 7 . 4 4 (m , 1 . 2 H) , 7 . 3 8 (d , J = 8 . 1 H z , 0 . 8 H) , 4 . 6 4 (b r s , 0 . 8 H) , 4 . 5 8 (d , J = 4 . 6 H z , 0 . 2

50

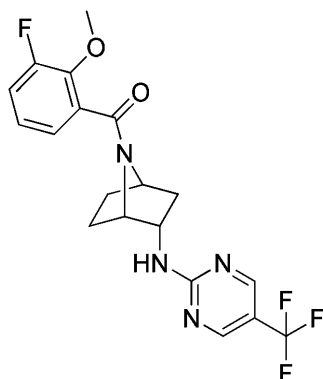
H), 4.06 - 3.90 (m, 2H), 2.60 (s, 0.6H), 2.35 (s, 2.4H), 2.11 - 1.73 (m, 4H), 1.62 - 1.35 (m, 2H)。

【1205】

実施例226: (±) - (3 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) (2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【1206】

【化320】



10

【1207】

中間体B - 6を中間体B - 7に置き換え、実施例222と同様に調製した。MS (ESI): $C_{19}H_{18}F_4N_4O_2$ 計算値 410.2; 実測値 (m/z) 411.3 [M+H]⁺。

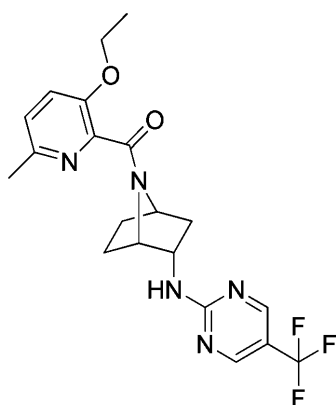
¹H NMR (DMSO - D₆): 8.75 (s, 0.5H), 8.68 (s, 0.5H), 8.61 (s, 0.5H), 8.57 (s, 0.5H), 8.52 (d, J = 6.3 Hz, 0.5H), 8.44 (d, J = 6.3 Hz, 0.5H), 7.44 - 7.29 (m, 1H), 7.23 - 7.08 (m, 2H), 4.82 (t, J = 3.9 Hz, 0.5H), 4.58 (t, J = 4.5 Hz, 0.5H), 4.34 - 4.12 (m, 1H), 3.94 - 3.81 (m, 3.5H), 3.68 (t, J = 4.2 Hz, 0.5H), 2.31 - 2.11 (m, 1H), 1.93 - 1.40 (m, 5H)。

【1208】

実施例227: (±) - (3 - エトキシ - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) (2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【1209】

【化321】



40

【1210】

中間体B - 6を中間体B - 7に置き換え、実施例224と同様に調製した。融点 = 79.7。MS (ESI): $C_{20}H_{22}F_3N_5O_2$ の計算値 421.2; 実測値 (m/z) 422.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO - D₆): 8.76 (s, 0.5H), 8.68 (s, 0.5H), 8.61 (s, 0.5H), 8.56 (s, 0.5H), 8.

50

5.2 (d, J = 6.4 Hz, 0.5 H), 8.44 (d, J = 6.6 Hz, 0.5 H), 7.48 (d, J = 3.2 Hz, 0.5 H), 7.45 (d, J = 3.2 Hz, 0.5 H), 7.28 (d, J = 3.3 Hz, 0.5 H), 7.25 (d, J = 3.3 Hz, 0.5 H), 4.83 (t, J = 4.2 Hz, 0.5 H), 4.59 (t, J = 4.3 Hz, 0.5 H), 4.40 - 4.29 (m, 0.5 H), 4.28 - 4.19 (m, 0.5 H), 4.16 - 4.01 (m, 2 H), 3.79 (t, J = 4.4 Hz, 0.5 H), 3.61 (t, J = 4.6 Hz, 0.5 H), 2.41 (s, 1.5 H), 2.40 (s, 1.5 H), 2.30 - 2.09 (m, 1 H), 1.93 - 1.41 (m, 5 H), 1.34 - 1.23 (m, 3 H)。

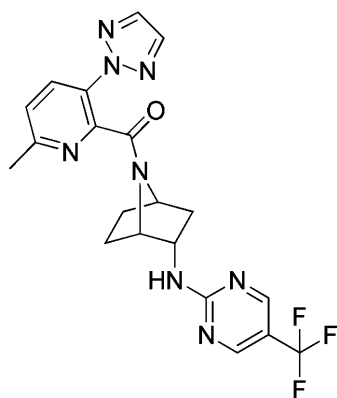
【1211】

10

実施例 228: (±) - (6 - メチル - 3 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) (2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【1212】

【化322】



20

【1213】

中間体 B - 6 を中間体 B - 7 に置き換え、実施例 223 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{20}H_{19}F_3N_8O$ 計算値 444.2; 実測値 (m/z) 445.4 [M + H]⁺。融点 = 89.1。¹H NMR (DMSO - d₆): 8.77 (s, 0.6 H), 8.68 (s, 0.6 H), 8.61 (s, 0.4 H), 8.55 (s, 0.4 H), 8.51 (d, J = 6.3 Hz, 0.6 H), 8.44 (d, J = 6.3 Hz, 0.4 H), 8.24 - 8.16 (m, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.63 - 7.52 (m, 1 H), 4.81 (t, J = 4.2 Hz, 0.6 H), 4.55 (t, J = 4.2 Hz, 0.4 H), 4.40 - 4.21 (m, 1 H), 4.06 (t, J = 4.4 Hz, 0.4 H), 3.79 (t, J = 4.4 Hz, 0.6 H), 2.61 (s, 1.2 H), 2.58 (s, 1.8 H), 2.34 - 2.20 (m, 0.6 H), 2.19 - 2.03 (m, 0.6 H), 1.94 - 1.50 (m, 4.2 H), 1.44 (dd, J = 12.3, 4.6 Hz, 0.6 H)。

30

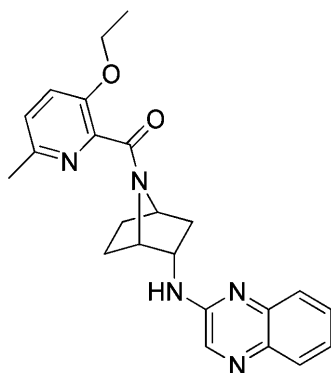
【1214】

40

実施例 229: (±) - (3 - エトキシ - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) (2 - (キノキサリン - 2 - イルアミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【1215】

【化 3 2 3】



10

【1 2 1 6】

中間体 B - 6 を中間体 B - 7 に置き換え、実施例 2 0 7 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{23}H_{25}N_5O_2$ 計算値 403.2 ; 実測値 (m/z) 404.5 $[M+H]^+$ 。融点 = 115.1。 1H NMR (DMSO- D_6) : 8.37 (s, 0.5H), 8.30 (s, 0.5H), 7.97 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=7.4$ Hz, 0.5H), 7.75 (d, $J=7.1$ Hz, 0.5H), 7.69 - 7.44 (m, 2.5H), 7.43 - 7.23 (m, 2.5H), 4.99 (t, $J=4.4$ Hz, 0.5H), 4.63 (t, $J=4.6$ Hz, 0.5H), 4.48 - 4.27 (m, 1H), 4.26 - 4.13 (m, 2H), 3.96 (t, $J=4.4$ Hz, 0.5H), 3.64 (t, $J=4.6$ Hz, 0.5H), 2.44 (s, 1.5H), 2.41 (s, 1.5H), 2.39 - 2.26 (m, 1H), 1.98 - 1.37 (m, 5H), 1.36 - 1.28 (m, 3H)。

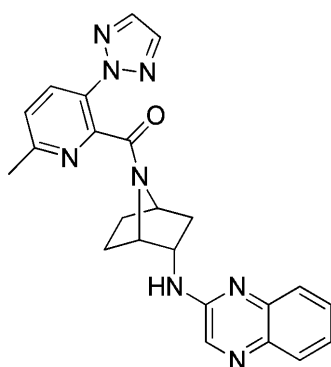
20

【1 2 1 7】

実施例 2 3 0 : (±) - (6 - メチル - 3 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル) (2 - (キノキサリン - 2 - イルアミノ) - 7 - アザピシクロ [2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【1 2 1 8】

【化 3 2 4】



30

【1 2 1 9】

中間体 B - 6 を中間体 B - 7 に置き換え、実施例 2 0 5 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{23}H_{22}N_8O$ 計算値 426.2 ; 実測値 (m/z) 427.5 $[M+H]^+$ 。融点 = 152.3。 1H NMR (DMSO- D_6) : 8.37 (s, 0.5H), 8.28 - 8.20 (m, 2H), 8.16 - 8.13 (m, 2H), 7.95 (dd, $J=5.6, 3.6$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=8.1$ Hz, 0.5H), 7.74 (d, $J=8.1$ Hz, 0.5H), 7.70 - 7.48 (m, 2.5H), 7.41 - 7.23 (m, 1.5H), 4.98 (t, $J=4.2$ Hz, 0.5H), 4.60 (t, $J=4.6$ Hz, 0.5H), 4.36 - 4.24 (m, 1H), 4.19 (t, $J=4.5$ Hz, 0.5H), 3.81 (t, $J=4.6$ Hz, 0.5H), 2.67 (s, 1.5H), 2.60 (s, 1.5H), 2.43 - 2.17 (m, 1H), 1.97 - 1.2

40

50

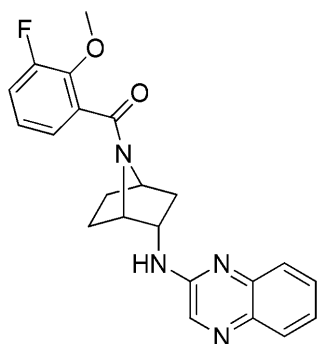
5 (m, 5 H)。

【1220】

実施例231：(±)-(3-フルオロ-2-メトキシフェニル)(2-(キノキサリン-2-イルアミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

【1221】

【化325】



10

【1222】

中間体B-6を中間体B-7に置き換え、実施例206と同様に調製した。¹H NMR (DMSO-D₆): 8.36 (s, 0.5 H), 8.29 (s, 0.5 H), 8.08 - 7.95 (m, 1 H), 7.85 - 7.69 (m, 1 H), 7.69 - 7.49 (m, 1.5 H), 7.49 - 7.27 (m, 2 H), 7.27 - 7.12 (m, 2.5 H), 5.00 (t, J = 4.2 Hz, 0.5 H), 4.62 (t, J = 4.2 Hz, 0.5 H), 4.43 - 4.17 (m, 1 H), 4.11 (t, J = 4.3 Hz, 0.5 H), 3.95 (s, 1.5 H), 3.88 (s, 1.5 H), 3.72 (t, J = 4.5 Hz, 0.5 H), 2.45 - 2.25 (m, 1 H), 1.99 - 1.46 (m, 4 H), 1.46 - 1.28 (m, 1 H)。

20

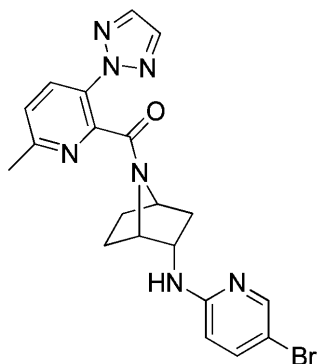
【1223】

実施例232：(±)-(2-((5-プロモピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン。

30

【1224】

【化326】



40

【1225】

中間体B-6を中間体B-7に置き換え、実施例220と同様に調製した。融点 = 196.0。¹H NMR (DMSO-D₆): 8.25 - 8.16 (m, 1 H), 8.16 - 8.10 (m, 2.6 H), 7.90 (d, J = 2.4 Hz, 0.4 H), 7.63 - 7.53 (m, 1.6 H), 7.50 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 0.4 H), 7.19 (d, J = 6.0 Hz, 0.6 H), 7.12 (d, J = 6.1 Hz, 0.4 H), 6.54 (d, J = 8.9 Hz, 0.6 H), 6.44 (d, J = 8.9 Hz, 0.4 H), 4.81 (t, J = 4.2 Hz, 0.6 H), 4.54 (t, J = 4.2 Hz, 0

50

. 4 H), 4.23 - 4.07 (m, 1 H), 4.04 (t, J = 4.5 Hz, 0.4 H), 3.75 (t, J = 4.5 Hz, 0.6 H), 2.61 (s, 1.2 H), 2.58 (s, 1.8 H), 2.36 - 2.05 (m, 1 H), 1.92 - 1.41 (m, 4 H), 1.30 (dd, J = 12.4, 4.4 Hz, 0.4 H), 1.18 (dd, J = 12.2, 4.6 Hz, 0.6 H)。

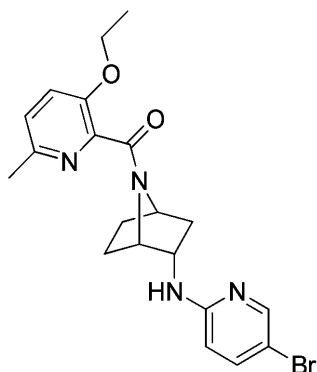
【1226】

実施例233: (±) - (2 - ((5 - プロモピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) (3 - エトキシ - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) メタノン。

【1227】

10

【化327】



20

【1228】

中間体B - 6を中間体B - 7に置き換え、実施例219と同様に調製した。融点 = 176.1。¹H NMR (DMSO - D₆) : 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 0.5 H), 7.91 (d, J = 2.4 Hz, 0.5 H), 7.61 - 7.43 (m, 2 H), 7.33 - 7.20 (m, 1.5 H), 7.15 (d, J = 6.1 Hz, 0.5 H), 6.55 (d, J = 8.9 Hz, 0.5 H), 6.46 (d, J = 8.9 Hz, 0.5 H), 4.83 (t, J = 4.3 Hz, 0.5 H), 4.57 (t, J = 4.6 Hz, 0.5 H), 4.20 (d, J = 5.5 Hz, 0.5 H), 4.09 (dq, J = 10.2, 6.9 Hz, 2.5 H), 3.79 (t, J = 4.3 Hz, 0.5 H), 3.58 (t, J = 4.6 Hz, 0.5 H), 2.41 (s, 1.5 H), 2.40 (s, 1.5 H), 2.32 - 2.14 (m, 1 H), 1.93 - 1.45 (m, 4 H), 1.36 - 1.17 (m, 4 H)。

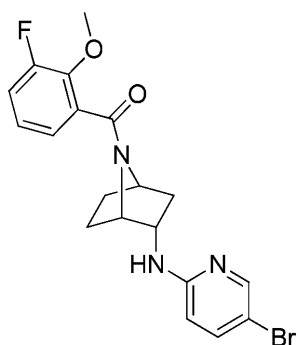
30

【1229】

実施例234: (±) - (2 - ((5 - プロモピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) (3 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) メタノン。

【1230】

【化328】



40

【1231】

中間体B - 6を中間体B - 7に置き換え、実施例217と同様に調製した。融点 = 14

50

4.5。¹H NMR (DMSO-D₆) : 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 0.6 H), 7.91 (d, J = 2.4 Hz, 0.4 H), 7.56 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 0.6 H), 7.50 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 0.4 H), 7.43 - 7.30 (m, 1 H), 7.27 - 7.05 (m, 3 H), 6.54 (d, J = 8.9 Hz, 0.6 H), 6.46 (d, J = 8.9 Hz, 0.4 H), 4.83 (t, J = 4.3 Hz, 0.6 H), 4.57 (t, J = 4.7 Hz, 0.4 H), 4.21 - 3.99 (m, 1 H), 3.95 - 3.81 (m, 3.4 H), 3.66 (t, J = 4.7 Hz, 0.6 H), 2.36 - 2.14 (m, 1 H), 1.94 - 1.43 (m, 4 H), 1.36 - 1.14 (m, 1 H)。

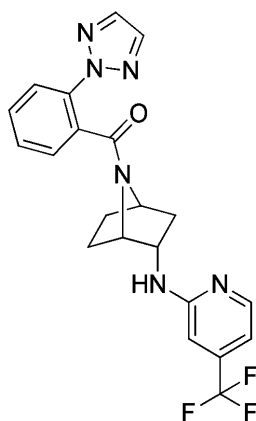
【1232】

10

実施例235 : (±) - (2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) (2 - ((4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【1233】

【化329】



20

【1234】

中間体B - 6を中間体B - 7に置き換え、実施例210と同様に調製した。MS (ESI) : C₂₁H₁₉F₃N₆O計算値428.2 ; 実測値 (m/z) 429 [M + H]⁺。融点 = 274.2。 ¹H NMR (DMSO-D₆) : 8.27 (d, J = 5.2 Hz, 0.5 H), 8.13 - 8.01 (m, 2.5 H), 7.89 - 7.80 (m, 1 H), 7.73 - 7.61 (m, 1 H), 7.61 - 7.51 (m, 2 H), 7.44 (d, J = 6.1 Hz, 0.5 H), 7.38 (d, J = 5.9 Hz, 0.5 H), 6.83 - 6.75 (m, 1 H), 6.73 - 6.63 (m, 1 H), 4.78 (t, J = 3.9 Hz, 0.5 H), 4.50 (t, J = 4.6 Hz, 0.5 H), 4.27 - 4.04 (m, 1 H), 3.96 (t, J = 4.1 Hz, 0.5 H), 3.64 (t, J = 4.1 Hz, 0.5 H), 2.40 - 2.21 (m, 0.5 H), 2.17 - 1.99 (m, 0.5 H), 1.88 - 1.32 (m, 4 H), 1.27 (dd, J = 12.3, 4.3 Hz, 0.5 H), 1.12 (dd, J = 12.2, 4.5 Hz, 0.5 H)。

30

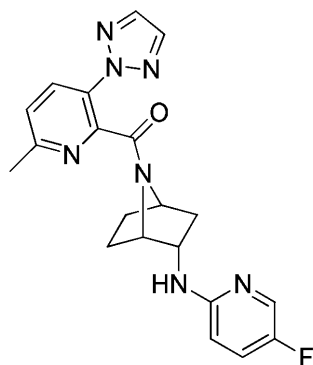
【1235】

40

実施例236 : (±) - (2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) (6 - メチル - 3 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタノン。

【1236】

【化 3 3 0】



10

【1 2 3 7】

2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジンを5 - フルオロ - 2 - ヨードピリジンに置き換え、中間体 A - 1 を A - 2 1 に置き換え、実施例 2 0 9 と同様に調製した。融点 = 1 0 0 . 1 。MS (ESI) : $C_{20}H_{20}FN_7O$ 計算値 3 9 3 . 2 ; 実測値 (m/z) 3 9 4 . 2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (DMSO - D_6) : 8 . 2 4 - 8 . 1 5 (m, 1 H), 8 . 1 2 (s, 1 . 2 H) 8 . 1 1 (s, 0 . 8 H), 8 . 0 0 (d, $J = 2 . 9$ Hz, 0 . 6 H), 7 . 8 0 (d, $J = 2 . 8$ Hz, 0 . 4 H), 7 . 6 3 - 7 . 5 1 (m, 1 H), 7 . 4 3 - 7 . 2 6 (m, 1 H), 6 . 9 4 (d, $J = 5 . 9$ Hz, 0 . 6 H), 6 . 8 7 (d, $J = 6 . 0$ Hz, 0 . 4 H), 6 . 5 5 (dd, $J = 9 . 1$, 3 . 6 Hz, 0 . 6 H), 6 . 4 5 (dd, $J = 9 . 1$, 3 . 7 Hz, 0 . 4 H), 4 . 8 1 (t, $J = 4 . 2$ Hz, 0 . 6 H), 4 . 5 2 (t, $J = 4 . 6$ Hz, 0 . 4 H), 4 . 1 9 - 3 . 9 9 (m, 1 . 4 H), 3 . 7 3 (t, $J = 4 . 6$ Hz, 0 . 6 H), 2 . 6 0 (s, 1 . 2 H), 2 . 5 8 (s, 1 . 8 H), 2 . 3 5 - 2 . 2 0 (m, 0 . 6 H), 2 . 1 9 - 2 . 0 5 (m, 0 . 4 H), 1 . 9 6 - 1 . 3 8 (m, 4 H), 1 . 2 7 (dd, $J = 1 2 . 5$, 4 . 2 Hz, 0 . 6 H), 1 . 1 5 (dd, $J = 1 2 . 2$, 4 . 8 Hz, 0 . 4 H)。

20

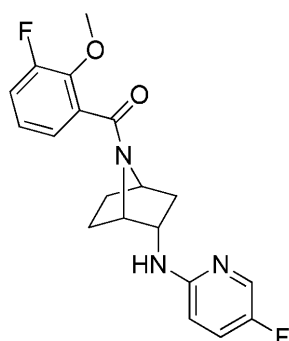
【1 2 3 8】

実施例 2 3 7 : (±) - (3 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) (2 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ[2 . 2 . 1]ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

30

【1 2 3 9】

【化 3 3 1】



40

【1 2 4 0】

2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジンを5 - フルオロ - 2 - ヨードピリジンに置き換え、中間体 A - 1 を 3 - フルオロ - 2 - メトキシ安息香酸に置き換え、実施例 2 0 9 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{19}H_{19}F_2N_3O_2$ 計算値 3 5 9 . 1 ; 実測値 (m/z) 3 6 0 . 2 $[M+H]^+$ 。融点 = 1 3 4 . 7 。 1H NMR (DMSO - D_6) : 8 . 0 0 (d, $J = 2 . 9$ Hz, 0 . 5 H), 7 . 8 0 (d, $J = 2 . 9$ Hz, 0 . 5 H), 7 . 4 5 - 7 . 2 6 (m, 2 H), 7 . 2 4 - 7 . 0 6 (m, 2 H), 6 . 9 6 (d, $J = 6 . 0$ Hz, 0 . 5 H), 6 . 8 9 (d, $J = 5 . 8$ Hz, 0 . 5 H), 6

50

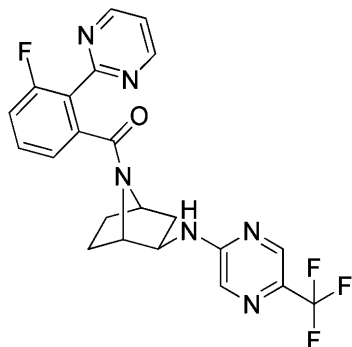
. 56 (dd, $J = 9.1, 3.6$ Hz, 0.5H), 6.48 (dd, $J = 9.2, 3.6$ Hz, 0.5H), 4.83 (t, $J = 4.3$ Hz, 0.5H), 4.56 (t, $J = 4.7$ Hz, 0.5H), 4.18 - 3.98 (m, 1H), 3.95 - 3.81 (m, 3.5H), 3.64 (t, $J = 4.6$ Hz, 0.5H), 2.35 - 2.14 (m, 1H), 1.96 - 1.43 (m, 4H), 1.30 - 1.13 (m, 1H)。

【1241】

実施例238：(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

【1242】

【化332】



【1243】

工程A：(1S, 2R, 4R)-N-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-アミン・塩酸塩。DCM(3mL)中、実施例181、工程Aの中間体(100mg, 0.3mmol)に、4M HCl/ジオキサン(0.8mL)を加えた。一晩反応させた後、濃縮し、5% Na₂CO₃水溶液により中和し、DCMで抽出した(2回)。合わせた有機層を乾燥させて(Na₂SO₄)、工程Aの標題化合物を得た。更なる精製は行わずにこれを使用した。

【1244】

工程B：(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。DCM(56mL)中、工程Aの標題化合物(1.44g, 5.6mmol)にDIPEA(1.25mL, 7.3mmol)及び中間体A-2(1.43g, 6.1mmol)を加えた。次にT3P(DMF中50%, 10mL, 17mmol)を滴下し、反応物を45℃で16時間加熱した。室温に冷却後、DCMを加え、混合物をH₂Oにより洗浄し、次に飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。合わせた水層をDCMで抽出した。合わせた有機層を乾燥させた(Na₂SO₄)。シリカゲルクロマトグラフィー(10~100% EtOAc-ヘキサン)により精製し、標題化合物を得た(2g, 78%)。MS(ESI)：C₂₂H₁₈F₄N₆O計算値458.2；実測値(m/z)459.1[M+H]⁺。¹H NMR(CDCl₃) 8.91 - 8.73 (m, 2H), 8.35 - 8.22 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.44 - 7.13 (m, 4H), 4.79 - 4.68 (m, 1H), 4.46 - 4.35 (m, 1H), 4.12 - 4.03 (m, 1H), 2.22 - 2.00 (m, 2H), 1.99 - 1.84 (m, 1H), 1.79 - 1.45 (m, 3H)。

【1245】

実施例238も、以下のとおりに調製した。

工程A：3-フルオロベンゾニトリル。熱電対プローブ、メカニカルスターラー、凝縮器及び窒素導入管を取り付けた12Lの4つ口丸底フラスコに3-フルオロベンゾニトリル(140g, 123.6mmol)、2-イソプロポ

10

20

30

40

50

キシ - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (3 5 3 . 7 m L , 1 . 6 9 9 m o l) 、 及び T H F (2 . 3 5 L) を充填した。混合物を - 7 8 に冷却し、温度を - 7 1 未満に維持しながら 4 5 分かけてリチウムジイソプロピルアミド (6 2 3 m L , 1 . 2 4 6 m o l , 2 M) を加えた。この混合物を - 7 6 で 1 時間撹拌した後、炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 5 0 0 m L 水中 1 7 2 g) でクエンチした。混合物を室温に加温し、オフホワイトのスラリーを生成した。スラリーを 2 - プロモピリミジン (1 7 1 . 8 g , 1 . 0 5 9 m o l) で処理し、次に窒素をバブリングして脱ガスした。次に、ジクロロ [1 , 1 ' - ビス (ジ - t - ブチルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) (1 7 g , 2 5 . 8 m m o l) を加え、混合物を 6 6 で 1 時間加熱した。この混合物を冷却し、酢酸エチル (5 . 6 L) を加えた。ろ過により固体を除去し、酢酸エチルで洗浄した (3 0 0 m L × 2 回) 。それぞれの層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した (2 L) 。合わせた有機層をブラインで洗浄した後 (1 . 2 L × 2 回) 、濃縮した。エタノール (6 0 0 m L) を加え、混合物を更に濃縮して暗褐色の液体を得た (3 8 2 . 0 g , 9 6 % 質量回収率 , 7 5 . 5 % 目的化合物 , 1 9 . 1 % 位置異性体 (3 - フルオロ - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) ベンゾニトリル) 。均質になるまでこの液体を 6 6 のエタノール中 (6 0 0 m L) で加温した後、徐々に 2 0 に放冷した。生じる固体をろ過により単離し、冷 1 / 1 ヘキサン / エタノールで洗浄した (1 0 0 m L × 2 回) 。空気吸込下で 3 時間乾燥させた後、標題化合物をオフホワイトの固体として得た (1 1 8 g , 3 0 % , 9 9 . 2 % 目標位置異性体) 。母液は、クロマトグラフィー及び結晶化により回収可能な目的生成物を更に約 2 0 % 含有していた。

【 1 2 4 6 】

^1H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 8 . 9 7 (d , J = 4 . 9 H z , 2 H) , 7 . 6 9 - 7 . 6 1 (m , 1 H) , 7 . 6 1 - 7 . 5 2 (m , 1 H) , 7 . 5 1 - 7 . 4 3 (m , 1 H) , 7 . 4 1 (t , J = 5 . 0 H z , 1 H) 。

【 1 2 4 7 】

工程 B : 3 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) 安息香酸。熱電対、メカニカルスターラー、凝縮器、及び窒素導入管を取り付けた 5 L の 4 つ口丸底フラスコに、T H F (5 0 0 m L) 及びメタノール (5 0 0 m L) 中、工程 A の標題化合物 (1 0 0 g , 5 0 2 . 0 m m o l) を充填した。混合物を 2 0 で 5 分間撹拌した後、水酸化ナトリウム水溶液 (1 . 0 L , 3 N) を加えた。得られる混合物を 6 0 で 2 4 時間加温した。混合物を 5 0 0 m L に濃縮し、得られた粘稠な水層を水 (5 0 0 m L) で希釈した後、5 L の 4 つ口丸底フラスコに移した。フラスコを 4 に冷却し、濃塩酸水溶液 (2 6 0 m L , 3 7 %) により pH を 1 4 . 0 から 2 ~ 3 に調整した。得られるオフホワイトのスラリーを 0 で 2 0 分間撹拌した後、ろ過により固体を回収し、水で洗浄し (2 0 0 m L × 4 回) 、空気吸込下で 2 0 時間乾燥させた後、6 0 の真空炉に 2 0 時間放置して、標題化合物をオフホワイトの固体 (1 0 6 g , 9 7 %) として得た。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O) 1 3 . 0 1 (s , 1 H) , 8 . 8 9 (d , J = 5 . 0 H z , 2 H) , 7 . 7 5 (d d , J = 7 . 7 , 1 . 2 H z , 1 H) , 7 . 6 9 - 7 . 5 4 (m , 2 H) , 7 . 5 2 (t , 1 H) 。 H P L C 保持時間 1 . 7 6 5 分。

【 1 2 4 8 】

工程 C : (1 S , 2 R , 4 R) - t e r t - ブチル 2 - (((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] - ヘプタン - 7 - カルボキシラート。移動相 9 0 : 1 0 ヘプタン : エタノールを用い、1 5 分間の分離時間に 1 2 6 回注入して、t e r t - ブチル 2 - (((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] - ヘプタン - 7 - カルボキシラート (5 7 8 g) のラセミ混合物を c h i r a l c e l O D カラム (1 0 0 0 A , 2 0 u m (D a i c e l) , 直径 1 1 0 m m , 長さ 4 2 c m) で分離した。1 回の再利用と合わせてピークシェーピングを採用した。濃縮による結晶化後にろ過し、標題化合物を単離した (2 4 9 . 8 g , 理論収率の 8 6 %) 。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 7 . 4 0 - 7 . 2 8 (m , 5 H) , 5 . 2 0 - 5 . 0 0 (m , 3 H) , 4 . 2 3 (s , 1 H) , 4 . 1 2 (d , J = 4 . 9 H z

, 1 H), 3.78 (td, J = 8.0, 2.9 Hz, 1 H), 1.93 (dd, J = 13.1, 8.1 Hz, 1 H), 1.83 - 1.62 (m, 2 H), 1.54 - 1.29 (m, 3 H), 1.43 (s, 9 H)。HPLC 保持時間 3.461 分。

【1249】

工程 D: (1S, 2R, 4R) - tert - ブチル 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - カルボキシラート。2.25 L Parr 容器に (1S, 2R, 4R) - tert - ブチル 2 - ((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - カルボキシラート (91.2 g, 261.4 mmol) 及び 5% Pd/C (Johnson Matthey A102038-5, (9.6 g, 2.26 mmol) を加えた。エタノール (912 mL) を加え、容器を水素ガス圧下で約 2.5 時間攪拌した (0.4 MPa (60 psi))。この攪拌中にフラスコから排気し、水素ガスを再充填した (0.4 MPa (60 psi))。次に、混合物をろ過して残留している不均質な触媒を除去した。ろ過ケーキをエタノール (90 mL) により洗浄した後、減圧下でろ液を濃縮し、再度アセトニトリルから濃縮して、標題化合物を淡黄色油として得た (収量 57 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.2 (bs, 1 H), 3.88 (bs, 1 H), 2.96 (dd, J = 7.6, 3.1 Hz, 1 H), 1.81 (dd, J = 12.9, 7.8 Hz, 1 H), 1.77 - 1.54 (m, 2 H), 1.46 (s, 9 H), 1.39 - 1.20 (m, 3 H)。

【1250】

工程 E: (1S, 2R, 4R) - tert - ブチル 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピラジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - カルボキシラート。メカニカルスターラー式、温度プローブ、還流凝縮器、加熱マントル、及び窒素導入管を取り付けた 3 L 丸底フラスコに、アセトニトリル (360 mL) 中、(1S, 2R, 4R) - tert - ブチル 2 - アミノ - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - カルボキシラート (56.92 g, 264.4 mmol) を加えた。トリエチルアミン (55.1 mL, 396.6 mmol) 及び 2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチルピラジン (57.91 g, 317.2 mmol) を続けざまに加え、次に混合物を 16.5 時間加熱して還流した。混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣 (189.57 g) を塩化アンモニウム水溶液 (500 mL, 13 重量%) 及び酢酸エチル (500 mL) にとった。それぞれの層を混合し、分離して、有機層を炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した (500 mL, 1/2 飽和)。次に、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、最終質量 94.73 g に濃縮した。この橙色固体を 98 のヘプタン (500 mL) にとった。均質溶液をゆっくりと室温に冷却し、ろ過し、100 mL のヘプタンで洗浄して、標題化合物を白色固体として得た (79.62 g, 84%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.31 (s, 1 H), 7.86 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 5.45 (bs, 1 H), 4.44 - 4.25 (m, 1 H), 4.20 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 4.05 (td, J = 7.6, 3.0 Hz, 1 H), 2.06 (dd, J = 13.1, 7.6 Hz, 1 H), 1.92 - 1.70 (m, 2 H), 1.61 - 1.38 (m, 3 H), 1.44 (s, 9 H)。HPLC 保持時間: 3.424 分。

【1251】

工程 F: (1S, 2R, 4R) - N - ((5 - (トリフルオロメチル)ピラジン - 2 - イル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - アミン。2 L 丸底フラスコにおいて、(1S, 2R, 4R) - tert - ブチル 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピラジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - カルボキシラート (79.52 g, 221.9 mmol) を IPA (584 mL) にとった。塩化水素 (121.0 mL, 665.7 mmol, IPA 中 5.5 M) を加え、反応物を 60 で 14 時間加熱した。室温に冷却後、酢酸イソプロピル (1 L) 及び炭酸ナトリウム水溶液 (1 kg, 8.1 重量%) に混合物を注ぎ入れた。それぞれの層を混合し、分離した。水相を酢酸イソプロピル (500 mL) で洗浄し、合わせた有機層をブラインで洗浄し (700 mL)、MgSO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮してピンク色がかった白色固体とし

て標題化合物を得た (57.11 g, 99%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.31 (s, 1H), 7.84 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.95 (td, J = 7.8, 3.0 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 1.95 (m, J = 12.9, 7.8 Hz, 1H), 1.69 - 1.39 (m, 5H)。HPLC 保持時間: 1.938 分。

【1252】

工程 G: (3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。3 L の 3 つ口丸底フラスコにメカニカルスターラー及び温度計を取り付け、工程 F 由来のアミン (51.61 g, 200 mmol)、工程 B 由来の酸 (56.69 g, 260 mmol)、及び 2-MeTHF (1 L) を充填した。ほぼすべての固体が溶解するまで、混合物を室温で数分間攪拌した。ジソプリピルエチルアミン (45.2 mL, 260 mmol) を加え、その直後には T3P (EtOAc 中 50% 溶液, 178 mL, 300 mmol) を加えた。27 °C への穏やかな発熱が観察された。反応物を 40 °C に加温し、9 時間攪拌した。暗褐色の反応混合物を得た。HPLC 及び MS 分析により、アミンの変換の完了が示された。1:1 飽和 NH₄Cl / 水 (1 L) を加えて反応物をクエンチし、室温に冷却した。それぞれの層を分離し、水層を 2-MeTHF (200 mL) で 1 回抽出した。合わせた有機層を 3:1 飽和 Na₂CO₃ / 水 (1 L) で洗浄した。有機層をブライン (1 L) で洗浄した所、エマルジョンが生じた。このエマルジョンは数時間後に透明になった。それぞれの層を分離し、有機層を乾燥させ (MgSO₄)、粘稠な褐色油に濃縮した。生成物の精製のため、この物質を、これ以前の 2 回の小規模の反応由来の物質と合わせた。3 回の反応 (221.3 mmol) について、これらの反応を制限するアミンを合わせた合計量をもとに、収率を計算する。合わせた粗生成物を最初にフラッシュクロマトグラフィーにかけた (1.5 kg シリカゲルカートリッジ, 最初に 50% EtOAc / hex ~ 100% EtOAc の直線勾配により溶出した後、20% THF / EtOAc 及び 40% THF / EtOAc で溶出, 400 mL / 分, 試料は CH₂Cl₂ 溶液として装填)。生成物の第 1 画分については、強い赤紫色のバンドと、複数の弱いスポットとが一緒に溶出された。以降の、生成物を含有している色味の弱い 3 画分を合わせ、粘稠な赤橙色シロップに濃縮した (83 g)。このシロップを、アセトニトリル (1.1 L) 中活性炭 (17 g) により 46 °C で 30 分処理した。セライトパッドによる真空ろ過で炭を除去し、ろ過ケーキを温アセトニトリル (500 mL) で洗浄し、麦わら色の溶液を得た。減圧下で溶媒を除去し、オフホワイトの発泡体として不純な粗生成物を得た (約 70 g)。物質を結晶化するため、機械攪拌しながら発泡体を熱 EtOAc (175 mL, 77 °C) に溶解させた 76 ~ 80 °C のヘプタンを複数回に分けて加えた。ヘプタンを 300 mL 加えたところで、固体がゆっくりと沈殿するのが観察された。添加総量が 650 mL になるまでヘプタンの添加を続けた。5 時間かけて混合物を室温に冷却した。減圧ろ過により生成物を回収し、過剰量のヘプタンにより洗浄し、風乾した。生成物は緻密なオフホワイトの粒状晶であった (形態 1)。HPLC 分析により、微量の不純物が存在することが示された (ピーク面積の 0.7%, 2.23 分, 220 nm); したがって、記載の条件下で第 2 の結晶化を実施した。この結晶化の間、生成物が、綿毛様の白色針状結晶 (形態 2) として迅速に結晶化されるのを観察した。このような「結晶化 (froze)」により、混合物の攪拌は調節不能となった。追加のヘプタンを加え、スパチュラを使用して混合物を機械的に崩し、結晶生成物の懸濁液をもとのように攪拌した。マイナーピークが継続的に観察されたことから、生成物は、第 2 の結晶化について観察されたものと同様の結晶化挙動により 2 回以上結晶化していた。形態 2 の結晶を最初に溶解させるにあたりより多量の EtOAc が必要とされたことは留意されたい。最終生成物を 60 °C の真空オーブンで一晩乾燥させた後 (約 1 kPa (約 10 torr))、80 °C で一晩乾燥させて形態 2 の結晶を得た (小型の綿毛様白色針状結晶)。収率 = 54.46 g (54%)。¹H NMR によると、EtOAc 含有

10

20

30

40

50

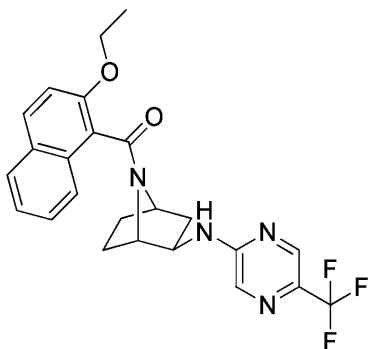
量は 900 ppm であり、ヘプタン含有量は 660 ppm であった。残りの、生成物を含むしているクロマトグラフィー画分を濃縮し、2 回目のクロマトグラフィーを実施した。混合した画分に 3 回目のクロマトグラフィーを実施した。生成物画分を濃縮して、淡橙色の発泡体を得た (28.6 g)。温アセトニトリル (46) 中、活性炭 (5.6 g) により発泡体を脱色した。セライトパッドを用いる減圧ろ過により炭を除去した。ろ過ケーキを温アセトニトリルにより洗浄し、ろ液を濃縮し、前述のとおり EtOAc / ヘプタンから結晶化した。このバッチを用い、最初の結晶化法により結晶形態 2 を生成した。減圧ろ過により生成物を回収し、過剰量のヘプタンで洗浄し、50 の真空オーブンで一晩乾燥させた (約 1 kPa (約 10 torr))。収率 = 23.69 g (23%)。¹H NMR によると、EtOAc 含有量は 3500 ppm であり、ヘプタン含有量は 600 ppm であった。2 回のバッチの合計収率は 78.15 g (77%) であった。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) メジャーな回転異性体 (90%) 8.87 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.35 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.65 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 4.72 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.37 (td, J = 8.8, 3.7 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 2.15 (dd, J = 12.8, 8.1 Hz, 1H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.97 - 1.84 (m, 1H), 1.76 - 1.58 (m, 1H), 1.56 - 1.44 (m, 2H)。マイナーな回転異性体 (10%) にユニークなピークは 8.76 (d, J = 4.88 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 6.21 (m, 1H), 4.59 (bd, J = 4.1 Hz, 1H), 4.20 - 4.13 (m, 2H) のみであった。

【1253】

実施例 239: (2-エトキシナフタレン-1-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

【1254】

【化333】



【1255】

中間体 A-1 を 2-エトキシ-1-ナフトエ酸に置き換え、実施例 181 と同様に調製した。MS (ESI): C₂₄H₂₃F₃N₄O₂ 計算値 456.2; 実測値 (m/z) 457.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃): 8.39 - 8.31 (m, 0.3H), 8.18 (s, 0.5H), 8.08 - 7.98 (m, 0.3H), 7.96 - 7.67 (m, 3.6H), 7.57 - 7.32 (m, 2H), 7.31 - 7.16 (m, 1.3H), 7.10 - 7.04 (m, 0.2H), 6.34 (d, J = 9.1 Hz, 0.5H), 5.90 - 5.75 (m, 0.3H), 5.17 - 4.95 (m, 1H), 4.70 (d, J = 7.1 Hz, 0.2H), 4.49 - 4.07 (m, 2.7H), 3.90 (td, J = 7.4, 2.9 Hz, 0.2H), 3.77 - 3.65 (m, 0.3H), 3.62 - 3.56 (m, 0.2H), 3.39 (d, J = 5.1 Hz, 0.4H), 2.30 - 1.94 (m, 2H), 1.81 - 1.47 (m, 5H), 1.47 - 1.33 (

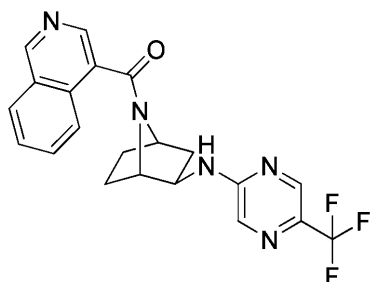
m, 2 H)。

【1256】

実施例240：イソキノリン-4-イル((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

【1257】

【化334】



10

【1258】

中間体A-1をイソキノリン-4-カルボン酸に置き換え、実施例181と同様に調製した。MS(ESI): $C_{21}H_{18}F_3N_5O$ 計算値413.2; 実測値(m/z) 414.2 [M+H]⁺。¹H NMR(CDCl₃): 9.31(s, 0.5H), 9.13(s, 0.5H), 8.68-8.49(m, 1H), 8.40-7.53(m, 5.5H), 7.42(s, 0.5H), 6.20(s, 0.5H), 4.99(s, 1.5H), 4.21(s, 0.5H), 4.06-3.77(m, 1.5H), 2.27-1.43(m, 6H)。

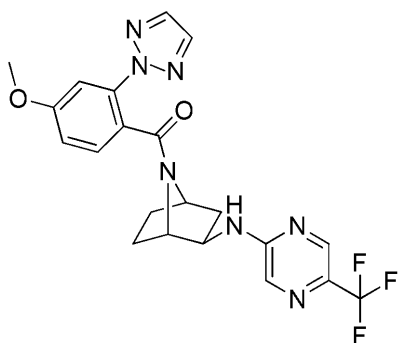
20

【1259】

実施例241：(4-メトキシ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

【1260】

【化335】



30

【1261】

中間体A-1を中間体A-5に置き換え、実施例181と同様に調製した。MS(ESI): $C_{21}H_{20}F_3N_7O_2$ 計算値459.2; 実測値(m/z) 460.3 [M+H]⁺。¹H NMR(CDCl₃): 8.31(s, 0.3H), 8.18(s, 0.7H), 7.91(s, 1.5H), 7.87-7.77(m, 1H), 7.54(s, 0.8H), 7.48-7.39(m, 0.7H), 7.35-7.28(m, 1.7H), 6.97(dd, J=8.5, 2.5 Hz, 0.3H), 6.87(d, J=8.3 Hz, 0.7H), 6.29(s, 0.3H), 4.85-4.79(m, 0.7H), 4.75-4.70(m, 0.3H), 4.40-4.22(m, 1H), 4.09-4.03(m, 0.3H), 3.99(s, 0.7H), 3.94-3.83(m, 3H), 2.19-1.41(m, 6H)。

40

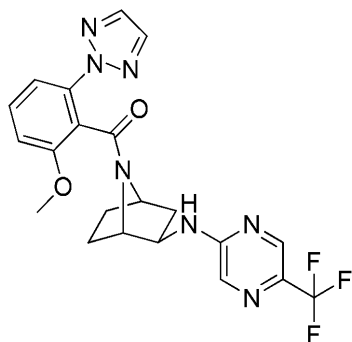
【1262】

50

実施例 242 : (2 - メトキシ - 6 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【1263】

【化336】



10

【1264】

中間体 A - 1 を中間体 A - 13 に置き換え、実施例 181 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{21}H_{20}F_3N_7O_2$ 計算値 459.2 ; 実測値 (m/z) 460.3 [M+H]⁺。¹H NMR (CDCl₃) : 8.37 - 8.30 (m, 0.3H), 8.25 - 8.17 (m, 0.7H), 7.97 - 7.85 (m, 1.5H), 7.84 - 7.74 (m, 0.8H), 7.65 - 7.56 (m, 0.4H), 7.55 - 7.37 (m, 2.7H), 7.05 - 6.94 (m, 1H), 6.17 - 5.98 (m, 0.2H), 5.90 - 5.66 (m, 0.4H), 5.02 - 4.86 (m, 0.7H), 4.86 - 4.71 (m, 0.3H), 4.45 - 4.18 (m, 0.8H), 4.05 (s, 0.7H), 3.97 - 3.75 (m, 3.3H), 3.62 - 3.57 (m, 0.2H), 2.25 - 1.29 (m, 6H)。

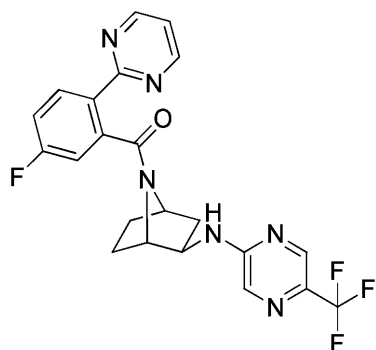
20

【1265】

実施例 243 : (5 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【1266】

【化337】



30

40

【1267】

中間体 A - 1 を中間体 A - 7 に置き換え、実施例 181 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ 計算値 458.2 ; 実測値 (m/z) 459.3 [M+H]⁺。¹H NMR (CDCl₃) : 8.88 - 8.79 (m, 1.7H), 8.77 - 8.69 (m, 0.3H), 8.36 - 8.14 (m, 1.8H), 8.01 (dd, J = 8.6, 5.4 Hz, 1H), 7.81 (s, 0.2H), 7.42 - 7.30 - 7.02 (m, 3.8H), 6.26 (d, J = 7.8 Hz, 0.2H), 4.90 - 4.81 (m, 0.8H), 4.74 (d, J = 5.2 Hz, 0.2H), 4.42 (s, 0.8H), 4.27 (s, 0.2H), 4.12 - 3.96 (m, 1H), 2.29 - 1.39 (m

50

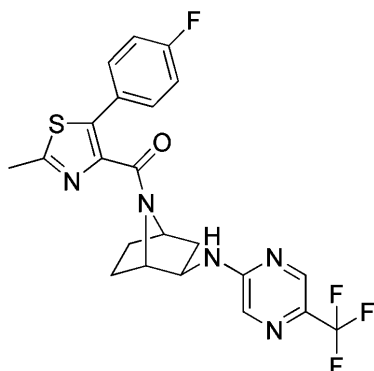
, 6 H)。

【1268】

実施例244：(5-(4-フルオロフェニル)-2-メチルチアゾール-4-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

【1269】

【化338】



10

【1270】

中間体A-1を5-(4-フルオロフェニル)-2-メチルチアゾール-4-カルボン酸に置き換え、実施例181と同様に調製した。MS(ESI): $C_{22}H_{19}F_4N_5OS$ 計算値477.2; 実測値(m/z) 478.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR($CDCl_3$): 8.32-8.20(m, 1H), 7.95-7.84(m, 1H), 7.56-7.40(m, 2H), 7.15-7.04(m, 2H), 6.97-6.77(m, 0.8H), 6.01-5.88(m, 0.2H), 4.85(t, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.21-3.90(m, 2H), 2.80-2.56(m, 3H), 2.19-1.95(m, 1.7H), 1.93-1.31(m, 4.3H)。

20

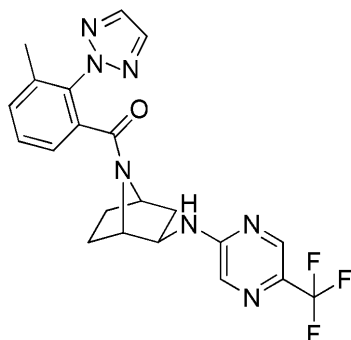
【1271】

実施例245：(3-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

30

【1272】

【化339】



40

【1273】

中間体A-1を中間体A-24に置き換え、実施例181と同様に調製した。MS(ESI): $C_{21}H_{20}F_3N_7O$ 計算値443.2; 実測値(m/z) 444.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR($CDCl_3$): 8.29-8.23(m, 0.2H), 8.21-8.15(m, 0.8H), 7.95-7.88(m, 1.6H), 7.84-7.74(1.3H), 7.62-7.39(m, 1.2H), 7.37-7.19(m, 2.7H), 5.81(s, 0.2H), 4.79-4.65(m, 0.8H), 4.61-4.51(m, 0.2H), 4.38-3.90(m, 2H), 2.19(s, 3H), 2.14-1.42(m, 6H)。

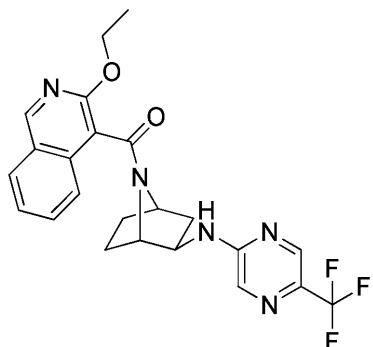
50

【 1 2 7 4 】

実施例 2 4 6 : (3 - エトキシイソキノリン - 4 - イル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【 1 2 7 5 】

【 化 3 4 0 】



10

【 1 2 7 6 】

中間体 A - 1 を中間体 A - 2 2 に置き換え、実施例 1 8 1 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{23}H_{22}F_3N_5O_2$ 計算値 457.2 ; 実測値 (m/z) 458.3 [M+H]⁺。¹H NMR (CDCl₃) : 9.01 - 8.92 (m, 0.8H), 8.82 (s, 0.2H), 8.35 (s, 0.5H), 8.22 (s, 0.3H), 8.05 (s, 0.1H), 8.00 - 7.85 (m, 1.6H), 7.84 - 7.71 (m, 1H), 7.71 - 7.54 (m, 1.2H), 7.50 - 7.39 (m, 0.8H), 7.39 - 7.31 (m, 0.4H), 7.18 (s, 0.3H), 6.11 (s, 0.1H), 5.95 (d, J = 8.8 Hz, 0.3H), 5.83 (d, J = 8.0 Hz, 0.4H), 5.15 - 5.06 (m, 0.3H), 5.06 - 4.94 (m, 0.7H), 4.92 - 4.72 (m, 0.5H), 4.68 - 4.41 (m, 1.5H), 4.40 - 4.30 (m, 0.3H), 4.24 - 4.07 (m, 0.4H), 3.89 - 3.81 (m, 0.2H), 3.81 - 3.67 (m, 0.7H), 3.51 (d, J = 5.1 Hz, 0.3H), 2.30 - 1.95 (m, 2.5H), 1.91 - 1.21 (m, 6.5H)。

20

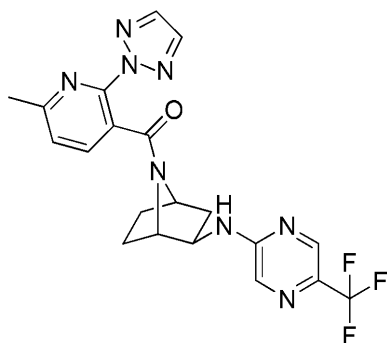
30

【 1 2 7 7 】

実施例 2 4 7 : (6 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【 1 2 7 8 】

【 化 3 4 1 】



40

【 1 2 7 9 】

中間体 A - 1 を中間体 A - 3 に置き換え、実施例 1 8 1 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{20}H_{19}F_3N_8O$ 計算値 444.2 ; 実測値 (m/z) 445.2 [M+H]⁺。¹

50

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: 8.32 (s, 0.4H), 8.18 (s, 0.6H), 7.96 (s, 1.3H), 7.88 (d, $J = 4.6\text{ Hz}$, 1.1H), 7.79 (d, $J = 7.7\text{ Hz}$, 0.5H), 7.73 - 7.52 (m, 1.5H), 7.35 - 7.27 (m, 0.5H), 7.18 (s, 0.7H), 6.28 (s, 0.4H), 4.89 - 4.70 (m, 1H), 4.42 - 4.19 (m, 1H), 4.03 - 3.81 (m, 1H), 2.76 - 2.56 (m, 3H), 2.26 - 1.40 (m, 6H)。

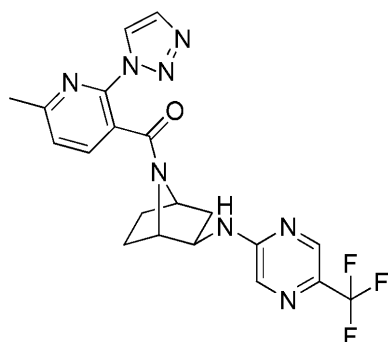
【1280】

実施例248: (6-メチル-2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)((1S,2R,4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

10

【1281】

【化342】



20

【1282】

中間体A-1を中間体A-4に置き換え、実施例181と同様に調製した。MS(ESI): $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}$ 計算値444.2; 実測値(m/z)445.2 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。 $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: 8.51 - 8.35 (m, 1.6H), 8.29 (s, 0.7H), 8.17 (s, 0.3H), 7.92 - 7.80 (m, 1H), 7.76 - 7.60 (m, 1.3H), 7.35 - 7.18 (m, 1.4H), 6.81 - 6.61 (m, 0.7H), 4.95 - 4.85 (m, 0.3H), 4.84 - 4.75 (m, 0.7H), 4.49 - 4.32 (m, 1H), 4.07 (t, $J = 4.4\text{ Hz}$, 0.7H), 3.93 (s, 0.3H), 2.70 - 2.54 (m, 3H), 2.22 (dd, $J = 13.1, 8.0\text{ Hz}$, 0.4H), 2.14 - 1.46 (m, 5.6H)。

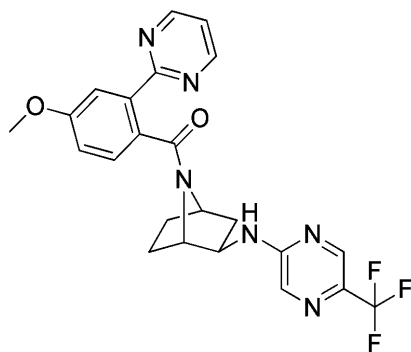
30

【1283】

実施例249: (4-メトキシ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S,2R,4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

【1284】

【化343】



40

【1285】

中間体A-1を中間体A-15に置き換え、実施例181と同様に調製した。MS(E

50

SI) : $C_{23}H_{21}F_3N_6O_2$ 計算値 470.2 ; 実測値 (m/z) 471.2 $[M+H]^+$ 。
 1H NMR ($CDCl_3$) : 8.89 - 8.69 (m, 2H), 8.38 - 8.12 (m, 2H), 7.81 - 7.74 (m, 0.1H), 7.70 - 7.62 (m, 0.1H), 7.49 - 7.28 (m, 3.8H), 6.91 (dd, $J = 8.4, 2.6$ Hz, 0.9H), 6.48 - 6.39 (m, 0.1H), 4.85 - 4.77 (m, 0.9H), 4.73 - 4.67 (m, 0.1H), 4.48 - 4.34 (m, 0.9H), 4.24 (s, 0.1H), 4.09 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.94 - 3.79 (m, 3H), 2.18 (dd, $J = 13.0, 8.1$ Hz, 1H), 2.13 - 1.37 (m, 5H)。

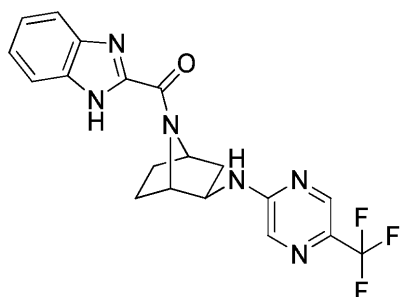
【1286】

10

実施例 250 : (1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピラジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【1287】

【化344】



20

【1288】

中間体 A - 1 を 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - カルボン酸に置き換え、実施例 181 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{19}H_{17}F_3N_6O$ 計算値 402.1 ; 実測値 (m/z) 403.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR ($CDCl_3$) : 8.35 - 7.61 (m, 3.5H), 7.40 - 7.13 (m, 3.5H), 6.26 - 5.75 (m, 1H), 5.06 - 4.63 (m, 1.5H), 4.27 - 3.95 (m, 1.5H), 2.86 - 2.47 (m, 1H), 2.33 - 1.45 (m, 5H)。

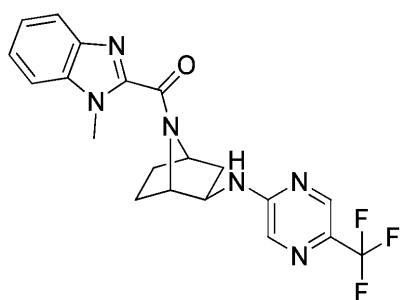
30

【1289】

実施例 251 : (1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピラジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【1290】

【化345】



40

【1291】

中間体 A - 1 を 1 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - カルボン酸に置き換え、実施例 181 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{20}H_{19}F_3N_6O$ 計算値 416.2 ; 実測値 (m/z) 417.2 $[M+H]^+$ 。

【1292】

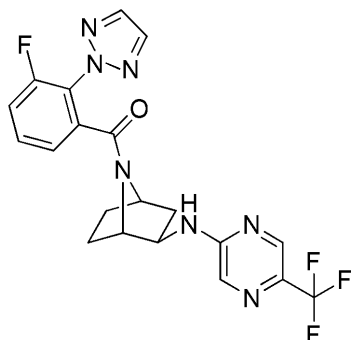
実施例 252 : (3 - フルオロ - 2 - ((2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)

50

フェニル) ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピラジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【1293】

【化346】



10

【1294】

中間体 A - 1 を中間体 A - 16 に置き換え、実施例 181 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{20}H_{17}F_4N_7O$ 計算値 447.1; 実測値 (m/z) 448.3 [$M+H$]⁺。¹H NMR (CDCl₃): 8.30 (s, 0.3H), 8.19 (s, 0.7H), 7.96 - 7.75 (m, 2.8H), 7.58 - 7.49 (m, 0.3H), 7.45 - 7.11 (m, 3.7H), 5.83 (s, 0.2H), 4.80 - 4.58 (m, 1H), 4.38 - 4.25 (m, 0.8H), 4.24 - 4.13 (m, 0.2H), 4.13 - 4.04 (m, 0.2H), 3.97 (d, $J = 4.9$ Hz, 0.8H), 2.22 - 2.07 (m, 1H), 2.07 - 1.40 (m, 5H)。

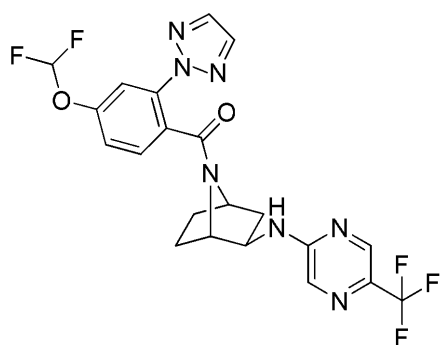
20

【1295】

実施例 253: ((4 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - ((2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)フェニル) ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピラジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【1296】

【化347】



30

【1297】

中間体 A - 1 を中間体 A - 23 に置き換え、実施例 181 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{21}H_{18}F_5N_7O_2$ 計算値 495.1; 実測値 (m/z) 496.3 [$M+H$]⁺。¹H NMR (CDCl₃): 8.32 (s, 0.3H), 8.19 (s, 0.7H), 7.98 - 7.81 (m, 2.4H), 7.77 (d, $J = 2.3$ Hz, 0.4H), 7.61 (d, $J = 2.4$ Hz, 0.7H), 7.58 - 7.45 (m, 1H), 7.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.7H), 7.21 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 0.5H), 7.18 - 7.00 (m, 0.9H), 6.59 (td, $J = 7.2, 6.3, 31.4$ Hz, 1H), 6.33 - 6.16 (m, 0.4H), 4.92 - 4.70 (m, 1H), 4.43 - 4.19 (m, 1H), 4.09 - 3.83 (m, 1H), 2.30 - 1.44 (m, 6H)。

40

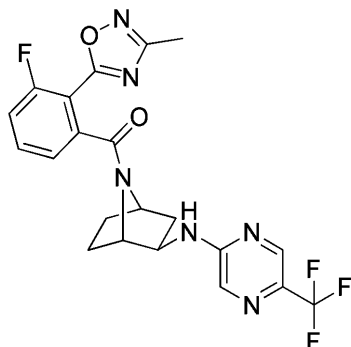
【1298】

50

実施例 254 : (3 - フルオロ - 2 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)フェニル)((1*S*, 2*R*, 4*R*) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピラジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【1299】

【化348】



10

【1300】

中間体 A - 1 を中間体 A - 17 に置き換え、実施例 181 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{21}H_{18}F_4N_6O_2$ 計算値 462.1 ; 実測値 (m/z) 463.3 [$M+H$]⁺。¹H NMR (CDCl₃) : 8.31 (s, 0.3H), 8.18 (s, 0.7H), 8.09 (s, 0.3H), 7.75 - 7.68 (m, 0.7H), 7.63 (td, $J = 8.0, 5.0$ Hz, 0.3H), 7.49 (td, $J = 7.9, 5.1$ Hz, 0.7H), 7.44 - 7.13 (m, 2.6H), 5.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.4H), 4.88 - 4.67 (m, 1H), 4.40 - 4.22 (m, 1H), 4.10 - 3.88 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.28 - 1.54 (m, 6H)。

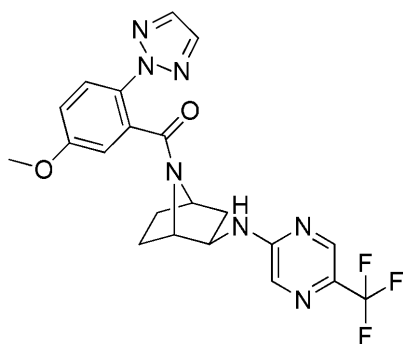
20

【1301】

実施例 255 : (5 - メトキシ - 2 - (2*H* - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)フェニル)((1*S*, 2*R*, 4*R*) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピラジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【1302】

【化349】



40

【1303】

中間体 A - 1 を中間体 A - 18 に置き換え、実施例 181 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{21}H_{20}F_3N_7O_2$ 計算値 459.2 ; 実測値 (m/z) 460.3 [$M+H$]⁺。¹H NMR (CDCl₃) : 8.32 (s, 0.3H), 8.19 (s, 0.7H), 7.96 - 7.76 (m, 2.5H), 7.74 - 7.63 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.07 (dd, $J = 8.9, 2.9$ Hz, 0.4H), 7.03 - 6.92 (m, 1H), 6.87 (d, $J = 2.9$ Hz, 0.8H), 6.17 - 6.05 (m, 0.3H), 4.89 - 4.70 (m, 1H), 4.43 - 4.19 (m, 1H), 4.10 - 3.94 (m, 1H), 3.92 - 3.75 (m, 3H), 2.25 - 1.43 (m, 6H)。

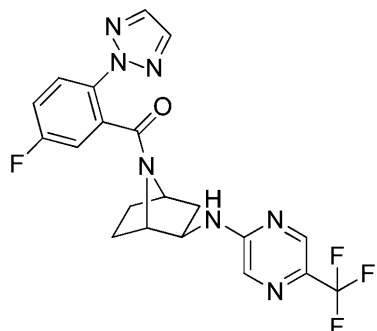
50

【 1 3 0 4 】

実施例 2 5 6 : (5 - フルオロ - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル)
フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2
- イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【 1 3 0 5 】

【 化 3 5 0 】



10

【 1 3 0 6 】

中間体 A - 1 を中間体 A - 1 0 に置き換え、実施例 1 8 1 と同様に調製した。MS (E
S I) : $C_{20}H_{17}F_4N_7O$ 計算値 4 4 7 . 2 ; 実測値 (m / z) 4 4 8 . 3 [M + H] ^ +
。 1H NMR ($CDCl_3$) : 8 . 3 2 (s , 0 . 3 H) , 8 . 2 0 (s , 0 . 7 H) ,
8 . 0 2 - 7 . 8 7 (m , 1 . 5 H) , 7 . 8 8 - 7 . 7 1 (m , 1 . 5 H) , 7 . 5 4
(s , 0 . 7 H) , 7 . 3 8 - 7 . 0 0 (m , 3 H) , 6 . 3 2 - 6 . 0 8 (m , 0 . 3
H) , 4 . 9 2 - 4 . 6 8 (m , 1 H) , 4 . 4 6 - 4 . 2 0 (m , 1 H) , 4 . 1 2 -
3 . 8 8 (m , 1 H) , 2 . 2 8 - 1 . 3 9 (m , 6 H) 。

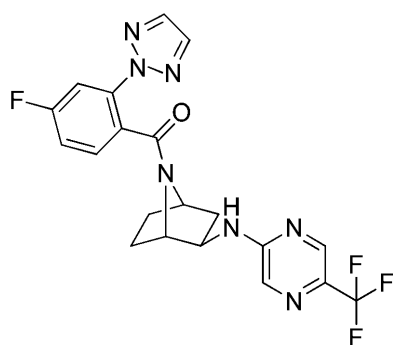
20

【 1 3 0 7 】

実施例 2 5 7 : (4 - フルオロ - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル)
フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2
- イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【 1 3 0 8 】

【 化 3 5 1 】



30

【 1 3 0 9 】

中間体 A - 1 を中間体 A - 1 2 に置き換え、実施例 1 8 1 と同様に調製した。MS (E
S I) : $C_{20}H_{17}F_4N_7O$ 計算値 4 4 7 . 2 ; 実測値 (m / z) 4 4 8 . 3 [M + H] ^ +
。 1H NMR ($CDCl_3$) : 8 . 3 3 (s , 0 . 3 H) , 8 . 2 0 (s , 0 . 7 H) ,
8 . 0 1 - 7 . 7 9 (m , 2 . 4 H) , 7 . 7 3 (d d , J = 9 . 4 , 2 . 6 H z , 0 .
4 H) , 7 . 6 3 - 7 . 4 4 (m , 1 . 7 H) , 7 . 3 8 (d d , J = 8 . 5 , 5 . 7 H
z , 0 . 7 H) , 7 . 2 1 - 6 . 9 4 (m , 1 . 4 H) , 6 . 2 0 (d , J = 8 . 5 H z
, 0 . 4 H) , 4 . 9 1 - 4 . 7 3 (m , 1 H) , 4 . 4 6 - 4 . 1 7 (m , 1 H) , 4
. 0 9 - 3 . 8 5 (m , 1 H) , 2 . 2 5 - 1 . 4 4 (m , 6 H) 。

40

【 1 3 1 0 】

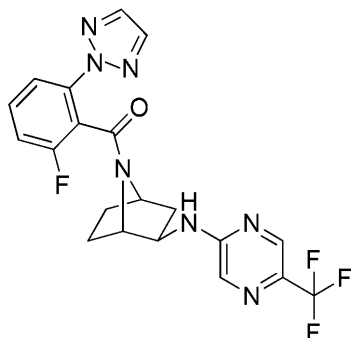
実施例 2 5 8 : (2 - フルオロ - 6 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル)
フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2

50

-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

【1311】

【化352】



10

【1312】

中間体 A - 1 を中間体 A - 11 に置き換え、実施例 181 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{20}H_{17}F_4N_7O$ 計算値 447.2; 実測値 (m/z) 448.3 $[M+H]^+$ 。¹H NMR ($CDCl_3$): 8.41 - 8.29 (m, 0.3H), 8.20 (s, 0.7H), 8.01 - 7.60 (m, 3H), 7.60 - 7.11 (m, 3.2H), 7.03 - 6.89 (m, 0.2H), 6.20 - 6.06 (m, 0.2H), 5.45 - 5.34 (m, 0.2H), 5.16 - 5.04 (m, 0.2H), 4.99 - 4.75 (m, 1H), 4.49 - 4.16 (m, 1H), 4.13 - 4.00 (m, 0.3H), 3.88 (d, $J = 5.2$ Hz, 0.5H), 3.69 (d, $J = 5.1$ Hz, 0.2H), 2.33 - 1.36 (m, 6H)。

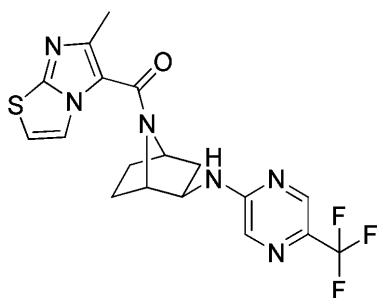
20

【1313】

実施例 259: (6-メチルイミダゾ[2,1-b]チアゾール-5-イル)((1S, 2R, 4R)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

【1314】

【化353】



30

【1315】

中間体 A - 1 を 6-メチルイミダゾ[2,1-b]チアゾール-5-カルボン酸に置き換え、実施例 181 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{18}H_{17}F_3N_6OS$ 計算値 422.2; 実測値 (m/z) 423.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR ($CDCl_3$): 8.26 (s, 1H), 7.91 - 7.75 (m, 2H), 6.96 - 6.80 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.58 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.42 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.21 - 4.05 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.25 (dd, $J = 13.2, 7.5$ Hz, 1H), 2.10 - 1.88 (m, 2H), 1.73 - 1.54 (m, 3H)。

40

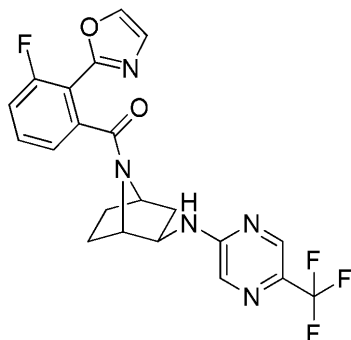
【1316】

実施例 260: (3-フルオロ-2-(オキサゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

【1317】

50

【化 3 5 4】



10

【1 3 1 8】

工程 A : (3 - フルオロ - 2 - ヨードフェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。中間体 A - 2 を 3 - フルオロ - 2 - ヨード安息香酸に置き換え、実施例 2 3 8 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{18}H_{15}F_4IN_4O$ 計算値 506.0 ; 実測値 (m/z) 507.2 [M + H]⁺。¹H NMR (CDCl₃) : 8.27 - 8.14 (m , 1 H) , 8.10 - 7.81 (m , 1 H) , 7.48 - 7.32 (m , 0.5 H) , 7.23 - 6.83 (m , 2.5 H) , 6.66 - 5.98 (m , 1 H) , 4.94 - 4.69 (m , 1 H) , 4.31 - 4.14 (m , 0.5 H) , 4.08 - 3.90 (m , 0.5 H) , 3.90 - 3.75 (m , 0.5 H) , 3.72 - 3.44 (m , 0.5 H) , 2.27 - 1.41 (m , 6 H)。

20

【1 3 1 9】

工程 B : (3 - フルオロ - 2 - (オキサゾール - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。工程 A の標題化合物 (35 mg) 及び 2 - (トリブチルスタンニル) オキサゾール (17 μ L) を DME (1 mL) に溶解した。CuI (1 mg) 及び Pd (PPh₃)₄ (4 mg) を加えながら N₂ により溶液を脱ガスした。反応物を 120 ° で 3 時間加熱した。追加の CuI 及び Pd (PPh₃)₄ 並びに反応物に N₂ を吹き込んだ。加熱を一晩継続した。反応物を室温に冷却し、セライトパッドによりろ過し、分取 HPLC により精製して標題化合物を得た (12 mg , 39 %)。MS (ESI) : $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$ 計算値 447.1 ; 実測値 (m/z) 448.3 [M + H]⁺。¹H NMR (CDCl₃) : 8.34 (s , 1 H) , 8.16 (s , 1 H) , 7.98 - 7.78 (m , 1 H) , 7.69 (s , 0.8 H) , 7.60 - 7.06 (m , 4 H) , 6.80 - 6.61 (m , 0.2 H) , 4.92 - 4.66 (m , 1 H) , 4.46 - 4.23 (m , 1 H) , 4.06 - 3.80 (m , 1 H) , 2.36 - 1.51 (m , 6 H)。

30

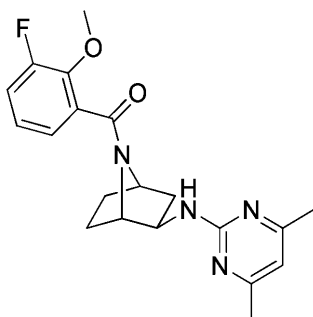
【1 3 2 0】

実施例 2 6 1 : (2 - ((4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) (3 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) メタノン。

40

【1 3 2 1】

【化 3 5 5】



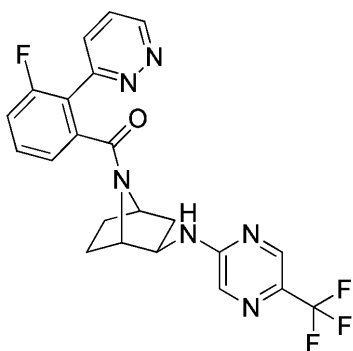
10

【 1 3 2 2 】

実施例 2 6 2 : (3 - フルオロ - 2 - (ピリダジン - 3 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【 1 3 2 3 】

【化 3 5 6】



20

【 1 3 2 4 】

2 - (トリブチルスタンニル) オキサゾールを 3 - (トリブチルスタンニル) ピリダジンに置き換え、実施例 2 6 0 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ 計算値 458.1 ; 実測値 (m/z) 459.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) 9.25 - 9.14 (m, 1H), 8.50 (s, 0.5H), 8.28 (s, 0.8H), 8.17 (s, 0.5H), 7.97 - 7.80 (m, 1.5H), 7.72 - 7.59 (m, 1H), 7.55 - 7.41 (m, 1H), 7.34 - 7.18 (m, 2.2H), 6.96 (d, J = 8.1 Hz, 0.5H), 4.79 - 4.72 (m, 0.55H), 4.71 - 4.64 (m, 0.45H), 4.53 - 4.43 (m, 0.6H), 4.38 - 4.28 (m, 0.45H), 4.18 (s, 0.4H), 4.13 - 4.05 (m, 0.55H), 2.30 - 1.47 (m, 6H)。

30

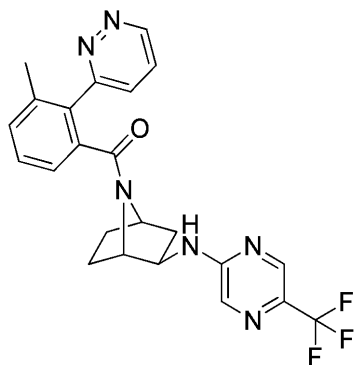
【 1 3 2 5 】

実施例 2 6 3 : (3 - メチル - 2 - (ピリダジン - 3 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

40

【 1 3 2 6 】

【化 3 5 7】



10

【 1 3 2 7】

工程 A : (2 - ヨード - 3 - メチルフェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピラジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。中間体 A - 2 を 2 - ヨード - 3 - メチル安息香酸に置き換え、実施例 2 3 8 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{19}H_{18}F_3IN_4O$ 計算値 502.0 ; 実測値 (m/z) 503.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz , クロロホルム - d) 8.26 - 8.03 (m , 1.4 H) , 7.88 - 6.60 (m , 4.6 H) , 4.93 - 4.58 (m , 1 H) , 4.32 - 4.15 (m , 0.4 H) , 3.92 (s , 0.4 H) , 3.86 - 3.76 (m , 0.6 H) , 3.57 (s , 0.6 H) , 2.51 (s , 1.4 H) , 2.40 (s , 1.6 H) , 2.21 - 0.66 (m , 6 H)。

20

【 1 3 2 8】

工程 B : (3 - メチル - 2 - (ピリダジン - 3 - イル)フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピラジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。2 - (トリブチルスタンニル)オキサゾールを 3 - (トリブチルスタンニル)ピリダジンに置き換え、実施例 2 6 0、工程 B と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{23}H_{21}F_3N_6O$ 計算値 454.2 ; 実測値 (m/z) 455.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz , クロロホルム - d) 9.22 (dd , J = 4.9 , 1.7 Hz , 0.25 H) , 9.19 (dd , J = 4.8 , 1.8 Hz , 0.75 H) , 8.57 (s , 0.75 H) , 8.27 (s , 0.25 H) , 8.21 (s , 0.25 H) , 8.16 (s , 0.75 H) , 7.97 (s , 0.75 H) , 7.72 - 7.56 (m , 2 H) , 7.44 - 7.27 (m , 2.25 H) , 7.25 - 7.19 (m , 0.75 H) , 6.40 (d , J = 8.0 Hz , 0.25 H) , 4.68 - 4.62 (m , 0.75 H) , 4.59 - 4.54 (m , 0.25 H) , 4.39 (ddd , J = 9.3 , 8.1 , 3.9 Hz , 0.75 H) , 4.28 - 4.15 (m , 0.5 H) , 4.08 - 4.03 (m , 0.75 H) , 2.32 (s , 0.75 H) , 2.21 (s , 2.25 H) , 2.18 - 1.42 (m , 6 H)。

30

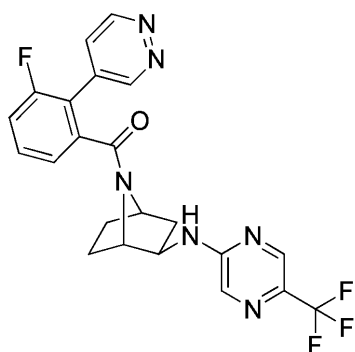
【 1 3 2 9】

実施例 2 6 4 (3 - フルオロ - 2 - (ピリダジン - 4 - イル)フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピラジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

40

【 1 3 3 0】

【化 3 5 8】



10

【 1 3 3 1】

2 - (トリブチルスタンニル) オキサゾールを 4 - (トリブチルスタンニル) ピリダジンに置き換え、実施例 260 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ 計算値 458.1 ; 実測値 (m/z) 459.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 9.38 - 9.20 (m, 2H), 8.28 (s, 0.6H), 8.19 (s, 0.4H), 8.00 (s, 0.6H), 7.94 (s, 0.4H), 7.71 - 7.63 (m, 0.6H), 7.62 - 7.50 (m, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 1H), 7.24 - 7.08 (m, 1.4H), 5.24 (s, 0.4H), 4.80 (s, 0.6H), 4.67 (s, 0.4H), 4.61 (d, $J = 5.3$ Hz, 0.6H), 4.02 - 3.92 (m, 0.6H), 3.85 - 3.75 (m, 0.4H), 3.70 - 3.59 (m, 1H), 1.90 - 2.07 (m, 1H), 1.84 - 0.79 (m, 5H)。

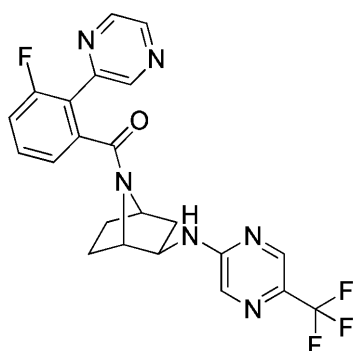
20

【 1 3 3 2】

実施例 265 (3 - フルオロ - 2 - (ピラジン - 2 - イル) フェニル) ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【 1 3 3 3】

【化 3 5 9】



30

【 1 3 3 4】

2 - (トリブチルスタンニル) オキサゾールを 2 - (トリブチルスタンニル) ピラジンに置き換え、実施例 260 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ 計算値 458.1 ; 実測値 (m/z) 459.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.99 - 8.94 (m, 1H), 8.69 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.58 - 8.51 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 4.80 - 4.74 (m, 1H), 4.40 (td, $J = 8.6, 3.6$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 1.78 - 1.67 (m, 2H), 1.62 - 1.51 (m, 2H), 1.41 - 1.29 (m, 1H)。

40

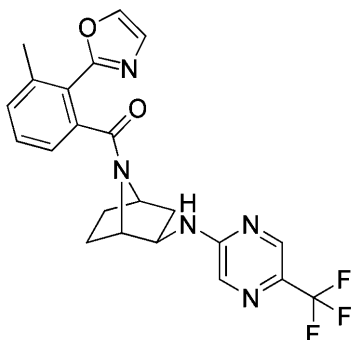
50

【 1 3 3 5 】

実施例 2 6 6 (3 - メチル - 2 - (オキサゾール - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【 1 3 3 6 】

【 化 3 6 0 】



10

【 1 3 3 7 】

3 - (トリブチルスタンニル) ピリダジンを 2 - (トリブチルスタンニル) オキサゾールに置き換え、実施例 2 6 3 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{22}H_{20}F_3N_5O_2$ 計算値 443.2 ; 実測値 (m/z) 444.2 [M + H]⁺。¹H NMR (500 MHz , クロロホルム - d) 8.57 (s , 1 H) , 8.14 (s , 1 H) , 7.88 (d , J = 0.9 Hz , 1 H) , 7.79 (d , J = 1.4 Hz , 1 H) , 7.33 - 7.23 (m , 3 H) , 7.20 - 7.14 (m , 1 H) , 4.82 - 4.75 (m , 1 H) , 4.29 (td , J = 8.5 , 3.7 Hz , 1 H) , 3.94 (d , J = 4.9 Hz , 1 H) , 2.28 (s , 3 H) , 2.16 - 1.45 (m , 6 H)。

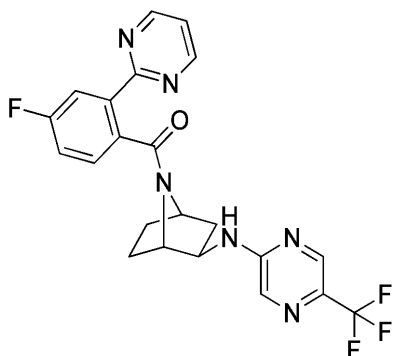
20

【 1 3 3 8 】

実施例 2 6 7 (4 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【 1 3 3 9 】

【 化 3 6 1 】



30

40

【 1 3 4 0 】

中間体 A - 2 を中間体 A - 2 5 に置き換え、実施例 2 3 8 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ の計算値 458.1 ; 実測値 (m/z) 459.2 [M + H]⁺。¹H NMR (500 MHz , クロロホルム - d) 8.89 - 8.81 (m , 1.7 H) , 8.80 - 8.73 (m , 0.3 H) , 8.33 - 7.87 (m , 2 H) , 7.80 (s , 0.2 H) , 7.74 - 7.66 (m , 0.8 H) , 7.56 - 7.31 (m , 2.8 H) , 7.21 - 7.14 (m , 0.2 H) , 7.14 - 7.06 (m , 0.8 H) , 6.58 (s , 0.2 H) , 4.88 - 4.78 (m , 0.8 H) , 4.72 (d , J = 5.2 Hz , 0.2 H) , 4.40 (s , 0.8 H) , 4.26 (s , 0.2 H) , 4.10 - 3.97 (m , 1 H) , 2.27 - 1.39 (m , 6 H)。

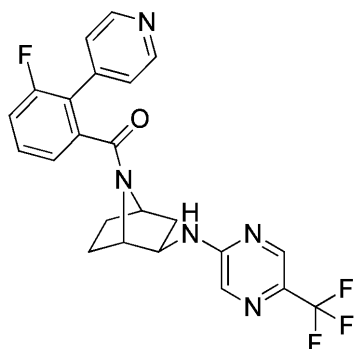
50

【 1 3 4 1 】

実施例 2 6 8 (3 - フルオロ - 2 - (ピリジン - 4 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【 1 3 4 2 】

【 化 3 6 2 】



10

【 1 3 4 3 】

2 - (トリブチルスタンニル) オキサゾールを 4 - (トリブチルスタンニル) ピリジンに置き換え、実施例 2 6 0 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{23}H_{19}F_4N_5O$ の計算値 457.2 ; 実測値 (m/z) 458.2 [M + H]⁺。¹H NMR (500 MHz , クロロホルム - d) 8.78 - 8.61 (m , 2 H) , 8.28 (s , 0.6 H) , 8.15 (s , 0.4 H) , 7.87 (s , 1 H) , 7.72 - 7.28 (m , 4.2 H) , 7.23 - 7.02 (m , 1.4 H) , 5.49 (s , 0.4 H) , 4.67 - 4.60 (m , 0.4 H) , 4.56 (d , J = 5.3 Hz , 0.6 H) , 3.99 - 3.89 (m , 0.6 H) , 3.82 - 3.72 (m , 0.4 H) , 3.65 - 3.58 (m , 0.6 H) , 3.56 (d , J = 5.4 Hz , 0.4 H) , 2.00 - 0.80 (m , 6 H)。

20

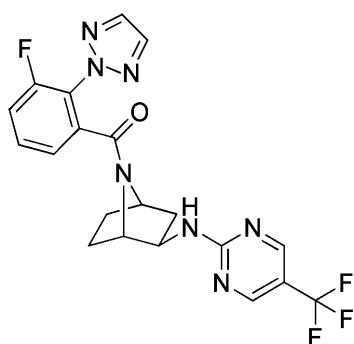
【 1 3 4 4 】

実施例 2 6 9 (3 - フルオロ - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

30

【 1 3 4 5 】

【 化 3 6 3 】



40

【 1 3 4 6 】

工程 A : (1 S , 2 R , 4 R) - tert - ブチル 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボキシレート。DMF (1.7 mL) 中、中間体 B - 5 (250 mg , 1.2 mmol) 及び K_2CO_3 (244 mg , 1.8 mmol) に 2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン (258 mg , 1.4 mmol) を加えた。70 °C で 17 時間加熱した後、混合物を室温に冷却し、EtOAc 及び H_2O で希釈した。水層を EtOAc で抽出した (3 回)。合わせた有機物を 4 % $MgSO_4$ 水溶液で洗浄し乾燥させた ($MgSO_4$)。

50

シリカゲルクロマトグラフィー（0～30% EtOAc - ヘキサン）により精製し、標題化合物を得た（356 mg, 84%）。MS（ESI）： $C_{16}H_{21}F_3N_4O_2$ 計算値 358.2；実測値（ m/z ）359.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR（500 MHz, クロロホルム-d）8.58 - 8.37（m, 2H）, 5.70（s, 1H）, 4.30（s, 1H）, 1.78 - 1.68（m, 1H）, 4.25 - 4.17（m, 1H）, 1.89 - 1.79（m, 1H）, 4.12 - 4.03（m, 1H）, 2.03（dd, $J = 13.1, 7.8$ Hz, 1H）, 1.63 - 1.37（m, 12H）。

【1347】

工程B：（1S, 2R, 4R）- N - （5 - （トリフルオロメチル）ピリミジン - 2 - イル） - 7 - アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - アミン。DCM（9.7 mL）中、工程Aの標題化合物（355 mg, 1 mmol）に、4M HCl - ジオキサン（1.2 mL）を加えた。一晩反応させた後、濃縮し、5% Na_2CO_3 水溶液により中和し、DCMで抽出した（2回）。合わせた有機層を乾燥させて（ Na_2SO_4 ）、工程Bの標題化合物を得た。更なる精製は行わずにこれを使用した。

【1348】

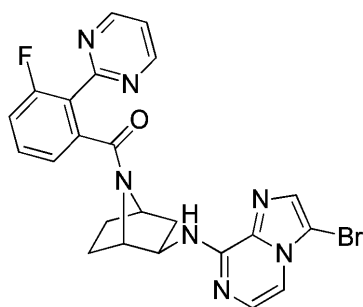
工程C：（3 - フルオロ - 2 - （2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル）フェニル）（（1S, 2R, 4R）- 2 - （（5 - （トリフルオロメチル）ピリミジン - 2 - イル）アミノ） - 7 - アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル）メタノン。DCM（1 mL）中、工程Bの標題化合物（25 mg, 0.1 mmol）にDIPEA（22 μ L, 0.13 mmol）及び中間体A - 16（22 mg, 0.1 mmol）を加えた。次にT3P（DMF中50%溶液, 0.17 mL, 0.29 mmol）を滴下し、反応物を45℃で12時間加熱した。室温に冷却後、DCMを加え、混合物を H_2O により洗浄し、次に飽和 $NaHCO_3$ 水溶液で洗浄した。合わせた水層をDCMで抽出した。合わせた有機層を乾燥させた（ Na_2SO_4 ）。Agilent prep method Xを使用して精製し、標題化合物を得た（35 mg, 80%）。MS（ESI）： $C_{20}H_{17}F_4N_7O$ の計算値 447.1；実測値（ m/z ）448.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR（400 MHz, クロロホルム-d）8.50（s, 0.9H）, 8.41（s, 1.1H）, 8.09（s, 0.9H）, 7.95（s, 1.1H）, 7.56 - 7.47（m, 0.5H）, 7.44 - 7.32（m, 1H）, 7.33 - 7.23（m, 1.5H）, 7.20 - 7.14（m, 0.5H）, 6.18（d, $J = 8.6$ Hz, 0.5H）, 4.83 - 4.74（m, 0.5H）, 4.67（d, $J = 5.2$ Hz, 0.5H）, 4.34 - 4.19（m, 1H）, 4.11 - 4.04（m, 0.5H）, 3.99（d, $J = 4.8$ Hz, 0.5H）, 2.21 - 1.44（m, 6H）。

【1349】

実施例270（（1S, 2R, 4R）- 2 - （（3 - プロモイミダゾ[1, 2-a]ピラジン - 8 - イル）アミノ） - 7 - アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル）（3 - フルオロ - 2 - （ピリミジン - 2 - イル）フェニル）メタノン

【1350】

【化364】



【1351】

工程A：（1S, 2R, 4R）- tert - ブチル 2 - （（3 - プロモイミダゾ[1, 2-a]ピラジン - 8 - イル）アミノ） - 7 - アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7

- カルボキシラート。2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン を 3 - ブロモ - 8 - クロロイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン に置き換え、実施例 2 6 9 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{17}H_{22}BrN_5O_2$ 計算値 407.1 ; 実測値 (m/z) 408.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム - d) 7.45 (s, 1H), 7.43 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 2H), 4.27 - 4.21 (m, 1H), 2.08 (dd, J = 13.0, 7.8 Hz, 1H), 1.90 - 1.33 (m, 14H)。

【1352】

工程 B : N - ((1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) - 3 - ブロモイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 8 - アミン。工程 A の標題化合物を用い、実施例 2 6 9、工程 B と同様に調製した。

【1353】

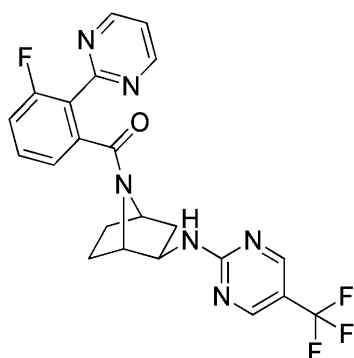
工程 C : ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((3 - ブロモイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 8 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) (3 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル)フェニル)メタノン。中間体 A - 16 を中間体 A - 2 に置き換え、実施例 2 6 9、工程 C と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{23}H_{19}BrFN_7O$ の計算値 507.1 ; 実測値 (m/z) 508.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 8.92 (d, J = 4.9 Hz, 0.7H), 8.88 (d, J = 4.9 Hz, 1.3H), 7.53 - 7.03 (m, 7.6H), 5.82 (d, J = 7.6 Hz, 0.4H), 4.81 - 4.75 (m, 0.6H), 4.71 (d, J = 5.1 Hz, 0.4H), 4.47 - 4.37 (m, 0.6H), 4.31 - 4.22 (m, 0.4H), 4.13 - 4.07 (m, 0.6H), 4.06 - 3.99 (m, 0.4H), 2.26 - 1.36 (m, 6H)。

【1354】

実施例 2 7 1 (3 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル)フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【1355】

【化365】



【1356】

中間体 A - 16 を中間体 A - 2 に置き換え、実施例 2 6 9 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ の計算値 458.1 ; 実測値 (m/z) 459.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 8.90 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.44 - 8.31 (m, 2H), 7.43 - 7.32 (m, 2H), 7.26 - 7.14 (m, 2H), 4.80 - 4.75 (m, 1H), 4.45 - 4.37 (m, 1H), 4.09 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.22 (dd, J = 12.9, 8.0 Hz, 1H), 2.11 - 1.51 (m, 5H)。

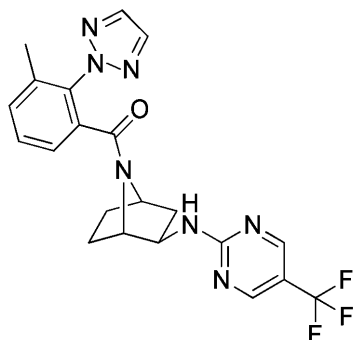
【1357】

実施例 2 7 2 (3 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェ

ニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【 1 3 5 8 】

【 化 3 6 6 】



10

【 1 3 5 9 】

中間体 A - 1 6 を中間体 A - 2 4 に置き換え、実施例 2 6 9 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{21}H_{20}F_3N_7O$ の計算値 443.2 ; 実測値 (m/z) 444.2 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 8.49 (s, 0.8 H), 8.41 (s, 1.2 H), 8.02 (s, 0.8 H), 7.91 (s, 1.2 H), 7.47 - 7.39 (m, 1 H), 7.38 - 7.28 (m, 2 H), 7.23 - 7.16 (m, 0.6 H), 5.98 (d, J = 8.4 Hz, 0.4 H), 4.77 - 4.68 (m, 0.6 H), 4.60 (d, J = 5.1 Hz, 0.4 H), 4.29 - 4.17 (m, 1 H), 4.11 - 4.03 (m, 0.4 H), 3.99 (d, J = 5.0 Hz, 0.6 H), 2.27 (s, 1.3 H), 2.24 (s, 1.7 H), 2.18 - 1.41 (m, 6 H)。

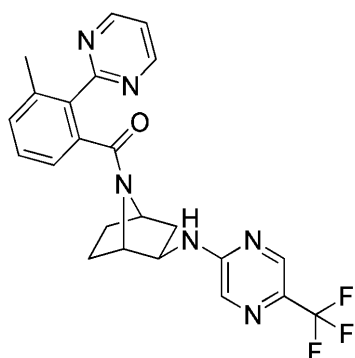
20

【 1 3 6 0 】

実施例 2 7 3 (3 - メチル - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【 1 3 6 1 】

【 化 3 6 7 】



30

【 1 3 6 2 】

中間体 A - 2 を中間体 A - 2 6 に置き換え、実施例 2 3 8 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{23}H_{21}F_3N_6O$ の計算値 454.2 ; 実測値 (m/z) 455.1 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 8.85 (d, J = 5.0 Hz, 2 H), 8.50 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.66 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.37 (t, J = 5.0 Hz, 1 H), 7.31 - 7.18 (m, 3 H), 4.73 - 4.67 (m, 1 H), 4.35 (td, J = 8.7, 3.7 Hz, 1 H), 4.14 - 4.09 (m, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.19 - 1.45 (m, 6 H)。

40

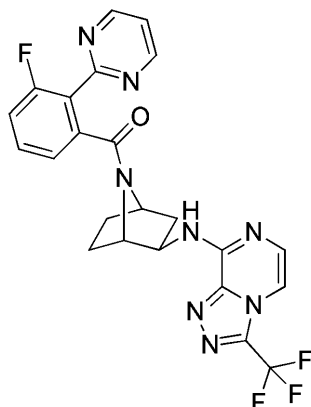
【 1 3 6 3 】

50

実施例 274 (3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((3-(トリフルオロメチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-8-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【1364】

【化368】



10

【1365】

工程 A: (1S, 2R, 4R)-tert-butyl 2-((3-(トリフルオロメチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-8-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシレート。2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジンを 8-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジンに置き換え、実施例 269、工程 A と同様に調製した。
MS (ESI): $C_{17}H_{21}F_3N_6O_2$ の計算値 398.2; 実測値 (m/z) 399.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) 7.51-7.48 (m, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 6.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.41-4.25 (m, 3H), 1.94-1.83 (m, 1H), 2.12 (dd, J = 13.1, 7.8 Hz, 1H), 1.83-1.70 (m, 2H), 1.59-1.52 (m, 1H), 1.50-1.41 (m, 10H)。

20

【1366】

工程 B: N-((1S, 2R, 4R)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-8-アミン。工程 A の標題化合物を用い、実施例 269、工程 B と同様に調製した。

30

【1367】

工程 C: (3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((3-(トリフルオロメチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-8-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。中間体 A-16 を中間体 A-2 に置き換え、実施例 269、工程 C と同様に調製した。
MS (ESI): $C_{23}H_{18}F_4N_8O$ の計算値 498.2; 実測値 (m/z) 499.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.99 (d, J = 4.9 Hz, 0.6H), 8.95 (d, J = 5.0 Hz, 1.4H), 8.72 (s, 0.7H), 7.55-7.28 (m, 4.6H), 7.21-7.10 (m, 1.4H), 6.18 (d, J = 7.5 Hz, 0.3H), 4.88-4.80 (m, 0.7H), 4.75 (d, J = 5.1 Hz, 0.3H), 4.67 (s, 0.7H), 4.33 (s, 0.3H), 4.16-4.06 (m, 1H), 2.27 (dd, J = 12.7, 8.2 Hz, 0.7H), 2.11 (dd, J = 13.0, 8.1 Hz, 0.3H), 2.04-1.41 (m, 5H)。

40

【1368】

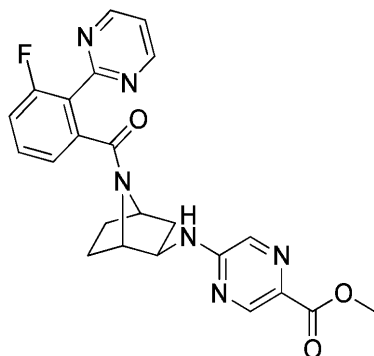
実施例 275 5-((1S, 2R, 4R)-7-(3-フルオロ-2-(ピリミジ

50

ン - 2 - イル) ベンゾイル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボン酸メチル

【 1 3 6 9 】

【 化 3 6 9 】



10

【 1 3 7 0 】

工程 A : (1 S , 2 R , 4 R) - tert - ブチル 2 - ((5 - (メトキシカルボニル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボキシレート。2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン を 5 - クロロピラジン - 2 - カルボン酸メチル に置き換え、実施例 2 6 9、工程 A と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{17}H_{24}N_4O_4$ の計算値 348.2 ; 実測値 (m / z) 349.2 [M + H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz , クロロホルム - d) 8.77 (d , J = 1.4 Hz , 1 H) , 7.88 (d , J = 1.4 Hz , 1 H) , 5.55 (s , 1 H) , 4.34 - 4.27 (m , 1 H) , 4.25 - 4.18 (m , 1 H) , 4.12 - 4.06 (m , 1 H) , 3.95 (s , 3 H) , 2.12 - 2.05 (m , 1 H) , 1.92 - 1.72 (m , 2 H) , 1.63 - 1.38 (m , 12 H)。

20

【 1 3 7 1 】

工程 B : 5 - ((1 S , 2 R , 4 R) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イルアミノ) ピラジン - 2 - カルボン酸メチル。工程 A の標題化合物を用い、実施例 2 6 9、工程 B と同様に調製した。

【 1 3 7 2 】

工程 C : 5 - (((1 S , 2 R , 4 R) - 7 - (3 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) ベンゾイル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボン酸メチル。中間体 A - 1 6 を中間体 A - 2 に置き換え、実施例 2 6 9、工程 C と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{23}H_{21}FN_6O_3$ 計算値 448.2 ; 実測値 (m / z) 449.2 [M + H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz , クロロホルム - d) 8.87 (d , J = 4.9 Hz , 2 H) , 8.65 (s , 1 H) , 8.37 (d , J = 9.4 Hz , 1 H) , 7.67 (s , 1 H) , 7.42 - 7.34 (m , 2 H) , 7.24 - 7.17 (m , 2 H) , 4.77 - 4.70 (m , 1 H) , 4.48 - 4.39 (m , 1 H) , 4.07 (d , J = 5.1 Hz , 1 H) , 3.90 (s , 3 H) , 2.18 (dd , J = 13.0 , 8.1 Hz , 1 H) , 2.11 - 2.00 (m , 1 H) , 1.97 - 1.62 (m , 3 H) , 1.58 - 1.48 (m , 1 H)。

30

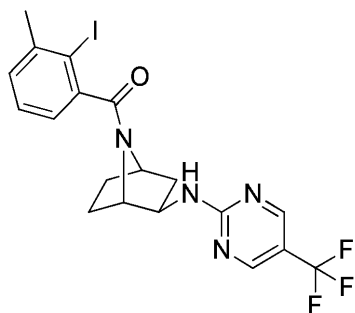
40

【 1 3 7 3 】

実施例 2 7 6 (2 - ヨード - 3 - メチルフェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【 1 3 7 4 】

【化 3 7 0】



10

【 1 3 7 5】

中間体 A - 16 を 2 - ヨード - 3 - メチル安息香酸に置き換え、実施例 269 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{19}H_{18}F_3IN_4O$ の計算値 502.0 ; 実測値 (m/z) 503.0 [$M+H$]⁺。 1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.59 - 8.30 (m, 2H), 7.32 - 7.22 (m, 1.4H), 7.19 - 6.96 (m, 1H), 6.93 - 6.83 (m, 0.6H), 6.02 (s, 0.5H), 5.54 (s, 0.5H), 5.01 - 4.91 (m, 0.5H), 4.84 (d, $J = 5.1$ Hz, 0.5H), 4.28 (s, 0.5H), 4.02 (s, 0.5H), 3.84 - 3.66 (m, 1H), 2.50 (s, 1.5H), 2.43 (s, 1.5H), 2.24 - 1.39 (m, 6H)。

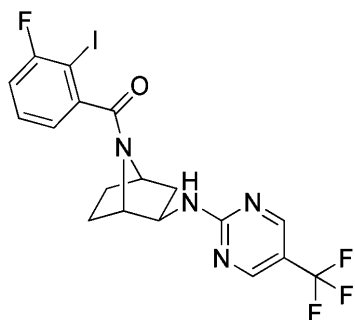
20

【 1 3 7 6】

実施例 277 (3 - フルオロ - 2 - ヨードフェニル) ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン

【 1 3 7 7】

【化 3 7 1】



30

【 1 3 7 8】

中間体 A - 16 を 3 - フルオロ - 2 - ヨード安息香酸に置き換え、実施例 269 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{18}H_{15}F_4IN_4O$ の計算値 506.0 ; 実測値 (m/z) 507.0 [$M+H$]⁺。 1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.57 - 8.33 (m, 2H), 7.42 - 7.32 (m, 0.5H), 7.16 - 7.02 (m, 1.5H), 6.99 - 6.88 (m, 1H), 5.99 (d, $J = 7.6$ Hz, 0.5H), 5.55 (s, 0.5H), 5.00 - 4.91 (m, 0.5H), 4.85 (d, $J = 5.3$ Hz, 0.5H), 4.32 - 4.24 (m, 0.5H), 4.05 - 3.97 (m, 0.5H), 3.81 - 3.71 (m, 1H), 2.22 - 1.93 (m, 2H), 1.91 - 1.43 (m, 4H)。

40

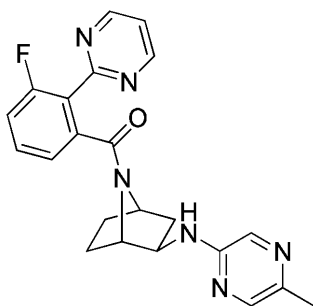
【 1 3 7 9】

実施例 278 (3 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル)フェニル) ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((5 - メチルピラジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン

【 1 3 8 0】

50

【化 3 7 2】



【1381】

10

工程 A : (1 S , 2 R , 4 R) - t e r t - ブチル 2 - ((5 - メチルピラジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボキシレート。2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン を 2 - クロロ - 5 - メチルピラジン に置き換え、実施例 2 7 9、工程 A と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{16}H_{24}N_4O_2$ の計算値 304.2 ; 実測値 (m / z) 305.2 [M + H]⁺。¹H NMR (400 MHz , クロロホルム - d) 7.86 (s , 1 H) , 7.78 (d , J = 1.5 Hz , 1 H) , 4.71 (s , 1 H) , 4.28 (s , 1 H) , 4.19 (d , J = 4.9 Hz , 1 H) , 3.95 - 3.85 (m , 1 H) , 2.38 (s , 3 H) , 2.11 - 1.96 (m , 1 H) , 1.89 - 1.66 (m , 2 H) , 1.58 - 1.33 (m , 12 H)。

【1382】

20

工程 B : (1 S , 2 R , 4 R) - N - (5 - メチルピラジン - 2 - イル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - アミン。工程 A の標題化合物を用い、実施例 2 7 9、工程 B と同様に調製した。

【1383】

工程 C : (3 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - メチルピラジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。実施例 2 7 9、工程 C と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{22}H_{21}FN_6O$ の計算値 404.2 ; 実測値 (m / z) 405.2 [M + H]⁺。¹H NMR (500 MHz , クロロホルム - d) 8.87 (d , J = 5.0 Hz , 2 H) , 7.74 (s , 1 H) , 7.60 (s , 1 H) , 7.41 - 7.30 (m , 3 H) , 7.23 - 7.12 (m , 2 H) , 4.76 - 4.68 (m , 1 H) , 4.30 - 4.17 (m , 1 H) , 4.08 - 4.01 (m , 1 H) , 2.30 (s , 3 H) , 2.15 (dd , J = 12.9 , 8.1 Hz , 1 H) , 2.07 - 1.95 (m , 1 H) , 1.95 - 1.84 (m , 1 H) , 1.74 - 1.46 (m , 3 H)。

30

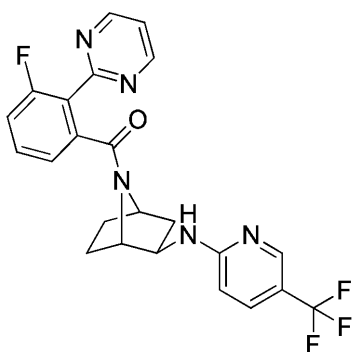
【1384】

実施例 2 7 9 (3 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【1385】

【化 3 7 3】

40



50

【1386】

工程A：(1S, 2R, 4R) - tert - ブチル 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - カルボキシレート。マイクロ波用バイアル瓶中、トルエン(8.3 mL)をN₂で10分間脱ガスした後、Pd(OAc)₂(22 mg, 0.03 mmol)及び不斉配位子BINAP(21 mg, 0.03 mmol)を加え、溶液をN₂で5分間脱ガスした。次に、中間体B - 5、2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン(150 mg, 0.83 mmol)及びナトリウムtert - ブトキシド(115 mg, 1.16 mmol)を加え、反応混合物を70℃で撹拌した。15時間後、セライトパッドにより反応混合物をろ過し、溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィー(0~40% EtOAc - ヘキサン)により精製し、工程Aの標題化合物を得た(192 mg, 65%)。MS(ESI) : C₁₇H₂₂F₃N₃O₂の計算値357.2; 実測値(m/z)358.2 [M+H]⁺。¹H NMR(500 MHz, クロロホルム - d) 8.33(s, 1H), 7.61 - 7.49(m, 1H), 6.35(d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.06(s, 1H), 4.29(s, 1H), 4.20(s, 1H), 4.03 - 3.91(m, 1H), 2.04(dd, J = 13.0, 7.6 Hz, 1H), 1.89 - 1.79(m, 1H), 1.79 - 1.71(m, 1H), 1.59 - 1.37(m, 12H)。

10

【1387】

工程B：(1S, 2R, 4R) - N - (5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - アミン。DCM(8.7 mL)中、工程Aの標題化合物(319 mg, 0.89 mmol)に4M HCl - ジオキサン(1.1 mL)を加えた。一晚反応させた後、濃縮し、5% Na₂CO₃水溶液により中和し、DCMで抽出した(2回)。合わせた有機層を乾燥させて(Na₂SO₄)、工程Bの標題化合物を得た。更なる精製は行わずにこれを使用した。

20

【1388】

工程C：(3 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル)フェニル)((1S, 2R, 4R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。DCM(3.9 mL)中、工程Bの標題化合物(100 mg, 0.39 mmol)にDIPEA(87 µL, 0.51 mmol)及び中間体A - 2(100 mg, 0.43 mmol)を加えた。次に、T3P(DMF中50%溶液, 0.7 mL, 1.16 mmol)を滴下し、反応物を45℃で12時間加熱した。室温に冷却後、DCMを加え、混合物をH₂Oにより洗浄し、次に飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。合わせた水層をDCMで抽出した。合わせた有機層を乾燥させた(Na₂SO₄)。Agilent prep method Xを使用して精製し、標題化合物を得た(61 mg, 34%)。MS(ESI) : C₂₃H₁₉F₄N₅Oの計算値457.2; 実測値(m/z)458.2 [M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム - d) 8.88(d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.22(s, 1H), 7.67(d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.43 - 7.28(m, 3H), 7.24 - 7.12(m, 2H), 6.19(d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.76 - 4.68(m, 1H), 4.43 - 4.32(m, 1H), 4.08(d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.16(dd, J = 12.9, 8.1 Hz, 1H), 2.08 - 1.83(m, 2H), 1.77 - 1.38(m, 3H)。

30

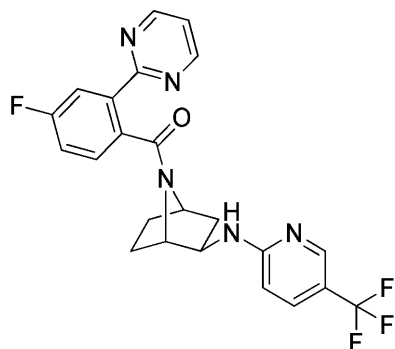
40

【1389】

実施例280(4 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル)フェニル)((1S, 2R, 4R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン

【1390】

【化 3 7 4】



10

【 1 3 9 1】

中間体 A - 2 を中間体 A - 2 5 に置き換え、実施例 2 7 9 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{23}H_{19}F_4N_5O$ の計算値 457.2; 実測値 (m/z) 458.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.89 - 8.76 (m, 2H), 8.36 (s, 0.2H), 8.26 - 8.19 (m, 0.8H), 8.05 - 7.91 (m, 0.4H), 7.70 (dd, J = 9.3, 2.7 Hz, 0.6H), 7.60 - 7.53 (m, 0.3H), 7.48 - 7.40 (m, 0.3H), 7.40 - 7.28 (m, 2.6H), 7.25 - 6.99 (m, 1.6H), 6.36 (d, J = 8.7 Hz, 0.2H), 5.96 (d, J = 8.8 Hz, 0.8H), 5.70 (s, 0.2H), 4.87 - 4.80 (m, 0.8H), 4.73 (d, J = 5.3 Hz, 0.2H), 4.38 (s, 0.8H), 4.17 (s, 0.2H), 4.06 - 4.00 (m, 0.8H), 4.00 - 3.94 (m, 0.2H), 2.21 (dd, J = 12.9, 8.0 Hz, 0.8H), 2.12 - 1.35 (m, 5.2H)。

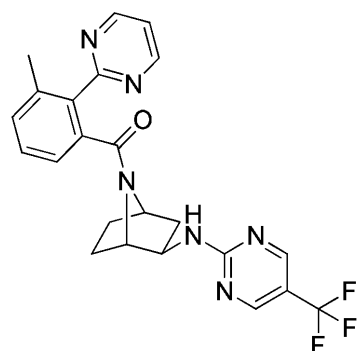
20

【 1 3 9 2】

実施例 2 8 1 (3 - メチル - 2 - (ピリミジン - 2 - イル)フェニル)((1S, 2R, 4R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン

【 1 3 9 3】

【化 3 7 5】



30

40

【 1 3 9 4】

中間体 A - 1 6 を中間体 A - 2 6 に置き換え、実施例 2 6 9 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{23}H_{21}F_3N_6O$ の計算値 454.2; 実測値 (m/z) 455.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) 8.89 - 8.85 (m, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.44 - 8.32 (m, 2H), 7.34 - 7.23 (m, 3H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 4.77 - 4.68 (m, 1H), 4.43 - 4.33 (m, 1H), 4.11 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (dd, J = 12.8, 7.9 Hz, 1H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.72 - 1.48 (m, 3H)。

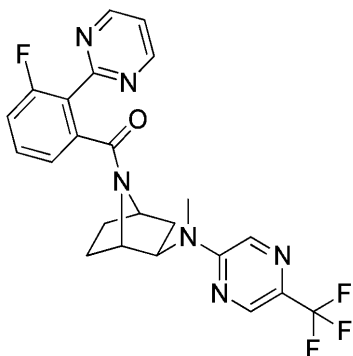
【 1 3 9 5】

50

実施例 282 (3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-(メチル(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【1396】

【化376】



10

【1397】

実施例 238 の標題化合物 (63 mg, 0.14 mmol) を DMF (1.4 mL) に溶解させた後、ナトリウム *tert*-ブトキシド (15 mg, 0.15 mmol) を加え、続いてヨードメタン (9 μ L, 0.14 mmol) を加えた。室温で 15 時間後、反応混合物を EtOAc で希釈し、水を加えた。水相を EtOAc で 2 回抽出し、合わせた有機相を $MgSO_4$ で乾燥させ、ろ過し、留去した。Agilent prep method X を使用して精製し、標題化合物を得た (40 mg, 62%)。MS (ESI): $C_{23}H_{20}F_4N_6O$ の計算値 472.2; 実測値 (m/z) 473.2 [$M+H$]⁺。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-*d*) 8.81 (d, $J=4.9$ Hz, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.55-7.46 (m, 1H), 7.34-7.20 (m, 3H), 4.81-4.73 (m, 1H), 4.67 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 4.17-4.08 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.12 (dd, $J=12.8, 8.3$ Hz, 1H), 1.98-1.44 (m, 5H)。

20

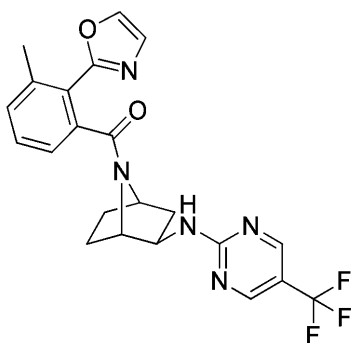
【1398】

実施例 283 (3-メチル-2-(オキサゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

30

【1399】

【化377】



40

【1400】

中間体 A-16 を中間体 A-31 に置き換え、実施例 269 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{22}H_{20}F_3N_5O_2$ の計算値 443.2; 実測値 (m/z) 444.1 [$M+H$]⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) 8.48 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.88-7.78 (m, 1H), 7.68 (s, 0.4H), 7.44-7.21 (m, 3.6H), 7.15 (dd, $J=6.6, 2.2$ Hz, 0.6H), 7.06-6.97 (m, 0.4H), 4.84-4.78 (m, 0.6H), 4.7

50

3 - 4 . 6 7 (m , 0 . 4 H) , 4 . 3 3 (t d , J = 8 . 4 , 3 . 0 H z , 0 . 4 H) , 4 . 2 4 (t d , J = 8 . 2 , 3 . 7 H z , 0 . 6 H) , 4 . 0 4 - 3 . 9 8 (m , 0 . 4 H) , 3 . 9 7 - 3 . 8 9 (m , 0 . 6 H) , 2 . 4 7 (s , 1 . 7 H) , 2 . 3 7 (s , 1 . 3 H) , 2 . 1 9 - 1 . 4 1 (m , 6 H) 。

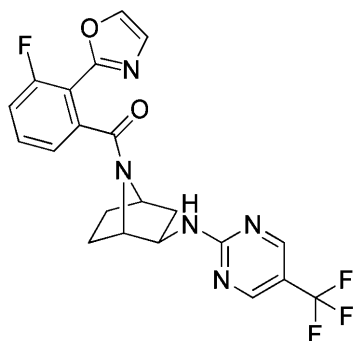
【 1 4 0 1 】

実施例 2 8 4 (3 - フルオロ - 2 - (オキサゾール - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【 1 4 0 2 】

【 化 3 7 8 】

10



【 1 4 0 3 】

20

マイクロ波用バイアル瓶で、DME (1 m L) に、実施例 2 7 7 の標題化合物 (3 0 m g , 0 . 0 6 m m o l) 及び 2 - (トリブチルスタンニル) オキサゾール (1 5 μ L , 0 . 0 7 m m o l) を溶解させた。溶液を N₂ で 5 分間脱ガスし、次に CuI (1 m g , 0 . 0 0 4 5 m m o l) で脱ガスし、Pd (PPh₃)₄ (5 m g , 0 . 0 0 4 5 m m o l) を加えた。この反応物に N₂ を吹き込み、1 4 5 で 3 時間加熱した。反応物を室温に冷却し、セライトパッドによりろ過し、分取 HPLC により精製して標題化合物を得た (1 9 m g , 7 2 %) 。 MS (ESI) : C₂₁H₁₇F₄N₅O₂ の計算値 4 4 7 . 1 ; 実測値 (m / z) 4 4 8 . 1 [M + H]⁺ 。 ¹H NMR (5 0 0 M H z , クロロホルム - d) 8 . 4 9 (s , 1 H) , 8 . 3 6 (s , 0 . 8 H) , 7 . 8 5 (s , 0 . 8 H) , 7 . 7 6 (s , 0 . 4 H) , 7 . 6 2 - 7 . 4 5 (m , 1 H) , 7 . 4 3 - 7 . 3 3 (m , 1 H) , 7 . 3 2 - 7 . 2 3 (m , 2 H) , 7 . 2 3 - 7 . 0 9 (m , 1 H) , 4 . 9 1 - 4 . 8 5 (m , 0 . 4 H) , 4 . 7 8 (d , J = 5 . 4 H z , 0 . 6 H) , 4 . 4 2 (t d , J = 8 . 6 , 2 . 8 H z , 0 . 6 H) , 4 . 2 8 (t d , J = 8 . 2 , 3 . 6 H z , 0 . 4 H) , 4 . 0 0 - 3 . 9 5 (m , 0 . 6 H) , 3 . 8 9 (d , J = 4 . 4 H z , 0 . 4 H) , 2 . 2 3 - 1 . 4 4 (m , 6 H) 。

30

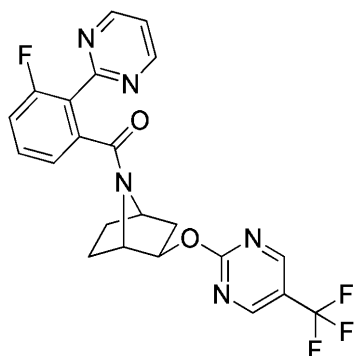
【 1 4 0 4 】

実施例 2 8 5 (±) - (3 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) (2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【 1 4 0 5 】

40

【化 3 7 9】



10

【1406】

工程 A : (±) - tert - ブチル 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボキシラート : DMF (5 mL) 中、(±) - tert - ブチル 2 - ヒドロキシ - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボキシラート (exo) (52 mg , 0 . 25 mmol) に 60 重量 % NaH (20 mg , 0 . 5 mmol) を一度に加えた。反応物を 80 で 5 分間加熱した後、2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン (89 . 7 mg , 0 . 49 mmol) を加えた。80 で 2 時間加熱した後、水を加え、混合物を DCM で抽出した (3 回) 。合わせた有機物を乾燥させ (Na₂SO₄) 、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 50 % EtOAc - ヘキサン) により精製し、標題化合物を得た (20 mg , 23 %) 。MS (ESI) : C₁₆H₂₀F₃N₃O₃ の計算値 359 . 4 ; 実測値 (m / z) 260 . 1 [M - Boc]⁺。

20

【1407】

工程 B : (±) - (3 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) (2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン : DCM (2 mL) 中、(±) - tert - ブチル 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボキシラート (20 mg , 0 . 06 mmol) () に 2 mL (Et₂O 中、2 M HCl) を加え、室温で 3 時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、減圧下で 1 時間放置した。DCM (2 mL) 中の中間体に中間体の酸 (A - 2) (13 . 3 mg , 0 . 06 mmol) 、HOBt (13 . 7 mg , 0 . 101 mmol) 、EDCI (19 . 4 mg , 0 . 101 mmol) 及び DIPEA (26 μL , 0 . 15 mmol) を加えた。室温で 2 時間撹拌した後、飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え、混合物を DCM で抽出した (3 回) 。合わせた有機物を乾燥させ (Na₂SO₄) 、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 100 % EtOAc - ヘキサン) により精製し、標題化合物を得た (9 g , 38 %) 。MS (ESI) : C₂₂H₁₇F₄N₅O₂ の計算値 459 . 1 ; 実測値 (m / z) 460 . 1 [M + H]⁺。¹H NMR (500 MHz , クロロホルム - d) 8 . 88 (d , J = 4 . 9 Hz , 1 H) , 8 . 81 (d , J = 4 . 9 Hz , 1 H) , 8 . 74 (d , J = 12 . 6 Hz , 2 H) , 7 . 63 - 7 . 27 (m , 3 H) , 7 . 14 (t , J = 8 . 9 Hz , 1 H) , 4 . 99 (dt , J = 8 . 3 , 4 . 8 Hz , 1 H) , 4 . 87 - 4 . 66 (m , 1 H) , 4 . 16 - 3 . 97 (m , 1 H) , 2 . 07 (d , J = 4 . 3 Hz , 1 H) , 1 . 91 (d , J = 32 . 9 Hz , 1 H) , 1 . 85 - 1 . 68 (m , 2 H) , 1 . 66 - 1 . 60 (m , 1 H) , 1 . 51 (dd , J = 7 . 9 , 4 . 8 Hz , 1 H) 。

30

40

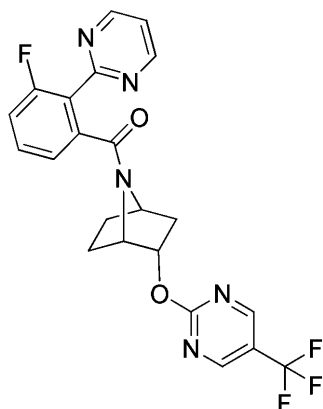
【1408】

実施例 286 (±) - (3 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) (2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【1409】

50

【化 3 8 0】



10

【1 4 1 0】

工程 A : (±) - tert - ブチル 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボキシラート : DMF (8 mL) 中、 (±) - tert - ブチル 2 - ヒドロキシ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボキシラート (endo) (150 mg , 0 . 703 mmol) に、60 重量 % NaH (56 . 3 mg , 1 . 41 mmol) を一度に加えた。反応物を 80 で 5 分間加熱した後、2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン (257 mg , 1 . 4 mmol) を加えた。80 で 2 時間加熱した後、水を加え、混合物を DCM で抽出した (3 回) 。合わせた有機物を乾燥させ (Na₂SO₄) 、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 50 % EtOAc - ヘキサン) により精製し、標題化合物を得た (130 mg , 51 %) 。MS (ESI) : C₁₆H₂₀F₃N₃O₃ の計算値 359 . 4 ; 実測値 (m / z) 260 . 1 [M - Boc]⁺。 ¹H NMR (400 MHz , クロロホルム - d) 8 . 82 - 8 . 71 (m , 2 H) , 5 . 28 (d , J = 10 . 0 Hz , 1 H) , 4 . 59 (s , 1 H) , 4 . 25 (s , 1 H) , 2 . 43 (dddd , J = 13 . 1 , 10 . 1 , 5 . 2 , 2 . 8 Hz , 1 H) , 2 . 18 - 2 . 04 (m , 1 H) , 1 . 85 (dd , J = 7 . 8 , 3 . 8 Hz , 1 H) , 1 . 69 (s , 1 H) , 1 . 59 (s , 2 H) , 1 . 47 (s , 9 H) 。

20

【1 4 1 1】

工程 B : (3 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) ((1 R , 2 S , 4 S) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン : DCM (3 mL) 中、 (±) - tert - ブチル 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボキシラート (143 mg , 0 . 398 mmol) に、2 M HCl - Et₂O (3 mL) を加えた。反応混合物を室温で 3 時間濃縮し、高減圧下に 1 時間放置した。DCM (3 mL) 中中間体に、カルボン酸 (A - 2) (95 . 5 mg , 0 . 438 mmol) 、HOBt (88 . 9 mg , 0 . 658 mmol) 、EDCI (126 . 1 mg , 0 . 658 mmol) 及び DIPEA (170 μL , 0 . 987 mmol) を加えた。室温で 2 時間撹拌した後、飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え、混合物を DCM で抽出した (3 回) 。合わせた有機物を乾燥させ (Na₂SO₄) 、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 100 % EtOAc - ヘキサン) により精製し、標題化合物を得た (78 . 6 g , 47 %) 。MS (ESI) : C₂₂H₁₇F₄N₅O₂ の計算値 459 . 1 ; 実測値 (m / z) 460 . 1 [M + H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz , クロロホルム - d) d 8 . 85 (t , J = 5 . 2 Hz , 2 H) , 8 . 76 (d , J = 12 . 3 Hz , 2 H) , 7 . 47 (dd , J = 8 . 5 , 5 . 4 Hz , 1 H) , 7 . 29 (td , J = 5 . 4 , 4 . 9 , 4 . 3 Hz , 3 H) , 5 . 58 - 5 . 40 (m , 1 H) , 5 . 30 (s , 1 H) , 5 . 09 - 4 . 92 (m , 1 H) , 4 . 67 (s , 1 H) , 4 . 34 (s , 1 H) , 4 . 02 (s , 1 H) , 2 . 61 - 2 . 39 (m , 1 H) , 2 . 32 - 2 . 08 (m , 1 H) , 1 . 90 (d , J = 13 . 7 Hz , 1 H) 。

30

40

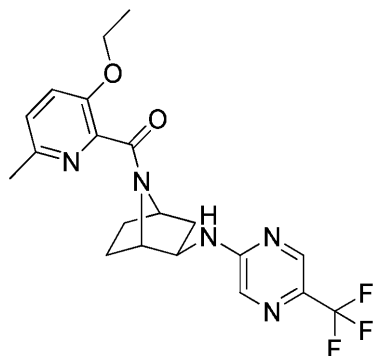
50

【 1 4 1 2 】

実施例 2 8 7 (3 - エトキシ - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【 1 4 1 3 】

【 化 3 8 1 】



10

【 1 4 1 4 】

中間体 A - 2 を中間体 A - 8 に置き換え、実施例 2 3 8 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{20}H_{22}F_3N_5O_2$ の計算値 421.2 ; 実測値 (m/z) 422.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.31 (s, 0.2 H), 8.24 (s, 0.8 H), 8.01 - 7.81 (m, 1.8 H), 7.25 - 7.09 (m, 2 H), 6.15 (d, J = 8.0 Hz, 0.2 H), 5.01 - 4.93 (m, 0.8 H), 4.87 - 4.80 (m, 0.2 H), 4.32 - 4.24 (m, 0.2 H), 4.18 - 4.02 (m, 2.8 H), 3.95 (d, J = 4.6 Hz, 0.8 H), 3.88 - 3.82 (m, 0.2 H), 2.55 - 2.46 (m, 3 H), 2.26 - 1.23 (m, 9 H)。

20

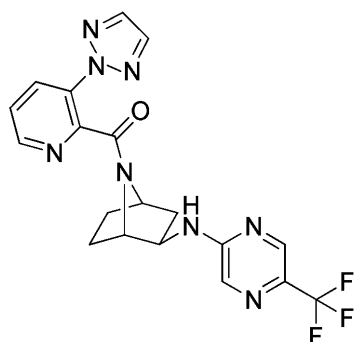
【 1 4 1 5 】

実施例 2 8 8 (3 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

30

【 1 4 1 6 】

【 化 3 8 2 】



40

【 1 4 1 7 】

中間体 A - 2 を中間体 A - 2 7 に置き換え、実施例 2 3 8 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{19}H_{17}F_3N_8O$ の計算値 430.1 ; 実測値 (m/z) 431.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.65 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 0.2 H), 8.55 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 0.8 H), 8.39 - 8.32 (m, 0.4 H), 8.29 - 8.18 (m, 1.6 H), 7.97 - 7.86 (m, 2.2 H), 7.70 (s, 0.8 H), 7.56 (dd, J = 8.3, 4.7 Hz, 0.2 H), 7.50 (dd, J = 8.3, 4.7 Hz, 0.8 H), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 0.8 H), 6.12 (d, J = 8.6 Hz, 0.2 H), 4.9

50

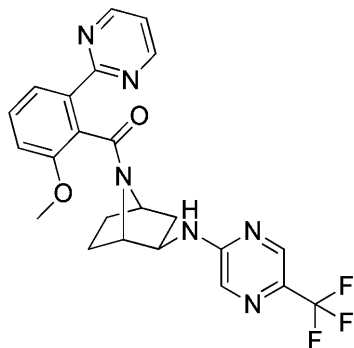
7 - 4 . 8 9 (m , 0 . 8 H) , 4 . 8 2 (d , J = 5 . 2 H z , 0 . 2 H) , 4 . 2 9 (t d , J = 7 . 9 , 2 . 8 H z , 1 H) , 4 . 1 2 - 4 . 0 7 (m , 0 . 2 H) , 4 . 0 4 (d , J = 5 . 0 H z , 0 . 8 H) , 2 . 2 7 - 1 . 4 3 (m , 6 H) 。

【 1 4 1 8 】

実施例 2 8 9 (2 - メトキシ - 6 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【 1 4 1 9 】

【 化 3 8 3 】



10

【 1 4 2 0 】

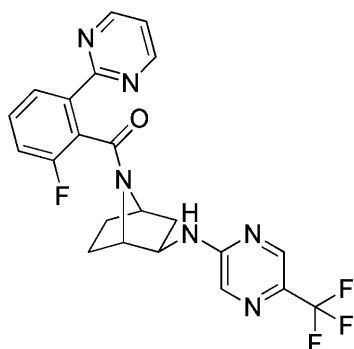
中間体 A - 2 を中間体 A - 2 8 に置き換え、実施例 2 3 8 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{23}H_{21}F_3N_6O_2$ の計算値 470.2 ; 実測値 (m/z) 471.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.89 - 8.71 (m, 2H) , 8.53 - 8.14 (m, 1.5H) , 7.99 - 7.76 (m, 0.5H) , 7.60 - 7.29 (m, 3.7H) , 7.23 - 6.99 (m, 1H) , 6.08 (d, J = 8.9 Hz, 0.2H) , 5.78 (d, J = 8.5 Hz, 0.1H) , 5.00 - 4.78 (m, 1H) , 4.46 - 4.35 (m, 1H) , 4.07 (s, 0.5H) , 3.91 - 3.79 (m, 3.5H) , 2.32 - 1.24 (m, 6H) 。

【 1 4 2 1 】

実施例 2 9 0 (2 - フルオロ - 6 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【 1 4 2 2 】

【 化 3 8 4 】



40

【 1 4 2 3 】

中間体 A - 2 を中間体 A - 6 に置き換え、実施例 2 3 8 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ の計算値 458.1 ; 実測値 (m/z) 459.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.89 - 8.72 (m, 2H) , 8.38 - 8.16 (m, 2H) , 7.78 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H) , 7.55 - 7.44 (m, 1H) , 7.43 - 7.35 (m, 1H) , 7.34 - 7.1

50

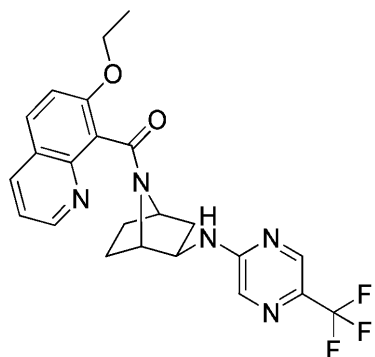
4 (m, 2H), 4.93 - 4.85 (m, 1H), 4.50 - 4.39 (m, 1H), 3.98 - 3.88 (m, 1H), 2.31 - 1.11 (m, 6H)。

【1424】

実施例 291 (7-エトキシキノリン-8-イル)((1S, 2R, 4R)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビスクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【1425】

【化385】



10

【1426】

中間体 A-2 を中間体 A-29 に置き換え、実施例 238 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{23}H_{22}F_3N_5O_2$ の計算値 457.2 実測値 (m/z) 458.2 [M+H]⁺。

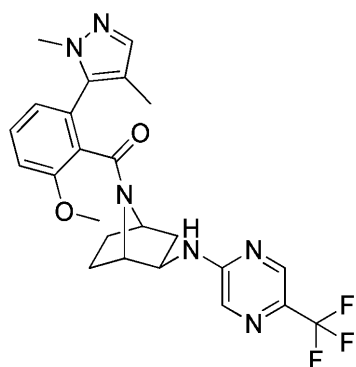
20

【1427】

実施例 292 (2-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシフェニル)((1S, 2R, 4R)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビスクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【1428】

【化386】



30

【1429】

中間体 A-2 を中間体 A-29 に置き換え、実施例 238 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{24}H_{25}F_3N_6O_2$ の計算値 486.2 実測値 (m/z) 487.2 [M+H]⁺。

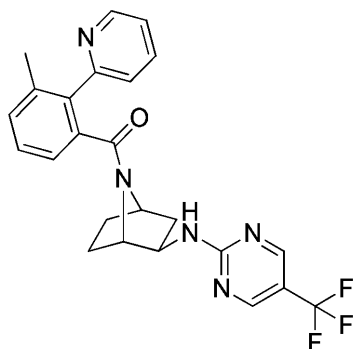
40

【1430】

実施例 293 (3-メチル-2-(ピリジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビスクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【1431】

【化 3 8 7】



10

【 1 4 3 2】

実施例 2 7 7 の標題化合物を実施例 2 7 6 の標題化合物に置き換え、2 - (トリブチルスタンニル) オキサゾールを 2 - (トリブチルスタンニル) ピリジンに置き換え、実施例 2 8 4 と同様に調製した。MS (ESI) 計算値: $C_{24}H_{22}F_3N_5O$ の計算値 453.2 実測値 (m/z) 454.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.72 - 8.66 (m, 1H), 8.45 (s, 0.5H), 8.39 (s, 1.5H), 7.86 - 7.75 (m, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 7.38 - 7.20 (m, 4.2H), 7.18 - 7.12 (m, 0.8H), 4.72 - 4.65 (m, 0.8H), 4.49 - 4.45 (m, 0.2H), 4.32 (s, 0.8H), 4.03 - 3.95 (m, 1H), 3.88 - 3.83 (m, 0.2H), 2.26 (s, 2.2H), 2.23 (s, 0.8H), 2.16 (dd, $J = 12.8, 7.9$ Hz, 0.8H), 1.98 - 1.08 (m, 5.2H)。

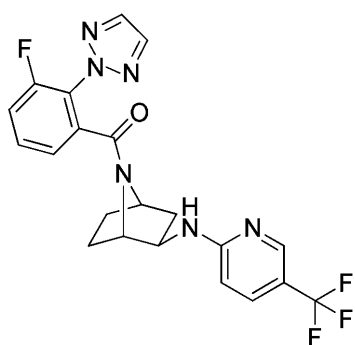
20

【 1 4 3 3】

実施例 2 9 4 (3 - フルオロ - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【 1 4 3 4】

【化 3 8 8】



30

【 1 4 3 5】

中間体 A - 2 を中間体 A - 1 6 に置き換え、実施例 2 7 9 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{21}H_{18}F_4N_6O$ の計算値 446.1 実測値 (m/z) 447.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) 8.33 (s, 0.2H), 8.23 (s, 0.8H), 7.96 (s, 1.55H), 7.91 (s, 0.45H), 7.57 - 7.48 (m, 0.4H), 7.44 - 7.29 (m, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 0.8H), 6.72 (s, 0.6H), 6.36 - 6.25 (m, 1H), 5.34 (s, 0.2H), 4.78 - 4.69 (m, 0.8H), 4.61 (d, $J = 5.2$ Hz, 0.2H), 4.28 (s, 0.8H), 4.12 (s, 0.2H), 4.05 - 3.95 (m, 1H), 2.17 - 1.41 (m, 6H)。

40

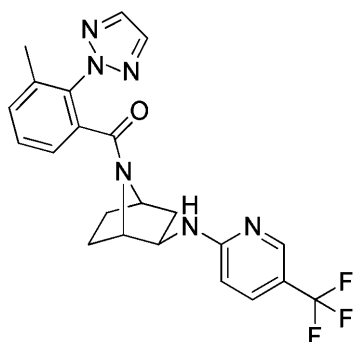
【 1 4 3 6】

50

実施例 295 (3 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【1437】

【化389】



10

【1438】

中間体 A - 2 を中間体 A - 24 に置き換え、実施例 279 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{22}H_{21}F_3N_6O$ の計算値 442.1 実測値 (m/z) 443.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) 8.32 (s, 0.2H), 8.23 (s, 0.8H), 7.90 (s, 1.55H), 7.85 (s, 0.45H), 7.57 - 7.25 (m, 3.2H), 7.24 - 7.15 (m, 0.8H), 6.93 (s, 0.8H), 6.38 - 6.27 (m, 1H), 5.22 (s, 0.2H), 4.74 - 4.65 (m, 0.8H), 4.55 (d, $J = 4.7$ Hz, 0.2H), 4.28 (s, 0.8H), 4.09 (s, 0.2H), 4.03 - 3.95 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.13 - 1.38 (m, 6H)。

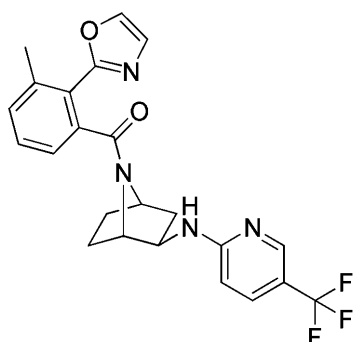
20

【1439】

実施例 296 (3 - メチル - 2 - (オキサゾール - 2 - イル) フェニル) ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【1440】

【化390】



30

【1441】

中間体 A - 2 を中間体 A - 31 に置き換え、実施例 279 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{23}H_{21}F_3N_4O_2$ の計算値 442.2 実測値 (m/z) 443.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) 8.19 (s, 1H), 7.91 - 7.80 (m, 2H), 7.32 - 7.21 (m, 4H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 6.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.79 - 4.72 (m, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 1H), 3.93 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.10 (dd, $J = 12.9, 8.1$ Hz, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 2H), 1.76 - 1.64 (m, 2H), 1.55 - 1.46 (m, 1H)。

40

【1442】

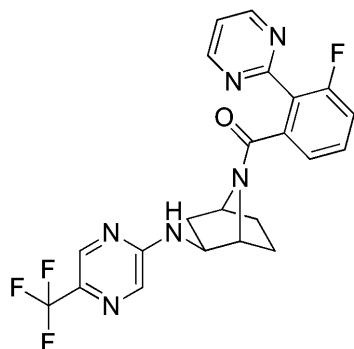
実施例 297 (3 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) ((1R, 2

50

S, 4S) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピラジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【1443】

【化391】



10

【1444】

中間体 B - 5 を中間体 B - 8 に置き換え、実施例 238 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ 計算値 458.2 ; 実測値 (m/z) 459.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, クロロホルム - d) 8.91 - 8.84 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 4.77 - 4.68 (m, 1H), 4.43 - 4.33 (m, 1H), 4.07 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.16 (dd, $J = 13.0, 8.2$ Hz, 1H), 2.10 - 1.99 (m, 1H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.78 - 1.65 (m, 2H), 1.58 - 1.48 (m, 1H)。

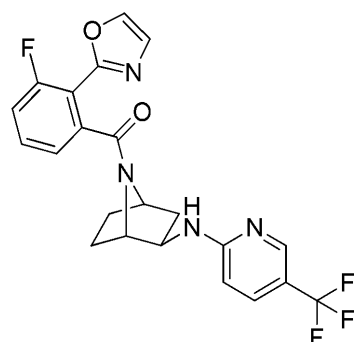
20

【1445】

実施例 298 : (3 - フルオロ - 2 - (オキサゾール - 2 - イル)フェニル) ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン

【1446】

【化392】



30

【1447】

2 - (トリブチルスタンニル)ピリジン を 2 - (トリブチルスタンニル)オキサゾール に置き換え、実施例 320 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{22}H_{18}F_4N_4O_2$ 計算値 446.1 ; 実測値 (m/z) 447.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR ($CDCl_3$) : 8.36 (s, 0.2H), 8.23 - 8.16 (m, 0.8H), 7.90 (s, 0.8H), 7.86 (s, 0.2H), 7.70 - 7.46 (m, 1.2H), 7.43 - 7.20 (m, 2.8H), 7.19 - 7.10 (m, 1.8H), 6.39 (d, $J = 8.8$ Hz, 0.2H), 6.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.85 - 4.79 (m, 0.8H), 4.72 (d, $J = 5.3$ Hz, 0.2H), 4.39 - 4.31 (m, 0.8H), 4.26 (s, 0.2H), 3.95 - 3.88 (m, 1H), 2.14 (dd, $J = 12.9, 8.2$ Hz, 0.8H), 2.06 - 1.41 (m, 5.2H)

40

50

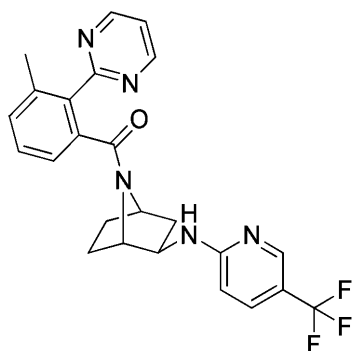
)。

【 1 4 4 8 】

実施例 2 9 9 : (3 - メチル - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【 1 4 4 9 】

【 化 3 9 3 】



10

【 1 4 5 0 】

中間体 A - 2 を中間体 A - 2 6 に置き換え、実施例 2 7 9 と同様に調製した。Agilent 1100 Series で、Inertsil ODS - 3 カラム (3 μm , 5 0 × 3 mm) を使用し、流速 2 . 2 mL / 分 (温度 = 5 0) にて、移動相 0 . 0 5 % T F A 中 5 ~ 9 9 % A C N を 1 . 6 分用い、次に 9 9 % A C N により 0 . 4 分保持し、HPLC 分析を得た。R_t = 2 5 4 n m にて 1 . 1 1 分 (メジャーな回転異性体) ¹H NMR (5 0 0 M H z , C D C l ₃ , 回転異性体の混合物として存在する化合物 (0 . 9 0 : 0 . 1 0) , メジャーな回転異性体のみ記録) 8 . 8 4 (d , J = 4 . 9 H z , 2 H) , 8 . 2 2 (s , 1 H) , 7 . 8 2 (d , J = 9 . 3 H z , 1 H) , 7 . 3 3 (t , J = 5 . 0 H z , 1 H) , 7 . 2 9 - 7 . 2 7 (m , 1 H) , 7 . 2 3 (t , J = 7 . 5 H z , 1 H) , 7 . 2 1 - 7 . 1 7 (m , 1 H) , 6 . 2 1 (d , J = 8 . 7 H z , 1 H) , 4 . 6 7 (t , J = 4 . 8 H z , 1 H) , 4 . 4 2 - 4 . 2 9 (m , 1 H) , 4 . 0 9 (d , J = 5 . 0 H z , 1 H) , 2 . 3 1 (s , 3 H) , 2 . 1 2 (d d , J = 1 2 . 9 , 8 . 1 H z , 1 H) , 2 . 0 6 - 1 . 9 7 (m , 1 H) , 1 . 9 3 - 1 . 8 5 (m , 1 H) , 1 . 7 3 - 1 . 6 5 (m , 1 H) , 1 . 6 1 - 1 . 5 3 (m , 1 H) , 1 . 5 3 - 1 . 4 5 (m , 1 H) 。

20

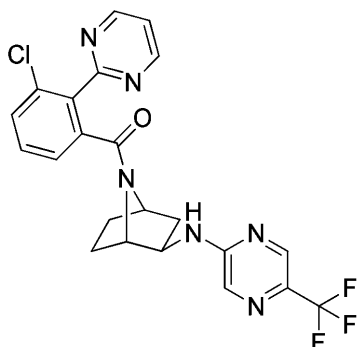
30

【 1 4 5 1 】

実施例 3 0 0 : (3 - クロロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【 1 4 5 2 】

【 化 3 9 4 】



40

【 1 4 5 3 】

50

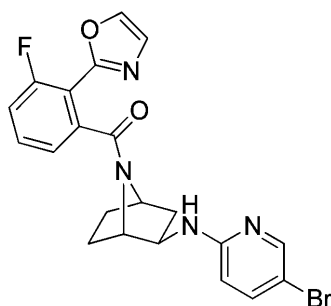
中間体 A - 2 を中間体 A - 58 に置き換え、実施例 238 と同様に調製した。Agilent 1100 Series で、Inertsil ODS-3 カラム (3 μ m, 50 \times 3 mm) を使用し、流速 2.2 mL/分 (温度 = 50) にて、移動相 0.05% TFA 中 5 ~ 99% ACN を 1.6 分用い、次に 99% ACN により 0.4 分保持し、HPLC 分析を得た。R_t = 254 nm にて 1.26 分 (メジャーな回転異性体)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 回転異性体の混合物として存在する化合物 (0.92 : 0.08), メジャーな回転異性体のみ記録) 8.88 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 8.26 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.74 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.31 - 7.29 (m, 1H), 4.71 - 4.65 (m, 1H), 4.34 (td, J = 8.7, 3.8 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 2.13 (dd, J = 13.0, 8.1 Hz, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 1.75 - 1.66 (m, 1H), 1.61 - 1.56 (m, 1H), 1.54 - 1.46 (m, 1H)。

【1454】

実施例 301 : ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((5 - プロモピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - イル) (3 - フルオロ - 2 - (オキサゾール - 2 - イル) フェニル) メタノン

【1455】

【化 395】

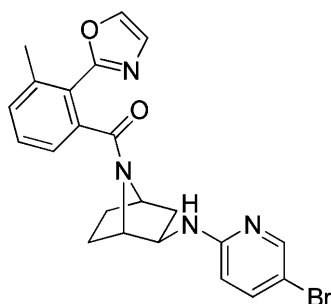


【1456】

実施例 302 : ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((5 - プロモピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - イル) (3 - メチル - 2 - (オキサゾール - 2 - イル) フェニル) メタノン

【1457】

【化 396】



【1458】

中間体 A - 16 を中間体 A - 31 に置き換え、実施例 305 と同様に調製した。MS (ESI) : C₂₂H₂₁BrN₄O₂ 計算値 452.1 ; 実測値 (m/z) 452.9 [M + H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 回転異性体の混合物として存在する化合物) 7.96 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.28 - 7.26 (一連の m, 2H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 7.19 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.17 - 7.13 (m, 1H), 6.23 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 4.24 - 4

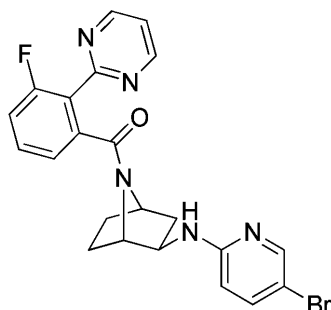
. 14 (m, 1H), 3.90 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.07 (dd, J = 12.8, 8.1 Hz, 1H), 1.95 - 1.85 (一連のm, 2H), 1.70 - 1.60 (一連のm, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 1H)。

【1459】

実施例303: ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((5 - プロモピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) (3 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) メタノン

【1460】

【化397】



10

【1461】

中間体A - 16を中間体A - 2に置き換え、実施例305と同様に調製した。MS (ESI): $C_{22}H_{19}BrFN_5O$ 計算値467.1; 実測値(m/z) 468.1 [M + H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 回転異性体の混合物として存在する化合物(0.87:0.13), メジャーな回転異性体のみ記録) 8.87 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.40 - 7.31 (一連のm, 2H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 7.19 - 7.14 (一連のm, 2H), 6.10 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.28 - 4.19 (m, 1H), 4.06 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 2.13 (dd, J = 12.9, 8.1 Hz, 1H), 2.06 - 1.83 (一連のm, 2H), 1.73 - 1.46 (一連のm, 2H)。* 1Hは溶媒ピークに埋もれてしまっていた。

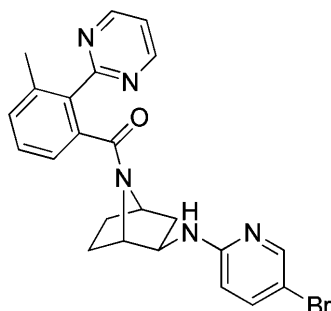
20

【1462】

実施例304: ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((5 - プロモピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) (3 - メチル - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) メタノン

【1463】

【化398】



30

40

【1464】

中間体A - 16を中間体A - 26に置き換え、実施例305と同様に調製した。MS (ESI): $C_{23}H_{22}BrN_5O$ 計算値463.1; 実測値(m/z) 464.1 [M + H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 回転異性体の混合物として存在する化合物(0.88:0.12), メジャーな回転異性体のみ記録) 8.82 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 4.9

50

H z , 1 H) , 7 . 2 8 - 7 . 2 6 (m , 1 H) , 7 . 2 5 - 7 . 1 6 (m , 3 H) , 6 . 1 2 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 4 . 6 9 - 4 . 6 0 (m , 1 H) , 4 . 2 3 - 4 . 1 7 (m , 1 H) , 4 . 0 6 (d , J = 5 . 1 H z , 1 H) , 2 . 3 0 (s , 3 H) , 2 . 0 9 (d d , J = 1 2 . 8 , 8 . 1 H z , 1 H) , 2 . 0 4 - 1 . 9 5 (m , 1 H) , 1 . 9 2 - 1 . 8 2 (m , 1 H) , 1 . 6 9 - 1 . 6 1 (m , 1 H) , 1 . 5 8 - 1 . 4 2 (m , 2 H) 。

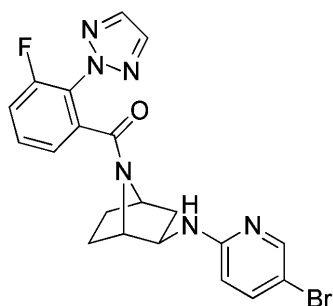
【 1 4 6 5 】

実施例 3 0 5 : ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - ブロモピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) (3 - フルオロ - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) メタノン

10

【 1 4 6 6 】

【 化 3 9 9 】



20

【 1 4 6 7 】

工程 A : (1 S , 2 R , 4 R) - t e r t - ブチル 2 - ((5 - ブロモピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボキシレート。マイクロ波用バイアル瓶中、5 - ブロモ - 2 - ヨードピリジン (1 3 3 m g , 0 . 4 7 m m o l) を T H F (2 . 4 m L) に溶解させ、ナトリウム t e r t - ブトキシド (9 1 m g , 0 . 9 4 m m o l) を加えた後、X a n t p h o s (2 0 m g , 0 . 0 3 3 m m o l) 及び P d ₂ (d b a) ₃ (1 7 m g , 0 . 0 1 9 m m o l) を加えた。溶液を N₂ で 1 0 分間脱ガスした後、中間体 B - 5 (1 0 0 m g , 0 . 4 7 m m o l) を加えた。9 0 で 2 日後、セライトパッドにより反応混合物をろ過し、溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 4 0 % E t O A c - ヘキサン) により精製し、工程 A の標題化合物を得た (8 7 m g , 5 0 %) 。 M S (E S I) : C₁₆H₂₂BrN₃O₂ 計算値 3 6 7 . 1 ; 実測値 (m / z) 3 6 8 . 1 [M + H]⁺。 ¹H N M R (5 0 0 M H z , C D C l ₃) 8 . 1 0 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) , 7 . 4 4 (d d , J = 8 . 8 , 2 . 5 H z , 1 H) , 6 . 2 5 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 4 . 7 0 (s , 1 H) , 4 . 2 7 (s , 1 H) , 4 . 2 1 - 4 . 1 4 (m , 1 H) , 3 . 9 0 - 3 . 8 1 (m , 1 H) , 2 . 0 0 (d d , J = 1 3 . 0 , 7 . 6 H z , 1 H) , 1 . 8 9 - 1 . 6 6 (m , 2 H) , 1 . 5 7 - 1 . 3 4 (m , 1 2 H) 。

30

【 1 4 6 8 】

工程 B : (1 S , 2 R , 4 R) - N - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - アミン。実施例 3 8 2 、工程 B と同様に調製した。 M S (E S I) : C₁₁H₁₄BrN₃ 計算値 2 6 7 . 0 ; 実測値 (m / z) 2 6 8 . 1 [M + H]⁺。

40

【 1 4 6 9 】

工程 C : ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - ブロモピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) (3 - フルオロ - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) メタノン。中間体 A - 2 を中間体 A - 1 6 に置き換え、実施例 3 8 2 と同様に調製した。 M S (E S I) : C₂₀H₁₈BrFN₆O 計算値 4 5 6 . 1 ; 実測値 (m / z) 4 5 7 . 1 [M + H]⁺。 ¹H N M R (5 0 0 M H z , C D C l ₃ , 回転異性体の混合物として存在する化合物 (0 . 8 0 : 0 . 2 0) , メジャーな回転異性体のみ記録) 8 . 0 0 (d , J = 2 . 5 H z , 1 H) , 7 . 9 4

50

(s, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.33 - 7.22 (m, 2H), 7.16 (dt, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.77 - 4.67 (m, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 3.97 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 2.10 (dd, J = 13.0, 8.1 Hz, 1H), 1.98 - 1.80 (m, 2H), 1.70 - 1.54 (m, 2H), 1.52 - 1.46 (m, 1H)。

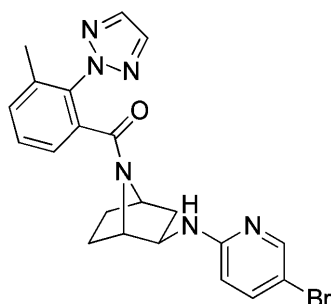
【1470】

実施例306：((1S, 2R, 4R) - 2 - ((5 - プロモピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) (3 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) メタノン

10

【1471】

【化400】



20

【1472】

中間体A - 16を中間体A - 24に置き換え、実施例305と同様に調製した。MS (ESI) : C₂₁H₂₁BrN₆O 計算値452.1; 実測値(m/z) 452.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 回転異性体の混合物として存在する化合物) 8.00 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.42 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 7.28 - 7.24 (series of m, 2H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 6.24 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.67 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 4.21 - 4.06 (m, 1H), 3.95 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.07 (dd, J = 12.9, 8.0 Hz, 1H), 1.98 - 1.90 (m, 1H), 1.87 - 1.78 (m, 1H), 1.66 - 1.60 (m, 1H), 1.57 - 1.50 (m, 1H), 1.50 - 1.43 (m, 1H)。

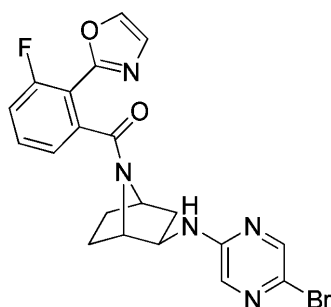
30

【1473】

実施例307：((1S, 2R, 4R) - 2 - ((5 - プロモピラジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) (3 - フルオロ - 2 - (オキサゾール - 2 - イル) フェニル) メタノン

【1474】

【化401】



40

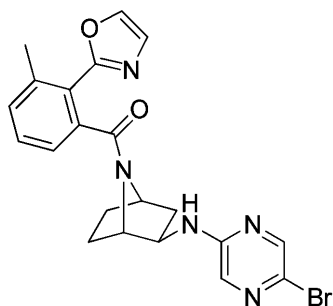
【1475】

実施例308：((1S, 2R, 4R) - 2 - ((5 - プロモピラジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) (3 - メチル - 2 - (オキサゾール - 2 - イル) フェニル) メタノン

50

【 1 4 7 6 】

【 化 4 0 2 】



10

【 1 4 7 7 】

中間体 A - 1 6 を中間体 A - 3 1 に置き換え、実施例 3 1 1 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{21}H_{20}BrN_5O_2$ 計算値 453.1 ; 実測値 (m/z) 453.9 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 回転異性体の混合物として存在する化合物) 8.04 - 7.93 (m, 1H), 7.88 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 4.75 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 4.17 - 4.09 (m, 1H), 3.90 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.08 (dd, J = 12.9, 8.1 Hz, 1H), 1.99 - 1.85 (m, 2H), 1.73 - 1.63 (m, 2H), 1.53 - 1.45 (m, 1H)。

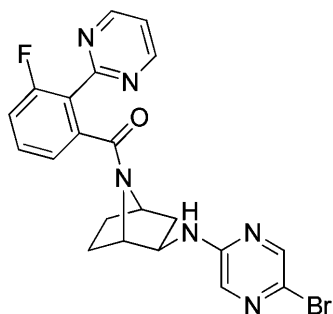
20

【 1 4 7 8 】

実施例 3 0 9 : ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((5 - プロモピラジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - イル) (3 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) メタノン

【 1 4 7 9 】

【 化 4 0 3 】



30

【 1 4 8 0 】

中間体 A - 1 6 を中間体 A - 2 に置き換え、実施例 3 1 1 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{21}H_{18}BrFN_6O$ 計算値 468.1 ; 実測値 (m/z) 469.9 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 回転異性体の混合物として存在する化合物) 8.86 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 4.76 - 4.66 (m, 1H), 4.27 - 4.16 (m, 1H), 4.04 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.14 (dd, J = 12.9, 8.1 Hz, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.95 - 1.86 (m, 1H), 1.73 - 1.62 (一連の m, 2H), 1.54 - 1.47 (m, 1H)。

40

【 1 4 8 1 】

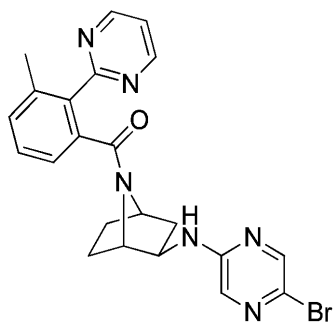
実施例 3 1 0 : ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((5 - プロモピラジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - イル) (3 - メチル - 2 - (ピ

50

リミジン - 2 - イル) フェニル) メタノン

【 1 4 8 2 】

【 化 4 0 4 】



10

【 1 4 8 3 】

中間体 A - 16 を中間体 A - 26 に置き換え、実施例 311 と同様に調製した。Agilent 1100 Series で、Inertsil ODS - 3 カラム (3 μ m, 50 \times 3 mm) を使用し、流速 2.2 mL / 分 (温度 = 50 $^{\circ}$ C) にて、移動相 0.05% TFA 中 5 ~ 9.9% ACN を 1.6 分用い、次に 9.9% ACN により 0.4 分保持し、HPLC 分析を得た。R_t = 2.54 nm にて 1.24 分 (メジャーな回転異性体)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 回転異性体の混合物として存在する化合物) 8.83 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 7.24 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 4.71 - 4.61 (m, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 1H), 4.06 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.09 (dd, J = 12.9, 8.1 Hz, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.93 - 1.84 (m, 1H), 1.66 - 1.62 (m, 1H), 1.61 - 1.54 (m, 1H), 1.51 - 1.43 (m, 1H)。

20

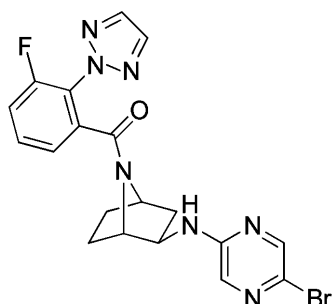
【 1 4 8 4 】

実施例 311: ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((5 - プロモピラジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - イル) (3 - フルオロ - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) メタノン

30

【 1 4 8 5 】

【 化 4 0 5 】



40

【 1 4 8 6 】

工程 A: (1S, 2R, 4R) - tert - ブチル 2 - ((5 - プロモピラジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - カルボキシレート。マイクロ波用バイアル瓶中で、中間体 B - 5 (830 mg, 3.91 mmol) を DMSO (8 mL) に溶解させた。K₂CO₃ (811 mg, 5.87 mmol) を加えた後、2, 5 - ジプロモピラジン (1.12 g, 4.70 mmol) を加えた。バイアル瓶に蓋をし、反応混合物を 100 $^{\circ}$ C で 16 時間加熱した。次に、水及び EtOAc を加え、水相を EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥させ、ろ過し、留去した。シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 40% EtOAc - ヘキサン) により精製し、標

50

題化合物を得た (291 mg, 20%)。MS (ESI): $C_{15}H_{21}BrN_4O_2$ 計算値 368.1; 実測値 (m/z) 370.9 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8.07 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.95 - 3.81 (m, 1H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.89 - 1.70 (m, 2H), 1.57 - 1.37 (m, 12H)。

【1487】

工程 B: (1S, 2R, 4R) - N - (5 - プロモピラジン - 2 - イル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - アミン。実施例 390、工程 B と同様に調製した。MS (ESI): $C_{10}H_{13}BrN_4$ 計算値 268.0; 実測値 (m/z) 270.9 $[M+H]^+$ 。

【1488】

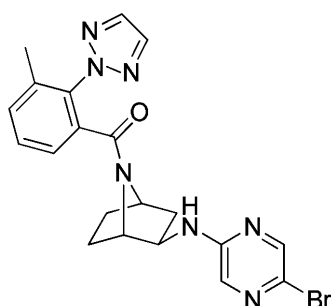
工程 C: ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((5 - プロモピラジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - イル) (3 - フルオロ - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) メタノン。実施例 390、工程 C と同様に調製した。MS (ESI): $C_{19}H_{17}BrFN_7O$ 計算値 457.1; 実測値 (m/z) 459.8 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 回転異性体の混合物として存在する化合物) 7.94 (s, 3H), 7.54 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 1H), 4.72 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.19 - 4.08 (m, 1H), 3.93 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.10 (dd, $J = 13.2, 8.2$ Hz, 1H), 1.99 - 1.79 (一連の m, 3H), 1.63 - 1.54 (m, 1H), 1.54 - 1.46 (m, 1H)。

【1489】

実施例 312: ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((5 - プロモピラジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - イル) (3 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) メタノン

【1490】

【化 406】



【1491】

中間体 A - 16 を中間体 A - 24 に置き換え、実施例 311 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{20}H_{20}BrN_7O$ 計算値 453.1; 実測値 (m/z) 453.9 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 回転異性体の混合物として存在する化合物) 7.93 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.56 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 7.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 4.68 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.14 - 4.07 (m, 1H), 3.94 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.10 - 2.04 (m, 1H), 2.00 - 1.92 (m, 1H), 1.90 - 1.80 (m, 1H), 1.64 - 1.42 (一連の m, 3H)。

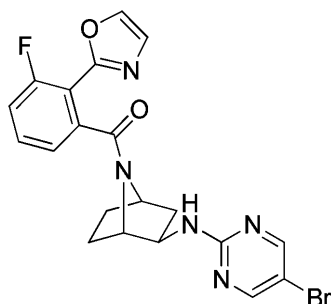
【1492】

実施例 313: ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((5 - プロモピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - イル) (3 - フルオロ - 2 -

(オキサゾール - 2 - イル) フェニル) メタノン

【 1 4 9 3 】

【 化 4 0 7 】



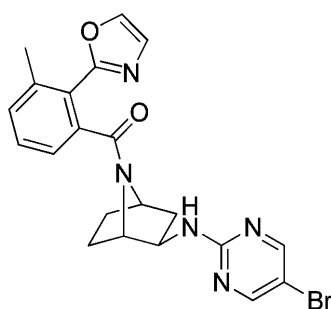
10

【 1 4 9 4 】

実施例 3 1 4 : ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) (3 - メチル - 2 - (オキサゾール - 2 - イル) フェニル) メタノン

【 1 4 9 5 】

【 化 4 0 8 】



20

【 1 4 9 6 】

中間体 A - 1 6 を中間体 A - 3 1 に置き換え、実施例 3 1 7 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{21}H_{20}BrN_5O_2$ 計算値 453.1 ; 実測値 (m/z) 453.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 回転異性体の混合物として存在する化合物 (0.55 : 0.45), メジャーな回転異性体のみ記録) 8.16 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.26 - 7.22 (一連の m, 2H), 4.80 - 4.74 (m, 1H), 4.67 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.11 - 4.03 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.10 (dd, J = 12.9, 8.0 Hz, 1H), 1.88 - 1.68 (一連の m, 3H), 1.61 - 1.39 (一連の m, 2H)。

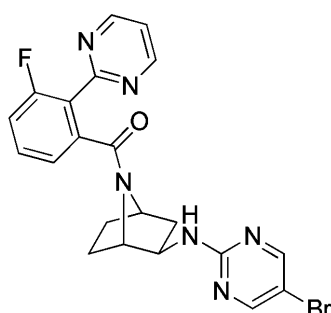
30

【 1 4 9 7 】

実施例 3 1 5 : ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) (3 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) メタノン

【 1 4 9 8 】

【 化 4 0 9 】



40

50

【 1 4 9 9 】

中間体 A - 1 6 を中間体 A - 2 に置き換え、実施例 3 1 7 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{21}H_{18}BrFN_6O$ 計算値 468.1 ; 実測値 (m/z) 470.8 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 回転異性体の混合物として存在する化合物 (0.80 : 0.20), メジャーな回転異性体のみ記録) 8.88 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.18 (s, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.32 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 4.77 - 4.71 (m, 1H), 4.28 - 4.18 (m, 1H), 4.06 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 2.18 (dd, J = 12.9, 7.9 Hz, 1H), 2.02 - 1.79 (m, 2H), 1.56 - 1.49 (m, 1H)。* 2H は水のピークに埋もれてしまった。

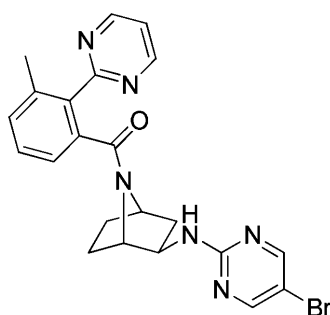
10

【 1 5 0 0 】

実施例 3 1 6 : ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - イル) (3 - メチル - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) メタノン

【 1 5 0 1 】

【 化 4 1 0 】



20

【 1 5 0 2 】

中間体 A - 1 6 を中間体 A - 2 6 に置き換え、実施例 3 1 7 と同様に調製した。Agilent 1100 Series で、Inertsil ODS - 3 カラム (3 μm, 50 × 3 mm) を使用し、流速 2.2 mL / 分 (温度 = 50 °C) にて、移動相 0.05 % TFA 中 5 ~ 99 % ACN を 1.6 分用い、次に 99 % ACN により 0.4 分保持し、HPLC 分析を得た。R_t = 2.54 nm にて 0.82 分 (メジャーな回転異性体)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 回転異性体の混合物として存在する化合物) 8.86 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.19 (s, 2H), 7.34 - 7.23 (一連の m, 3H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 4.69 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 1H), 4.10 - 4.06 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.16 (dd, J = 12.8, 7.9 Hz, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 1H), 1.90 - 1.80 (m, 1H), 1.69 - 1.54 (一連の m, 2H), 1.54 - 1.46 (m, 1H)。

30

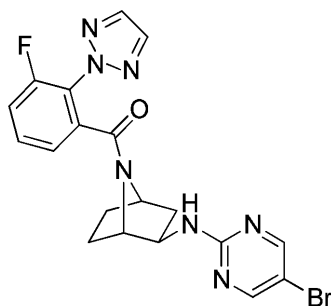
【 1 5 0 3 】

実施例 3 1 7 : ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - イル) (3 - フルオロ - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) メタノン

40

【 1 5 0 4 】

【化 4 1 1】



【1505】

工程 A : (1 S , 2 R , 4 R) - t e r t - ブチル 2 - ((5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボキシレート。中間体 B - 5 (5 2 0 m g , 2 . 4 5 m m o l) の D M A (8 . 2 m L) 溶液に D I P E A (0 . 8 4 m L , 4 . 9 0 m m o l) を加え、続いて 2 , 5 - ジブロモピリミジン (6 6 1 m g , 2 . 6 9 m m o l) を加えた。マイクロ波を使用し、反応混合物を 1 2 0 ° で 3 0 分間加熱した後、水及び E t O A c で希釈した。水相を E t O A c で 2 回抽出し、合わせた有機層を飽和 N a C l 溶液で洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、ろ過し、留去した。シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 4 0 % E t O A c - ヘキサン) により精製し、標題化合物を得た (6 5 1 m g , 7 2 %) 。 M S (E S I) : C ₁₅ H ₂₁ B r N ₄ O ₂ 計算値 3 6 8 . 1 ; 実測値 (m / z) 3 7 0 . 9 [M + H] ⁺。 ¹ H N M R (5 0 0 M H z , C D C l ₃) 8 . 2 8 (s , 2 H) , 5 . 5 6 (s , 1 H) , 4 . 2 9 (s , 1 H) , 4 . 2 3 - 4 . 1 5 (m , 1 H) , 3 . 9 9 - 3 . 9 1 (m , 1 H) , 2 . 0 3 - 1 . 9 3 (m , 1 H) , 1 . 8 7 - 1 . 6 3 (m , 2 H) , 1 . 6 2 - 1 . 3 2 (m , 1 2 H) 。

【1506】

工程 B : (1 S , 2 R , 4 R) - N - (5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - アミン。 D C M (1 1 m L) 中、工程 A の標題化合物 (8 1 2 m g , 2 . 2 m m o l) に 4 M H C l - ジオキサン (2 . 7 m L) を加えた。 1 6 時間後、この反応物を濃縮し、 5 % の N a ₂ C O ₃ 水溶液で中和し、 D C M で抽出した (2 回) 。合わせた有機層を乾燥させて (N a ₂ S O ₄) 、工程 B の標題化合物を得た。更なる精製は行わずにこれを使用した。 M S (E S I) : C ₁₀ H ₁₃ B r N ₄ 計算値 2 6 8 . 0 ; 実測値 (m / z) 2 7 0 . 9 [M + H] ⁺。

【1507】

工程 C : ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) (3 - フルオロ - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) メタノン。工程 B の標題化合物 (3 0 m g , 0 . 1 1 m m o l) 及び中間体 A - 1 6 (2 5 m g , 0 . 1 2 m m o l) の D C M (1 . 1 m L) 溶液に D I P E A (0 . 1 2 m L , 0 . 6 7 m m o l) を加え、続いて H A T U (5 1 m g , 0 . 1 3 m m o l) を加えた。反応混合物を室温にて 1 6 時間にわたって攪拌した。溶媒を留去し、分取 H P L C により精製して標題化合物を得た (5 0 m g , 9 8 %) 。 M S (E S I) : C ₁₉ H ₁₇ B r F N ₇ O 計算値 4 5 7 . 1 ; 実測値 (m / z) 4 5 9 . 8 [M + H] ⁺。 ¹ H N M R (5 0 0 M H z , C D C l ₃ , 回転異性体の混合物として存在する化合物 (0 . 5 7 : 0 . 4 3) , メジャーな回転異性体のみ記録)

8 . 2 0 (s , 2 H) , 7 . 9 2 (s , 2 H) , 7 . 3 7 - 7 . 3 1 (m , 1 H) , 7 . 3 0 - 7 . 2 7 (m , 1 H) , 7 . 2 1 - 7 . 1 5 (m , 1 H) , 4 . 7 4 (t , J = 4 . 8 H z , 1 H) , 4 . 1 3 (t d , J = 8 . 3 , 3 . 2 H z , 1 H) , 3 . 9 5 (d , J = 5 . 0 H z , 1 H) , 2 . 1 1 (d d , J = 1 3 . 0 , 8 . 0 H z , 1 H) , 1 . 8 8 - 1 . 7 3 (m , 2 H) , 1 . 6 5 - 1 . 5 9 (m , 1 H) , 1 . 5 2 - 1 . 4 2 (m , 2 H) 。

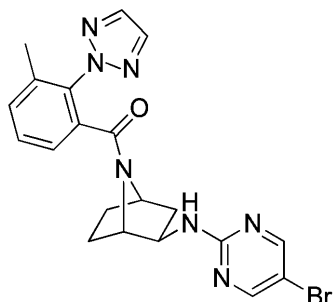
【1508】

実施例 3 1 8 : ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - ブロモピリミジン - 2 - イル)

アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) (3 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)フェニル)メタノン

【1509】

【化412】



10

【1510】

中間体 A - 16 を中間体 A - 24 に置き換え、実施例 317 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{20}H_{20}BrN_7O$ 計算値 453.1; 実測値 (m/z) 453.9 [M + H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 回転異性体の混合物として存在する化合物 (0.59:0.58), メジャーな回転異性体のみ記録) 8.20 (s, 2H), 7.88 (s, 2H), 7.44 - 7.42 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 4.69 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 8.2, 3.4 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.10 (dd, J = 12.9, 8.0 Hz, 1H), 1.93 - 1.85 (m, 1H), 1.83 - 1.74 (m, 1H), 1.64 - 1.53 (m, 2H), 1.47 - 1.42 (m, 1H)。

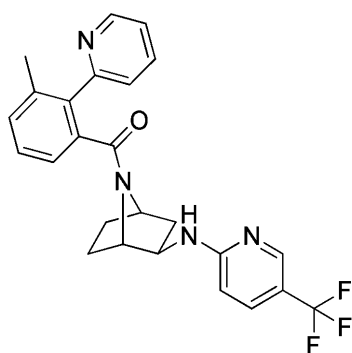
20

【1511】

実施例 319: (3 - メチル - 2 - (ピリジン - 2 - イル)フェニル) ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン

【1512】

【化413】



30

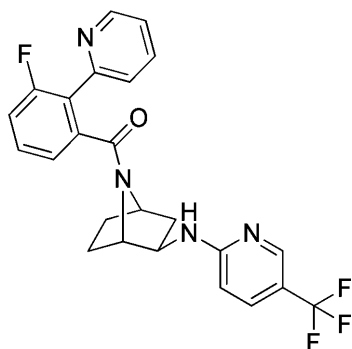
【1513】

実施例 320: (3 - フルオロ - 2 - (ピリジン - 2 - イル)フェニル) ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン

【1514】

40

【化 4 1 4】



10

【1515】

工程 A : (3 - フルオロ - 2 - ヨードフェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。中間体 A - 2 を 3 - フルオロ - 2 - ヨード安息香酸に置き換え、実施例 279 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{19}H_{16}F_4IN_3O$ 計算値 505.0 ; 実測値 (m/z) 506.0 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.35 (s, 0.5 H), 8.24 (s, 0.5 H), 7.60 - 7.50 (m, 1 H), 7.40 - 7.33 (m, 0.6 H), 7.14 - 7.02 (m, 1.4 H), 6.98 - 6.92 (m, 0.5 H), 6.90 (d, J = 7.4 Hz, 0.5 H), 6.47 - 6.37 (m, 1 H), 5.36 (s, 0.5 H), 4.95 - 4.90 (m, 0.5 H), 4.82 (d, J = 5.4 Hz, 0.5 H), 4.76 (s, 0.5 H), 4.28 - 4.20 (m, 0.5 H), 3.99 (s, 0.5 H), 3.80 - 3.75 (m, 0.5 H), 3.73 (d, J = 4.3 Hz, 0.5 H), 2.21 - 2.11 (m, 1 H), 2.08 - 1.44 (m, 5 H)。

20

【1516】

工程 B : (3 - フルオロ - 2 - (ピリジン - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。2 - (トリブチルスタンニル) オキサゾールを 2 - (トリブチルスタンニル) ピリジンに置き換え、実施例 260、工程 B と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{24}H_{20}F_4N_4O$ 計算値 456.2 ; 実測値 (m/z) 457.1 [M+H]⁺。Agilent 1100 Series で、XBridge C18 カラム (5 μm, 100 × 4.6 mm) を使用し、流速 1 mL / 分 (温度 = 30) にて、移動相 20 mM NH₄OH 中 10 ~ 100 % ACN を 8 分用い、次に 100 % ACN により 3 分保持し、HPLC 分析を得た。R_t = 25.4 nm にて 7.26 分 (メジャーな回転異性体)。

30

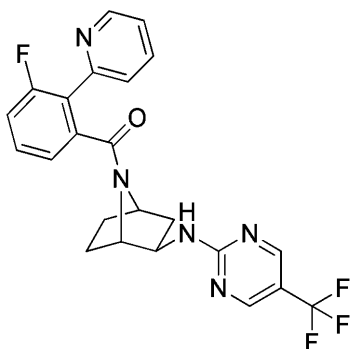
【1517】

実施例 321 : (3 - フルオロ - 2 - (ピリジン - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

40

【1518】

【化 4 1 5】



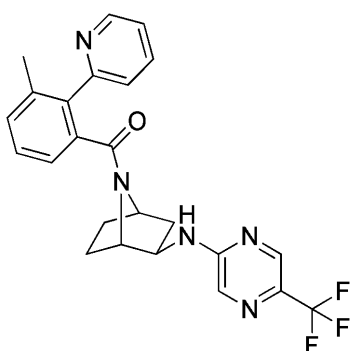
10

【 1 5 1 9】

実施例 3 2 2 : (3 - メチル - 2 - (ピリジン - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【 1 5 2 0】

【化 4 1 6】



20

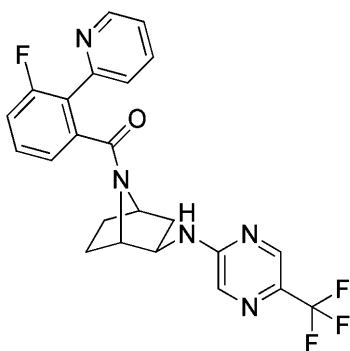
【 1 5 2 1】

実施例 3 2 3 : (3 - フルオロ - 2 - (ピリジン - 2 - イル) フェニル) ((2 S) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

30

【 1 5 2 2】

【化 4 1 7】



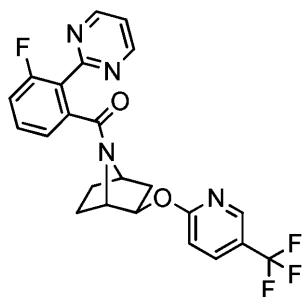
40

【 1 5 2 3】

実施例 3 2 4 : (3 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【 1 5 2 4】

【化 4 1 8】



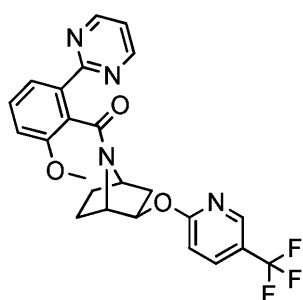
【 1 5 2 5】

10

実施例 3 2 5 : (2 - メトキシ - 6 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【 1 5 2 6】

【化 4 1 9】



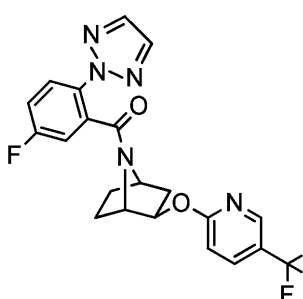
20

【 1 5 2 7】

実施例 3 2 6 : (5 - フルオロ - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【 1 5 2 8】

【化 4 2 0】



30

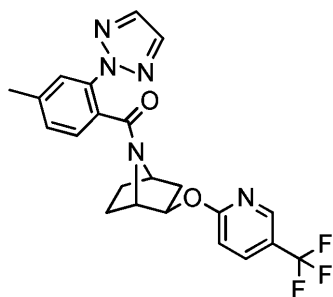
【 1 5 2 9】

実施例 3 2 7 : (4 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

40

【 1 5 3 0】

【化 4 2 1】



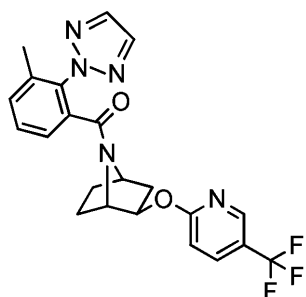
【 1 5 3 1】

10

実施例 3 2 8 : (3 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【 1 5 3 2】

【化 4 2 2】



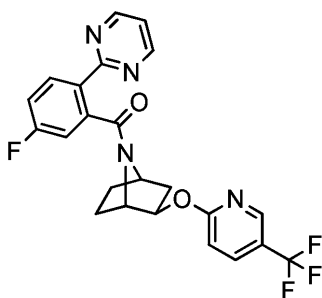
20

【 1 5 3 3】

実施例 3 2 9 : (5 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【 1 5 3 4】

【化 4 2 3】



30

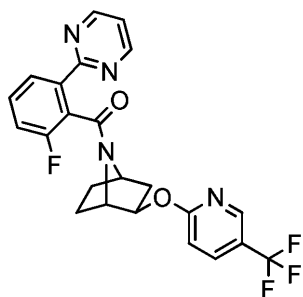
【 1 5 3 5】

実施例 3 3 0 : (2 - フルオロ - 6 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

40

【 1 5 3 6】

【化 4 2 4】



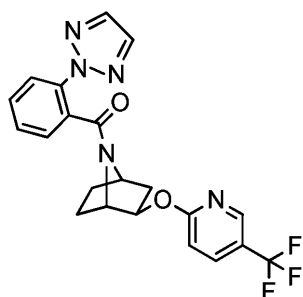
【 1 5 3 7】

10

実施例 3 3 1 : (2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【 1 5 3 8】

【化 4 2 5】



20

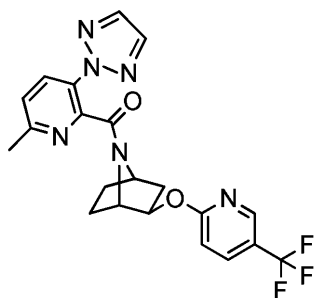
【 1 5 3 9】

実施例 3 3 2 : (6 - メチル - 3 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【 1 5 4 0】

【化 4 2 6】

30



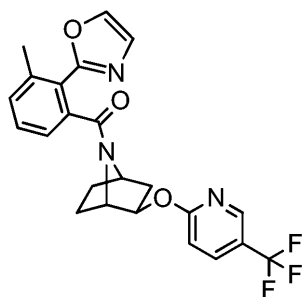
【 1 5 4 1】

実施例 3 3 3 : (3 - メチル - 2 - (オキサゾール - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

40

【 1 5 4 2】

【化 4 2 7】



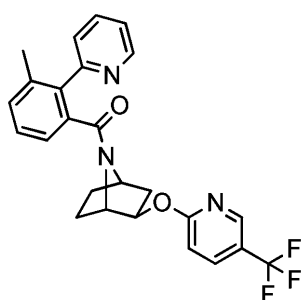
【 1 5 4 3】

10

実施例 3 3 4 : (3 - メチル - 2 - (ピリジン - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【 1 5 4 4】

【化 4 2 8】



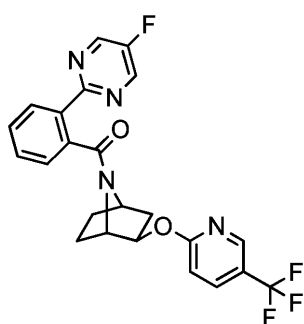
20

【 1 5 4 5】

実施例 3 3 5 : (2 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【 1 5 4 6】

【化 4 2 9】



30

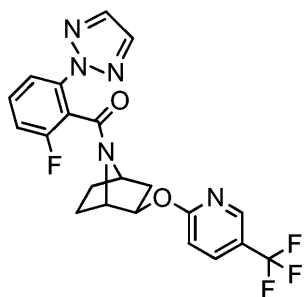
【 1 5 4 7】

実施例 3 3 6 : (2 - フルオロ - 6 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

40

【 1 5 4 8】

【化 4 3 0】



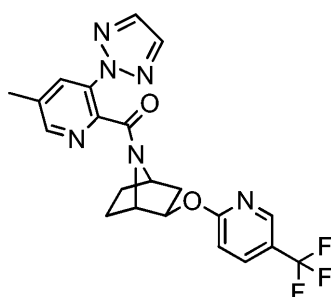
【 1 5 4 9 】

10

実施例 3 3 7 : (5 - メチル - 3 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【 1 5 5 0 】

【化 4 3 1】



20

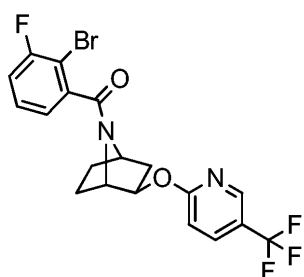
【 1 5 5 1 】

実施例 3 3 8 : (2 - ブロモ - 3 - フルオロフェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【 1 5 5 2 】

【化 4 3 2】

30



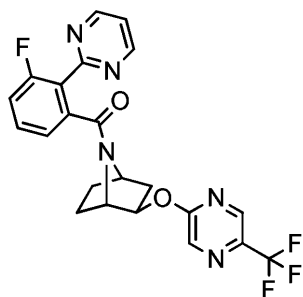
【 1 5 5 3 】

実施例 3 3 9 : (3 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

40

【 1 5 5 4 】

【化 4 3 3】



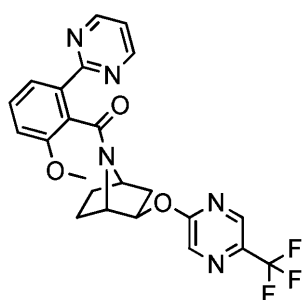
【 1 5 5 5 】

10

実施例 3 4 0 : (2 - メトキシ - 6 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【 1 5 5 6 】

【化 4 3 4】



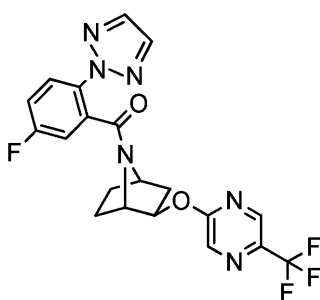
20

【 1 5 5 7 】

実施例 3 4 1 : (5 - フルオロ - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【 1 5 5 8 】

【化 4 3 5】



30

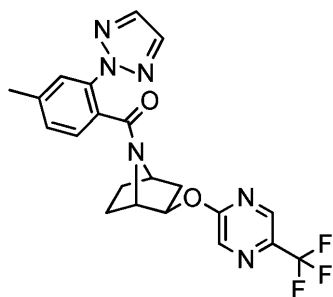
【 1 5 5 9 】

実施例 3 4 2 : (4 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

40

【 1 5 6 0 】

【化 4 3 6】



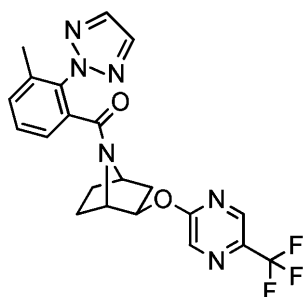
【 1 5 6 1】

10

実施例 3 4 3 : (3 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【 1 5 6 2】

【化 4 3 7】



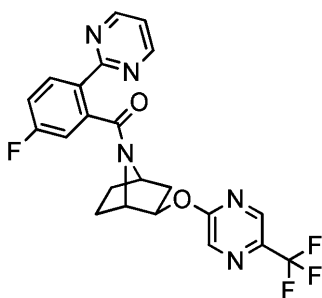
20

【 1 5 6 3】

実施例 3 4 4 : (5 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【 1 5 6 4】

【化 4 3 8】



30

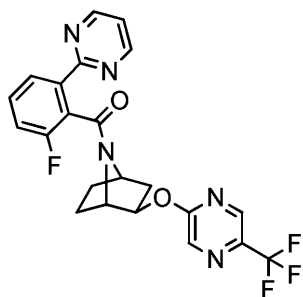
【 1 5 6 5】

実施例 3 4 5 : (2 - フルオロ - 6 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

40

【 1 5 6 6】

【化 4 3 9】



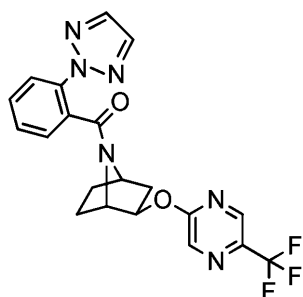
【 1 5 6 7】

10

実施例 3 4 6 : (2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【 1 5 6 8】

【化 4 4 0】



20

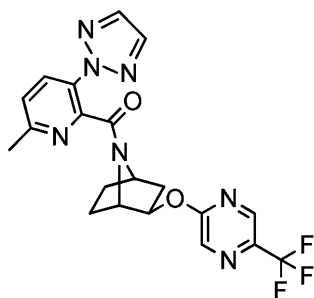
【 1 5 6 9】

実施例 3 4 7 : (6 - メチル - 3 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピラジン - 2 - イル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【 1 5 7 0】

【化 4 4 1】

30



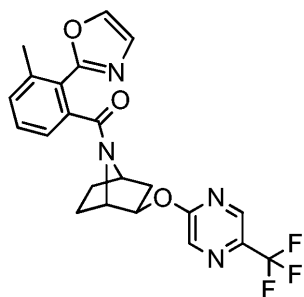
【 1 5 7 1】

実施例 3 4 8 : (3 - メチル - 2 - (オキサゾール - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

40

【 1 5 7 2】

【化 4 4 2】



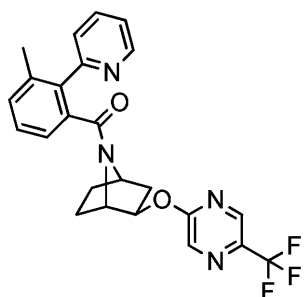
【 1 5 7 3】

10

実施例 3 4 9 : (3 - メチル - 2 - (ピリジン - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【 1 5 7 4】

【化 4 4 3】



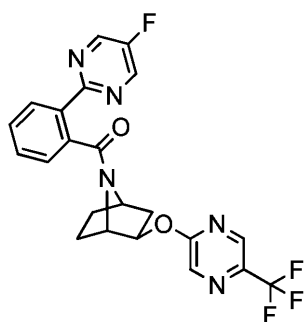
20

【 1 5 7 5】

実施例 3 5 0 : (2 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【 1 5 7 6】

【化 4 4 4】



30

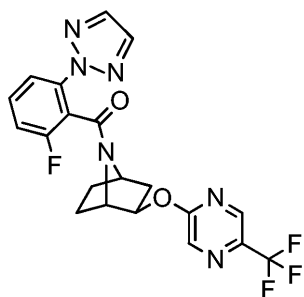
【 1 5 7 7】

実施例 3 5 1 : (2 - フルオロ - 6 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

40

【 1 5 7 8】

【化 4 4 5】



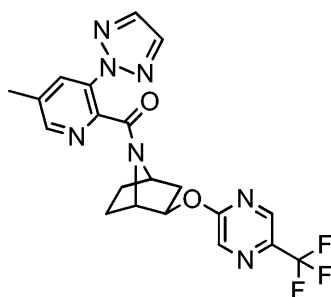
【 1 5 7 9】

10

実施例 3 5 2 : (5 - メチル - 3 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【 1 5 8 0】

【化 4 4 6】



20

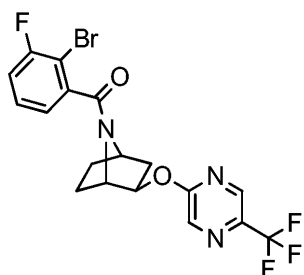
【 1 5 8 1】

実施例 3 5 3 : (2 - ブロモ - 3 - フルオロフェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【 1 5 8 2】

【化 4 4 7】

30



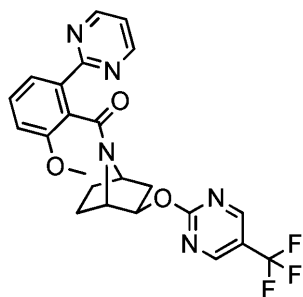
【 1 5 8 3】

実施例 3 5 4 : (2 - メトキシ - 6 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

40

【 1 5 8 4】

【化 4 4 8】



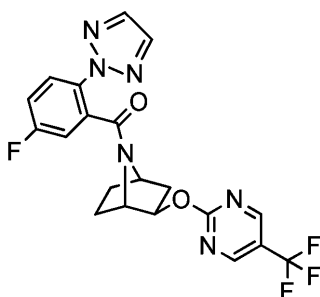
【 1 5 8 5】

10

実施例 3 5 5 : (5 - フルオロ - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【 1 5 8 6】

【化 4 4 9】



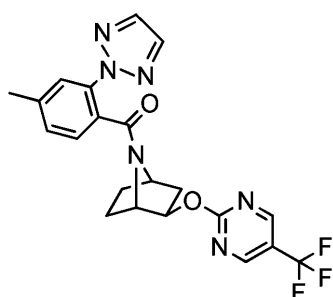
20

【 1 5 8 7】

実施例 3 5 6 : (4 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【 1 5 8 8】

【化 4 5 0】



30

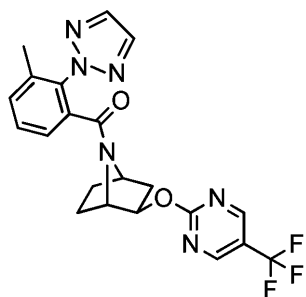
【 1 5 8 9】

実施例 3 5 7 : (3 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

40

【 1 5 9 0】

【化 4 5 1】



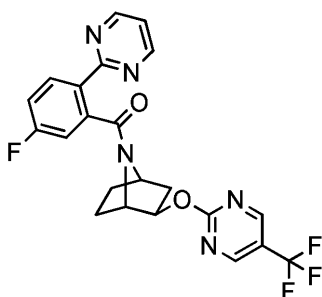
【 1 5 9 1】

10

実施例 3 5 8 : (5 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【 1 5 9 2】

【化 4 5 2】



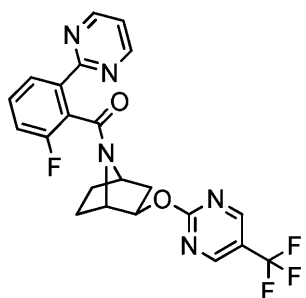
20

【 1 5 9 3】

実施例 3 5 9 : (2 - フルオロ - 6 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【 1 5 9 4】

【化 4 5 3】



30

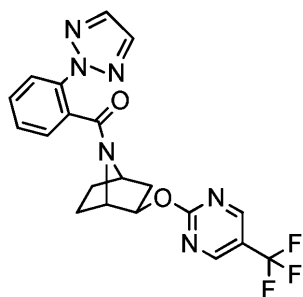
【 1 5 9 5】

実施例 3 6 0 : (2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

40

【 1 5 9 6】

【化 4 5 4】



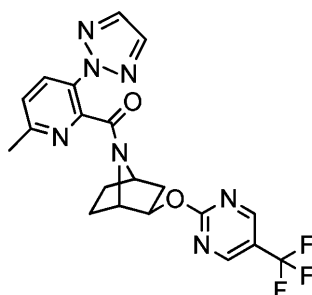
【 1 5 9 7】

10

実施例 3 6 1 : (6 - メチル - 3 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【 1 5 9 8】

【化 4 5 5】



20

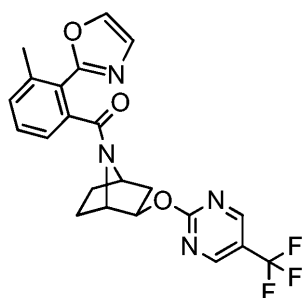
【 1 5 9 9】

実施例 3 6 2 : (3 - メチル - 2 - (オキサゾール - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【 1 6 0 0】

【化 4 5 6】

30



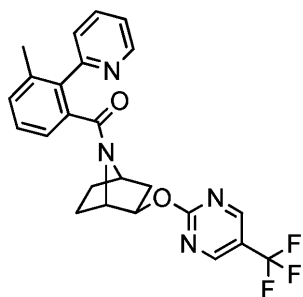
【 1 6 0 1】

実施例 3 6 3 : (3 - メチル - 2 - (ピリジン - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

40

【 1 6 0 2】

【化 4 5 7】



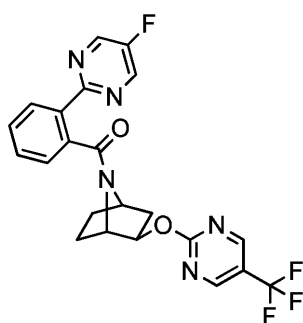
【 1 6 0 3】

10

実施例 3 6 4 : (2 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【 1 6 0 4】

【化 4 5 8】



20

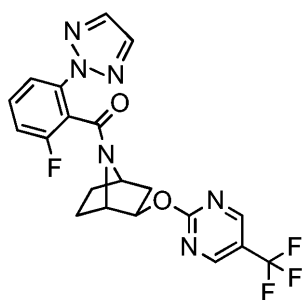
【 1 6 0 5】

実施例 3 6 5 : (2 - フルオロ - 6 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【 1 6 0 6】

【化 4 5 9】

30



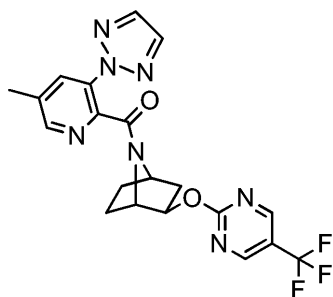
【 1 6 0 7】

実施例 3 6 6 : (5 - メチル - 3 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

40

【 1 6 0 8】

【化 4 6 0】



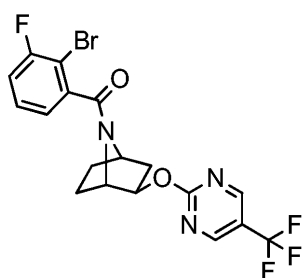
【1 6 0 9】

10

実施例 3 6 7 : (2 - ブロモ - 3 - フルオロフェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル)オキシ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル)メタノン

【1 6 1 0】

【化 4 6 1】



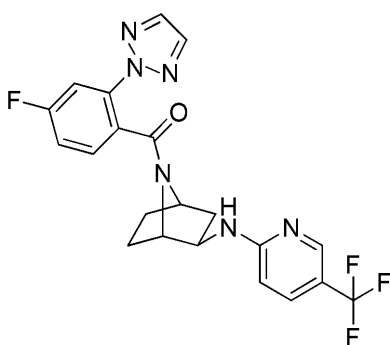
20

【1 6 1 1】

実施例 3 6 8 : (4 - フルオロ - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル)フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【1 6 1 2】

【化 4 6 2】



30

【1 6 1 3】

中間体 A - 2 を中間体 A - 1 2 に置き換え、実施例 2 7 9 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{21}H_{18}F_4N_6O$ 計算値 446.1 ; 実測値 (m/z) 447.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 回転異性体の混合物として存在する化合物 (0.64 : 0.36), メジャーな回転異性体のみ記録) 8.22 (s, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.57 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 6.38 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.83 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 4.24 - 4.16 (m, 1H), 3.93 - 3.88 (m, 1H), 2.22 - 2.10 (m, 1H), 2.09 - 1.86 (m, 2H), 1.68 - 1.61 (m, 2H), 1.57 - 1.50 (m, 1H)。

40

【1 6 1 4】

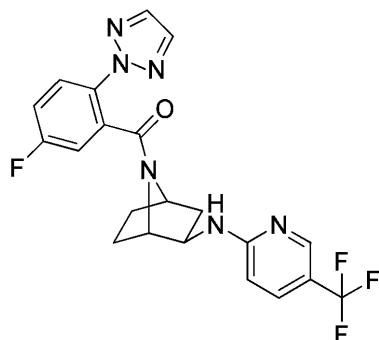
実施例 3 6 9 : (5 - フルオロ - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル)フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

50

フェニル) ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビスクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【1615】

【化463】



10

【1616】

中間体 A - 2 を中間体 A - 10 に置き換え、実施例 279 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{21}H_{18}F_4N_6O$ 計算値 446.1; 実測値 (m/z) 446.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 回転異性体の混合物として存在する化合物)

8.40 - 8.19 (m, 1H), 7.99 - 7.73 (一連の m, 3H), 7.58 - 7.31 (m, 1H), 7.31 - 7.10 (一連の m, 2H), 7.06 (dd, J = 7.9, 2.9 Hz, 1H), 6.16 - 5.67 (一連の m, 1H), 4.90 - 4.68 (一連の m, 1H), 4.38 - 3.84 (一連の m, 1H), 2.20 - 1.40 (一連の m, 6H)。

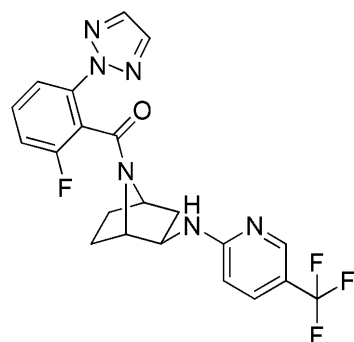
20

【1617】

実施例 370: ((2 - フルオロ - 6 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)フェニル) ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビスクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【1618】

【化464】



30

【1619】

中間体 A - 2 を中間体 A - 11 に置き換え、実施例 279 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{21}H_{18}F_4N_6O$ 計算値 446.1; 実測値 (m/z) 446.9 [M+H]⁺。Agilent 1100 Series で、Inertsil ODS - 3 カラム (3 μm, 50 × 3 mm) を使用し、流速 2.2 mL / 分 (温度 = 50 °C) にて、移動相 0.05 % TFA 中 5 ~ 99 % ACN を 1.6 分用い、次に 99 % ACN により 0.4 分保持し、HPLC 分析を得た。R_t = 2.54 nm にて 1.27 分 (メジャーな回転異性体)。

40

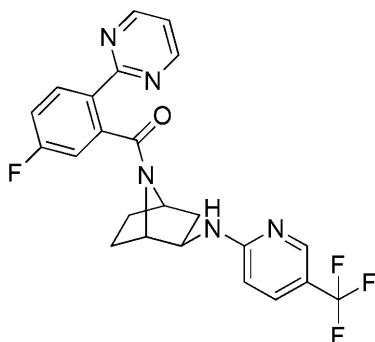
【1620】

実施例 371: ((5 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル)フェニル) ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビスクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【1621】

50

【化 4 6 5】



10

【1 6 2 2】

中間体 A - 2 を中間体 A - 7 に置き換え、実施例 2 7 9 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{23}H_{19}F_4N_5O$ 計算値 457.2 ; 実測値 (m/z) 458.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 回転異性体の混合物として存在する化合物 (0.80 : 0.20), メジャーな回転異性体のみ記録) 8.82 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.6, 5.4$ Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.15 (dd, $J = 8.3, 2.7$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 8.4, 2.7$ Hz, 1H), 6.01 - 5.88 (m, 1H), 4.84 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.07 - 4.01 (m, 1H), 2.20 (dd, $J = 13.0, 8.1$ Hz, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 2H), 1.80 - 1.51 (一連の m, 3H)。

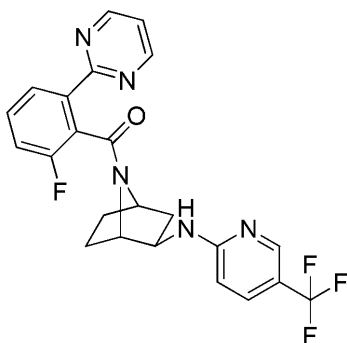
20

【1 6 2 3】

実施例 3 7 2 : (2-フルオロ-6-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

【1 6 2 4】

【化 4 6 6】



30

【1 6 2 5】

中間体 A - 2 を中間体 A - 6 に置き換え、実施例 2 7 9 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{23}H_{19}F_4N_5O$ 計算値 457.2 ; 実測値 (m/z) 458.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 回転異性体の混合物として存在する化合物) 8.85 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.37 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.88 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.49 - 4.36 (m, 1H), 3.93 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.25 (dd, $J = 12.9, 7.9$ Hz, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.81 - 1.67 (m, 2H)。* 1H は溶媒ピークに埋もれてしまった。

40

【1 6 2 6】

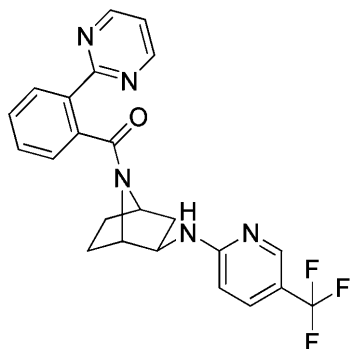
実施例 3 7 3 : (2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-

50

2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ
[2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【 1 6 2 7 】

【 化 4 6 7 】



10

【 1 6 2 8 】

中間体 A - 2 を中間体 A - 5 9 に置き換え、実施例 2 7 9 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{23}H_{20}F_3N_5O$ 計算値 439.2 ; 実測値 (m/z) 440.0 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 回転異性体の混合物として存在する化合物 (0.82 : 0.18), メジャーな回転異性体のみ記録) 8.83 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.23 - 8.20 (m, 1H), 7.97 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.32 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 4.46 - 4.30 (m, 1H), 4.06 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 2.20 (dd, J = 12.9, 8.0 Hz, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 2H), 1.82 - 1.59 (m, 2H), 1.59 - 1.50 (m, 1H)。* 1H は溶媒ピークに埋もれてしまった。

20

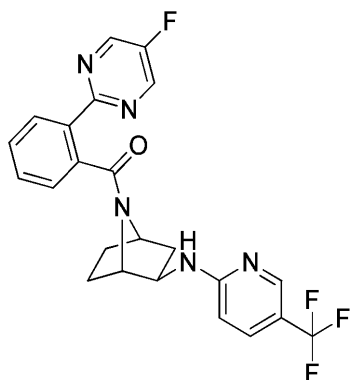
【 1 6 2 9 】

実施例 3 7 4 : (2 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル)フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

30

【 1 6 3 0 】

【 化 4 6 8 】



40

【 1 6 3 1 】

中間体 A - 2 を中間体 A - 5 5 に置き換え、実施例 2 7 9 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{23}H_{19}F_4N_5O$ 計算値 457.2 ; 実測値 (m/z) 457.9 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.68 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 3H), 6.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.83 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.05 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 2.18 (dd, J = 13.0, 8.0 Hz, 1H), 2.05 - 1.92 (m, 2H), 1.82 - 1.59 (m, 2H), 1.59 - 1.50 (m, 1H)。

50

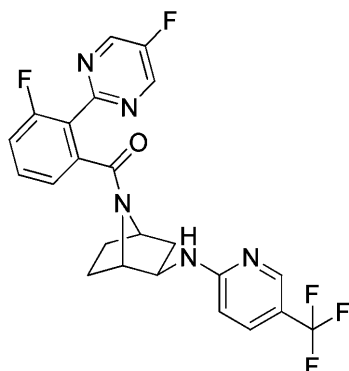
2 H), 1.71 - 1.64 (m, 2 H), 1.59 - 1.54 (m, 1 H)。

【1632】

実施例 375: (3-フルオロ-2-(5-フルオロピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

【1633】

【化469】



10

【1634】

中間体 A - 2 を中間体 A - 57 に置き換え、実施例 279 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{23}H_{18}F_5N_5O$ 計算値 475.1; 実測値 (m/z) 475.9 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.73 (s, 2 H), 8.28 - 8.13 (m, 1 H), 7.38 - 7.31 (m, 2 H), 7.18 - 7.14 (m, 2 H), 6.19 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.72 (t, J = 4.9 Hz, 1 H), 4.38 - 4.26 (m, 1 H), 4.09 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 2.16 (dd, J = 12.9, 8.1 Hz, 1 H), 2.07 - 1.98 (m, 1 H), 1.95 - 1.86 (m, 1 H), 1.75 - 1.66 (m, 1 H), 1.66 - 1.57 (m, 1 H), 1.57 - 1.48 (m, 1 H)。

20

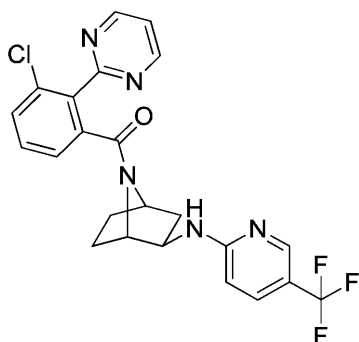
【1635】

実施例 376: (3-クロロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

30

【1636】

【化470】



40

【1637】

中間体 A - 2 を中間体 A - 58 に置き換え、実施例 279 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{23}H_{19}ClF_3N_5O$ 計算値 473.1; 実測値 (m/z) 474.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 回転異性体の混合物として存在する化合物 (0.92 : 0.08), メジャーな回転異性体のみ記録) 8.88 (d, J = 5.0 Hz, 2 H), 8.24 - 8.19 (m, 1 H), 7.67 - 7.60 (m, 1 H), 7.45 (dd, J = 5.9, 3.3 Hz, 1 H), 7.39 (t, J = 5.0 Hz, 1 H), 7.32 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1 H), 7.27 (d, J = 2.6

50

H z , 1 H) , 6 . 2 9 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 4 . 6 6 (t , J = 5 . 1 H z , 1 H) , 4 . 3 2 (t d , J = 8 . 6 , 3 . 7 H z , 1 H) , 4 . 0 6 (d , J = 4 . 9 H z , 1 H) , 2 . 1 1 (d d , J = 1 2 . 9 , 8 . 2 H z , 1 H) , 2 . 0 5 - 1 . 9 7 (m , 1 H) , 1 . 9 2 - 1 . 8 4 (m , 1 H) , 1 . 7 4 - 1 . 6 7 (m , 1 H) , 1 . 5 9 - 1 . 5 3 (m , 1 H) , 1 . 5 3 - 1 . 4 6 (m , 1 H) 。

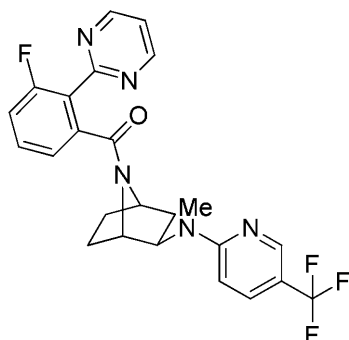
【 1 6 3 8 】

実施例 3 7 7 : (3 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - (メチル (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【 1 6 3 9 】

10

【 化 4 7 1 】



20

【 1 6 4 0 】

D M F (0 . 4 2 m L) 中、実施例 2 7 9 の化合物 (1 9 m g , 0 . 0 4 2 m m o l) の溶液に、ナトリウム t e r t - ブトキシド (5 m g , 0 . 0 5 m m o l) を加え、続いてヨードメタン (2 . 7 μ L , 0 . 0 4 4 m m o l) を加えた。この反応混合物を室温で 1 2 時間攪拌した。溶媒を留去し、分取 H P L C により精製して標題化合物を得た (1 6 m g , 8 2 %) 。 M S (E S I) : C₂₄H₂₁F₄N₅O 計算値 4 7 1 . 2 ; 実測値 (m / z) 4 7 2 . 2 [M + H]⁺。 ¹H N M R (5 0 0 M H z , C D C l₃ , 回転異性体の混合物として存在する化合物 (0 . 8 2 : 0 . 1 8) , メジャーな回転異性体のみ記録) 8 . 8 0 (d , J = 4 . 9 H z , 2 H) , 8 . 3 7 (s , 1 H) , 7 . 6 2 (d d , J = 9 . 1 , 2 . 6 H z , 1 H) , 7 . 5 1 - 7 . 4 4 (m , 1 H) , 7 . 3 2 - 7 . 2 2 (一連の m , 3 H) , 6 . 5 0 (d , J = 9 . 1 H z , 1 H) , 4 . 9 3 (d d , J = 8 . 3 , 5 . 0 H z , 1 H) , 4 . 6 3 (d , J = 4 . 1 H z , 1 H) , 4 . 0 8 (t , J = 4 . 4 H z , 1 H) , 2 . 9 3 (s , 3 H) , 2 . 0 9 (d d , J = 1 2 . 7 , 8 . 3 H z , 1 H) , 1 . 9 2 - 1 . 8 1 (m , 2 H) , 1 . 7 0 - 1 . 6 0 (m , 2 H) , 1 . 5 4 - 1 . 4 5 (m , 1 H) 。

30

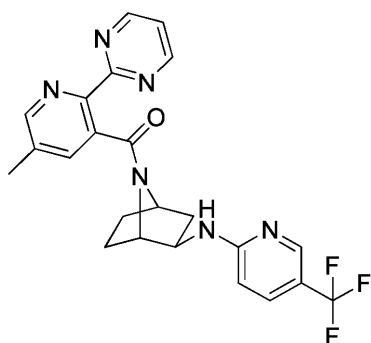
【 1 6 4 1 】

実施例 3 7 8 : (5 - メチル - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【 1 6 4 2 】

40

【 化 4 7 2 】



50

【 1 6 4 3 】

中間体 A - 2 を中間体 A - 6 6 に置き換え、実施例 2 7 9 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{23}H_{21}F_3N_6O$ 計算値 454.2 ; 実測値 (m/z) 455.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 回転異性体の混合物として存在する化合物 (0.81 : 0.19), メジャーな回転異性体のみ記録) 8.89 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.56 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.26 - 8.20 (m, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.39 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 6.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.98 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.20 (dd, J = 13.0, 8.1 Hz, 1H), 2.00 - 1.88 (一連の m, 2H), 1.79 - 1.50 (一連の m, 3H)。

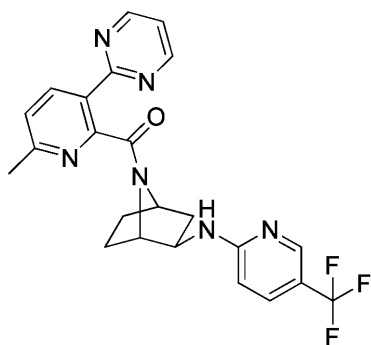
10

【 1 6 4 4 】

実施例 3 7 9 : (6 - メチル - 3 - (ピリミジン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル) ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【 1 6 4 5 】

【 化 4 7 3 】



20

【 1 6 4 6 】

中間体 A - 2 を中間体 A - 6 3 に置き換え、実施例 2 7 9 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{23}H_{21}F_3N_6O$ 計算値 454.2 ; 実測値 (m/z) [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 回転異性体の混合物として存在する化合物 (0.89 : 0.11), メジャーな回転異性体のみ記録) 8.79 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.28 - 8.24 (m, 1H), 7.40 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.31 - 7.26 (一連の m, 3H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 4.39 - 4.24 (m, 1H), 4.08 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.19 (dd, J = 13.0, 7.5 Hz, 1H), 2.11 - 1.93 (一連の m, 2H), 1.87 - 1.55 (一連の m, 3H)。

30

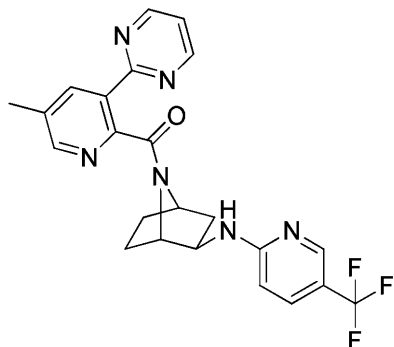
【 1 6 4 7 】

実施例 3 8 0 : (5 - メチル - 3 - (ピリミジン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル) ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

40

【 1 6 4 8 】

【化 4 7 4】



10

【 1 6 4 9】

中間体 A - 2 を中間体 A - 6 7 に置き換え、実施例 2 7 9 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{23}H_{21}F_3N_6O$ 計算値 454.2; 実測値 (m/z) 455.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 回転異性体の混合物として存在する化合物 (0.88:0.12), メジャーな回転異性体のみ記録) 8.83 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.40 (dd, $J = 2.1, 0.9$ Hz, 1H), 8.26 - 8.22 (m, 1H), 8.16 (dd, $J = 2.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.86 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.34 - 4.25 (m, 1H), 4.13 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.19 (dd, $J = 12.9, 7.7$ Hz, 1H), 2.12 - 2.05 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.81 - 1.73 (m, 1H), 1.65 - 1.52 (m, 2H)。

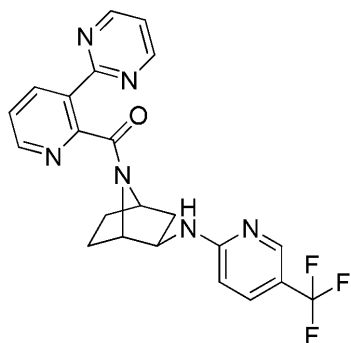
20

【 1 6 5 0】

実施例 3 8 1: (3 - (ピリミジン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)((1S, 2R, 4R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【 1 6 5 1】

【化 4 7 5】



30

【 1 6 5 2】

中間体 A - 2 を中間体 A - 6 4 に置き換え、実施例 2 7 9 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{22}H_{19}F_3N_6O$ 計算値 440.2; 実測値 (m/z) 441.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 回転異性体の混合物として存在する化合物 (0.87:0.13), メジャーな回転異性体のみ記録) 8.83 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.59 (dd, $J = 4.8, 1.7$ Hz, 1H), 8.39 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 8.26 - 8.22 (m, 1H), 7.43 (dd, $J = 7.9, 4.8$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.88 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.35 - 4.26 (m, 1H), 4.11 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.20 (dd, $J =$

40

50

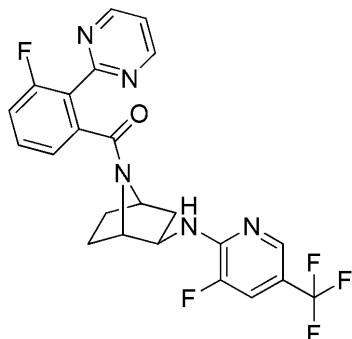
13.0, 7.7 Hz, 1H), 2.14 - 2.07 (m, 1H), 2.04 - 1.91 (m, 1H), 1.84 - 1.74 (m, 1H), 1.66 - 1.53 (m, 2H)。

【1653】

実施例382: (3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

【1654】

【化476】



10

【1655】

工程A: (1S, 2R, 4R)-tert-butyl 2-((3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシレート。マイクロ波用バイアル瓶中で、ACN (11 mL) に中間体 B-5 (1.6 g, 7.3 mmol) を溶解させた。2, 3-ジフルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (0.74 mL, 5.82 mmol) を加え、続いて Et₃N (1 mL, 7.28 mmol) を加えた。マイクロ波用バイアル瓶に蓋をし、反応混合物を加熱して 16 時間還流した。溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー (0~20% EtOAc-ヘキサン) により精製し、標題化合物を得た (1.7 g, 94%)。MS (ESI): C₁₇H₂₁F₄N₃O₂ 計算値 375.2; 実測値 (m/z) 376.2 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.15 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 10.8, 2.0 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 4.27 - 4.21 (m, 1H), 4.21 - 4.15 (m, 1H), 2.08 (dd, J = 13.1, 7.7 Hz, 1H), 1.91 - 1.80 (m, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 1.63 - 1.48 (m, 2H), 1.43 (s, 10H)。

20

30

【1656】

工程B: (1S, 2R, 4R)-N-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-アミン。DCM (3.6 mL) 中、工程Aの標題化合物 (135 mg, 0.36 mmol) に 4M HCl-ジオキサン (0.9 mL) を加えた。16 時間後、この反応物を濃縮し、5%の Na₂CO₃ 水溶液で中和し、DCM で抽出した (2 回)。合わせた有機物を乾燥させて (Na₂SO₄)、工程Bの標題化合物を得た。更なる精製は行わずにこれを使用した。MS (ESI): C₁₂H₁₃F₄N₃ 計算値 275.1; 実測値 (m/z) 276.0 [M+H]⁺。

40

【1657】

工程C: (3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

【1658】

DCM (3.6 mL) 中、工程Bの標題化合物 (98 mg, 0.36 mmol) に DIPEA (0.08 mL, 0.46 mmol) 及び中間体 A-2 (93 mg, 0.43 mmol) を加えた。次に T3P (DMF 中 50% 溶液, 0.64 mL, 1.07 mmol) を滴下し、反応物を 45 ° で 16 時間加熱した。溶媒を留去し、分取 HPLC により精製

50

して標題化合物を得た (133 mg, 79%)。MS (ESI): $C_{23}H_{18}F_5N_5O$ 計算値 475.1; 実測値 (m/z) 476.1 [$M+H$]⁺。¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 回転異性体の混合物として存在する化合物 (0.83:0.17), メジャーな回転異性体を記録) 8.84 (d, $J=5.0$ Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.23-7.10 (m, 3H), 4.84-4.71 (m, 1H), 4.56-4.49 (m, 1H), 4.02 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 2.20 (dd, $J=12.8, 8.3$ Hz, 1H), 2.01-1.84 (m, 2H), 1.83-1.68 (m, 2H), 1.57-1.49 (m, 1H)。

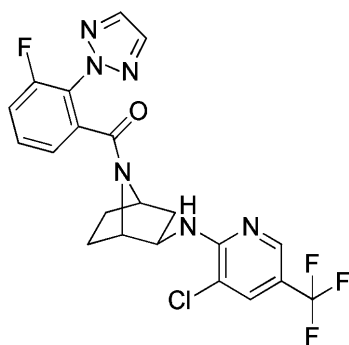
【1659】

10

実施例 383: ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) (3 - フルオロ - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)フェニル)メタノン。

【1660】

【化 477】



20

【1661】

工程 A: (1S, 2R, 4R) - tert - ブチル 2 - ((3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - カルボキシレート。2, 3 - ジフルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジンを 3 - クロロ - 2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル(ピリジン))に置き換え、実施例 382、工程 A と同様に調製した。MS (ESI): $C_{17}H_{21}ClF_3N_3O_2$ 計算値 391.1; 実測値 (m/z) 392.2 [$M+H$]⁺。¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8.26 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.39-4.22 (m, 2H), 4.22-4.13 (m, 1H), 2.09 (dd, $J=13.1, 7.7$ Hz, 1H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.81-1.71 (m, 1H), 1.62-1.49 (m, 2H), 1.44 (s, 10H)。

30

【1662】

工程 B: (1S, 2R, 4R) - N - (3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - アミン。実施例 382、工程 B と同様に調製した。MS (ESI): $C_{12}H_{13}ClF_3N_3$ 計算値 291.1; 実測値 (m/z) 292.1 [$M+H$]⁺。

40

【1663】

工程 C: ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) (3 - フルオロ - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)フェニル)メタノン。中間体 A - 2 を中間体 A - 16 に置き換え、実施例 382、工程 C と同様に調製した。MS (ESI): $C_{21}H_{17}ClF_4N_6O$ 計算値 480.1; 実測値 (m/z) 481.1 [$M+H$]⁺。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 回転異性体の混合物として存在する化合物 (0.64:0.36), メジャーな回転異性体のみ記録) 8.16 (s, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.60 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.43

50

- 7.30 (m, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 4.77 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 4.29 - 4.19 (m, 1H), 3.92 - 3.89 (m, 1H), 2.13 (dd, J = 13.1, 8.1 Hz, 1H), 1.80 - 1.36 一連の m, 5H)。

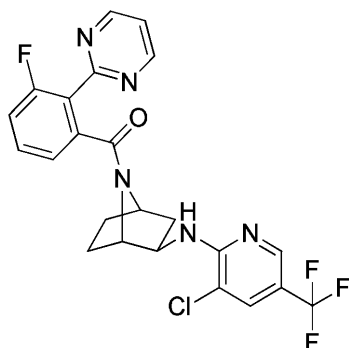
【1664】

実施例 384: ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)(3 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル)フェニル)メタノン。

【1665】

【化478】

10



20

【1666】

中間体 A - 16 を A - 2 に置き換え、実施例 383 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{23}H_{18}ClF_4N_5O$ 計算値 491.1; 実測値 (m/z) 492.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 回転異性体の混合物として存在する化合物 (0.74:0.26), メジャーな回転異性体のみ記録) 8.84 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.55 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.26 (一連の m, 2H), 7.19 - 7.12 (一連の m, 2H), 4.77 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 4.46 - 4.31 (m, 1H), 3.98 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 2.25 - 2.13 (m, 1H), 1.93 - 1.63 (一連の m, 4H), 1.59 - 1.35 (m, 1H)。

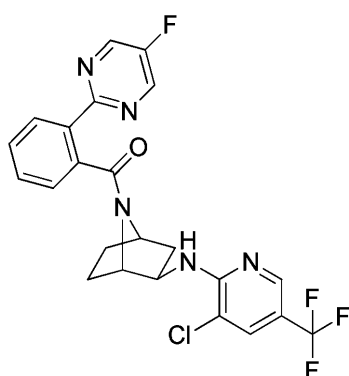
30

【1667】

実施例 385: ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)(2 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル)フェニル)メタノン。

【1668】

【化479】



40

【1669】

中間体 A - 16 を A - 55 に置き換え、実施例 383 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{23}H_{18}ClF_4N_5O$ 計算値 491.1; 実測値 (m/z) 492.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 回転異性体の混合物として存在する化合物 (

50

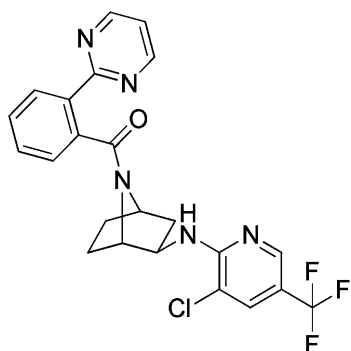
0.72 : 0.28), メジャーな回転異性体のみ記録) 8.63 (s, 2H), 8.17 - 8.12 (m, 1H), 8.08 - 8.02 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.57 - 7.37 (一連のm, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 4.93 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 4.36 - 4.24 (m, 1H), 3.90 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.21 (dd, J = 13.0, 8.1 Hz, 1H), 2.00 - 1.51 (一連のm, 5H)。

【1670】

実施例386: ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) (2 - (ピリミジン - 2 - イル)フェニル)メタノン。

【1671】

【化480】



【1672】

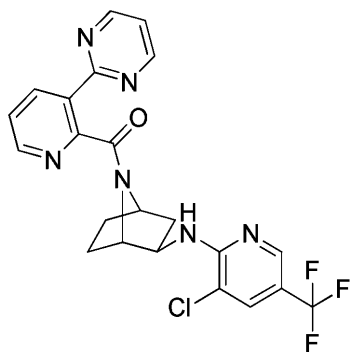
中間体A - 16をA - 59に置き換え、実施例383と同様に調製した。MS (ESI): C₂₃H₁₉ClF₃N₅O計算値473.1; 実測値(m/z) 474.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 回転異性体の混合物として存在する化合物) 0.74 : 0.26), メジャーな回転異性体のみ記録) 8.79 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.15 - 8.10 (m, 2H), 7.54 - 7.52 (m, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.22 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.93 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.42 - 4.24 (m, 1H), 3.89 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.20 (dd, J = 12.9, 8.1 Hz, 1H), 1.99 - 1.47 (一連のm, 5H)。

【1673】

実施例387: ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) (3 - (ピリミジン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)メタノン。

【1674】

【化481】



【1675】

中間体A - 16をA - 64に置き換え、実施例383と同様に調製した。MS (ESI

10

20

30

40

50

) : $C_{22}H_{18}ClF_3N_6O$ 計算値 474.1 ; 実測値 (m/z) 475.1 [$M+H$]⁺。
 1H NMR (400 MHz , $CDCl_3$, 回転異性体の混合物として存在する化合物 (0.89 : 0.11) , メジャーな回転異性体のみ記録) 8.79 (d , $J = 4.9$ Hz , 2 H) , 8.64 (dd , $J = 4.8$, 1.7 Hz , 1 H) , 8.50 (dd , $J = 7.9$, 1.7 Hz , 1 H) , 8.23 - 8.19 (m , 1 H) , 7.60 (d , $J = 2.1$ Hz , 1 H) , 7.47 (dd , $J = 7.9$, 4.8 Hz , 1 H) , 7.38 (d , $J = 7.8$ Hz , 1 H) , 7.25 (t , $J = 4.9$ Hz , 1 H) , 4.94 (t , $J = 4.7$ Hz , 1 H) , 4.38 (td , $J = 7.6$, 2.9 Hz , 1 H) , 4.12 (d , $J = 4.8$ Hz , 1 H) , 2.25 (dd , $J = 12.9$, 7.4 Hz , 1 H) , 2.16 - 1.98 (一連の m , 2 H) , 1.89 - 1.79 (m , 1 H) , 1.66 - 1.56 (一連の m , 2 H) 。

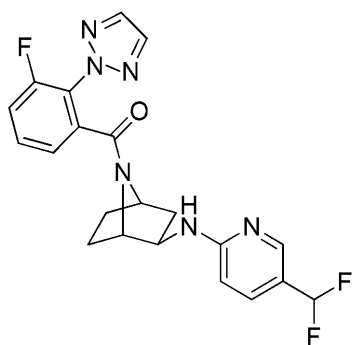
10

【 1676 】

実施例 388 : ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (ジフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - イル) (3 - フルオロ - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) メタノン。

【 1677 】

【 化 482 】



20

【 1678 】

工程 A : (1 S , 2 R , 4 R) - tert - ブチル 2 - ((5 - (ジフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - カルボキシレート。2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン を 2 - クロロ - 5 - (ジフルオロメチル) ピリジン に置き換え、実施例 279、工程 A と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{17}H_{23}F_2N_3O_2$ 計算値 339.2 ; 実測値 (m/z) 340.0 [$M+H$]⁺。Agilent 1100 Series で、Inertsil ODS - 3 カラム (3 μ m , 50 \times 3 mm) を使用し、流速 2.2 mL / 分 (温度 = 50) にて、移動相 0.05 % TFA 中 5 ~ 99 % ACN を 1.6 分用い、次に 99 % ACN により 0.4 分保持し、HPLC 分析を得た。 $R_t = 2.54$ nm にて 0.601 分。

30

【 1679 】

工程 B : (1 S , 2 R , 4 R) - N - (5 - (ジフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - アミン。実施例 279、工程 B と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{12}H_{15}F_2N_3$ 計算値 239.1 ; 実測値 (m/z) 240.0 [$M+H$]⁺。

40

【 1680 】

工程 C : ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (ジフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - イル) (3 - フルオロ - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) メタノン。中間体 A - 1 を中間体 A - 16 に置き換え、実施例 181、工程 C と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{21}H_{19}F_3N_6O$ 計算値 428.2 ; 実測値 (m/z) 429.0 [$M+H$]⁺。 1H NMR (500 MHz , $CDCl_3$, 回転異性体の混合物として存在する化合物) 8.09 - 8.02 (m , 1 H) , 7.95 (s , 2 H) , 7.39 - 7.33 (m , 2 H) , 7.29 - 7.21 (m , 1 H) , 7.16 (dt , $J = 7.6$, 1.2 Hz , 1

50

H), 6.48 (t, J = 56.3 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.77 - 4.69 (m, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 1H), 3.99 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 2.12 (dd, J = 13.0, 8.1 Hz, 1H), 1.98 - 1.81 (m, 2H), 1.72 - 1.58 (m, 2H), 1.54 - 1.47 (m, 1H)。

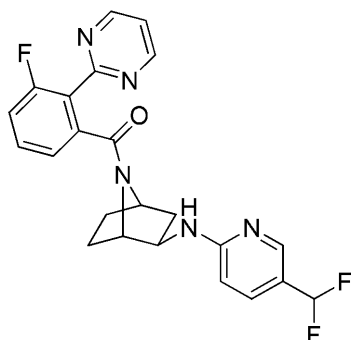
【1681】

実施例389: ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((5 - (ジフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)(3 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル)フェニル)メタノン。

【1682】

10

【化483】



20

【1683】

中間体A - 16を中間体A - 2に置き換え、実施例388と同様に調製した。MS (ESI): C₂₃H₂₀F₃N₅O計算値439.2;実測値(m/z)439.9 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 回転異性体の混合物として存在する化合物(0.89:0.11), メジャーな回転異性体のみ記録) 8.87 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 8.09 - 8.02 (m, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.37 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 6.47 (t, J = 56.3 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.78 - 4.65 (m, 1H), 4.35 (td, J = 8.7, 3.7 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 2.15 (dd, J = 12.9, 8.1 Hz, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.76 - 1.67 (m, 1H), 1.63 - 1.61 (m, 1H), 1.55 - 1.46 (m, 1H)。

30

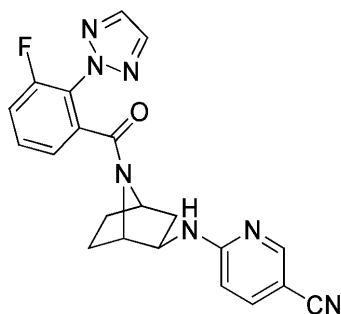
【1684】

実施例390: 6 - (((1S, 2R, 4R) - 7 - (3 - フルオロ - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ベンゾイル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - イル)アミノ)ニコチノニトリル。

【1685】

【化484】

40



【1686】

工程A: (1S, 2R, 4R) - tert - ブチル 2 - ((5 - シアノピリジン - 2 -

50

イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシレート。中間体B-5(442mg, 2.08mmol)のDMA(7mL)溶液にDIPEA(0.72mL, 4.16mmol)を加え、次に2-クロロ-5-シアノピリジン(324mg, 2.29mmol)を加えた。マイクロ波を使用し、反応混合物を120℃で90分間加熱した後、水及びEtOAcで希釈した。水相をEtOAcで2回抽出し、合わせた有機層を飽和NaCl溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、ろ過し、留去した。シリカゲルクロマトグラフィー(0~40% EtOAc-ヘキサン)により精製し、標題化合物を得た(416mg, 64%)。MS(ESI): C₁₇H₂₂N₄O₂計算値314.2; 実測値(m/z)315.1 [M+H]⁺。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) 8.36(d, J=2.2Hz, 1H), 7.58-7.49(m, 1H), 6.35(d, J=8.7Hz, 1H), 5.42(s, 1H), 4.29(s, 1H), 4.24-4.15(m, 1H), 3.99(s, 1H), 2.09-1.98(m, 1H), 1.90-1.68(m, 2H), 1.62-1.34(m, 12H)。

【1687】

工程B: 6-((1S, 2R, 4R)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルアミノ)ニコチノニトリル。DCM(6.5mL)中、工程Aの標題化合物(416mg, 1.32mmol)に4M HCl-ジオキサン(1.7mL)を加えた。16時間後、この反応物を濃縮し、5%のNa₂CO₃水溶液で中和し、DCMで抽出した(2回)。合わせた有機物を乾燥させて(Na₂SO₄)、工程Bの標題化合物を得た。更なる精製は行わずにこれを使用した。MS(ESI): C₁₂H₁₄N₄計算値214.1; 実測値(m/z)215.0 [M+H]⁺。

【1688】

工程C: 6-(((1S, 2R, 4R)-7-(3-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンゾイル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)アミノ)ニコチノニトリル。工程Bの標題化合物(30mg, 0.14mmol)及び中間体A-16(32mg, 0.15mmol)のDCM(1.4mL)溶液に、DIPEA(0.15mL, 0.84mmol)を加え、次にHATU(64mg, 0.17mmol)を加えた。反応混合物を室温にて16時間にわたって撹拌した。溶媒を留去し、分取HPLCにより精製して標題化合物を得た(44mg, 78%)。MS(ESI): C₂₁H₁₈FN₇O計算値403.2; 実測値(m/z)404.0 [M+H]⁺。¹H NMR(500MHz, CDCl₃, 回転異性体の混合物として存在する化合物)

8.25(d, J=2.1Hz, 1H), 7.96(s, 2H), 7.40-7.27(一連のm, 3H), 7.18(dt, J=7.7, 1.1Hz, 1H), 6.27(d, J=8.9Hz, 1H), 4.79-4.68(m, 1H), 4.39-4.24(m, 1H), 3.97(d, J=5.0Hz, 1H), 2.12(dd, J=13.1, 8.2Hz, 1H), 2.00-1.83(m, 2H), 1.73-1.64(m, 2H), 1.55-1.48(m, 1H)。

【1689】

実施例391: 6-(((1S, 2R, 4R)-7-(3-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンゾイル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)アミノ)ニコチノニトリル。

【1690】

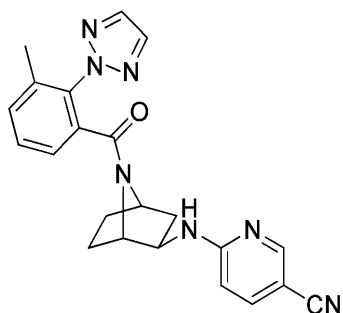
10

20

30

40

【化 4 8 5】



10

【1 6 9 1】

中間体 A - 16 を A - 24 に置き換え、実施例 390 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{22}H_{21}N_7O$ 計算値 399.2 ; 実測値 (m/z) 400.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 回転異性体の混合物として存在する化合物 (0.81 : 0.19), メジャーな回転異性体のみ記録) 8.25 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.39 - 7.27 (一連の m, 3H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 6.31 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.68 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.37 - 4.20 (m, 1H), 3.95 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 1.99 - 1.94 (m, 1H), 1.89 - 1.77 (m, 1H), 1.66 - 1.61 (m, 1H), 1.61 - 1.52 (m, 1H), 1.52 - 1.39 (m, 1H)。

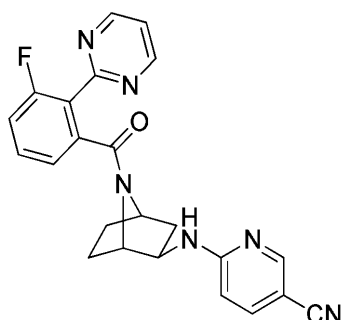
20

【1 6 9 2】

実施例 392 : 6 - ((1S, 2R, 4R) - 7 - (3 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) ベンゾイル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - イル) アミノ) ニコチノニトリル。

【1 6 9 3】

【化 4 8 6】



30

【1 6 9 4】

中間体 A - 16 を A - 2 に置き換え、実施例 390 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{23}H_{19}FN_6O$ 計算値 414.2 ; 実測値 (m/z) 415.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 回転異性体の混合物として存在する化合物) 8.87 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 8.25 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.10 - 7.99 (m, 1H), 7.40 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.38 - 7.34 (m, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 7.22 - 7.20 (m, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 6.16 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.79 - 4.67 (m, 1H), 4.48 - 4.30 (m, 1H), 4.07 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.15 (dd, $J = 13.0, 8.2$ Hz, 1H), 2.07 - 2.00 (m, 1H), 1.96 - 1.88 (m, 1H), 1.76 - 1.68 (m, 1H), 1.68 - 1.63 (m, 1H), 1.56 - 1.48 (m, 1H)。

40

【1 6 9 5】

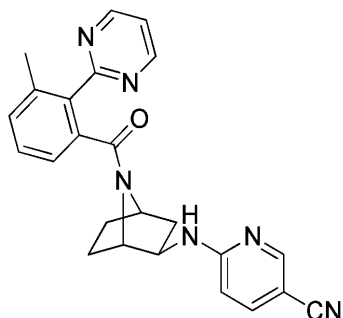
実施例 393 : 6 - ((1S, 2R, 4R) - 7 - (3 - メチル - 2 - (ピリミジン

50

- 2 - イル) ベンゾイル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - イル) アミノ) ニコチノニトリル。

【1696】

【化487】



10

【1697】

中間体 A - 16 を A - 26 に置き換え、実施例 390 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{24}H_{22}N_6O$ 計算値 410.2 ; 実測値 (m/z) 411.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 回転異性体の混合物として存在する化合物) 8.83 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 8.25 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 3H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 6.17 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.72 - 4.62 (m, 1H), 4.42 - 4.31 (m, 1H), 4.07 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.11 (dd, $J = 12.9, 8.1$ Hz, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 1H), 1.72 - 1.65 (m, 1H), 1.61 - 1.54 (m, 1H), 1.52 - 1.45 (m, 1H)。

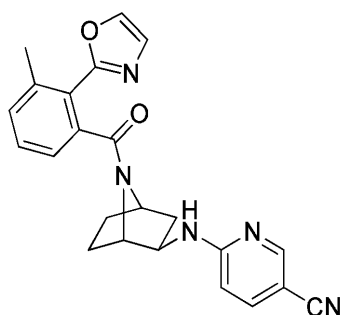
20

【1698】

実施例 394 : 6 - ((1S, 2R, 4R) - 7 - (3 - メチル - 2 - (オキサゾール - 2 - イル) ベンゾイル) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - イル) アミノ) ニコチノニトリル。

【1699】

【化488】



30

【1700】

中間体 A - 16 を A - 31 に置き換え、実施例 390 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{23}H_{21}N_5O_2$ 計算値 399.2 ; 実測値 (m/z) 400.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 回転異性体の混合物として存在する化合物 (0.89 : 0.11), メジャーな回転異性体のみ記録) 8.22 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.32 - 7.22 (一連の m, 4H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 6.29 (dd, $J = 9.0, 0.8$ Hz, 1H), 4.79 - 4.70 (m, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 1H), 3.91 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.09 (dd, $J = 12.9, 8.2$ Hz, 1H), 2.00 - 1.87 (m, 2H), 1.73 - 1.64 (m, 2H), 1.54 - 1.46 (m, 1H)。

40

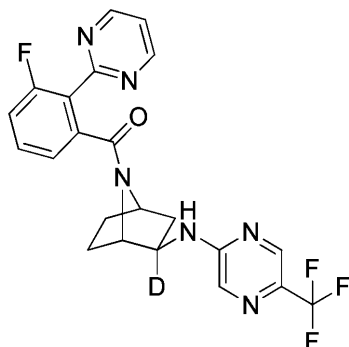
50

【 1 7 0 1 】

実施例 3 9 5 : (3 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - (2 - ²H) - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【 1 7 0 2 】

【 化 4 8 9 】



10

【 1 7 0 3 】

工程 A : (1 S , 4 R) - (2 - ²H) - t e r t - ブチル 2 - (((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボキシラート。中間体 (+) - B - 2 (6 4 0 m g , 1 . 9 m m o l) の C D ₃ O D (5 . 5 m L) 溶液に 0 . 4 5 M N a O C D ₃ - C D ₃ O D (5 . 8 m L , 2 . 9 0 m m o l) を加えた。この反応混合物を加熱して 2 日間還流し、室温まで冷却した。1 N K H S O ₄ を加え、水相を D C M で 3 回抽出した。合わせた有機相を M g S O ₄ で乾燥させ、ろ過し、留去した。この物質を、更に精製することなく次の工程で使用した。残渣の C D ₃ O D (9 . 6 m L) 溶液を 0 に冷却し、2 M N a O H - D ₂ O (3 . 9 m L , 7 . 7 m m o l) を加えた。反応混合物を 2 時間撹拌した後、p H 2 ~ 3 になるまで 1 N K H S O ₄ で酸性化した。水相を D C M で 3 回抽出し、合わせた有機層を M g S O ₄ で乾燥させ、ろ過し、留去した。この物質を、更に精製することなく次の工程で使用した。P h C H ₃ (4 . 8 m L) 中残渣に T E A (0 . 3 m L , 2 . 1 m m o l) を加えた。油浴で 7 0 に加熱した後、P h C H ₃ (1 m L) 中 D P P A (0 . 4 6 m L , 2 . 1 m m o l) を加えた。2 . 5 時間後、B n O H (0 . 1 9 m L , 1 . 8 m m o l) を加え、油浴の温度を 9 0 に上昇させた。更に 1 8 時間後、反応物を室温に冷却し、E t O A c で希釈し、飽和 N a H C O ₃ 水溶液で洗浄した。水層を E t O A c で抽出した (1 回) 。合わせた有機物をブラインで洗浄し乾燥させた (M g S O ₄) 。分取 H P L C により精製し、ジアステレオマー混合物 (8 0 / 2 0) として標題化合物を得た (3 8 0 m g , 5 7 %) 。M S (E S I) : C ₁₉ H ₂₅ D N ₂ O ₄ 計算値 3 4 7 . 2 ; 実測値 (m / z) 3 4 8 . 2 [M + H] ⁺。メジャーなジアステレオ異性体のみ記録する。¹ H N M R (5 0 0 M H z , C D C l ₃) 7 . 4 0 - 7 . 2 8 (m , 5 H) , 5 . 2 2 - 4 . 9 1 (m , 3 H) , 4 . 2 2 (s , 1 H) , 4 . 1 4 - 4 . 0 6 (m , 1 H) , 1 . 9 2 (d , J = 1 3 . 1 H z , 1 H) , 1 . 8 5 - 1 . 5 9 (m , 2 H) , 1 . 4 4 (d , J = 7 . 6 H z , 1 2 H) 。

20

30

40

【 1 7 0 4 】

工程 B : (1 S , 2 R , 4 R) - (2 - ²H) - t e r t - ブチル 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボキシラート。E t O H (6 . 5 m L) 中、工程 A の中間体 (3 8 0 m g , 1 . 1 m m o l) に、1 0 重量 % P d / C 湿潤 (7 9 m g) を加えた。反応物に N ₂、続いて H ₂ を吹き込んだあと、H ₂ (バルーン) 雰囲気下で反応させた。完了後、反応物をろ過し、濃縮して非保護アミンを得た。M S (E S I) : C ₁₁ H ₁₉ D N ₂ O ₂ 計算値 2 1 3 . 2 ; 実測値 (m / z) 2 1 4 . 2 [M + H] ⁺。マイクロ波用バイアル瓶中で、A C N (3 . 7 m L) に残渣を溶解させた。5 - クロロ - 2 - トリフルオロメチルピラジン (0 . 0 8 m L , 0 . 6 6 m m o l) を加えた後、E t ₃ N (0 . 1 1 m L , 0 . 8 2 m m o

50

1)を加えた。マイクロ波用バイアル瓶に蓋をし、反応混合物を加熱して16時間還流した。溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー(0~30% EtOAc-ヘキサン)により精製し、標題化合物を得た(119mg, 60%)。所望のジアステレオ異性体のみが単離された。MS(ESI): $C_{16}H_{20}DF_3N_4O_2$ 計算値359.2; 実測値(m/z)360.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) 8.32(s, 1H), 7.85(s, 1H), 5.38(s, 1H), 4.30(s, 1H), 4.21(s, 1H), 2.06(d, $J=13.0$ Hz, 1H), 1.95-1.68(m, 2H), 1.66-1.35(m, 12H)。

【1705】

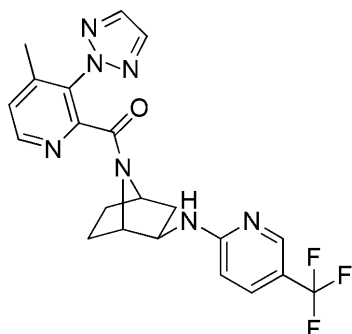
工程C: (3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-(2- 2H)-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。DCM(3.3mL)中、工程Bの標題化合物(119mg, 0.33mmol)に、4M HCl-ジオキサン(0.4mL)を加えた。16時間後、この反応物を濃縮し、5%の Na_2CO_3 水溶液で中和し、DCMで抽出した(2回)。合わせた有機物を乾燥させ(Na_2SO_4)、非保護アミンを得た。更なる精製は行わずにこれを次の工程で使用した。MS(ESI): $C_{11}H_{12}DF_3N_4$ 計算値259.1; 実測値(m/z)260.2 $[M+H]^+$ 。DCM(3.3mL)中残渣にDIPEA(0.07mL, 0.43mmol)及び中間体A-2(86mg, 0.39mmol)を加えた。次に、T3P(DMF中50%溶液, 0.59mL, 0.98mmol)を滴下し、反応物を45℃で16時間加熱した。溶媒を留去し、分取HPLCにより精製し、標題化合物を得た(107mg, 71%)。MS(ESI): $C_{22}H_{17}DF_4N_6O$ 計算値459.2; 実測値(m/z)460.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR(500MHz, $CDCl_3$, 回転異性体の混合物として存在する化合物(0.93:0.07), メジャーな回転異性体のみ記録) 8.88(d, $J=5.0$ Hz, 2H), 8.27(s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.65(d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.42-7.36(m, 2H), 7.25-7.17(m, 2H), 4.77-4.72(m, 1H), 4.07(d, $J=5.1$ Hz, 1H), 2.17(d, $J=13.0$ Hz, 1H), 2.09-2.02(m, 1H), 1.98-1.89(m, 1H), 1.75-1.71(m, 1H), 1.69-1.64(m, 1H), 1.55-1.49(m, 1H)。

【1706】

実施例396: (4-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)((1S, 2R, 4R)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

【1707】

【化490】

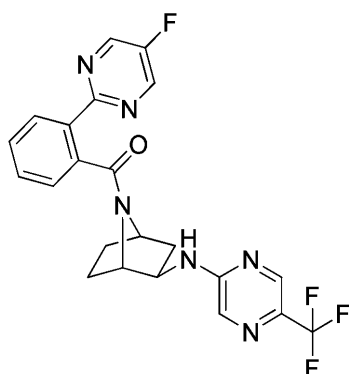


【1708】

実施例397: (2-(5-フルオロピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

【 1 7 0 9 】

【 化 4 9 1 】



10

【 1 7 1 0 】

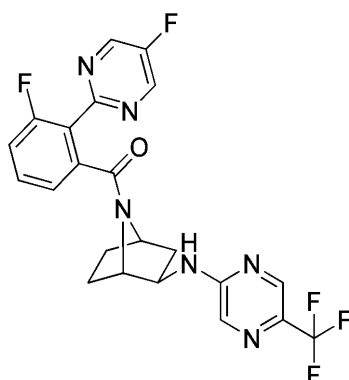
中間体 A - 2 を中間体 A - 5 5 に置き換え、実施例 2 3 8 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ 計算値 458.1 ; 実測値 (m/z) 458.9 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8.69 (s, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.48 - 7.31 (m, 4H), 4.86 - 4.77 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.09 - 3.90 (m, 1H), 2.19 - 1.50 (一連の m, 6H)。

【 1 7 1 1 】

実施例 3 9 8 : (3-フルオロ-2-(5-フルオロピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

【 1 7 1 2 】

【 化 4 9 2 】



30

【 1 7 1 3 】

中間体 A - 2 を中間体 A - 5 7 に置き換え、実施例 2 3 8 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{22}H_{17}F_5N_6O$ 計算値 476.1 ; 実測値 (m/z) 476.9 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.73 (s, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.20 - 7.17 (m, 1H), 4.72 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.33 (td, $J = 8.7, 3.6$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.16 (dd, $J = 13.1, 8.1$ Hz, 1H), 2.10 - 1.97 (m, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 1.77 - 1.68 (m, 1H), 1.65 - 1.58 (m, 1H), 1.57 - 1.48 (m, 1H)。

40

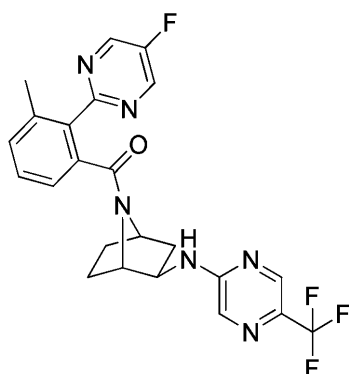
【 1 7 1 4 】

実施例 3 9 9 : (2-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-3-メチルフェニル)((1S, 2R, 4R)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

50

【 1 7 1 5 】

【 化 4 9 3 】



10

【 1 7 1 6 】

中間体 A - 2 を中間体 A - 5 6 に置き換え、実施例 2 3 8 と同様に調製した。Agilent 1100 Series で、Inertsil ODS - 3 カラム (3 μm, 50 × 3 mm) を使用し、流速 2.2 mL / 分 (温度 = 50 °C) にて、移動相 0.05 % TFA 中 5 ~ 99 % ACN を 1.6 分用い、次に 99 % ACN により 0.4 分保持し、HPLC 分析を得た。R_t = 2.54 min にて 1.38 分 (メジャーな回転異性体)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.70 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.88 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 4.73 - 4.65 (m, 1H), 4.36 - 4.26 (m, 1H), 4.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.13 (dd, J = 13.0, 8.1 Hz, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.95 - 1.86 (m, 1H), 1.70 - 1.64 (m, 1H), 1.60 - 1.55 (m, 1H), 1.54 - 1.45 (m, 1H)。

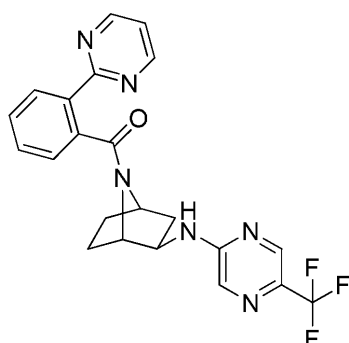
20

【 1 7 1 7 】

実施例 400 : (2 - (ピリミジン - 2 - イル)フェニル) ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピラジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【 1 7 1 8 】

【 化 4 9 4 】



30

40

【 1 7 1 9 】

中間体 A - 2 を中間体 A - 5 9 に置き換え、実施例 2 3 8 と同様に調製した。MS (ESI) : C₂₂H₁₉F₃N₆O 計算値 440.2 ; 実測値 (m/z) 441.2 [M + H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 回転異性体の混合物として存在する化合物 (0.88 : 0.12), メジャーな回転異性体のみ記録) 8.84 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.45 - 7.32 (一連の m, 4H), 4.85 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.46 - 4.33 (m, 1H), 4.07 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.20 (dd, J = 13.0, 8.1 Hz, 1H), 2.06 - 1.91 (m, 2H), 1.86 - 1.66 (m, 2H), 1.59 - 1.52 (m, 1H)。

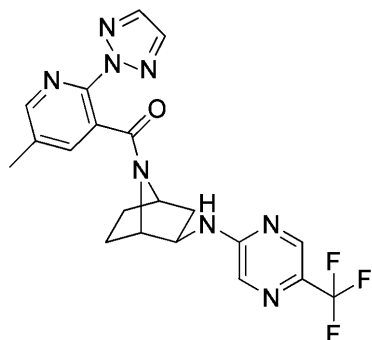
50

【 1 7 2 0 】

実施例 4 0 1 : (5 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【 1 7 2 1 】

【 化 4 9 5 】



10

【 1 7 2 2 】

中間体 A - 2 を中間体 A - 6 0 に置き換え、実施例 2 3 8 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{20}H_{19}F_3N_8O$ 計算値 444.2 ; 実測値 (m/z) 445.2 [M+H]⁺。Agilent 1100 Series で、Inertsil ODS-3 カラム (3 μm, 50 × 3 mm) を使用し、流速 2.2 mL / 分 (温度 = 50) にて、移動相 0.05 % TFA 中 5 ~ 99 % ACN を 1.6 分用い、次に 99 % ACN により 0.4 分保持し、HPLC 分析を得た。R_t = 254 nm にて 1.13 分 (メジャーな回転異性体)。

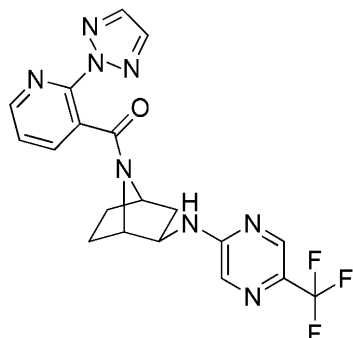
20

【 1 7 2 3 】

実施例 4 0 2 : (2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【 1 7 2 4 】

【 化 4 9 6 】



30

【 1 7 2 5 】

中間体 A - 2 を中間体 A - 6 1 に置き換え、実施例 2 3 8 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{19}H_{17}F_3N_8O$ 計算値 430.1 ; 実測値 (m/z) 431.1 [M+H]⁺。Agilent 1100 Series で、Inertsil ODS-3 カラム (3 μm, 50 × 3 mm) を使用し、流速 2.2 mL / 分 (温度 = 50) にて、移動相 0.05 % TFA 中 5 ~ 99 % ACN を 1.6 分用い、次に 99 % ACN により 0.4 分保持し、HPLC 分析を得た。R_t = 254 nm にて 1.05 分 (メジャーな回転異性体)。

40

【 1 7 2 6 】

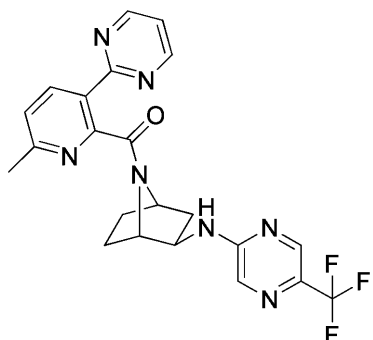
実施例 4 0 3 : (6 - メチル - 3 - (ピリミジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) アミ

50

ノ) - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【 1 7 2 7 】

【 化 4 9 7 】



10

【 1 7 2 8 】

中間体 A - 2 を中間体 A - 6 3 に置き換え、実施例 2 3 8 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{22}H_{20}F_3N_7O$ 計算値 455.2 ; 実測値 (m/z) 456.2 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 回転異性体の混合物として存在する化合物, メジャーな回転異性体を記録) 8.80 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 4.94 - 4.87 (m, 1H), 4.35 - 4.25 (m, 1H), 4.14 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.20 (dd, J = 13.1, 7.6 Hz, 1H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.84 - 1.76 (m, 1H), 1.63 - 1.58 (m, 2H)。

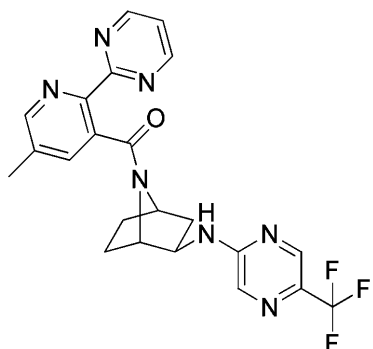
20

【 1 7 2 9 】

実施例 4 0 4 : (5 - メチル - 2 - (ピリミジン - 2 - イル)ピリジン - 3 - イル) ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピラジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【 1 7 3 0 】

【 化 4 9 8 】



30

40

【 1 7 3 1 】

中間体 A - 2 を中間体 A - 6 6 に置き換え、実施例 2 3 8 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{22}H_{20}F_3N_7O$ 計算値 455.2 ; 実測値 (m/z) 456.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 回転異性体の混合物として存在する化合物 (0.79 : 0.21), メジャーな回転異性体のみ記録) 8.89 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.41 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.85 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.97 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.22 (dd, J = 13.0, 8.0 Hz, 1H), 2.07 - 1.90 (m, 2H), 1.85 - 1.65 (m, 2H), 1.61 - 1.52 (m

50

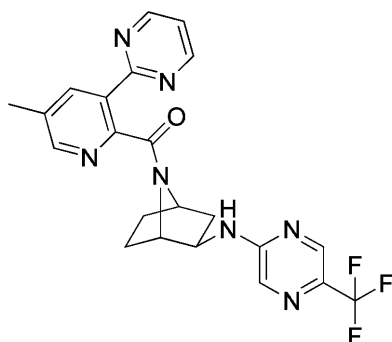
, 1 H)。

【1732】

実施例405：(5-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)((1*S*, 2*R*, 4*R*)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

【1733】

【化499】



10

【1734】

中間体A-2を中間体A-67に置き換え、実施例238と同様に調製した。MS(E⁺SI): C₂₂H₂₀F₃N₇O計算値455.2;実測値(m/z)456.2[M+H]⁺。¹H NMR(500MHz, CDCl₃, 回転異性体の混合物として存在する化合物(0.90:0.10), メジャーな回転異性体のみ記録) 8.83(d, J=4.9 Hz, 2H), 8.43-8.37(m, 1H), 8.21(s, 1H), 8.18-8.13(m, 1H), 7.93-7.85(m, 1H), 7.56(s, 1H), 7.34(t, J=4.9 Hz, 1H), 4.93-4.84(m, 1H), 4.31(td, J=8.4, 3.0 Hz, 1H), 4.19(d, J=5.3 Hz, 1H), 2.40(s, 3H), 2.20(dd, J=13.1, 7.8 Hz, 1H), 2.17-2.11(m, 1H), 2.03-1.94(m, 1H), 1.84-1.76(m, 1H), 1.64-1.53(一連のm, 2H)。

20

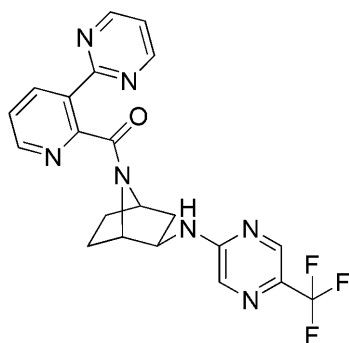
【1735】

実施例406：(3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)((1*S*, 2*R*, 4*R*)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

30

【1736】

【化500】



40

【1737】

中間体A-2を中間体A-64に置き換え、実施例238と同様に調製した。MS(E⁺SI): C₂₁H₁₈F₃N₇O計算値441.2;実測値(m/z)442.2[M+H]⁺。¹H NMR(500MHz, CDCl₃, 回転異性体の混合物として存在する化合物(0.91:0.09), メジャーな回転異性体のみ記録) 8.84(d, J=4.9 Hz, 2H), 8.58(dd, J=4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.38(dd, J=7.9, 1.7 Hz, 1H), 8.21(s, 1H), 7.83(d, J=8.8 Hz

50

, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.44 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1 H), 7.34 (t, J = 4.9 Hz, 1 H), 4.90 (t, J = 4.8 Hz, 1 H), 4.40 - 4.26 (m, 1 H), 4.16 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 2.21 (dd, J = 13.1, 7.8 Hz, 1 H), 2.18 - 2.11 (m, 1 H), 2.05 - 1.94 (m, 1 H), 1.87 - 1.78 (m, 1 H), 1.68 - 1.55 (m, 2 H)。

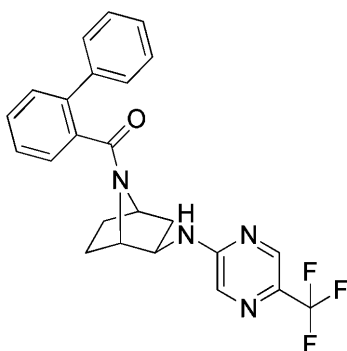
【1738】

実施例407: [1, 1'-ビフェニル]-2-イル((1S, 2R, 4R)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

10

【1739】

【化501】



20

【1740】

中間体A-2を2-ビフェニルカルボン酸に置き換え、実施例238と同様に調製した。MS(ESI): $C_{24}H_{21}F_3N_4O$ 計算値438.2; 実測値(m/z) 438.9 [M+H]⁺。Agilent 1100 Seriesで、Inertsil ODS-3カラム(3 μm, 50 × 3 mm)を使用し、流速2.2 mL/分(温度 = 50 °C)にて、移動相0.05% TFA中5~99% ACNを1.6分用い、次に99% ACNにより0.4分保持し、HPLC分析を得た。R_t = 254 nmにて1.46分(メジャーな回転異性体)。

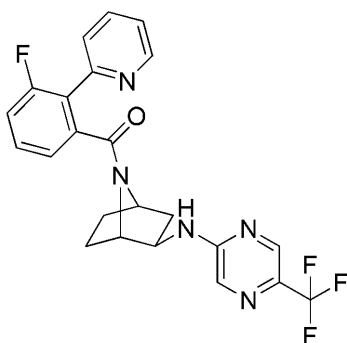
30

【1741】

実施例408: (3-フルオロ-2-(ピリジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

【1742】

【化502】



40

【1743】

2-(トリブチルスタンニル)オキサゾールを2-(トリブチルスタンニル)ピリジンに置き換え、実施例260と同様に調製した。MS(ESI): $C_{23}H_{19}F_4N_5O$ 計算値457.2; 実測値(m/z) 458.2 [M+H]⁺。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃, 回転異性体の混合物として存在する化合物, メジャーな回転異性体のみ記録)

50

8.55 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.88 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.0, 3.2 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 4.78 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.53 - 4.42 (m, 1H), 4.02 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 2.19 (dd, J = 12.9, 8.1 Hz, 1H), 2.11 - 1.86 (一連のm, 2H), 1.81 - 1.68 (一連のm, 2H), 1.58 - 1.49 (m, 1H)。

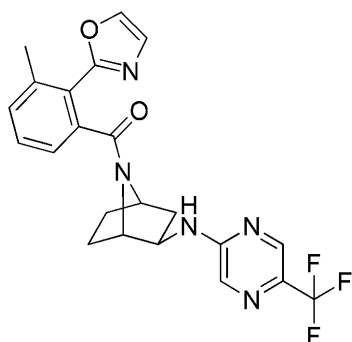
【1744】

実施例409: (3-メチル-2-(オキサゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

10

【1745】

【化503】



20

【1746】

3-(トリブチルスタンニル)ピリダジンを2-(トリブチルスタンニル)オキサゾールに置き換え、実施例263と同様に調製した。MS(ESI): C₂₂H₂₀F₃N₅O₂計算値443.2; 実測値(m/z)444.2 [M+H]⁺。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃, 回転異性体の混合物として存在する化合物(0.91:0.09), メジャーな回転異性体のみ記録) 8.14 (s, 1H), 7.88 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 4.78 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 4.33 - 4.26 (m, 1H), 3.94 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.12 (dd, J = 13.0, 8.2 Hz, 1H), 2.06 - 1.88 (一連のm, 2H), 1.77 - 1.64 (一連のm, 2H), 1.56 - 1.48 (m, 1H)。

30

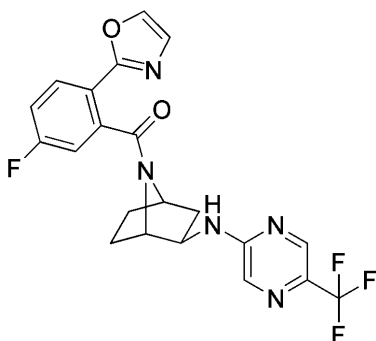
【1747】

実施例410: (5-フルオロ-2-(オキサゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

【1748】

【化504】

40



【1749】

50

中間体 A - 2 を中間体 A - 69 に置き換え、実施例 238 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$ 計算値 447.1 ; 実測値 (m/z) 448.1 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 回転異性体の混合物として存在する化合物 (0.65 : 0.35), メジャーな回転異性体のみ記録) 8.16 (s, 1H), 7.86 - 7.79 (一連の m, 2H), 7.37 - 7.30 (一連の m, 2H), 7.19 - 7.09 (m, 1H), 7.04 (dd, $J = 8.2, 2.7$ Hz, 1H), 4.93 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 3.87 - 3.81 (m, 1H), 2.19 (dd, $J = 13.1, 8.1$ Hz, 1H), 2.05 - 1.68 (一連の m, 4H), 1.62 - 1.43 (m, 1H)。

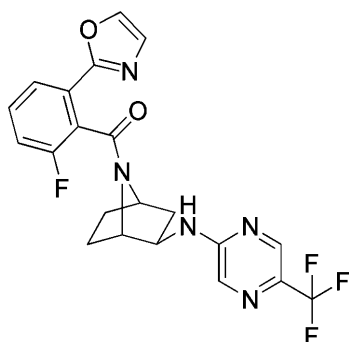
【1750】

10

実施例 411 : (2-フルオロ-6-(オキサゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

【1751】

【化505】



20

【1752】

中間体 A - 1 を中間体 A - 70 に置き換え、実施例 181 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$ 計算値 447.1 ; 実測値 (m/z) 448.1 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 回転異性体の混合物として存在する化合物) 8.16 (s, 1H), 7.87 - 7.83 (一連の m, 2H), 7.63 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 7.36 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.19 (td, $J = 8.6, 1.1$ Hz, 1H), 4.99 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.42 - 4.35 (m, 1H), 3.76 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.21 (dd, $J = 13.1, 8.0$ Hz, 1H), 2.12 - 1.55 (一連の m, 5H)。

30

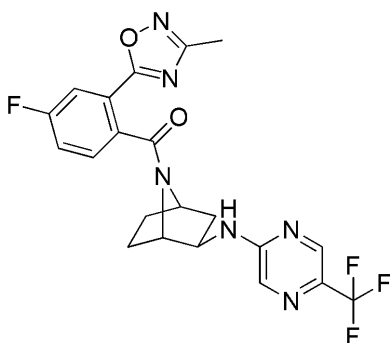
【1753】

実施例 412 : (4-フルオロ-2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

【1754】

40

【化506】



50

【 1 7 5 5 】

中間体 A - 2 を中間体 A - 7 1 に置き換え、実施例 2 3 8 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{21}H_{18}F_4N_6O_2$ 計算値 462.1 ; 実測値 (m/z) 463.1 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 回転異性体の混合物として存在する化合物 (0.50 : 0.50), 両方の回転異性体を記録した) 8.32 (s, 0.5 H), 8.18 (s, 0.5 H), 8.08 (d, $J = 1.4$ Hz, 0.5 H), 7.83 (dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz, 0.5 H), 7.58 (dd, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 0.5 H), 7.54 (s, 0.5 H), 7.52 - 7.37 (m, 1 H), 7.32 (td, $J = 8.1, 2.6$ Hz, 0.5 H), 7.18 (td, $J = 8.1, 2.6$ Hz, 0.5 H), 6.93 (s, 0.5 H), 6.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.5 H), 4.88 (t, $J = 4.5$ Hz, 0.5 H), 4.80 (d, $J = 5.3$ Hz, 0.5 H), 4.39 - 4.21 (m, 1 H), 3.91 (t, $J = 4.7$ Hz, 0.5 H), 3.84 (d, $J = 4.4$ Hz, 0.5 H), 2.50 (2つの s, 3 H), 2.23 - 2.06 (m, 1 H), 2.07 - 1.67 (一連の m, 4 H), 1.64 - 1.46 (一連の m, 1 H)。

10

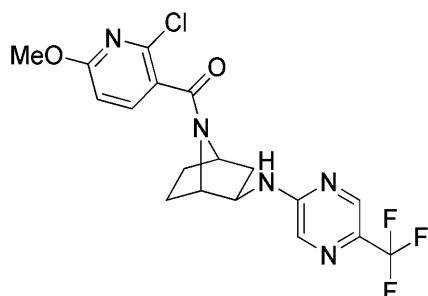
【 1 7 5 6 】

実施例 4 1 3 : (2 - クロロ - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピラジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【 1 7 5 7 】

20

【 化 5 0 7 】



【 1 7 5 8 】

30

中間体 A - 1 を中間体 A - 6 5 に置き換え、実施例 1 8 1 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{18}H_{17}ClF_3N_5O_2$ 計算値 427.1 ; 実測値 (m/z) 427.9 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 回転異性体の混合物として存在する化合物) 8.35 - 8.12 (m, 1 H), 7.98 - 7.89 (m, 1 H), 7.71 - 7.48 (m, 1 H), 6.84 - 6.35 (m, 1 H), 6.29 - 5.68 (m, 1 H), 4.92 - 4.73 (m, 1 H), 4.30 - 3.73 (一連の m, 5 H), 2.24 - 2.05 (m, 1 H), 2.07 - 1.79 (m, 2 H), 1.64 - 1.46 (m, 2 H), 1.01 (d, $J = 6.6$ Hz, 1 H)。

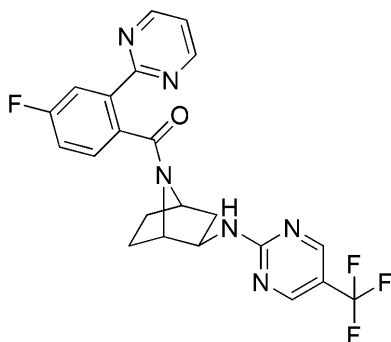
【 1 7 5 9 】

実施例 4 1 4 : (4 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル)フェニル) ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

40

【 1 7 6 0 】

【化508】



10

【1761】

中間体 A - 16 を中間体 A - 25 に置き換え、実施例 269 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ 計算値 458.1; 実測値 (m/z) 459.2 [$M+H$]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 回転異性体の混合物として存在する化合物 (0.70:0.30), メジャーな回転異性体のみ記録) 8.85 (d, $J=4.9$ Hz, 2H), 8.50 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.76 (dd, $J=9.5, 2.7$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J=8.4, 5.4$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.10 (td, $J=8.2, 2.7$ Hz, 1H), 4.87 (t, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.48 - 4.35 (m, 1H), 4.04 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 2.24 (dd, $J=12.9, 8.0$ Hz, 1H), 1.99 - 1.93 (一連の m, 2H), 1.83 - 1.76 (m, 1H), 1.72 - 1.65 (m, 1H), 1.61 - 1.54 (m, 1H).

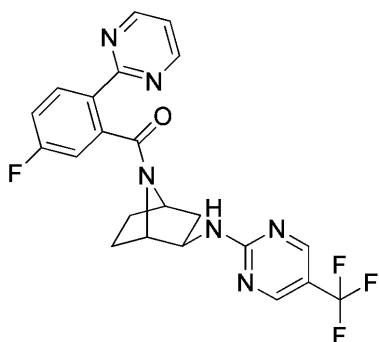
20

【1762】

実施例 415: (5-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

【1763】

【化509】



30

【1764】

中間体 A - 16 を中間体 A - 7 に置き換え、実施例 269 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ 計算値 458.1; 実測値 (m/z) 459.1 [$M+H$]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 回転異性体の混合物として存在する化合物 (0.70:0.30), メジャーな回転異性体のみ記録) 8.82 (d, $J=4.9$ Hz, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.06 (dd, $J=8.6, 5.4$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 7.04 (dd, $J=8.4, 2.6$ Hz, 1H), 4.95 - 4.84 (m, 1H), 4.48 - 4.28 (m, 1H), 4.11 - 4.05 (m, 1H), 2.24 (dd, $J=12.9, 7.9$ Hz, 1H), 2.10 - 1.89 (一連の m, 2H), 1.82 - 1.63 (一連の m, 2H), 1.63 - 1.54 (m, 1H).

40

【1765】

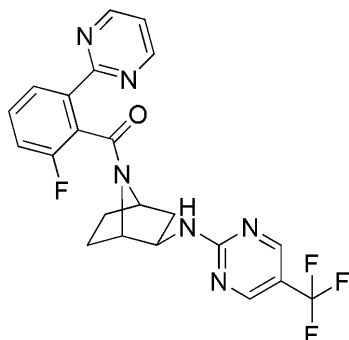
実施例 416: (2-フルオロ-6-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

50

2 R, 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【1766】

【化510】



10

【1767】

中間体 A - 16 を中間体 A - 6 に置き換え、実施例 269 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ 計算値 458.1; 実測値 (m/z) 459.2 [$M+H$]⁺。¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 回転異性体の混合物として存在する化合物)

8.86 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.55 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 1H), 7.34 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 1H), 4.92 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.52 - 4.41 (m, 1H), 3.99 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.28 (dd, $J = 12.9, 7.8$ Hz, 1H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.83 - 1.77 (m, 1H), 1.73 - 1.54 (一連の m, 2H)。

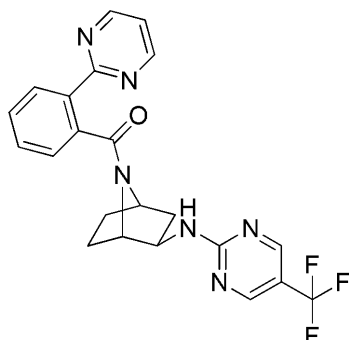
20

【1768】

実施例 417: (2 - (ピリミジン - 2 - イル)フェニル)((1S, 2R, 4R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【1769】

【化511】



30

【1770】

中間体 A - 16 を中間体 A - 59 に置き換え、実施例 269 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{22}H_{19}F_3N_6O$ 計算値 440.2; 実測値 (m/z) 441.2 [$M+H$]⁺。¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 回転異性体の混合物として存在する化合物

(0.74 : 0.26), メジャーな回転異性体のみ記録) 8.84 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.03 (dd, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.36 (dd, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.88 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.44 - 4.38 (m, 1H), 4.07 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 2.24 (dd, $J = 12.9, 7.9$ Hz, 1H), 1.99 - 1.96 (m, 1H), 1.84 - 1.76 (m, 1H),

40

50

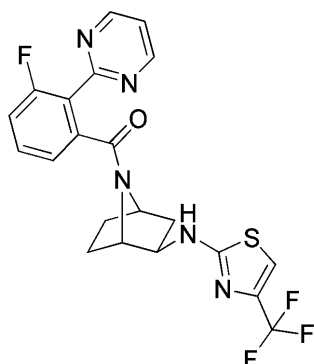
1.73 - 1.65 (一連のm, 2H), 1.60 - 1.52 (m, 1H)。

【1771】

実施例418: (3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

【1772】

【化512】



10

【1773】

工程A: (1S, 2R, 4R)-tert-ブチル2-((4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシレート。中間体B-5 (107mg, 0.50mmol)のACN (1.7mL)溶液にDIEA (0.22mL, 1.26mmol)を加え、次に2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)チアゾール (104mg, 0.55mmol)を加えた。マイクロ波を使用し、反応混合物を170℃で2.5時間加熱した。溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー (0~40% EtOAc-ヘキサン)により精製し、標題化合物を得た (37mg, 20%)。MS (ESI): C₁₅H₂₀F₃N₃O₂S 計算値363.1; 実測値 (m/z) 364.0 [M+H]⁺。¹H NMR (500MHz, CDCl₃)

20

6.91 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.32 - 4.23 (m, 2H), 3.79 - 3.69 (m, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.92 - 1.66 (m, 2H), 1.65 - 1.35 (m, 12H)。

30

【1774】

工程B: N-((1S, 2R, 4R)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-アミン。DCM (1mL)中、工程Aの標題化合物 (37mg, 0.10mmol)に4M HCl-ジオキサン (0.26mL)を加えた。16時間後、この反応物を濃縮し、5%のNa₂CO₃水溶液で中和し、DCMで抽出した (2回)。合わせた有機物を乾燥させて (Na₂SO₄)、工程Bの標題化合物を得た。更なる精製は行わずにこれを使用した。MS (ESI): C₁₀H₁₂F₃N₃S 計算値263.1; 実測値 (m/z) 264.0 [M+H]⁺。

【1775】

工程C: (3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。DCM (1mL)中、工程Bの標題化合物 (27mg, 0.10mmol)にDIEA (0.04mL, 0.21mmol)及び中間体A-2 (25mg, 0.11mmol)を加えた。次に、T3P (DMF中50%溶液, 0.19mL, 0.31mmol)を滴下し、反応物を45℃で16時間加熱した。溶媒を留去し、分取HPLCにより精製して標題化合物を得た (16mg, 34%)。MS (ESI): C₂₁H₁₇F₄N₅OS 計算値463.1; 実測値 (m/z) 463.9 [M+H]⁺。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 8.88 (d, J = 4.9Hz, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 7.38 (t, J = 4.9Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 6.77 - 6.69 (m, 1H), 4

40

50

. 70 (t, J = 4.9, 1.2 Hz, 1H), 4.22 - 4.16 (m, 2H), 2.16 (dd, J = 13.1, 8.0 Hz, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.96 - 1.86 (m, 1H), 1.76 - 1.57 (m, 2H), 1.55 - 1.44 (m, 1H)。

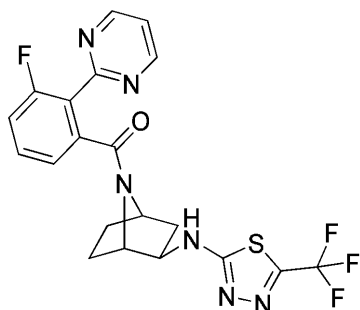
【1776】

実施例 419: (3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

【1777】

【化513】

10



【1778】

20

工程 A: (1S, 2R, 4R)-tert-ブチル 2-((5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-カルボキシレート。中間体 B-5 (71 mg, 0.33 mmol) の ACN (0.85 mL) 溶液に DIPEA (0.14 mL, 0.84 mmol) を加え、次に 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール (73 mg, 0.37 mmol) を加えた。マイクロ波を使用し、反応混合物を 120 で 30 分間加熱した。EtOAc を加え、有機相を NaHCO₃ 飽和溶液で洗浄し、次に NaCl 飽和溶液で洗浄した。有機相を MgSO₄ で乾燥させ、ろ過し、留去した。シリカゲルクロマトグラフィー (0~40% EtOAc-ヘキサン) により精製し、標題化合物を得た (85 mg, 70%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 6.82 (s, 1H), 4.38 - 4.22 (m, 2H), 3.96 - 3.82 (m, 1H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 1.92 - 1.79 (m, 1H), 1.79 - 1.66 (m, 2H), 1.43 (s, 11H)。MS (ESI): C₁₄H₁₉F₃N₄O₂S 計算値 364.1; 実測値 (m/z) 365.0 [M+H]⁺。

30

【1779】

工程 B: N-((1S, 2R, 4R)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-アミン。DCM (2.3 mL) 中、工程 A の標題化合物 (85 mg, 0.23 mmol) に 4M HCl-ジオキサン (0.30 mL) を加えた。48 時間後、この反応物を濃縮し、5%の Na₂CO₃ 水溶液で中和し、DCM で抽出した (2 回)。合わせた有機物を乾燥させて (Na₂SO₄)、工程 B の標題化合物を得た。更なる精製は行わずにこれを使用した。MS (ESI): C₉H₁₁F₃N₄S 計算値 264.1; 実測値 (m/z) 265.0 [M+H]⁺。

40

【1780】

工程 C: (3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。DCM (2.2 mL) 中、工程 B の標題化合物 (58 mg, 0.10 mmol) に、DIPEA (0.1 mL, 0.55 mmol) 及び中間体 A-2 (53 mg, 0.24 mmol) を加えた。次に、T3P (DMF 中 50% 溶液, 0.40 mL, 0.66 mmol) を滴下し

50

、反応物を 45 で 16 時間加熱した。溶媒を留去し、分取 HPLC により精製し、標題化合物を得た (63 mg, 62%)。MS (ESI): $C_{20}H_{16}F_4N_6OS$ 計算値 464.1; 実測値 (m/z) 464.9 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8.94 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 8.87 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 7.47 - 7.37 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 4.71 (td, $J = 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 4.33 - 4.18 (m, 2H), 2.17 (dd, $J = 13.3, 8.1$ Hz, 1H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 1.98 - 1.85 (m, 1H), 1.74 - 1.62 (m, 2H), 1.57 - 1.45 (m, 1H)。

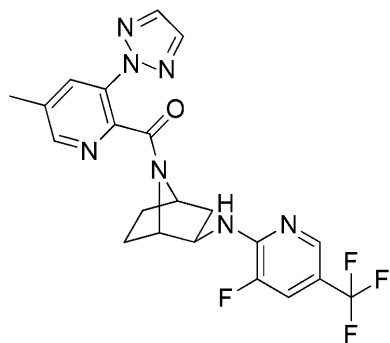
【1781】

10

実施例 420: ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((3-フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2-イル)アミノ) - 7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7-イル)(5-メチル - 3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール - 2-イル)ピリジン - 2-イル)メタノン。

【1782】

【化514】



20

【1783】

中間体 A - 2 を中間体 A - 19 に置き換え、実施例 382 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{21}H_{19}F_4N_7O$ 計算値 461.2; 実測値 (m/z) 462.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8.39 (dd, $J = 1.9, 0.8$ Hz, 1H), 8.12 - 8.08 (m, 2H), 7.86 (s, 2H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 5.77 - 5.70 (m, 1H), 4.97 - 4.91 (m, 1H), 4.38 (td, $J = 7.8, 3.0$ Hz, 1H), 4.09 - 4.05 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.25 (dd, $J = 13.0, 7.5$ Hz, 1H), 2.13 - 1.97 (m, 2H), 1.88 - 1.80 (m, 1H), 1.66 - 1.60 (m, 2H)。

30

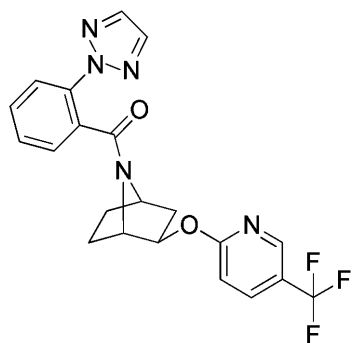
【1784】

実施例 421: (R/S) - (2 - (2H-1, 2, 3-トリアゾール - 2-イル)フェニル) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2-イル)オキシ) - 7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7-イル)メタノン。

【1785】

40

【化515】



50

【1786】

中間体 A - 55 を中間体 A - 1 に置き換え、実施例 433 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{21}H_{18}F_3N_5O_2$ 計算値 429.1; 実測値 (m/z) 429.9 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.32 - 8.25 (m, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 4H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 7.20 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.97 (dd, $J = 6.6, 2.5$ Hz, 1H), 4.88 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 2.08 - 1.94 (m, 2H), 1.87 - 1.75 (m, 1H), 1.55 - 1.48 (m, 1H), 1.47 - 1.40 (m, 1H), 1.36 - 1.27 (m, 1H)。

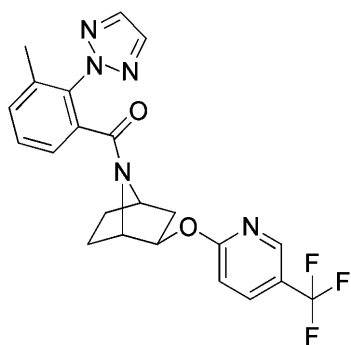
10

【1787】

実施例 422: (R/S) - (3 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【1788】

【化 516】



20

【1789】

中間体 A - 55 を中間体 A - 24 に置き換え、実施例 433 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{22}H_{20}F_3N_5O_2$ 計算値 443.2; 実測値 (m/z) 443.9 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 回転異性体の混合物として存在する化合物) 8.43 - 8.28 (m, 1H), 7.85 - 7.75 (一連の m, 3H), 7.44 - 7.27 (一連の m, 2H), 7.18 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.86 - 6.76 (m, 1H), 5.06 - 4.97 (m, 1H), 4.76 - 4.63 (m, 1H), 4.05 - 3.90 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 3H), 2.04 - 1.98 (m, 1H), 1.98 - 1.92 (m, 1H), 1.87 - 1.78 (m, 1H), 1.54 - 1.44 (m, 1H), 1.39 - 1.31 (m, 2H)。

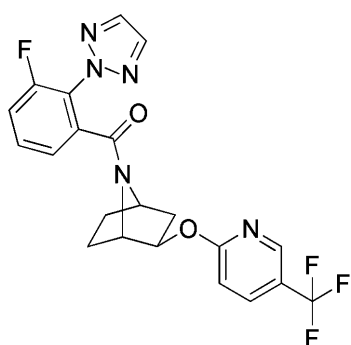
30

【1790】

実施例 423: (R/S) - (3 - フルオロ - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【1791】

【化 517】



40

50

【 1 7 9 2 】

中間体 A - 5 5 を中間体 A - 1 6 に置き換え、実施例 4 3 3 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$ 計算値 447.1 ; 実測値 (m/z) 448.1 [$M+H$]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.42 - 8.29 (m, 1H), 7.91 - 7.82 (m, 2H), 7.79 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 7.41 - 7.19 (m, 3H), 6.84 - 6.75 (m, 1H), 5.07 - 4.96 (m, 1H), 4.82 - 4.68 (m, 1H), 4.03 - 3.86 (m, 1H), 2.08 - 1.91 (m, 2H), 1.77 - 1.47 (m, 2H), 1.44 - 1.31 (m, 2H)。

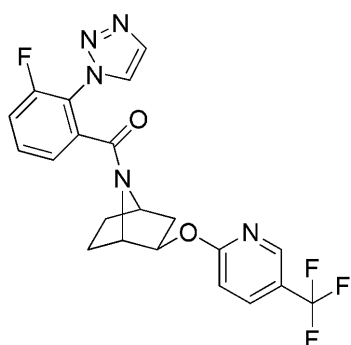
【 1 7 9 3 】

10

実施例 4 2 4 : (R/S) - (3 - フルオロ - 2 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【 1 7 9 4 】

【 化 5 1 8 】



20

【 1 7 9 5 】

中間体 A - 5 5 を、中間体 A - 1 6 の合成中に得られる 3 - フルオロ - 2 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) 安息香酸に置き換え、実施例 4 3 3 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$ 計算値 447.1 ; 実測値 (m/z) 447.9 [$M+H$]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.36 - 8.32 (m, 1H), 7.93 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.84 - 7.79 (m, 2H), 7.41 - 7.27 (m, 3H), 6.88 - 6.84 (m, 1H), 5.04 (dd, $J = 6.9, 2.3$ Hz, 1H), 4.69 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.06 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 2.12 - 2.01 (m, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.87 - 1.78 (m, 1H), 1.71 - 1.59 (m, 1H), 1.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H)。

30

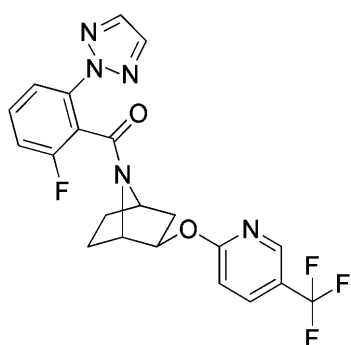
【 1 7 9 6 】

実施例 4 2 5 : (R/S) - (2 - フルオロ - 6 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【 1 7 9 7 】

40

【 化 5 1 9 】



50

【 1 7 9 8 】

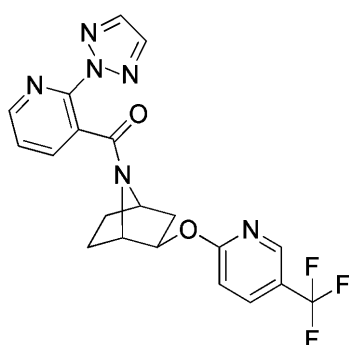
中間体 A - 5 5 を中間体 A - 1 1 に置き換え、実施例 4 3 3 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$ 計算値 447.1 ; 実測値 (m/z) 447.9 [M + H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 回転異性体の混合物として存在する化合物) 8.47 - 8.24 (m, 1H), 7.86 - 7.66 (一連の m, 4H), 7.53 - 7.34 (m, 1H), 7.20 - 6.94 (m, 1H), 6.92 - 6.79 (m, 1H), 5.19 - 4.90 (一連の m, 2H), 3.95 - 3.77 (m, 1H), 2.12 - 1.97 (一連の m, 2H), 1.96 - 1.56 (一連の m, 2H), 1.48 - 1.26 (一連の m, 2H)。

【 1 7 9 9 】

実施例 4 2 6 : (R/S) - (2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【 1 8 0 0 】

【 化 5 2 0 】



【 1 8 0 1 】

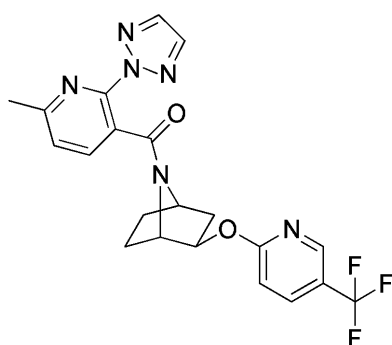
中間体 A - 5 5 を中間体 A - 6 1 に置き換え、実施例 4 3 3 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{20}H_{17}F_3N_6O_2$ 計算値 430.1 ; 実測値 (m/z) 430.9 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.55 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.34 - 8.25 (m, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 3H), 7.78 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.99 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 2.08 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 2.04 - 2.00 (m, 1H), 1.93 - 1.83 (m, 1H), 1.57 - 1.44 (m, 2H), 1.39 - 1.31 (m, 1H)。

【 1 8 0 2 】

実施例 4 2 7 : (R/S) - (6 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【 1 8 0 3 】

【 化 5 2 1 】



10

20

30

40

50

【1804】

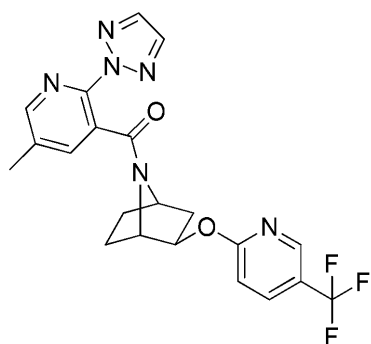
中間体 A - 55 を中間体 A - 3 に置き換え、実施例 433 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$ 計算値 444.2 ; 実測値 (m/z) 444.9 $[M+H]^+$ 。Agilent 1100 Series で、Inertsil ODS-3 カラム ($3\mu m$, $50 \times 3mm$) を使用し、流速 2.2 mL / 分 (温度 = 50) にて、移動相 0.05 % TFA 中 5 ~ 99 % ACN を 1.6 分用い、次に 99 % ACN により 0.4 分保持し、HPLC 分析を得た。 $R_t = 2.54$ nm にて 1.29 分 (メジャーな回転異性体)。

【1805】

実施例 428 : (R/S) - (5 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。 10

【1806】

【化522】



20

【1807】

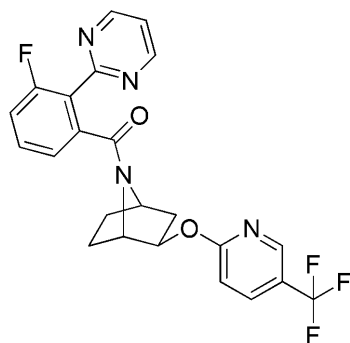
中間体 A - 55 を中間体 A - 60 に置き換え、実施例 433 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$ 計算値 444.2 ; 実測値 (m/z) 444.9 $[M+H]^+$ 。 1H NMR ($400MHz$, $CDCl_3$) 8.35 - 8.32 (m, 1H), 8.32 - 8.30 (m, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.83 - 7.77 (m, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 6.74 (d, $J = 8.6Hz$, 1H), 4.96 (dd, $J = 6.3, 3.0Hz$, 1H), 4.90 (t, $J = 4.5Hz$, 1H), 3.91 (d, $J = 5.3Hz$, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.13 - 1.94 (m, 2H), 1.91 - 1.76 (m, 1H), 1.55 - 1.27 (m, 3H)。 30

【1808】

実施例 429 : (R/S) - (3 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル)フェニル) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【1809】

【化523】



40

【1810】

中間体 A - 55 を中間体 A - 2 に置き換え、実施例 433 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$ 計算値 458.1 ; 実測値 (m/z) 458.9 $[M+H]^+$ 50

。Agilent 1100 Seriesで、Inertsil ODS-3カラム(3 μ m, 50 \times 3 mm)を使用し、流速2.2 mL/分(温度=50)にて、移動相0.05% TFA中5~99% ACNを1.6分用い、次に99% ACNにより0.4分保持し、HPLC分析を得た。 R_t = 254 nmにて1.37分(メジャーな回転異性体)。

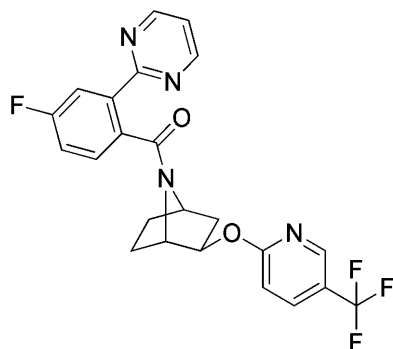
【1811】

実施例430：(R/S)-(4-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

【1812】

10

【化524】



20

【1813】

中間体A-55を中間体A-25に置き換え、実施例433と同様に調製した。MS(ESI): $C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$ 計算値458.1; 実測値(m/z) 458.9 [M+H]⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃, 回転異性体の混合物として存在する化合物, メジャーな回転異性体を記録) 8.76-8.74(m, 2H), 8.34-8.28(m, 1H), 7.85(dd, J=9.8, 2.6 Hz, 1H), 7.80-7.75(m, 1H), 7.44-7.40(m, 1H), 7.21(t, J=4.8 Hz, 1H), 6.95(td, J=8.2, 2.7 Hz, 1H), 6.75(d, J=8.7 Hz, 1H), 5.00(dd, J=6.7, 2.4 Hz, 1H), 4.88(t, J=4.8 Hz, 1H), 3.95(d, J=5.5 Hz, 1H), 2.08-1.99(m, 1H), 1.88-1.81(m, 1H), 1.68-1.58(m, 1H), 1.53-1.45(m, 1H), 1.41-1.32(m, 1H), 0.86-0.81(m, 1H)。

30

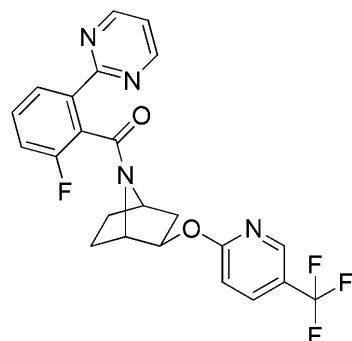
【1814】

実施例431：(R/S)-(2-フルオロ-6-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

【1815】

【化525】

40



【1816】

50

中間体 A - 55 を中間体 A - 6 に置き換え、実施例 433 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{23}H_{18}F_4N_4O_2$ 計算値 458.1 ; 実測値 (m/z) 458.9 $[M+H]^+$ 。Agilent 1100 Series で、Inertsil ODS-3 カラム ($3\mu m$, $50 \times 3 mm$) を使用し、流速 2.2 mL / 分 (温度 = 50) にて、移動相 0.05% TFA 中 5 ~ 99% ACN を 1.6 分用い、次に 99% ACN により 0.4 分保持し、HPLC 分析を得た。 $R_t = 254 nm$ にて 1.40 分 (メジャーな回転異性体)。

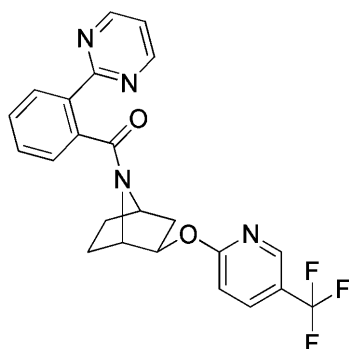
【1817】

実施例 432 : (R/S) - (2 - (ピリミジン - 2 - イル)フェニル) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

10

【1818】

【化526】



20

【1819】

中間体 A - 55 を中間体 A - 59 に置き換え、実施例 433 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{23}H_{19}F_3N_4O_2$ 計算値 440.1 ; 実測値 (m/z) 441.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR ($400 MHz$, $CDCl_3$) δ 8.80 - 8.71 (m, 2H), 8.43 - 8.27 (m, 1H), 8.21 - 8.09 (m, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 1H), 7.57 - 7.37 (m, 2H), 7.28 - 7.13 (m, 2H), 6.90 - 6.72 (m, 1H), 5.12 - 4.86 (m, 2H), 4.00 - 3.83 (m, 1H), 2.14 - 1.77 (m, 3H), 1.74 - 1.53 (m, 1H), 1.53 - 1.21 (m, 2H)。

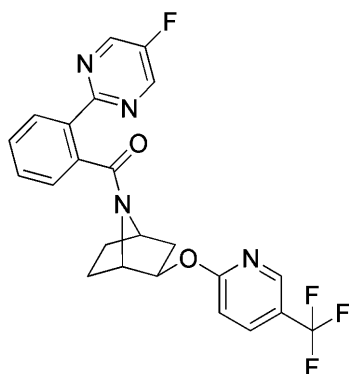
30

【1820】

実施例 433 : (R/S) - (2 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル)フェニル) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【1821】

【化527】



40

【1822】

工程 A。(R/S) - tert - Butyl 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピ

50

リジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボキシラート。室温にて、中間体 B - 11 (1 . 35 g , 6 . 33 mmol) 及び 2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン (1 . 35 g , 7 . 44 mmol) の DMF (20 mL) 溶液に NaH (310 mg , 7 . 75 mmol) を加え、混合物を室温で一晩撹拌した。反応物を水 (200 mL) で希釈し、EtOAc で抽出した (50 mL × 3 回) 。合わせた有機物を Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、溶媒を除去した。シリカゲルクロマトグラフィー (80 g redi sep , 0 ~ 100 % EtOAc - ヘキサン) で精製し、ワックス状の固体として標題化合物 1 . 68 g を得た。¹H NMR (400 MHz , CDCl₃) 8 . 42 (s , 1 H) , 7 . 76 (dd , J = 8 . 8 , 2 . 6 Hz , 1 H) , 6 . 77 (d , J = 8 . 7 Hz , 1 H) , 5 . 03 (dd , J = 6 . 9 , 2 . 6 Hz , 1 H) , 4 . 45 - 4 . 24 (m , 2 H) , 2 . 02 - 1 . 95 (m , 1 H) , 1 . 95 - 1 . 67 (m , 3 H) , 1 . 50 - 1 . 31 (m , 11 H) 。

【 1823 】

工程 B。 (R / S) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン。工程 A 由来の (R / S) - tert - ブチル 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボキシラート (1 . 35 g , 3 . 77 mmol) の DCM (20 mL) 溶液に TFA (5 mL) を加えた。この溶液を室温で約 4 時間撹拌した。溶媒を除去し、次に残渣を 2 M Na₂CO₃ (20 mL) 及び DCM (20 mL) に分配した。層を分離し、水層を DCM で抽出した (20 mL × 2 回) 。合わせた有機物を Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、溶媒を除去して 0 . 98 g の標題化合物を得た。物質をそのまま使用した。¹H NMR (400 MHz , CDCl₃) 8 . 42 (dt , J = 2 . 0 , 1 . 1 Hz , 1 H) , 7 . 75 (dd , J = 8 . 7 , 2 . 5 Hz , 1 H) , 6 . 78 (d , J = 8 . 7 Hz , 1 H) , 5 . 05 (dd , J = 6 . 7 , 2 . 1 Hz , 1 H) , 3 . 73 (q , J = 4 . 9 Hz , 2 H) , 2 . 01 (dd , J = 13 . 3 , 6 . 7 Hz , 1 H) , 1 . 96 - 1 . 88 (m , 1 H) , 1 . 74 - 1 . 55 (m , 3 H) , 1 . 40 - 1 . 22 (m , 2 H) 。

【 1824 】

工程 C。 (R / S) - (2 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。20 mL のねじ蓋付きバイアル瓶に、中間体 A - 55 (60 mg , 0 . 27 mmol) 、工程 B 由来の (R / S) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン (56 mg , 0 . 217 mmol) 、HOBT (40 mg , 0 . 29 mmol) 、及び EDCI (75 mg , 0 . 39 mmol) を入れた。次に、DMF (2 mL) 及び TEA (50 µL) を加え、バイアル瓶に蓋をして、室温で一晩撹拌した。得られた赤みがかった混合物を水 (25 mL) で希釈し、EtOAc で抽出し (10 mL × 3 回) 、有機層を合わせ、溶媒を除去した。シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 100 % EtOAc - ヘキサン) により精製し、80 . 4 mg の標題化合物を得た。¹H NMR は、回転異性体の混合物を示す。MS (ESI) : C₂₃H₁₈F₄N₄O₂ 計算値 458 . 1 ; 実測値 (m / z) 459 . 2 [M + H]⁺。¹H NMR (500 MHz , CDCl₃) 8 . 65 - 8 . 56 (m , 2 H) , 8 . 45 - 8 . 28 (m , 1 H) , 8 . 15 - 8 . 03 (m , 1 H) , 7 . 85 - 7 . 75 (m , 1 H) , 7 . 56 - 7 . 37 (m , 2 . 5 H) , 7 . 25 - 7 . 22 (m , 0 . 5 H) , 6 . 89 - 6 . 75 (m , 1 H) , 5 . 13 - 4 . 99 (m , 1 H) , 4 . 97 - 4 . 85 (m , 1 H) , 4 . 03 - 3 . 84 (m , 1 H) , 2 . 15 - 1 . 93 (m , 2 H) , 1 . 92 - 1 . 66 (m , 2 H) , 1 . 55 - 1 . 21 (m , 2 H) 。

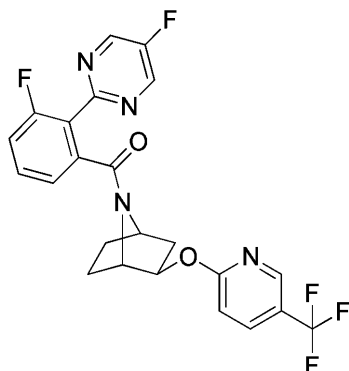
【 1825 】

実施例 434 : (R / S) - (3 - フルオロ - 2 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) -

7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【 1 8 2 6 】

【 化 5 2 8 】



10

【 1 8 2 7 】

中間体 A - 5 5 を中間体 A - 5 7 に置き換え、実施例 4 3 3 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{23}H_{17}F_5N_4O_2$ 計算値 476.1; 実測値 (m/z) 476.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 回転異性体の混合物として存在する化合物, メジャーな回転異性体を記録) 8.66 (s, 2H), 8.38 - 8.32 (m, 1H), 7.80 (dt, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.09 - 4.98 (m, 1H), 4.76 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.72 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 2.11 - 1.32 (m, 4H)。

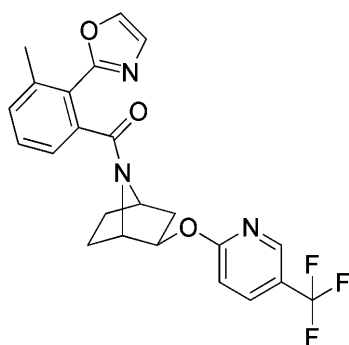
20

【 1 8 2 8 】

実施例 4 3 5 : (R/S) - (3 - メチル - 2 - (オキサゾール - 2 - イル) フェニル) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【 1 8 2 9 】

【 化 5 2 9 】



30

【 1 8 3 0 】

中間体 A - 5 5 を中間体 A - 3 1 に置き換え、実施例 4 3 3 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{23}H_{20}F_3N_3O_3$ 計算値 443.1; 実測値 (m/z) 443.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 回転異性体の混合物として存在する化合物, メジャーな回転異性体を記録) 8.32 - 8.26 (m, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 2H), 7.39 - 7.19 (m, 3H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.98 (dd, J = 6.6, 2.6 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.07 - 1.28 (m, 6H)。

40

【 1 8 3 1 】

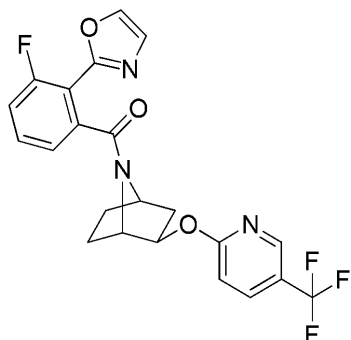
実施例 4 3 6 : (R/S) - (3 - フルオロ - 2 - (オキサゾール - 2 - イル) フェニル) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

50

ル) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【1832】

【化530】



10

【1833】

中間体 A - 55 を中間体 A - 68 に置き換え、実施例 433 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{22}H_{17}F_4N_3O_3$ 計算値 447.1; 実測値 (m/z) 448.9 [$M+H$]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 回転異性体の混合物として存在する化合物 (0.69 : 0.31), メジャーな回転異性体を記録) 8.34 - 8.27 (m, 1H), 7.78 - 7.74 (m, 2H), 7.30 - 7.22 (m, 3H), 7.18 - 7.09 (m, 1H), 6.73 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.98 (dd, $J = 6.8, 2.5$ Hz, 1H), 4.85 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 2.11 - 1.20 (m, 6H)。

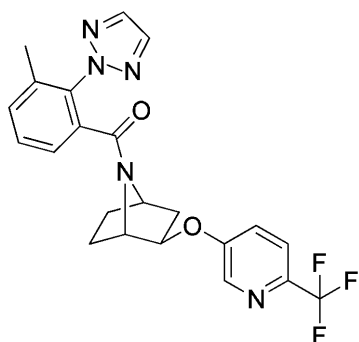
20

【1834】

実施例 437: (R/S) - (3 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)フェニル) - 2 - ((6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)オキシ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【1835】

【化531】



30

【1836】

2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジンを 5 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジンに置き換え、中間体 A - 55 を中間体 A - 24 に置き換え、実施例 433 と同様に調製した。

40

【1837】

MS (ESI): $C_{22}H_{20}F_3N_5O_2$ 計算値 443.2; 実測値 (m/z) 444.9 [$M+H$]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 回転異性体の混合物として存在する化合物) 8.33 - 8.25 (m, 1H), 7.85 - 7.72 (m, 2H), 7.64 - 7.54 (m, 1H), 7.44 - 7.27 (一連の m, 3H), 7.23 - 7.12 (m, 1H), 4.82 - 4.66 (m, 1H), 4.44 - 4.35 (m, 1H), 4.06 - 3.95 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.06 - 1.92 (一連の m, 2H), 1.91 - 1.75 (m, 1H), 1.56 - 1.22 (一連の m, 3H)。

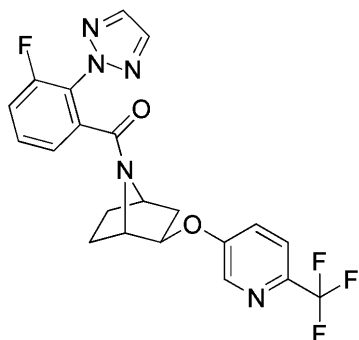
50

【 1 8 3 8 】

実施例 4 3 8 : (R / S) - (3 - フルオロ - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) - 2 - ((6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【 1 8 3 9 】

【 化 5 3 2 】



10

【 1 8 4 0 】

中間体 A - 2 4 を中間体 A - 1 6 に置き換え、実施例 4 3 7 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$ 計算値 447.1 ; 実測値 (m/z) 447.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 回転異性体の混合物として存在する化合物) 8.33 - 8.23 (m, 1H), 7.89 - 7.78 (m, 2H), 7.66 - 7.55 (m, 1H), 7.42 - 7.27 (一連の m, 3H), 7.25 - 7.09 (m, 1H), 4.84 - 4.71 (m, 1H), 4.46 - 4.37 (m, 1H), 3.98 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 2.09 - 1.56 (一連の m, 4H), 1.48 - 1.26 (一連の m, 2H)。

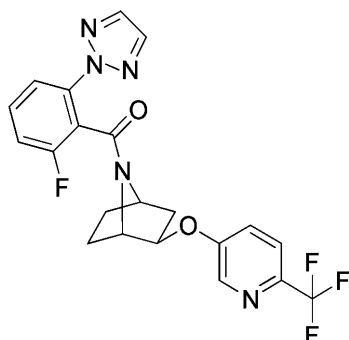
20

【 1 8 4 1 】

実施例 4 3 9 : (R / S) - (2 - フルオロ - 6 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) - 2 - ((6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【 1 8 4 2 】

【 化 5 3 3 】



30

【 1 8 4 3 】

中間体 A - 2 4 を中間体 A - 1 1 に置き換え、実施例 4 3 7 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{21}H_{17}F_4N_5O_2$ 計算値 447.1 ; 実測値 (m/z) 448.9 [M+H]⁺. Agilent 1100 Series で、XBridge C18 カラム (5 μm, 100 × 4.6 mm) を使用し、流速 1 mL / 分 (温度 = 30) にて、移動相 20 mM NH₄OH 中 10 ~ 100 % ACN を 8 分用い、次に 100 % ACN により 3 分保持し、HPLC 分析を得た。R_t = 2.54 nm にて 1.29 分 (メジャーな回転異性体)。

40

【 1 8 4 4 】

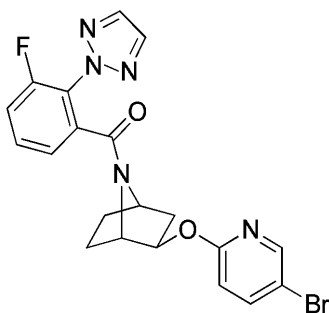
実施例 4 4 0 : (R / S) - 2 - ((5 - プロモピリジン - 2 - イル) オキシ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) (3 - フルオロ - 2 - (2 H - 1 , 2

50

, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) メタノン。

【 1 8 4 5 】

【 化 5 3 4 】



10

【 1 8 4 6 】

工程 A : (R / S) - ベンジル 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 5 - エン - 7 - カルボキシラート。N₂下、(R / S) - ベンジル 2 - ブロモ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボキシラート (2 . 9 6 g , 9 . 5 m m o l ; J . O r g . C h e m . 2 0 0 7 , 7 2 , 8 6 5 6) の T H F (6 5 m L) 溶液に、1 6 . 5 m L の 1 M t B u O K - T H F 溶液を加えた。この混合物を室温で攪拌し、ゆっくりとした懸濁液形成 (約 2 時間) 及び反応を L C / M S によりモニターした。混合の完了後、飽和 N H₄ C l (2 0 m L) 溶液及び水で希釈し、次に E t O A c で抽出した (5 0 m L × 3 回) 。合わせた有機物をブラインで洗浄し、N a₂ S O₄ で乾燥させ、次に溶媒を濃縮して、1 . 3 4 g の標題化合物を得た。更なる精製は行わずにこれを使用した。M S (E S I) : C₁₄ H₁₅ N O₂ の計算値 2 2 9 . 1 ; 実測値 (m / z) 2 3 0 . 1 [M + H]⁺

20

【 1 8 4 7 】

工程 B : (R / S) - ベンジル 2 - ヒドロキシ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボキシラート。

【 1 8 4 8 】

0 に冷却した、工程 A 由来の (R / S) - ベンジル 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 5 - エン - 7 - カルボキシラート (1 g , 4 . 3 6 m m o l) の T H F (2 5 m L) 溶液に、1 M B H₃ - T H F (9 . 6 m L) を滴下し、溶液を室温に加熱した。3 時間後、反応混合物を氷浴で冷却し、過剰なボランを水 (2 . 3 8 m L) でクエンチした後、4 M N a O H (2 . 3 8 m L) を更に加え、H₂ O₂ (5 0 重量 % , 2 . 3 8 m L) を滴下した。次に、反応物を氷浴から取り外し、4 0 ° で 2 時間加熱した。次に、混合物を室温に冷却し、固体 K₂ C O₃ (1 . 0 g) を加えた。減圧下で T H F を除去し、反応物を水 (1 0 0 m L) で希釈し、D C M で抽出した (3 回) 。合わせた有機物を水で洗浄し、N a₂ S O₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 3 % 2 M N H₃ - M e O H / D C M) により精製し、0 . 9 g の標題化合物を得た。M S (E S I) : C₁₄ H₁₇ N O₃ の計算値 2 4 7 . 1 ; 実測値 (m / z) 2 4 8 . 1 [M + H]⁺ ¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l₃) 7 . 4 6 - 7 . 1 8 (m , 5 H) , 5 . 0 9 (s , 2 H) , 4 . 3 1 (t , J = 4 . 7 H z , 1 H) , 4 . 1 9 (d , J = 5 . 1 H z , 1 H) , 3 . 8 6 (d d d , J = 6 . 7 , 4 . 6 , 1 . 8 H z , 1 H) , 1 . 7 8 (d d , J = 1 3 . 1 , 6 . 8 H z , 1 H) , 1 . 7 2 - 1 . 5 4 (m , 3 H) , 1 . 2 2 (d t , J = 1 0 . 2 , 2 . 4 H z , 2 H) 。

30

40

【 1 8 4 9 】

工程 C : (R / S) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - オール。工程 B 由来の (R / S) - ベンジル 2 - ヒドロキシ - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - カルボキシラート (5 0 4 m g , 2 . 0 3 8 m m o l) の M e O H (2 0 m L) 溶液に 1 0 % P d / C (2 1 7 m g , 0 . 2 0 4 m m o l) を充填し、水素雰囲気下で室温で攪拌した。反応完了時にセライトベットによりろ過し、濃縮して 1 8 0 m g の標題化合物を得た。更なる精製は行わずにこれを使用した。M S (E S I) : C₆ H₁₁ N O の計

50

算値 113 ; 実測値 (m/z) 114 . 10 [M + H]⁺

【1850】

工程D。(3-フルオロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((R/S)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。20mLのねじ蓋付きバイアル瓶に、中間体A-16(400mg, 1.9mmol)、工程C由来の(R/S)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-オール(198mg, 1.75mmol)、HOBt(425mg, 3.14mmol)、及びEDCI(600mg, 3.13mmol)を加えた。次に、DMF(10mL)及びTEA(0.7L)を加え、バイアル瓶に蓋をして、室温で一晩撹拌した。得られた混合物を水(100mL)で希釈し、EtOAcで抽出し(20mL×3回)、有機層を合わせて溶媒を除去した。シリカゲルクロマトグラフィー(40g redisepe(登録商標), 0~100% EtOAc-ヘキサン)で精製し、ワックス状の固体として標題化合物160mgを得た。MS(ESI): C₁₅H₁₅FN₄O₂の計算値302.3; 実測値(m/z)303.1[M+H]⁺。

【1851】

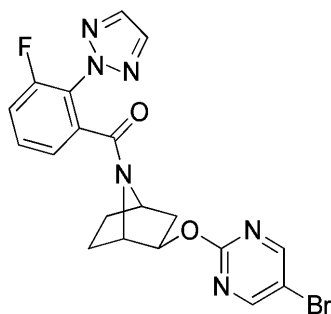
工程E。(R/S)-2-((5-プロモピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(3-フルオロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン。室温にて、工程D由来の(3-フルオロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((R/S)-2-ヒドロキシ-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン(26.7mg, 0.08mmol)及び5-プロモ-2-フルオロピリジンのDMF(2mL)溶液に、NaH(8mg, 0.2mmol)を一度に加えた。混合物を一晩撹拌した後、水(20mL)で希釈し、EtOAcで抽出した(10mL×3回)。有機層をあわせ、溶媒を除去した。シリカゲルクロマトグラフィー(0~100% EtOAc-ヘキサン)で精製し、淡褐色の固体として標題化合物35.7mgを得た。MS(ESI): C₂₀H₁₇BrFN₅O₂計算値457.1; 実測値(m/z)458.0[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.17-8.05(m, 1H), 7.89-7.78(m, 2H), 7.65(dd, J=8.7, 2.6Hz, 1H), 7.39-7.20(m, 3H), 6.66-6.58(m, 1H), 4.95-4.86(m, 1H), 4.79-4.66(m, 1H), 3.98-3.85(m, 1H), 2.03-1.89(m, 2H), 1.73-1.45(m, 2H), 1.41-1.29(m, 2H)。

【1852】

実施例441:(R/S)-2-((5-プロモピリミジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(3-フルオロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン。

【1853】

【化535】



【1854】

5-プロモ-2-フルオロピリジンに5-プロモ-2-クロロピリミジンに置き換え、実施例440と同様に調製した。MS(ESI): C₁₉H₁₆BrFN₆O₂計算値458.1; 実測値(m/z)459.0[M+H]⁺。¹H NMR(500MHz, CDCl₃)

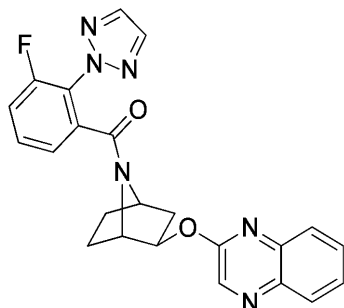
) 8.54 - 8.47 (m, 2H), 7.91 - 7.83 (m, 2H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 4.89 - 4.81 (m, 1H), 4.74 - 4.70 (m, 1H), 4.01 - 3.89 (m, 1H), 2.05 - 2.00 (m, 1H), 2.00 - 1.69 (m, 3H), 1.46 - 1.28 (m, 2H)。

【1855】

実施例442: (R/S) - (3-フルオロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-2-(キノキサリン-2-イルオキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

【1856】

【化536】



【1857】

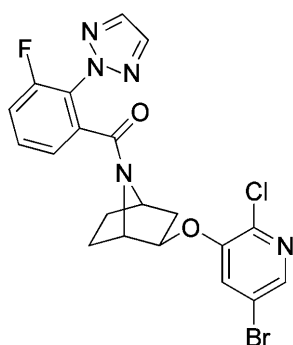
5-プロモ-2-フルオロピリジンに2-クロロキノキサリンに置き換え、実施例440と同様に調製した。MS(ESI): $C_{23}H_{19}FN_6O_2$ 計算値430.2; 実測値(m/z) 431.1 [M+H]⁺。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) 8.47 - 8.40 (m, 1H), 8.07 - 7.99 (m, 1H), 7.91 - 7.82 (m, 2H), 7.81 - 7.72 (m, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 1H), 5.21 - 5.12 (m, 1H), 4.94 - 4.73 (m, 1H), 4.08 - 3.93 (m, 1H), 2.15 - 2.01 (m, 2H), 1.78 - 1.53 (m, 2H), 1.49 - 1.35 (m, 2H)。

【1858】

実施例443: (R/S) - 2-((5-プロモ-2-クロロピリジン-3-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(3-フルオロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン。

【1859】

【化537】



【1860】

5-プロモ-2-フルオロピリジンに5-プロモ-2-クロロ-3-フルオロピリジンに置き換え、実施例440と同様に調製した。MS(ESI): $C_{20}H_{16}BrClFN_5O_2$ 計算値491.0; 実測値(m/z) 491.8 [M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃, 回転異性体の混合物として存在する化合物) 8.10 (d, J

10

20

30

40

50

= 2.0 Hz, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.67 (dt, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 1H), 7.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.84 - 4.76 (m, 1H), 4.41 - 4.31 (m, 1H), 4.17 - 4.08 (m, 1H), 2.14 - 2.07 (m, 1H), 2.04 - 1.79 (m, 2H), 1.77 - 1.61 (m, 1H), 1.48 - 1.29 (m, 2H)。

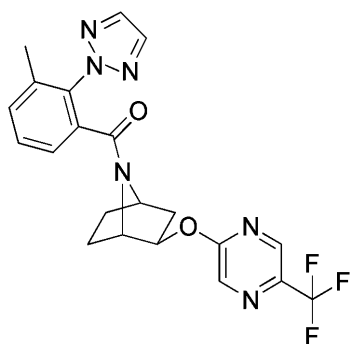
【1861】

実施例 444: (R/S) - (3 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)フェニル) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピラジン - 2 - イル)オキシ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

10

【1862】

【化538】



20

【1863】

中間体 A - 16 を中間体 A - 24 に置き換え、実施例 445 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{21}H_{19}F_3N_6O_2$ 計算値 444.2; 実測値 (m/z) 444.9 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 回転異性体の混合物として存在する化合物) 8.45 - 8.32 (m, 1H), 8.30 - 8.19 (m, 1H), 7.86 - 7.76 (m, 2H), 7.47 - 7.17 (一連の m, 3H), 5.04 - 4.94 (一連の m, 1H), 4.79 - 4.67 (一連の m, 1H), 4.04 - 3.93 (m, 1H), 2.16 (2つの s, 3H), 2.07 - 1.96 (一連の m, 1H), 1.90 - 1.76 (一連の m, 2H), 1.55 - 1.30 (一連の m, 3H)。

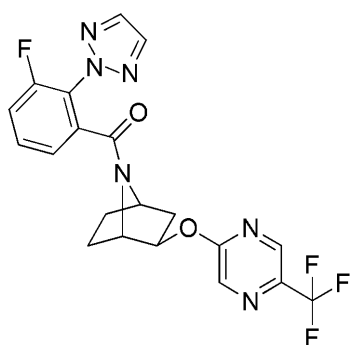
30

【1864】

実施例 445: (R/S) - (3 - フルオロ - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)フェニル) (2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピラジン - 2 - イル)オキシ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)メタノン。

【1865】

【化539】



40

【1866】

工程 A: (R/S) - tert - ブチル 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピラジン - 2 - イル)オキシ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - カルボキシレート。DMF (5 mL) 中、中間体 B - 11 (43 mg, 0.203 mol) に、NaH (11 mg, 0.26 mmol, 鉱油中 60% 分散体) を一度に加え、反応混合物を 80

50

で5分加熱した。次に、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピラジン(59mg, 0.325mmol)を加えた。80℃で一晩加熱した後、水を加え、混合物をDCMで抽出した(3回)。合わせた有機物を乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(0~50% EtOAc-ヘキサン)により精製し、標題化合物を得た(30mg, 41%)。MS(ESI): $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ 計算値359.2; 実測値(m/z)304.1 [$\text{M}+2\text{H}-\text{tBu}$] $^+$ 。

【1867】

工程B: (R/S)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン。DCM(2mL)中、工程Aの標題化合物(30mg, 0.106mmol)に2M HCl-Et₂O(2mL)を加え、反応混合物を室温で3時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、高減圧下に1時間放置し、工程Bの標題化合物を得た。MS(ESI): $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ 計算値259.1; 実測値(m/z)260.1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

【1868】

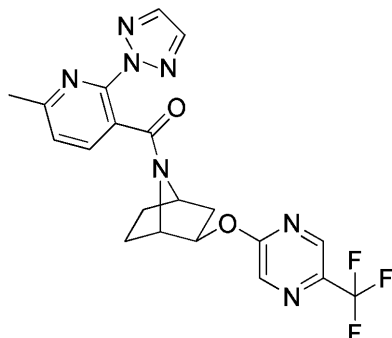
工程C: (R/S)-(3-フルオロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-(2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。DCM(5mL)中、工程Bの標題化合物(30mg, 0.101mmol)に中間体A-16(23mg, 0.112mmol)、HOBT(23mg, 0.168mmol)、EDCI(32mg, 0.168mmol)及びDIPEA(43μL, 0.252mmol)を加えた。室温で2時間撹拌した後、飽和NaHCO₃水溶液を加え、混合物をDCMで抽出した(3回)。合わせた有機物を乾燥させ(Na_2SO_4)、ろ過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(0~100% EtOAc-ヘキサン)により精製し、標題化合物を得た(29mg, 64%)。MS(ESI): $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_2$ 計算値448.1; 実測値(m/z)448.9 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。¹H NMR(400MHz, CDCl₃, 回転異性体の混合物として存在する化合物) 8.48-8.21(一連のm, 2H), 7.95-7.78(m, 2H), 7.59-7.18(一連のm, 3H), 5.09-4.95(m, 1H), 4.85-4.71(m, 1H), 3.96(d, J=5.2Hz, 1H), 2.11-1.94(一連のm, 2H), 1.90-1.61(一連のm, 1H), 1.56-1.47(一連のm, 1H), 1.43-1.29(一連のm, 2H)。

【1869】

実施例446: (R/S)-(6-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-(2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

【1870】

【化540】



【1871】

中間体A-16を中間体A-3に置き換え、実施例445と同様に調製した。MS(ESI): $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_2$ 計算値445.1; 実測値(m/z)445.9 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。¹H NMR(400MHz, CDCl₃, 回転異性体の混合物として存在する化合物)

8.31 (一連の3つのs, 2H), 7.93 - 7.83 (m, 2H), 7.83 - 7.70 (m, 1H), 7.36 - 7.04 (m, 1H), 5.10 - 4.86 (一連のm, 2H), 3.91 - 3.78 (m, 1H), 2.65 (2つのs, 3H), 2.14 - 1.65 (一連のm, 3H), 1.54 - 1.27 (一連のm, 3H)。

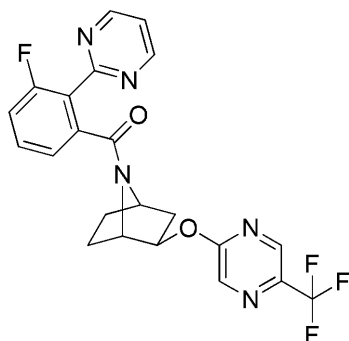
【1872】

実施例447: (R/S) - (3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)(2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

【1873】

【化541】

10



【1874】

20

中間体A-16を中間体A-2に置き換え、実施例445と同様に調製した。MS (ESI): $C_{22}H_{17}F_4N_5O_2$ 計算値459.1; 実測値(m/z) 459.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 回転異性体の混合物として存在する化合物)

8.85 - 8.79 (m, 2H), 8.49 - 8.31 (m, 1H), 8.30 - 8.17 (m, 1H), 7.53 - 7.27 (一連のm, 3H), 7.26 - 7.11 (m, 1H), 5.06 - 4.97 (m, 1H), 4.83 - 4.69 (m, 1H), 4.10 - 4.01 (m, 1H), 2.06 - 2.00 (m, 1H), 1.94 - 1.71 (m, 1H), 1.69 - 1.31 (一連のm, 4H)。

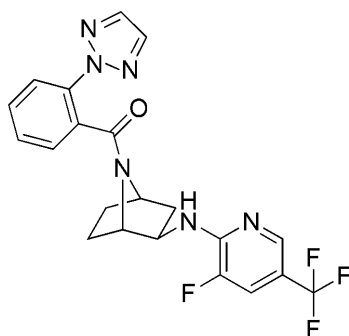
【1875】

実施例448: (2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S,2R,4R)-2-((3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

30

【1876】

【化542】



40

【1877】

中間体A-2を中間体A-1に置き換え、実施例382と同様に調製した。MS (ESI): $C_{21}H_{18}F_4N_6O$ 計算値446.1; 実測値(m/z) 447.2 [M+H]⁺。Agilent 1100 Seriesで、Inertsil ODS-3カラム(3 μm, 50 × 3 mm)を使用し、流速2.2 mL/分(温度=50)にて、移動相0.05% TFA中5~99% ACNを1.6分用い、次に99% ACNにより0.4分保持した。R_t = 254 nmにて1.39分。

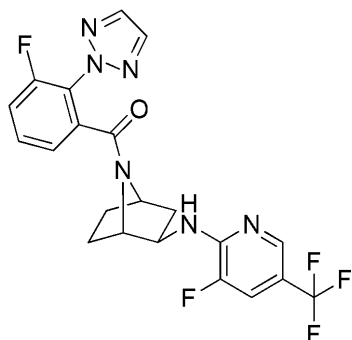
50

【 1 8 7 8 】

実施例 4 4 9 : (3 - フルオロ - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【 1 8 7 9 】

【 化 5 4 3 】



10

【 1 8 8 0 】

中間体 A - 2 を中間体 A - 1 6 に置き換え、実施例 3 8 2 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{21}H_{17}F_5N_6O$ 計算値 464.1 ; 実測値 (m/z) 465.2 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.15 (s, 0.4 H), 8.06 (s, 0.6 H), 7.91 (s, 2 H), 7.57 - 7.48 (m, 0.4 H), 7.43 - 7.12 (m, 3.6 H), 6.48 (s, 0.6 H), 5.12 - 5.04 (m, 0.4 H), 4.78 (t, J = 4.5 Hz, 0.6 H), 4.62 (d, J = 5.2 Hz, 0.4 H), 4.40 (s, 0.6 H), 4.31 (td, J = 8.0, 3.3 Hz, 0.4 H), 4.01 - 3.91 (m, 1 H), 2.21 - 2.13 (m, 0.6 H), 2.09 - 2.01 (m, 0.4 H), 1.96 - 1.41 (m, 5 H)。

20

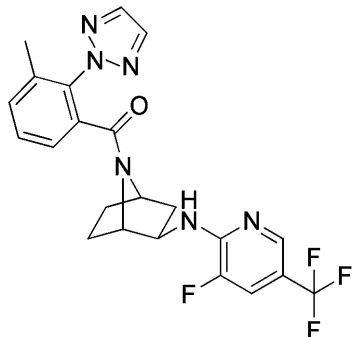
【 1 8 8 1 】

実施例 4 5 0 : ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) (3 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) メタノン。

30

【 1 8 8 2 】

【 化 5 4 4 】



40

【 1 8 8 3 】

中間体 A - 2 を中間体 A - 2 4 に置き換え、実施例 3 8 2 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{22}H_{20}F_4N_6O$ 計算値 460.2 ; 実測値 (m/z) 461.2 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.14 (s, 0.3 H), 8.06 (s, 0.7 H), 7.89 - 7.82 (m, 2 H), 7.46 - 7.41 (m, 0.7 H), 7.36 - 7.24 (m, 2 H), 7.23 - 7.16 (m, 1.3 H), 6.84 (s, 0.7 H), 5.00 - 4.93 (m, 0.3 H), 4.76 - 4.70 (m, 0.7 H), 4.55 (d, J = 5.2 Hz, 0.3 H), 4.40 (s, 0.7 H), 4

50

. 30 - 4.22 (m, 0.3 H), 3.99 - 3.92 (m, 1 H), 2.22 (s, 2 H), 2.19 (s, 1 H), 2.15 (dd, J = 12.9, 8.2 Hz, 0.7 H), 2.03 (dd, J = 13.1, 8.0 Hz, 0.3 H), 1.97 - 1.55 (m, 4 H), 1.53 - 1.46 (m, 0.7 H), 1.46 - 1.39 (m, 0.3 H)。

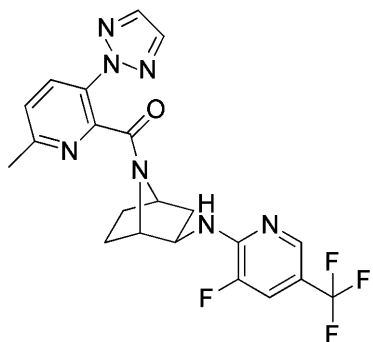
【1884】

実施例451：((1S, 2R, 4R) - 2 - ((3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)(6 - メチル - 3 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)メタノン。

10

【1885】

【化545】



20

【1886】

中間体A - 2を中間体A - 21に置き換え、実施例382と同様に調製した。MS (ESI) : C₂₁H₁₉F₄N₇O計算値461.2; 実測値(m/z) 462.2 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.23 - 8.17 (m, 0.4 H), 8.14 - 8.08 (m, 1.6 H), 7.87 (s, 0.4 H), 7.84 (s, 1.6 H), 7.39 - 7.30 (m, 1.2 H), 7.24 (dd, J = 10.9, 2.0 Hz, 0.8 H), 6.69 (d, J = 8.0 Hz, 0.8 H), 5.78 (d, J = 8.8 Hz, 0.2 H), 4.94 - 4.90 (m, 0.8 H), 4.79 (d, J = 5.3 Hz, 0.2 H), 4.48 (td, J = 8.3, 3.2 Hz, 0.2 H), 4.39 (td, J = 7.9, 2.9 Hz, 0.8 H), 4.08 - 4.03 (m, 0.8 H), 4.02 - 3.98 (m, 0.2 H), 2.64 (s, 0.6 H), 2.59 (s, 2.4 H), 2.27 - 2.19 (m, 0.8 H), 2.12 - 1.92 (m, 2.2 H), 1.86 - 1.56 (m, 2.8 H), 1.50 - 1.42 (m, 0.2 H)。

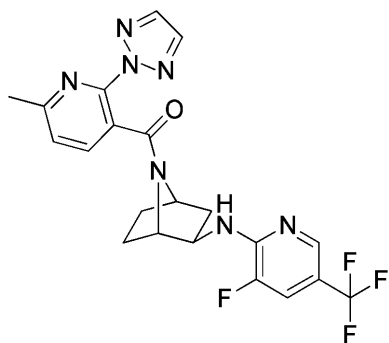
30

【1887】

実施例452：((1S, 2R, 4R) - 2 - ((3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)(6 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ピリジン - 3 - イル)メタノン。

【1888】

【化546】



40

50

【 1 8 8 9 】

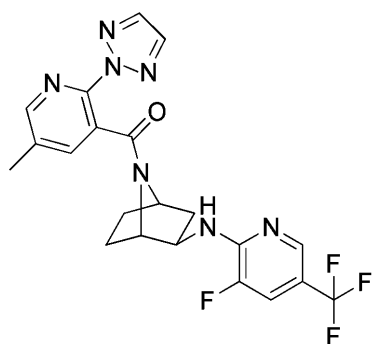
中間体 A - 2 を中間体 A - 3 に置き換え、実施例 3 8 2 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{21}H_{19}F_4N_7O$ 計算値 461.2 ; 実測値 (m/z) 462.2 $[M+H]^+$ 。Agilent 1100 Series で、XBridge C18 カラム (5 μ m, 100 \times 4.6 mm) を使用し、流速 1 mL / 分 (温度 = 30) にて、移動相 20 mM NH_4OH 中 10 ~ 100 % ACN を 8 分用い、次に 100 % ACN により 3 分保持し、HPLC 分析を得た。R_t = 254 nm にて 6.59 分。

【 1 8 9 0 】

実施例 453 : ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - イル) (5 - メチル - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) メタノン。

【 1 8 9 1 】

【 化 5 4 7 】



【 1 8 9 2 】

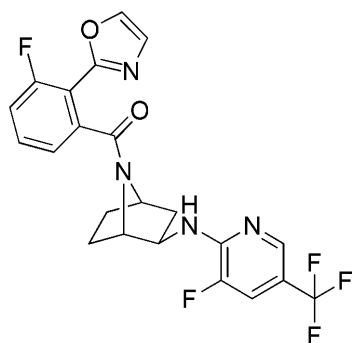
中間体 A - 2 を中間体 A - 60 に置き換え、実施例 3 8 2 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{21}H_{19}F_4N_7O$ 計算値 461.2 ; 実測値 (m/z) 462.2 $[M+H]^+$ 。Agilent 1100 Series で、XBridge C18 カラム (5 μ m, 100 \times 4.6 mm) を使用し、流速 1 mL / 分 (温度 = 30) にて、移動相 20 mM NH_4OH 中 10 ~ 100 % ACN を 8 分用い、次に 100 % ACN により 3 分保持し、HPLC 分析を得た。R_t = 254 nm にて 6.60 分。

【 1 8 9 3 】

実施例 454 : (3 - フルオロ - 2 - (オキサゾール - 2 - イル) フェニル) ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【 1 8 9 4 】

【 化 5 4 8 】



【 1 8 9 5 】

中間体 A - 2 を中間体 A - 68 に置き換え、実施例 3 8 2 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{22}H_{17}F_5N_4O_2$ 計算値 464.1 ; 実測値 (m/z) 465.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8.18 (s, 0.4 H), 8.03 (s, 0.6 H), 7.85 - 7.81 (m, 1 H), 7.53 - 7.46 (m, 0.4 H)

), 7.41 - 7.27 (m, 2.6 H), 7.23 - 7.09 (m, 2.4 H), 6.05 (d, J = 8.6 Hz, 0.6 H), 4.91 - 4.87 (m, 0.6 H), 4.73 (d, J = 5.3 Hz, 0.4 H), 4.49 - 4.43 (m, 1 H), 3.91 - 3.87 (m, 0.4 H), 3.85 (d, J = 4.8 Hz, 0.6 H), 2.23 - 2.16 (m, 0.6 H), 2.06 - 2.00 (m, 0.4 H), 1.99 - 1.82 (m, 2.6 H), 1.81 - 1.65 (m, 1.4 H), 1.59 - 1.52 (m, 0.6 H), 1.49 - 1.42 (m, 0.4 H)。

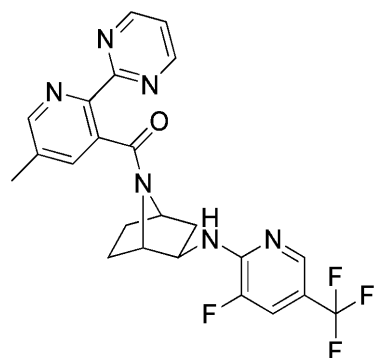
【1896】

実施例455: ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) (5 - メチル - 2 - (ピリミジン - 2 - イル)ピリジン - 3 - イル)メタノン。

10

【1897】

【化549】



20

【1898】

中間体A - 2を中間体A - 66に置き換え、実施例382と同様に調製した。MS (ESI): $C_{23}H_{20}F_4N_6O$ 計算値472.2; 実測値(m/z) 473.2 [M+H]⁺。Agilent 1100 Seriesで、XBridge C18カラム(5 μm, 100 × 4.6 mm)を使用し、流速1 mL/分(温度 = 30 °C)にて、移動相20 mM NH₄OH中10 ~ 100% ACNを8分用い、次に100% ACNにより3分保持し、HPLC分析を得た。R_t = 25.4 nmにて6.08分。

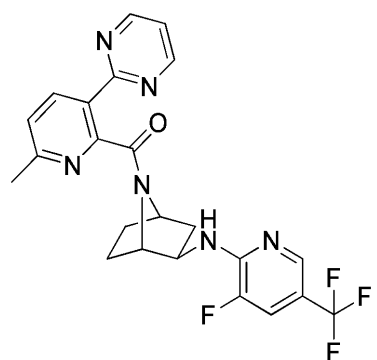
30

【1899】

実施例456: ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) (6 - メチル - 3 - (ピリミジン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)メタノン

【1900】

【化550】



40

【1901】

中間体A - 2を中間体A - 63に置き換え、実施例382と同様に調製した。MS (ESI): $C_{23}H_{20}F_4N_6O$ 計算値472.2; 実測値(m/z) 473.2 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.77 (d, J = 4.9 Hz, 2 H)

50

, 8.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 7.19 (dd, $J = 11.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.95 - 4.90 (m, 1H), 4.46 - 4.40 (m, 1H), 4.08 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.24 (dd, $J = 13.0, 7.6$ Hz, 1H), 2.14 - 2.01 (m, 2H), 1.88 - 1.81 (m, 1H), 1.66 - 1.57 (m, 2H)。

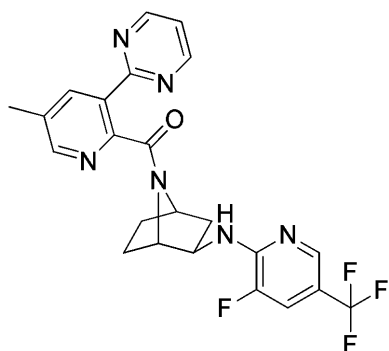
【1902】

実施例457：((1S, 2R, 4R) - 2 - ((3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)(5 - メチル - 3 - (ピリミジン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)メタノン。

10

【1903】

【化551】



20

【1904】

中間体A - 2を中間体A - 67に置き換え、実施例382と同様に調製した。MS (ESI): $C_{23}H_{20}F_4N_6O$ 計算値472.2; 実測値(m/z) 473.2 [$M+H$]⁺。¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8.79 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.44 (dd, $J = 2.0, 0.9$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $J = 2.1, 0.9$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.19 (dd, $J = 11.0, 2.0$ Hz, 1H), 4.95 - 4.90 (m, 1H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 4.12 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.29 - 2.22 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 2.04 - 1.96 (m, 1H), 1.90 - 1.82 (m, 1H), 1.68 - 1.55 (m, 2H)。

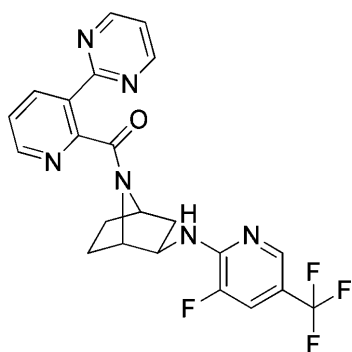
30

【1905】

実施例458：((1S, 2R, 4R) - 2 - ((3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)(3 - (ピリミジン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)メタノン。

【1906】

【化552】



40

【1907】

50

中間体 A - 2 を中間体 A - 6 4 に置き換え、実施例 3 8 2 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{22}H_{18}F_4N_6O$ 計算値 458.1 ; 実測値 (m/z) 459.2 $[M+H]^+$ 。
 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8.80 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.62 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.48 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 8.0, 4.8$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 11.0, 2.0$ Hz, 1H), 4.96 - 4.91 (m, 1H), 4.47 - 4.41 (m, 1H), 4.11 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.27 (dd, $J = 12.9, 7.5$ Hz, 1H), 2.12 (ddd, $J = 14.0, 8.7, 4.3$ Hz, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.91 - 1.83 (m, 1H), 1.68 - 1.59 (m, 2H)。

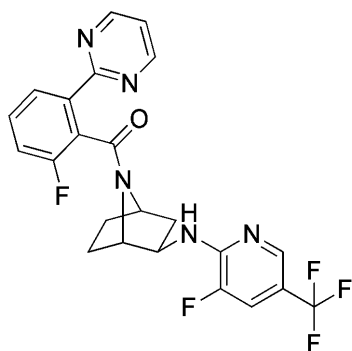
10

【1908】

実施例 4 5 9 : ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) (2 - フルオロ - 6 - (ピリミジン - 2 - イル)フェニル)メタノン。

【1909】

【化553】



20

【1910】

中間体 A - 2 を中間体 A - 6 に置き換え、実施例 3 8 2 と同様に調製した。MS (ESI) : $C_{23}H_{18}F_5N_5O$ 計算値 475.1 ; 実測値 (m/z) 476.2 $[M+H]^+$ 。
 Agilent 1100 Series で、Inertsil ODS - 3 カラム (3 μm , 50 \times 3 mm) を使用し、流速 2.2 mL / 分 (温度 = 50) にて、移動相 0.05 % TFA 中 5 ~ 99 % ACN を 1.6 分用い、次に 99 % ACN により 0.4 分保持した。R_t = 254 nm にて 1.41 分。

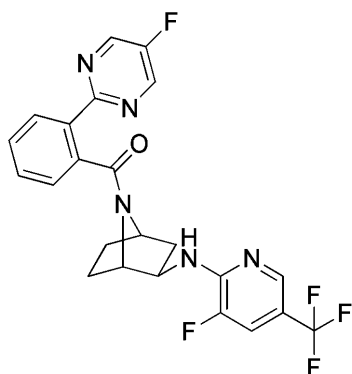
30

【1911】

実施例 4 6 0 : ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) (2 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル)フェニル)メタノン。

【1912】

【化554】



40

50

【1913】

中間体 A - 2 を中間体 A - 55 に置き換え、実施例 382 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{23}H_{18}F_5N_5O$ 計算値 475.1; 実測値 (m/z) 476.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8.65 (s, 1.6 H), 8.60 (s, 0.4 H), 8.18 (s, 0.2 H), 8.11 (dd, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 0.2 H), 8.06 - 7.99 (m, 1.6 H), 7.58 - 7.42 (m, 1.8 H), 7.41 - 7.30 (m, 2.2 H), 7.11 (d, $J = 10.9$ Hz, 0.8 H), 5.49 (d, $J = 7.9$ Hz, 0.2 H), 4.93 - 4.87 (m, 0.8 H), 4.75 (d, $J = 5.3$ Hz, 0.2 H), 4.50 (s, 0.8 H), 4.42 - 4.36 (m, 0.2 H), 4.03 - 3.97 (m, 1 H), 2.25 (dd, $J = 12.9, 8.2$ Hz, 0.8 H), 2.11 (dd, $J = 12.8, 7.7$ Hz, 0.2 H), 2.00 - 1.89 (m, 1.6 H), 1.88 - 1.78 (m, 0.4 H), 1.74 - 1.53 (m, 2.8 H), 1.48 - 1.40 (m, 0.2 H)。

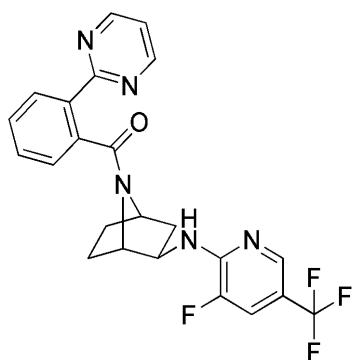
10

【1914】

実施例 461: ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)(2 - (ピリミジン - 2 - イル)フェニル)メタノン。

【1915】

【化555】



20

【1916】

中間体 A - 2 を中間体 A - 59 に置き換え、実施例 382 と同様に調製した。MS (ESI): $C_{23}H_{19}F_4N_5O$ 計算値 457.2; 実測値 (m/z) 458.2 $[M+H]^+$ 。Agilent 1100 Series で、Inertsil ODS - 3 カラム (3 μ m, 50 \times 3 mm) を使用し、流速 2.2 mL / 分 (温度 = 50) にて、移動相 0.05 % TFA 中 5 ~ 99 % ACN を 1.6 分用い、次に 99 % ACN により 0.4 分保持した。R_t = 254 nm にて 1.38 分。

30

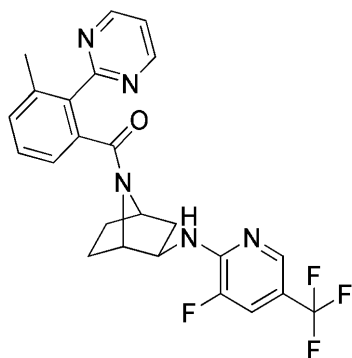
【1917】

実施例 462: ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)(3 - メチル - 2 - (ピリミジン - 2 - イル)フェニル)メタノン。

40

【1918】

【化 5 5 6】



10

【1919】

中間体 A - 2 を中間体 A - 26 に置き換え、実施例 382 と同様に調製した。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 8.80 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.32 - 7.15 (m, 4H), 7.10 (dd, $J = 11.1, 2.0$ Hz, 1H), 4.76 - 4.70 (m, 1H), 4.57 - 4.49 (m, 1H), 4.03 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.17 (dd, $J = 12.7, 8.3$ Hz, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.94 - 1.82 (m, 1H), 1.77 - 1.68 (m, 2H), 1.54 - 1.46 (m, 1H)。Agilent 1100 Series で、Inertsil ODS - 3 カラム (3 μm , 50 \times 3 mm) を使用し、流速 2.2 mL / 分 (温度 = 50) にて、移動相 0.05% TFA 中 5 ~ 99% ACN を 1.6 分用い、次に 99% ACN により 0.4 分保持した。R_t = 254 nm にて 1.42 分。

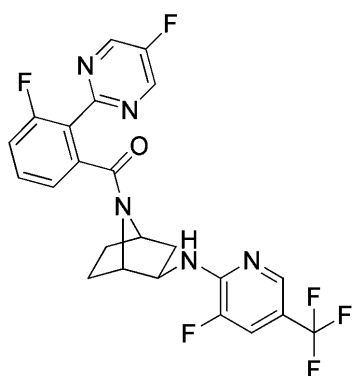
20

【1920】

実施例 463 : (3 - フルオロ - 2 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) フェニル) ((1S, 2R, 4R) - 2 - ((3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【1921】

【化 5 5 7】



30

40

【1922】

中間体 A - 2 を中間体 A - 57 に置き換え、実施例 382 と同様に調製した。MS (ESI): $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}$ 計算値 493.1; 実測値 (m/z) 494.1 [M+H]⁺。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 8.69 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.24 - 7.07 (m, 4H), 4.80 - 4.75 (m, 1H), 4.56 - 4.48 (m, 1H), 4.04 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 2.21 (dd, $J = 12.9, 8.2$ Hz, 1H), 2.01 - 1.94 (m, 1H), 1.94 - 1.86 (m, 1H), 1.79 - 1.69 (m, 2H), 1.58 - 1.50 (m, 1H)。

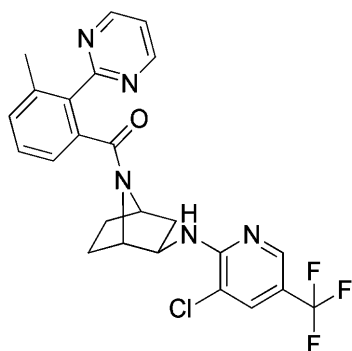
【1923】

50

実施例 464 : ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) (3 - メチル - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) メタノン。

【 1 9 2 4 】

【 化 5 5 8 】



10

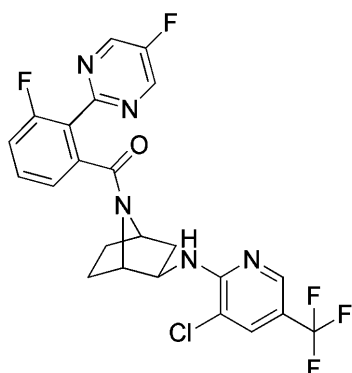
【 1 9 2 5 】

実施例 465 : ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) (3 - フルオロ - 2 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) フェニル) メタノン。

20

【 1 9 2 6 】

【 化 5 5 9 】



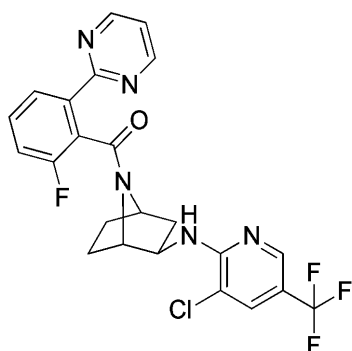
30

【 1 9 2 7 】

実施例 466 : ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) (2 - フルオロ - 6 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) メタノン。

【 1 9 2 8 】

【 化 5 6 0 】



40

【 1 9 2 9 】

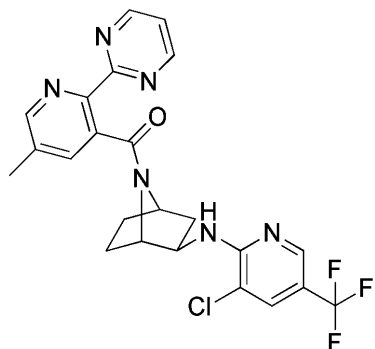
実施例 467 : ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメ

50

チル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(5-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-イル)メタノン。

【1930】

【化561】



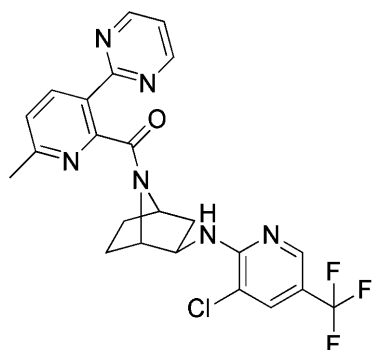
10

【1931】

実施例468: ((1S, 2R, 4R)-2-((3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン。

【1932】

【化562】



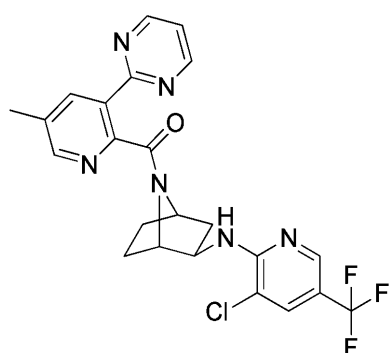
20

【1933】

実施例469: ((1S, 2R, 4R)-2-((3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(5-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン。

【1934】

【化563】



30

40

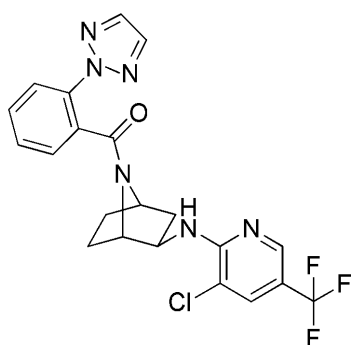
【1935】

実施例470: (2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン。

50

【 1 9 3 6 】

【 化 5 6 4 】



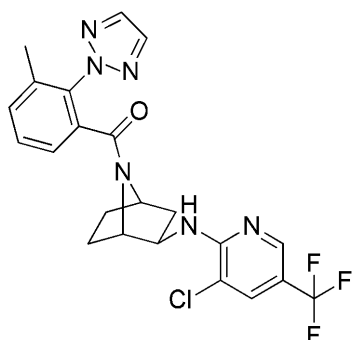
10

【 1 9 3 7 】

実施例 4 7 1 : ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) (3 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) メタノン。

【 1 9 3 8 】

【 化 5 6 5 】



20

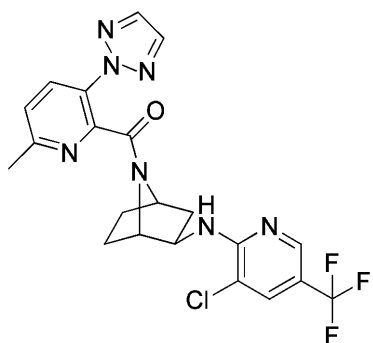
【 1 9 3 9 】

実施例 4 7 2 : ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) (6 - メチル - 3 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタノン。

30

【 1 9 4 0 】

【 化 5 6 6 】



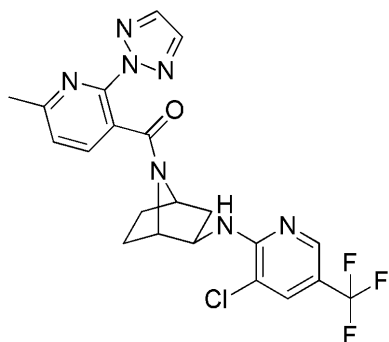
40

【 1 9 4 1 】

実施例 4 7 3 : ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) (6 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) メタノン。

【 1 9 4 2 】

【化 5 6 7】



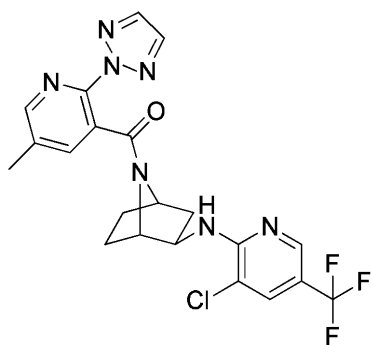
10

【 1 9 4 3】

実施例 474：((1*S*, 2*R*, 4*R*) - 2 - ((3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)(5 - メチル - 2 - (2*H* - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル)ピリジン - 3 - イル)メタノン。

【 1 9 4 4】

【化 5 6 8】



20

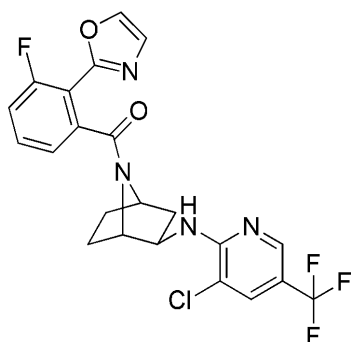
【 1 9 4 5】

実施例 475：((1*S*, 2*R*, 4*R*) - 2 - ((3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 7 - イル)(3 - フルオロ - 2 - (オキサゾール - 2 - イル)フェニル)メタノン。

30

【 1 9 4 6】

【化 5 6 9】



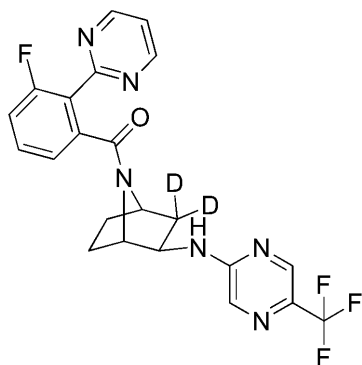
40

【 1 9 4 7】

実施例 476：(3 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル)フェニル)((1*S*, 2*R*, 4*R*) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ピラジン - 2 - イル)アミノ) - 7 - アザビシクロ[2.2.1] - (3 - ²H, ²H) - ヘプタン - 7 - イル)メタノン

【 1 9 4 8】

【化 5 7 0】



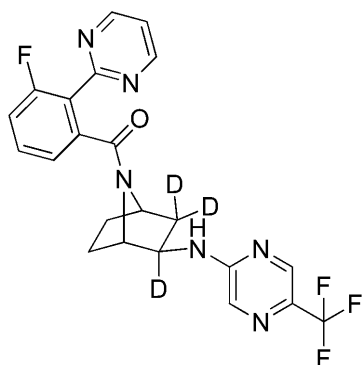
10

【 1 9 4 9】

実施例 4 7 7 : (3 - フルオロ - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - (2 - ²H) - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] - (3 - ²H , ²H) - ヘプタン - 7 - イル) メタノン

【 1 9 5 0】

【化 5 7 1】



20

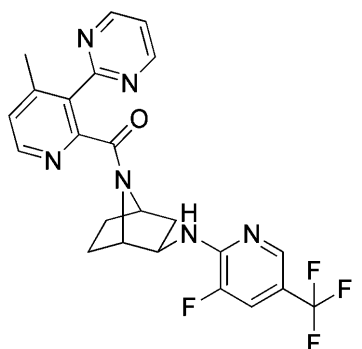
【 1 9 5 1】

実施例 4 7 8 : ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) (4 - メチル - 3 - (ピリミジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタノン。

30

【 1 9 5 2】

【化 5 7 2】



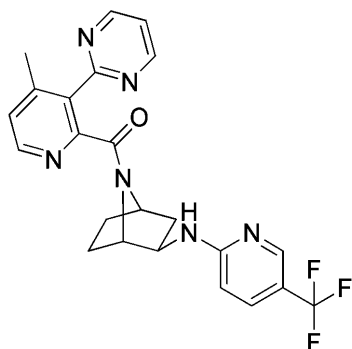
40

【 1 9 5 3】

実施例 4 7 9 : (4 - メチル - 3 - (ピリミジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【 1 9 5 4】

【化 5 7 3】



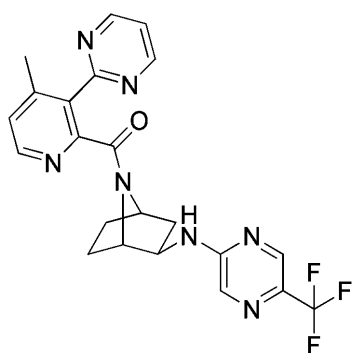
10

【 1 9 5 5】

実施例 4 8 0 : (4 - メチル - 3 - (ピリミジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【 1 9 5 6】

【化 5 7 4】



20

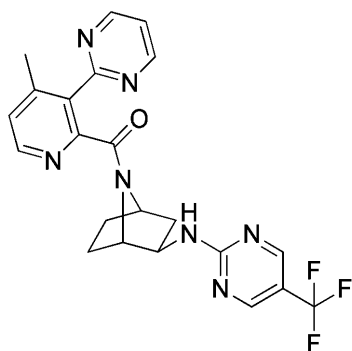
【 1 9 5 7】

実施例 4 8 1 : (4 - メチル - 3 - (ピリミジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

30

【 1 9 5 8】

【化 5 7 5】



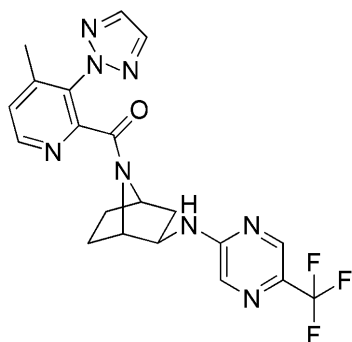
40

【 1 9 5 9】

実施例 4 8 2 : (4 - メチル - 3 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【 1 9 6 0】

【化 5 7 6】



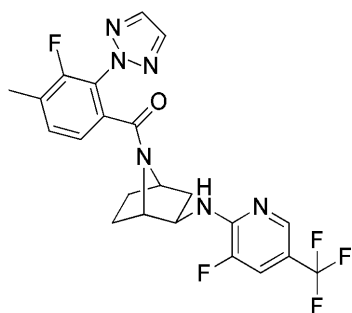
10

【 1 9 6 1】

実施例 4 8 3 : (3 - フルオロ - 4 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【 1 9 6 2】

【化 5 7 7】



20

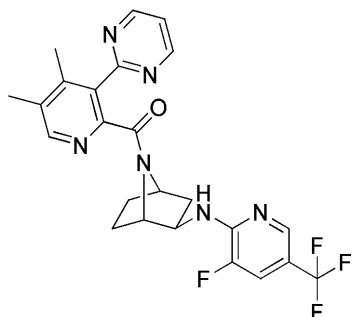
【 1 9 6 3】

実施例 4 8 4 : (4 , 5 - ジメチル - 3 - (ピリミジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

30

【 1 9 6 4】

【化 5 7 8】



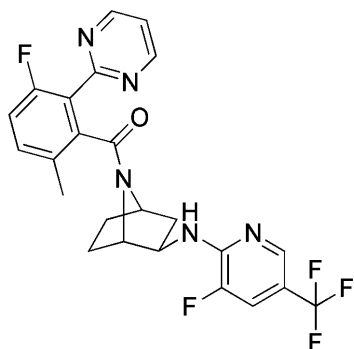
40

【 1 9 6 5】

実施例 4 8 5 : ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) (3 - フルオロ - 6 - メチル - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) メタノン。

【 1 9 6 6】

【化 5 7 9】



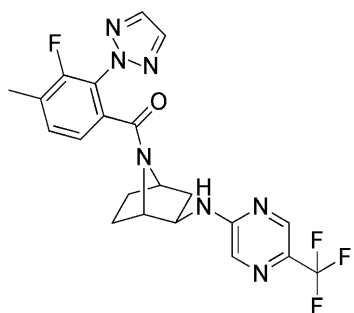
10

【 1 9 6 7】

実施例 4 8 6 : (3 - フルオロ - 4 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【 1 9 6 8】

【化 5 8 0】



20

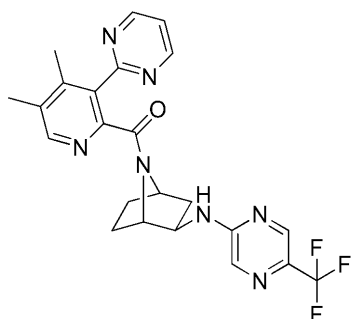
【 1 9 6 9】

実施例 4 8 7 : (4 , 5 - ジメチル - 3 - (ピリミジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

30

【 1 9 7 0】

【化 5 8 1】



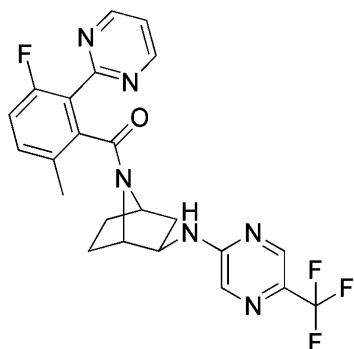
40

【 1 9 7 1】

実施例 4 8 8 : (3 - フルオロ - 6 - メチル - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【 1 9 7 2】

【化 5 8 2】



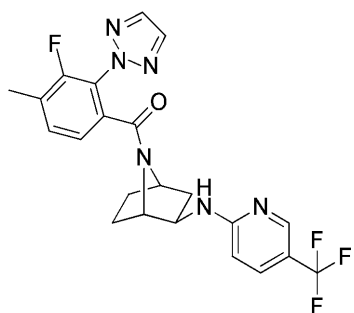
10

【 1 9 7 3】

実施例 4 8 9 : (3 - フルオロ - 4 - メチル - 2 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【 1 9 7 4】

【化 5 8 3】



20

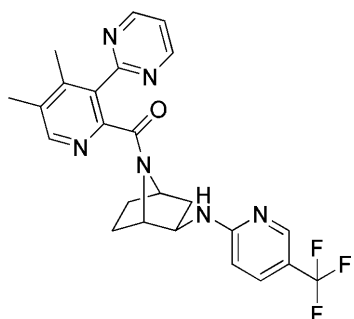
【 1 9 7 5】

実施例 4 9 0 : (4 , 5 - ジメチル - 3 - (ピリミジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

30

【 1 9 7 6】

【化 5 8 4】



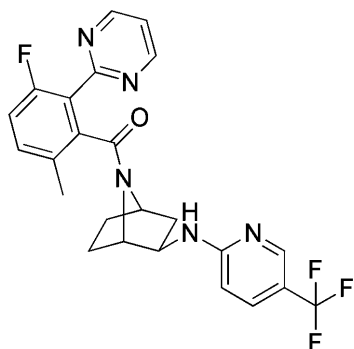
40

【 1 9 7 7】

実施例 4 9 1 : (3 - フルオロ - 6 - メチル - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【 1 9 7 8】

【化 5 8 5】



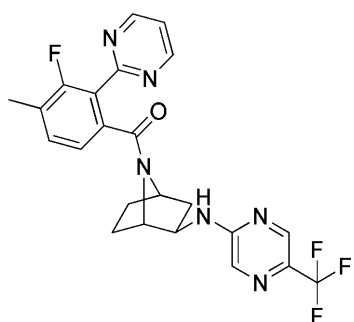
10

【 1 9 7 9】

実施例 4 9 2 : (3 - フルオロ - 4 - メチル - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【 1 9 8 0】

【化 5 8 6】



20

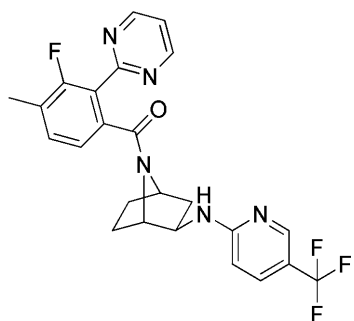
【 1 9 8 1】

実施例 4 9 3 : (3 - フルオロ - 4 - メチル - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン

30

【 1 9 8 2】

【化 5 8 7】



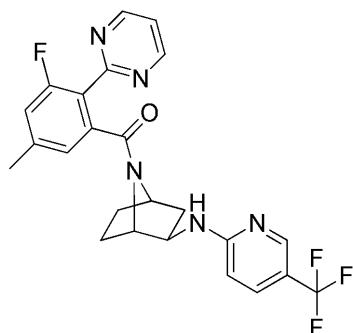
40

【 1 9 8 3】

実施例 4 9 4 : (3 - フルオロ - 5 - メチル - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【 1 9 8 4】

【化 5 8 8】



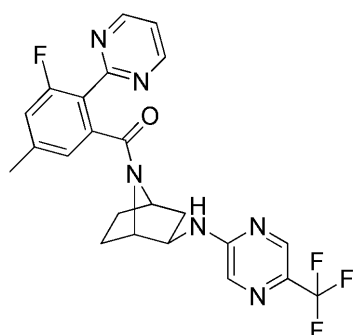
10

【1 9 8 5】

実施例 4 9 5 : (3 - フルオロ - 5 - メチル - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メタノン。

【1 9 8 6】

【化 5 8 9】



20

【1 9 8 7】

アッセイ :

[3 H] (1 - (5 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - チアゾール - 4 - イル) - 1 - ((S) - 2 - (5 - フェニル - (1 , 3 , 4) オキサジアゾール - 2 - イル メチル) - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン) (Langmead et al . , 2 0 0 4)、及び [3 H] EMPA (n - エチル - 2 [9 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - (トルエン - 2 - スルホニル) - アミノ] - N - ピリジン - 3 - イルメチルアセトアミド)をそれぞれ用いて、拮抗放射性リガンド結合アッセイにより、ラット/ヒトオレキシン - 1 受容体及びヒトオレキシン - 2 受容体に対する本発明の化合物の in vitro 親和性を判定した (Langmead et al . , 2 0 0 4 , British Journal of Pharmacology 141 : 340 ~ 346 ; Malherbe et al . , 2 0 0 4 , British Journal of Pharmacology 156 : 1326 ~ 41)。

30

【1 9 8 8】

蛍光測定画像解析用プレートリーダー (F L I P R) によるカルシウムアッセイを用いて、ヒトオレキシン 1 受容体及びヒトオレキシン 2 受容体に対する化合物の in vitro の機能的拮抗を判定した。

40

【1 9 8 9】

データは、p c - S a n d y マクロを使用して解析し、Graphpad Prism 5 によりグラフ化する。解析の際、各濃度点について 3 つの試料の値を平均し、平均した値を Graphpad Prism でプロットする。「one site competition」に関する以下の式 (GraphPad Prism 5 . 0 , S a n D i e g o) を適用し、I C 5 0 を求める。式中、X = log (濃度) 及び Y = 特異的結合である。トップには合計の [3 H] - (1 - (5 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - チアゾール - 4 - イル) - 1 - ((S) - 2 - (5 - フェニル - (1 , 3 , 4) オキ

50

サジアゾール - 2 - イルメチル) - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン) 結合が表示され、ボトムには非特異的な [^3H] - (1 - (5 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - チアゾール - 4 - イル) - 1 - ((S) - 2 - (5 - フェニル - (1, 3, 4) オキサジアゾール - 2 - イルメチル) - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン) 結合が表示される。GraphPad Prismは、 IC_{50} 、及び [^3H] - (1 - (5 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - チアゾール - 4 - イル) - 1 - ((S) - 2 - (5 - フェニル - (1, 3, 4) オキサジアゾール - 2 - イルメチル) - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン) 及び [^3H] - EMPAについて予め測定された K_d 値から、 K_i 値を算出する。次に、各化合物についての K_i を3DXにアップロードする。各実施には、各化合物の試料を3つずつ含んだ。表1及び表2のデータには、2～20回の実施の平均値を掲載する。

10

【1990】

ラット及びヒトオレキシン1受容体放射性リガンド結合試験

ラットオレキシン1受容体 (Genebank登録番号NM_001525) を安定的に発現しているヒト胚性腎臓細胞293 (HEK293)、又はヒトオレキシン1受容体 (Genebank登録番号NM_001526) を安定的に発現しているチャニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) を、DMEM (HyClone, カタログ番号SH30022)、10% FBS、1x Pen/Strep、1x ピルビン酸ナトリウム、10 mM HEPES、600 $\mu\text{g}/\text{mL}$ G418、並びにDMEM/F12 (Gibco, カタログ番号11039)、10% FBS、1x Pen/Strep、600 $\mu\text{g}/\text{mL}$ G418培地により、それぞれ150 cm^2 組織培養プレートでコンフルエントになるまで増殖させ、5 mM EDTA - PBS (HyCloneダルベッコリン酸緩衝生理食塩水1xにカルシウム及びマグネシウムを添加したもの、カタログ番号SH30264.01、以降単にPBSと記載する) で洗浄し、50 mLのチューブに掻き出した。遠心分離後 (2K x G、5分、4)、上清を吸引し、ペレットを-80で凍結及び保存した。PBS [50 mLにつきプロテアーゼ阻害剤カクテル (Roche, カタログ番号11836145001) の錠剤を1つ加えたもの] に細胞を再懸濁した。15 cm^2 プレートからとった各細胞のペレットを10 mLに再懸濁し、氷上に保存し、45秒均質化させた後、反応に加えた。PBS (最終濃度4 nM) に10 nM濃度で希釈した [^3H] - (1 - (5 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - チアゾール - 4 - イル) - 1 - ((S) - 2 - (5 - フェニル - (1, 3, 4) オキサジアゾール - 2 - イルメチル) - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン) (Moravcek Corporation、特異活性 = 35.3 Ci/mmol) を使用して、96ウェルポリプロピレンプレートにおいて拮抗結合試験を実施した。化合物は100% DMSO (Acros Organics, カタログ番号61042-1000) に溶解させ、7種類の濃度について試験した (0.1 nM ~ 10 μM)。反応物中のDMSOの最終濃度は0.1%以下である。10 μM アルモレキサントの非存在下及び存在下で、全結合及び非特異的な結合を測定した。各反応物の総量は200 μL とした (希釈した化合物を20 μL 、PBSに希釈した [^3H] - (1 - (5 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - チアゾール - 4 - イル) - 1 - ((S) - 2 - (5 - フェニル - (1, 3, 4) オキサジアゾール - 2 - イルメチル) - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン) を80 μL 、及び細胞懸濁液を100 μL)。反応は室温で60分実施し、セルハーベスター (PerkinElmer Filtermate) を使用して、0.3% ポリエチレンイミンに予め浸漬したGF/Cフィルタープレート (PerkinElmer, カタログ番号6005174) でろ過することにより停止させた。プレート全体で30 mLのPBSを吸引することにより、プレートを3回洗浄した。プレートを55のオープンで60分間乾燥させ、シンチレーション液を加え、放射活性をTopcount (Packard) で計数した。

20

30

40

【1991】

S字型用量反応曲線に適合するGraphPad Prismソフトウェア (GraphPad Prism Software Inc., San Diego, CA) を使

50

用して、 IC_{50} 値（すなわち、放射性リガンドへの特異的結合の 50 % を拮抗するのに必要とされる未標識化合物の濃度）を算出した。見かけ上の K_i 値は、 $K_i = IC_{50} / (1 + C / K_d)$ として算出した。式中、 C は放射性リガンドの濃度であり、ラットオレキシン 1 受容体の K_d は 4 nM であり、ヒトオレキシン 1 受容体の K_d は 6 nM であった。

【1992】

ヒトオレキシン 2 受容体放射性リガンドの結合試験

ヒトオレキシン 2 受容体 (Gene bank 登録番号 NM_001526) を安定に発現している HEK293 を、 150 cm^2 組織培養プレートで、DMEM (Hyclone, カタログ番号 SH30022)、10% FBS、 $1 \times$ Pen/Strep、 $1 \times$ ビルビン酸ナトリウム、10 mM HEPES、 600 ug/ml G418 培地によりコンフルエントになるまで増殖させ、5 mM EDTA-PBS (カルシウム及びマグネシウムを添加した Hyclone ダルベッコリン酸緩衝生理食塩水 $1 \times$, カタログ番号 SH30264.01, 以降では単に PBS と示す) で洗浄し、50 mL 試験管に掻き取った。遠心分離後 ($2 \times G$, 40, 5 分間)、上清を吸引し、ペレットを -800 で凍結及び保存した。細胞を、PBS [50 mL につきプロテアーゼ阻害剤カクテル (Roche, カタログ番号 11836145001) を 1 錠加えたもの] に再懸濁した。15 cm プレートに由来する各細胞のペレットを 10 mL に再懸濁し、氷上に保存し、45 秒均質化させた直後、反応に加えた。PBS で 5 nM 濃度 (最終濃度 2 nM) に希釈した [^3H] - EMPA (Moravcek Corporation、特異活性 = 29.6 Ci/mmole) を用い、96 ウェルポリプロピレンプレートにおいて拮抗結合試験を行った。化合物は 100% DMSO (Acros Organics, カタログ番号 61042-1000) に溶解させ、7 種類の濃度について試験した ($0.1\text{ nM} \sim 10\text{ }\mu\text{M}$)。反応物中の DMSO の最終濃度は、0.1 % 以下である。10 μM アルモレキサントの非存在下及び存在下で、全結合及び非特異的な結合を測定した。各反応物の合計体積は 200 μL とした (希釈化合物を 20 μL 、PBS に希釈した [^3H] - EMPA を 80 μL 、細胞懸濁液を 100 μL)。反応は室温で 60 分実施し、セルハーベスター (PerkinElmer Filtermate) を使用して、0.3 % ポリエチレンイミンに予め浸漬した GF/C フィルタープレート (PerkinElmer, カタログ番号 6005174) でろ過することにより停止させた。プレート全体で 30 mL の PBS を吸引することにより、プレートを 3 回洗浄した。プレートを 55 のオープンで 60 分間乾燥させ、シンチレーション液を加え、放射活性を Topcount (Packard) で計数した。

【1993】

S 字型用量反応曲線に適合する GraphPad Prism ソフトウェア (GraphPad Prism Software Inc., San Diego, CA) を使用して、 IC_{50} 値 (すなわち、放射性リガンドへの特異的結合の 50 % を拮抗するのに必要とされる未標識化合物の濃度) を算出した。 $K_i = IC_{50} / (1 + C / K_d)$ として、見かけの K_i 値を計算した (式中、 C は放射性リガンドの濃度であり、 $K_d = 2\text{ nM}$ である)。

【1994】

ヒトオレキシン 1 受容体の Ca^{2+} 動員アッセイ

ヒトオレキシン 1 受容体 (Gene bank 登録番号 NM_001526) を安定的にトランスフェクトした CHO 細胞を、DMEM/F12、10% FBS、 $1 \times$ pen-strep、 $400\text{ }\mu\text{g/ml}$ G418 でコンフルエントになるまで増殖させた。384 ウェル Packard viewplates に 10,000 個/ウェルの密度で細胞を撒き、37、5% CO_2 で一晩インキュベートした。2.5 mM プロベネシドを添加した HBSS (Gibco, カタログ番号 14025-092) において、BD カルシウムアッセイキット (BD, カタログ番号 640178) により細胞に色素を導入させ、37、5% CO_2 にて 45 分間インキュベートした。化合物 (DMEM/F-12 で希釈) とともに細胞を 15 ~ 30 分間プレインキュベートした後、アゴニスト (オレキシ

ンA, 10 nM) により刺激した。Fluorometric Imaging Plate Reader (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA) を用い、リガンド誘導による Ca^{2+} 放出を測定した。ピーク蛍光強度から基底蛍光強度を減じたものとして機能応答を測定した。最大応答を半分にするアゴニスト濃度を EC_{50} 値として表す。改変した Cheng - Prusoff 補正を用い、拮抗強度を見かけの pKB 値に変換した。見かけの $\text{pKB} = -\log \text{IC}_{50} / 1 + [\text{アゴニスト濃度} / \text{EC}_{50}]$ 。

【1995】

ヒトオレキシン2受容体の Ca^{2+} 動員アッセイ

ヒトオレキシン2受容体を内因的に発現する PFSK-1 細胞を、コンフルエントになるまで RPMI 1640 (Hyclone, カタログ番号 30027.02)、10% FBS、1x pen-strep で増殖した。384 ウェルの Packard view plates に 5,000 個/ウェルの密度で細胞を撒き、37、5% CO_2 で一晩インキュベートした。2.5 mM プロベネシドを添加した HBSS (Gibco, カタログ番号 14025-092) において、BD カルシウムアッセイキット (BD, カタログ番号 640178) により細胞に色素を導入させ、37、5% CO_2 にて 45 分間インキュベートした。化合物 (DMEM/F-12 で希釈) とともに細胞を 15 ~ 30 分間プレインキュベートした後、アゴニスト (オレキシンA, 100 nM) により刺激した。Fluorometric Imaging Plate Reader (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA) を用い、リガンド誘導による Ca^{2+} 放出を測定した。ピーク蛍光強度から基底蛍光強度を減じたものとして機能応答を測定した。最大応答を半分にするアゴニスト濃度を EC_{50} 値として表す。改変した Cheng - Prusoff 補正を用い、拮抗強度を見かけの pKB 値に変換した。見かけの $\text{pKB} = -\log \text{IC}_{50} / 1 + [\text{アゴニスト濃度} / \text{EC}_{50}]$ 。

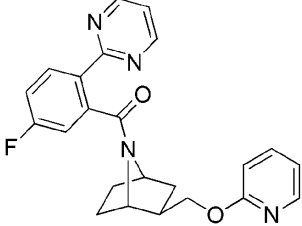
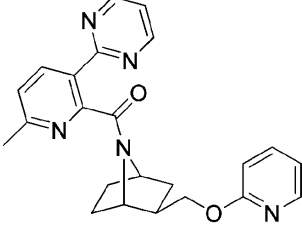
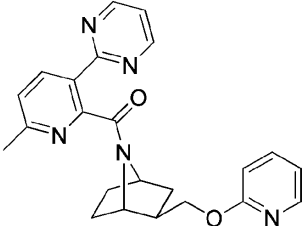
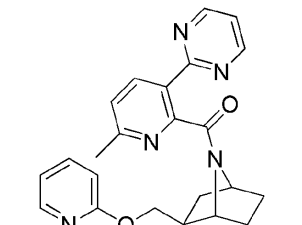
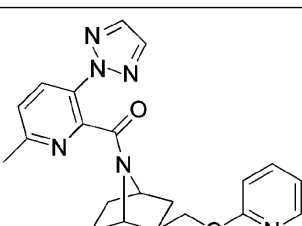
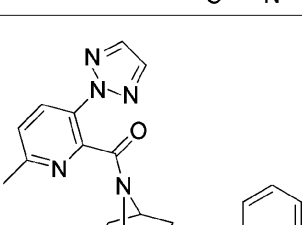
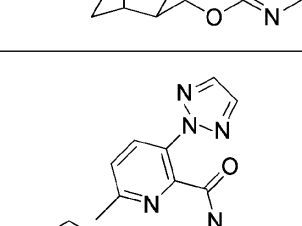
【1996】

本発明の好ましい化合物を以下表1に記載する。また、本発明のある種の化合物のオレキシン受容体活性を以下表1に記載する。

【1997】

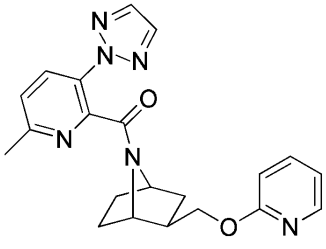
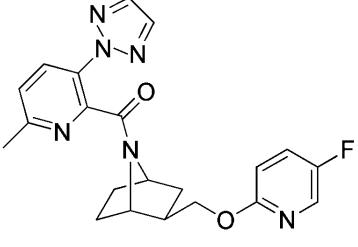
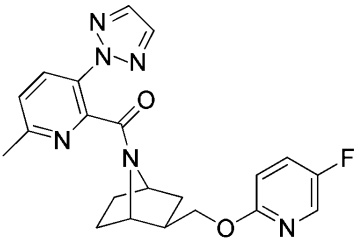
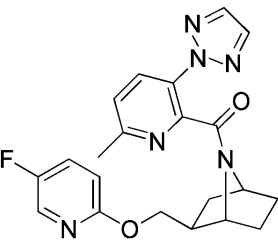
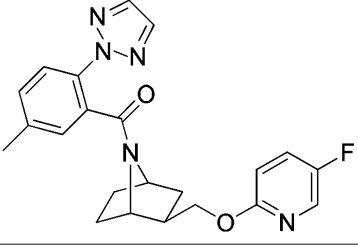
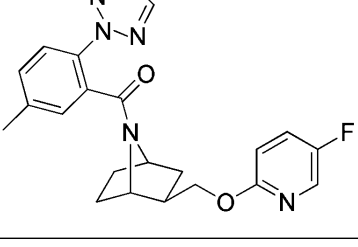
【表 9 - 1】

表 1

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
1		25	41	276	(5-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-(ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
2		31	23	500	(±)-(6-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)(2-(ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
3A		24	19	268	(6-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)((1S*, 2R*, 4R*)-2-(ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
3B		>10000		>10000	(6-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)((1R*, 2S*, 4S*)-2-(ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
4		36	41	927	(±)-(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)(2-(ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
5A		14	15	428	(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)((1S, 2R, 4R)-2-(ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
5B		>10000		>10000	(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)((1R, 2S, 4S)-2-(ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

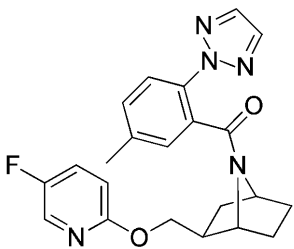
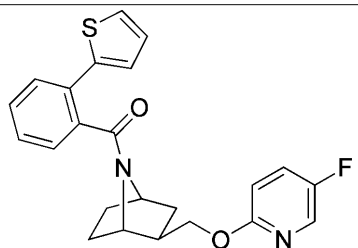
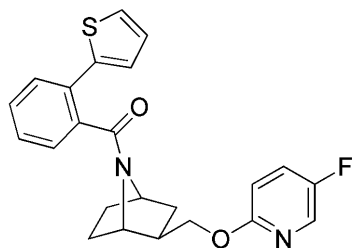
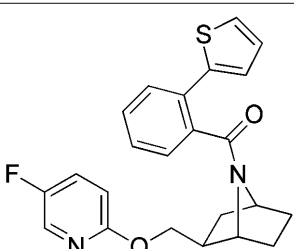
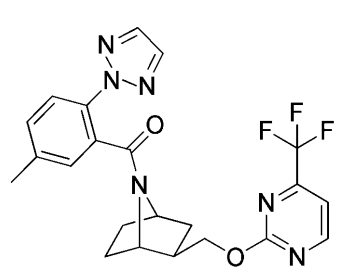
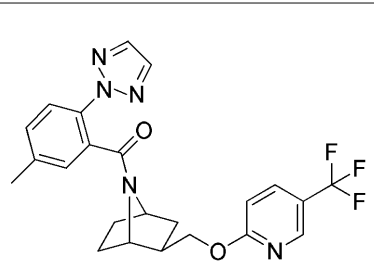
【表 9 - 2】

(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
6		14	15	428	(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
7		19	19	198	(±)-(2-((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン
8A		9	14	94	((1S, 2R, 4R)-2-((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン
8B		>10000		>10000	((1R, 2S, 4S)-2-((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン
9			9	57	(±)-(2-((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン
10A		4	3	32	((1S, 2R, 4R)-2-((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン

【表 9 - 3】

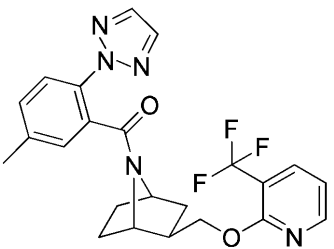
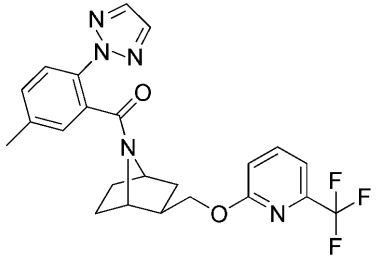
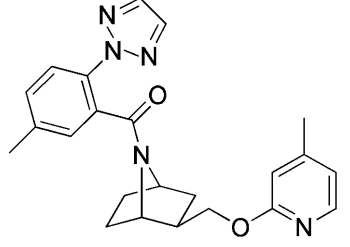
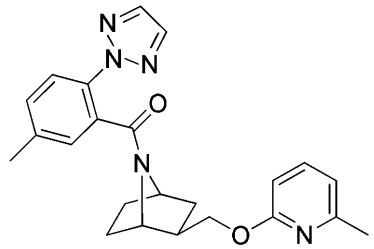
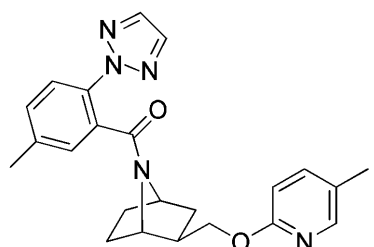
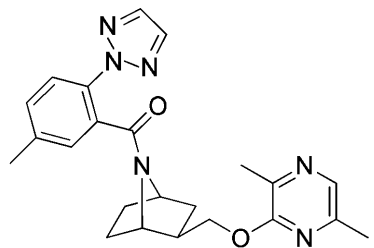
(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
10B		3937	3200	5148	((1R, 2S, 4S)-2- (((5-フルオロピリジン -2-イル)オキシ) メチル)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル) (5-メチル-2- (2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) フェニル)メタノン
11			10	12	(±)-(2-(((5- フルオロピリジン-2- イル)オキシ)メチル)- 7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン- 7-イル)(2- (チオフェン-2-イル) フェニル)メタノン
12A			177	339	((1S*, 2R*, 4R*)- 2-(((5- フルオロピリジン-2- イル)オキシ)メチル)- 7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン- 7-イル)(2- (チオフェン-2-イル) フェニル)メタノン
12B			3	5	((1R*, 2S*, 4S*)- 2-(((5- フルオロピリジン-2- イル)オキシ)メチル)- 7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン- 7-イル)(2- (チオフェン-2-イル) フェニル)メタノン
13			118	109	(±)-(5-メチル- 2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) フェニル)(2-(((4- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) オキシ)メチル)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル) メタノン
14			50	71	(±)-(5-メチル- 2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) フェニル)(2-(((5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) オキシ)メチル)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル) メタノン

【2000】

【表 9 - 4】

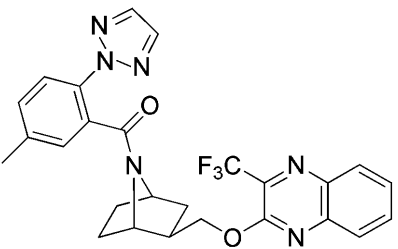
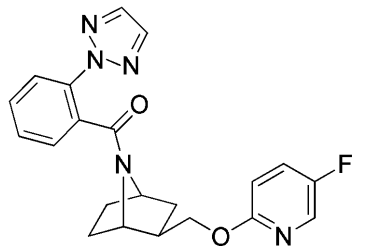
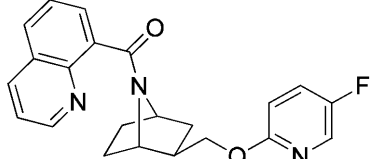
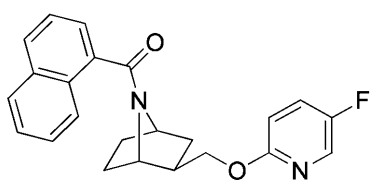
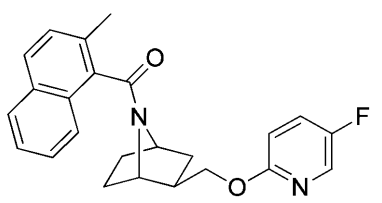
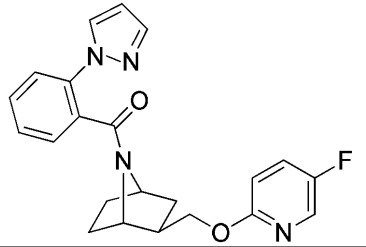
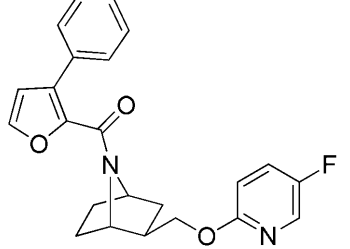
(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
15			56	120	(±)-(5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-(((3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
16			20	42	(±)-(5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-(((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
17			41	69	(±)-(5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-(((4-メチルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
18			12	44	(±)-(5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-(((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
19			12	44	(±)-(5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-(((5-メチルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
20			270	364	(±)-(2-(((3, 6-ジメチルピラジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン

【 2 0 0 1 】

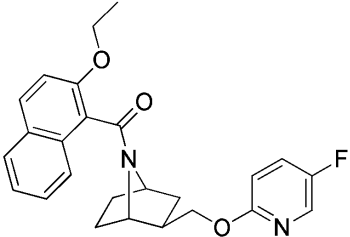
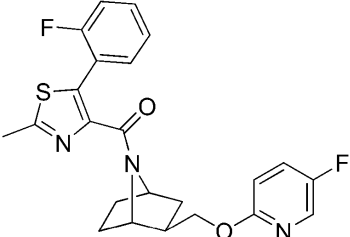
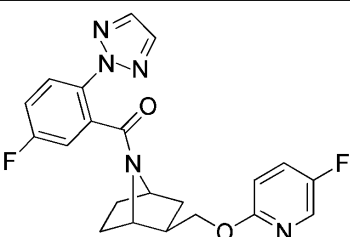
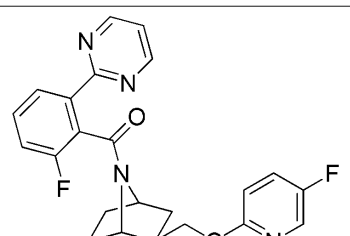
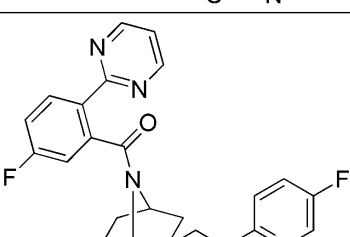
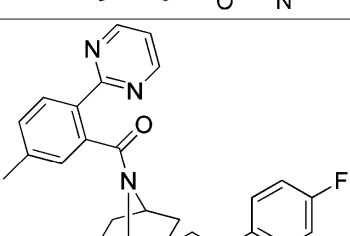
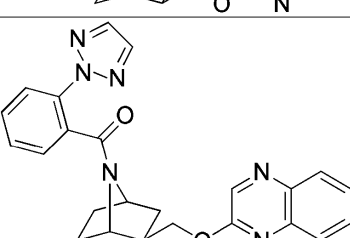
【表 9 - 5】

(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
21			300	487	(±)-(5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-(((3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
22			47	50	(±)-(2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
23			322	1500	(±)-2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(キノリン-8-イル)メタノン
24			122	164	(±)-2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(ナフタレン-1-イル)メタノン
25			74	160	(±)-2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(2-メチルナフタレン-1-イル)メタノン
26			117	394	(±)-2-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
27			677	380	(±)-2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(3-フェニルフラン-2-イル)メタノン

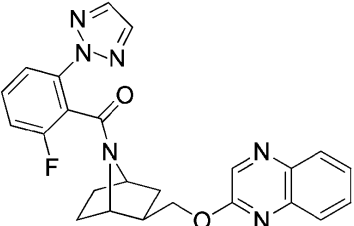
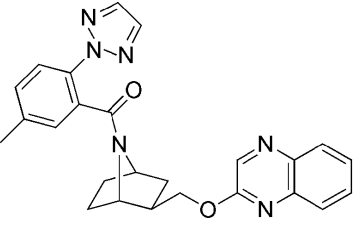
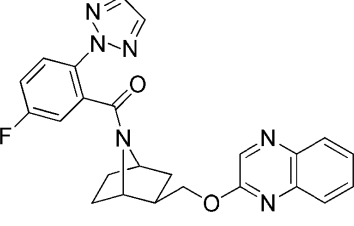
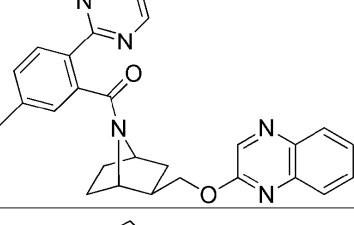
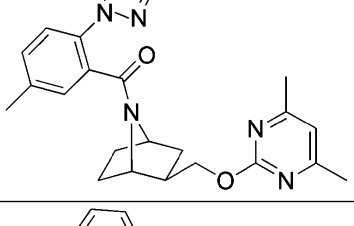
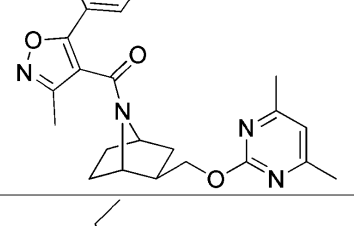
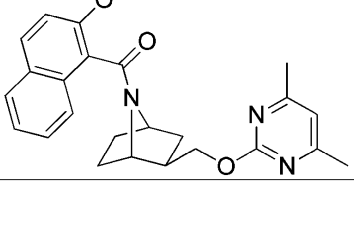
【表 9 - 6】

(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
28			14	11	(±)-(2-エトキシナフタレン-1-イル)(2-((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
29			11	60	(±)-(5-(2-フルオロフェニル)-2-メチルチアゾール-4-イル)(2-((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
30			47	149	(±)-(5-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
31			33	122	(±)-(2-フルオロ-6-(ピリミジン-2-イル)フェニル)(2-((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
32			21	123	(±)-(5-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)(2-((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
33		15	9	39	(±)-(2-((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(5-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)メタノン
34			60	467	(±)-(2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-((キノキサリン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

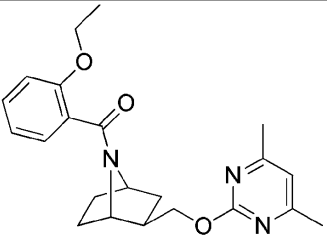
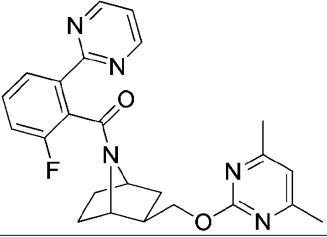
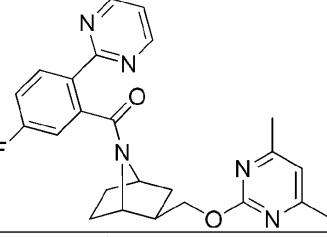
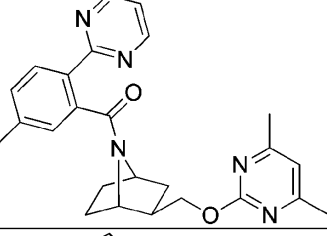
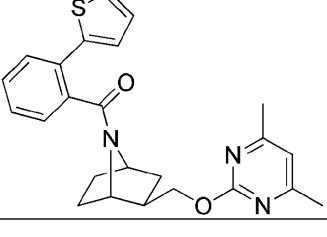
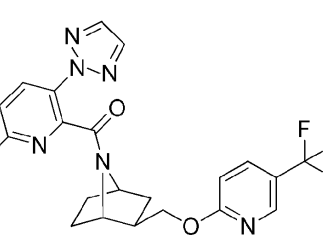
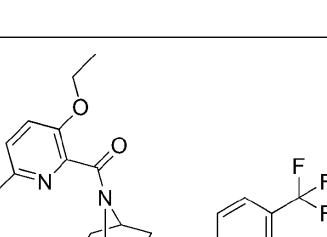
【表 9 - 7】

(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
35		69	58	693	(±)-(2-フルオロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-((キノキサリン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
36			70	107	(±)-(5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-((キノキサリン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
37			300	487	(±)-(5-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-((キノキサリン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
38			120	383	(±)-(5-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)(2-((キノキサリン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
39			29	27	(±)-(2-(((4, 6-ジメチルピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン
40			5000	1203	(±)-2-(((4, 6-ジメチルピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(3-メチル-5-フェニルイソキサゾール-4-イル)メタノン
41			35	22	(±)-(2-(((4, 6-ジメチルピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(2-エトキシナフタレン-1-イル)メタノン

【表 9 - 8】

(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
42			1277	253	(±)-(2-(((4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(2-エトキシフェニル)メタノン
43			222	92	(±)-(2-(((4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(2-フルオロ-6-(ピリミジン-2-イル)フェニル)メタノン
44			400	104	(±)-(2-(((4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(5-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)メタノン
45			79	59	(±)-(2-(((4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(5-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)メタノン
46			82	10	(±)-(2-(((4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(2-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン
47		460		418	(±)-(6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)(2-(((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
48		3900		4700	(±)-(3-エトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)(2-(((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

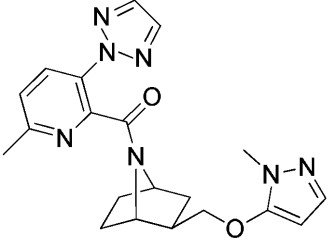
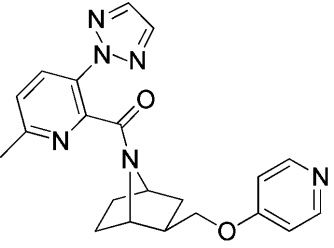
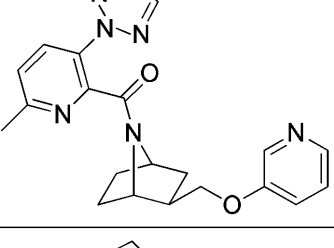
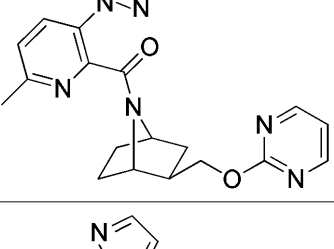
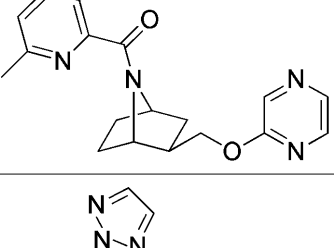
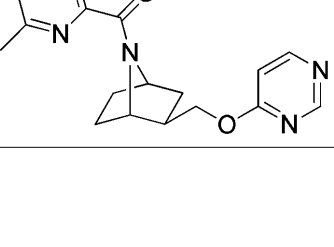
【表 9 - 9】

(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
49		81	69	192	(±)-(2-((5- プロモピリジン-2- イル)オキシ)メチル)- 7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン- 7-イル)(6-メチル- 3-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-イル) メタノン
50		460		4399	(±)-(2-((5- プロモピリジン-2- イル)オキシ)メチル)- 7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン- 7-イル)(3- フルオロ-2- メトキシフェニル)メタノン
51		974		1800	(±)-(2-((5- プロモピリジン-2- イル)オキシ)メチル)- 7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン- 7-イル)(3- エトキシ-6- メチルピリジン-2- イル)メタノン
52		350		2300	(±)-(3-フルオロ- 2-(ピリミジン-2- イル)フェニル)(2- ((ピリジン-2- イルオキシ)メチル)- 7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン- 7-イル)メタノン
53		2200		>10000	(±)-(6-メチル- 3-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-イル) (2-((ピリダジン-3- イルオキシ)メチル)- 7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン- 7-イル)メタノン
54		3500		2200	(±)-(6-メチル- 3-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-イル)(2- ((2-メチルピリジン- 3-イル)オキシ) メチル)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル) メタノン
55		119	150	202	(±)-(6-メチル-3- (2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-イル) (2-((3- メチルピリジン-2- イル)オキシ)メチル)- 7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン-7- イル)メタノン

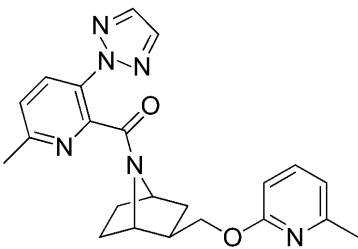
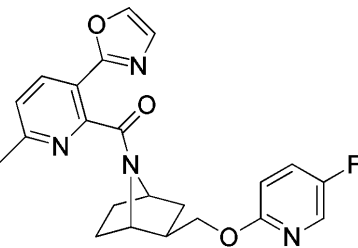
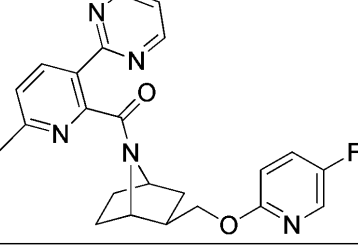
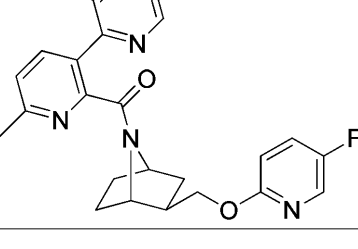
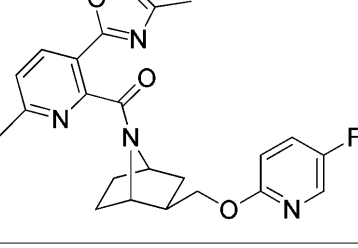
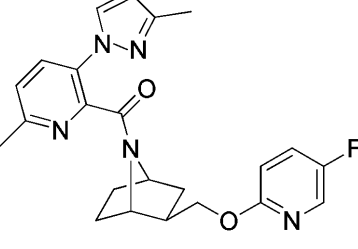
【表 9 - 10】

(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名	
56		>10000		>10000	(±)-(2-((1- メチル-1H- ピラゾール-5-イル) オキシ)メチル)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル) (6-メチル-3- (2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-イル) メタノン	10
57		1000		7300	(±)-(6-メチル- 3-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-イル) (2-((ピリジン-4- イルオキシ)メチル)- 7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン- 7-イル)メタノン	20
58		88	117	2400	(±)-(6-メチル- 3-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-イル) (2-((ピリジン-3- イルオキシ)メチル)- 7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン- 7-イル)メタノン	20
59		2600		4900	(±)-(6-メチル- 3-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-イル) (2-((ピリミジン-2- イルオキシ)メチル)- 7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン- 7-イル)メタノン	30
60		7800		>10000	(±)-(6-メチル- 3-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-イル) (2-((ピラジン-2- イルオキシ)メチル)- 7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン- 7-イル)メタノン	40
61		2800		>10000	(±)-(6-メチル- 3-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-イル) (2-((ピリミジン-4- イルオキシ)メチル)- 7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン- 7-イル)メタノン	40

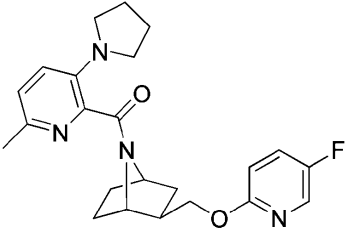
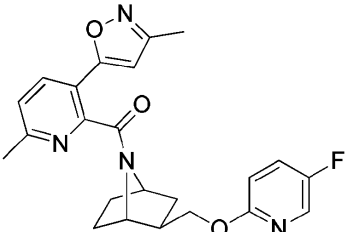
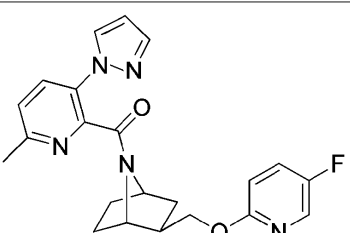
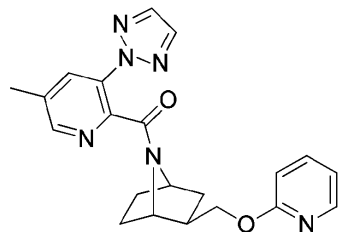
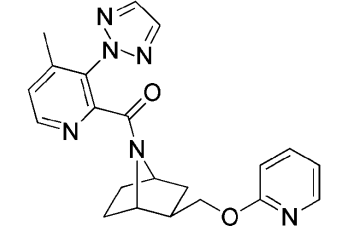
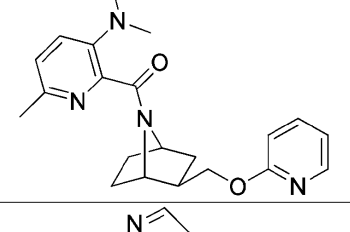
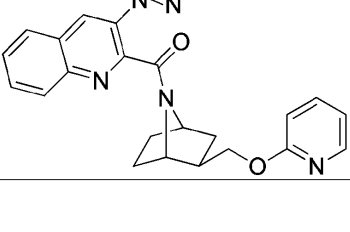
【表 9 - 11】

(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名	
62		74	46	188	(±)-(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル) [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン	10
63		25	25	339	(±)-(2-((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル) (6-メチル-3-(オキサゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン	20
64		18	24	81	(±)-(2-((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル) (6-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン	30
65		1440		6200	(±)-(3, 6'-ジメチル-[2, 3'-ビピリジン]-2'-イル) (2-((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン	40
66		197	293	620	(±)-(2-((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル) (6-メチル-3-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)メタノン	
67		48	69	258	(±)-(2-((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル) (6-メチル-3-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)メタノン	

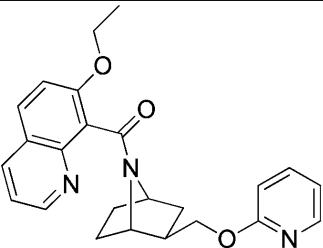
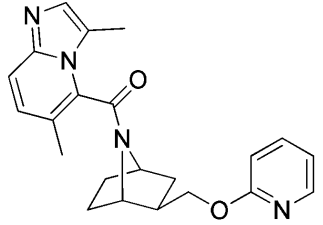
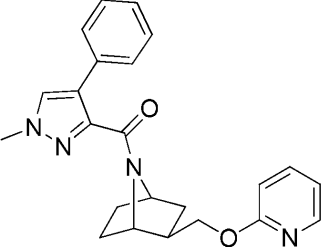
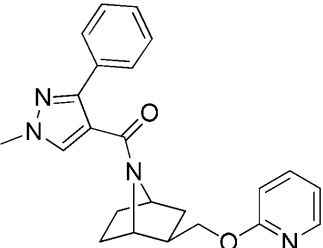
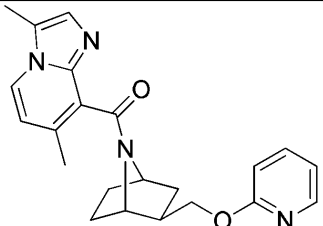
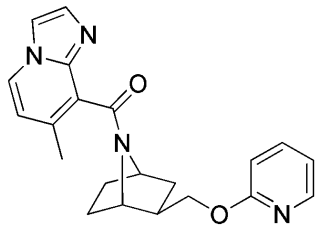
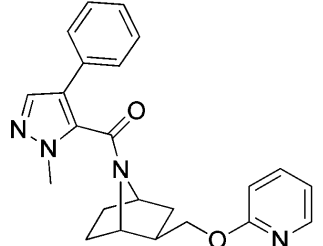
【表 9 - 12】

(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
68		27	22	576	(±)-(2-((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メタノン
69		40	64	174	(±)-(2-((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)メタノン
70		88	62	624	(±)-(2-((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)メタノン
71		1200		3700	(±)-(5-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)(2-((ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
72		137	162	2400	(±)-(4-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)(2-((ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
73		278		7900	(±)-(3-(ジメチルアミノ)-6-メチルピリジン-2-イル)(2-((ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
74		359		1700	(±)-(3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)キノリン-2-イル)(2-((ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【表 9 - 13】

(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
75		18	7	220	(±)-(7- エトキシキノリン-8- イル)(2-((ピリジン- 2-イルオキシ)メチル)- 7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン- 7-イル)メタノン
76		>10000		>10000	(±)-(3,6- ジメチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5- イル)(2-((ピリジン- 2-イルオキシ)メチル)- 7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン- 7-イル)メタノン
77		103	66	867	(±)-(1-メチル- 4-フェニル-1H- ピラゾール-3-イル) ((1S,2R,4R)-2- ((ピリジン-2- イルオキシ)メチル)- 7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン- 7-イル)メタノン
78		418		3100	(±)-(1-メチル- 3-フェニル-1H- ピラゾール-4-イル) ((1S,2R,4R)-2- ((ピリジン-2- イルオキシ)メチル)- 7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン- 7-イル)メタノン
79		2400		8500	(±)-((3,7- ジメチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8- イル)(2-((ピリジン- 2-イルオキシ)メチル)- 7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン- 7-イル)メタノン
80		1100		>10000	(±)-(7- メチルイミダゾ[1,2- a]ピリジン-8-イル) (2-((ピリジン-2- イルオキシ)メチル)- 7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン- 7-イル)メタノン
81		916		2900	(±)-(1-メチル- 4-フェニル-1H- ピラゾール-5-イル) (2-((ピリジン-2- イルオキシ)メチル)- 7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン- 7-イル)メタノン

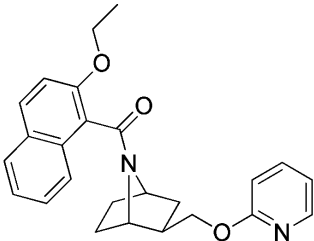
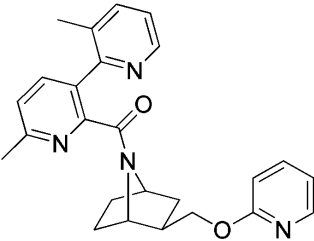
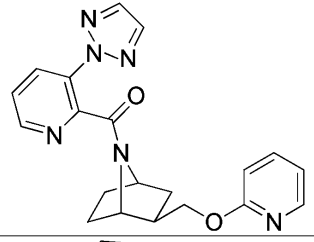
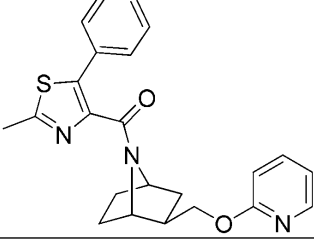
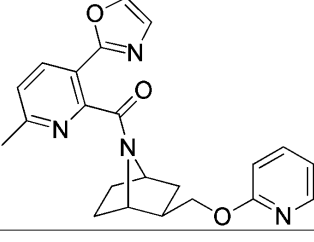
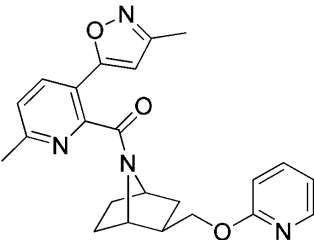
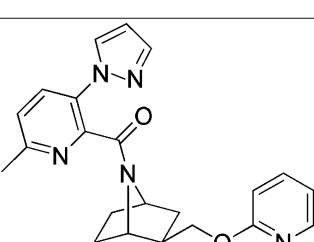
【表 9 - 1 4】

(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
82		>10000		>10000	(±)-(6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
83		17	12	271	(±)-(3-エトキシイソキノリン-4-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
84		2600		9701	(±)-(1-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
85		>10000		>10000	(±)-(6-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
86		>10000		>10000	(±)-(6-メチル-3-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
87		4200		>10000	(±)-(6-メチル-3-モルホリノピリジン-2-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
88		47	49	690	(±)-(7-メトキシキノリン-8-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

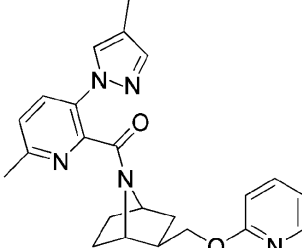
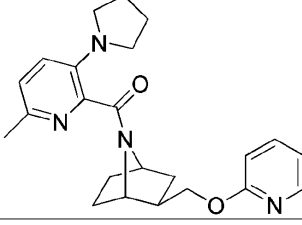
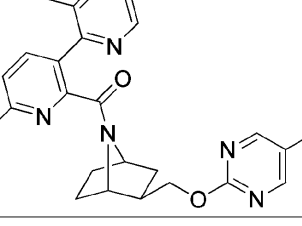
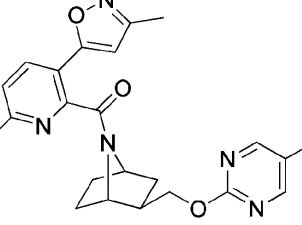
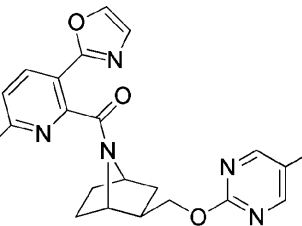
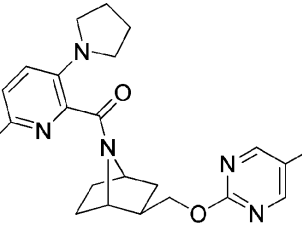
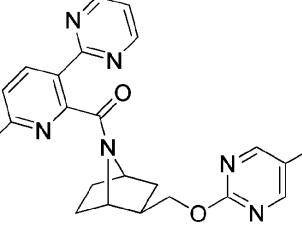
【表 9 - 15】

(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
89		11	10	38	(±)-(2- エトキシナフタレン-1 -イル)(2-((ピリジン -2-イルオキシ) メチル)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル) メタノン
90		3000		>10000	(±)-(3,6'- ジメチル-[2,3'- ビピリジン]-2'-イル) (2-((ピリジン-2- イルオキシ)メチル)- 7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン- 7-イル)メタノン
91		624		3300	(±)-(3-(2H-1, 2,3-トリアゾール- 2-イル)ピリジン-2- イル)(2-((ピリジン- 2-イルオキシ)メチル) -7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン- 7-イル)メタノン
92		20	11	218	(±)-(2-メチル- 5-フェニルチアゾール -4-イル)(2-((ピリジン-2- イルオキシ)メチル)- 7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン- 7-イル)メタノン
93		40	73	836	(±)-(6-メチル- 3-(オキサゾール- 2-イル)ピリジン-2- イル)(2-((ピリジン- 2-イルオキシ)メチル) -7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン- 7-イル)メタノン
94		170	200	2100	(±)-(6-メチル- 3-(3- メチルイソオキサゾール -5-イル)ピリジン- 2-イル)(2- (ピリジン-2- イルオキシ)メチル)- 7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン- 7-イル)メタノン
95		247		3700	(±)-(6-メチル- 3-(1H-ピラゾール- 1-イル)ピリジン-2- イル)(2-((ピリジン- 2-イルオキシ)メチル) -7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン- 7-イル)メタノン

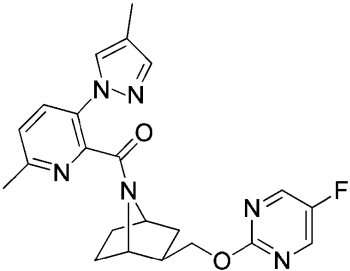
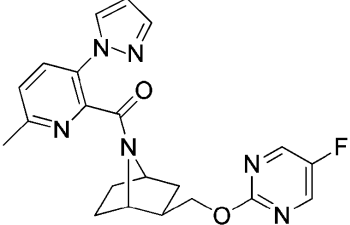
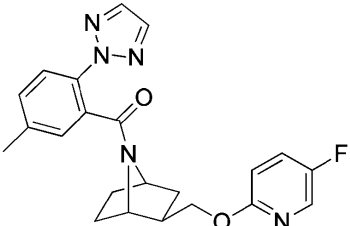
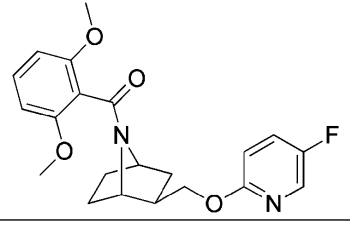
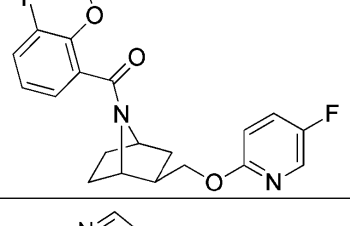
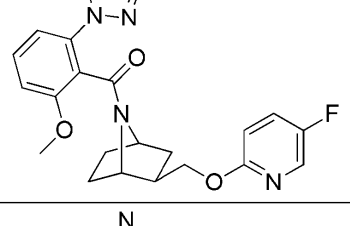
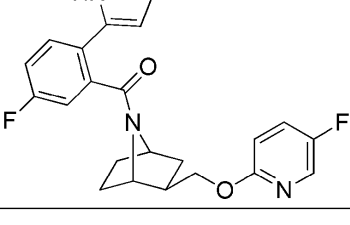
【表 9 - 16】

(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
96		70	76	950	(±)-(6-メチル-3-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
97		35	32	840	(±)-(6-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
98		> 10000		> 10000	(±)-(3,6'-ジメチル-[2,3'-ビピリジン]-2'-イル)(2-((5-フルオロピリミジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
99		1500		2900	(±)-(2-((5-フルオロピリミジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)メタノン
100		950		1800	(±)-(2-((5-フルオロピリミジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(オキサゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン
101		650		1200	(±)-(2-((5-フルオロピリミジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メタノン
102					(±)-(2-((5-フルオロピリミジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン

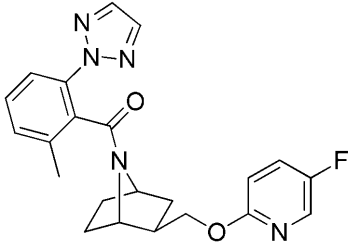
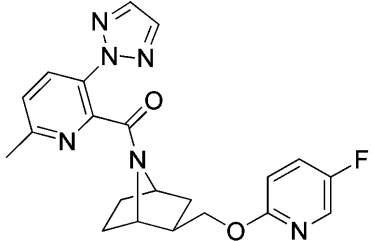
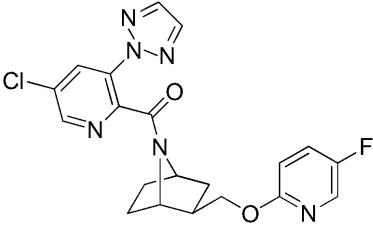
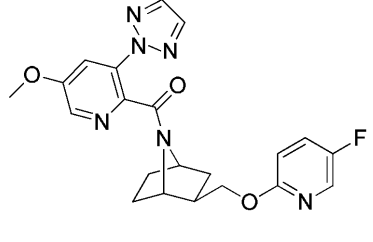
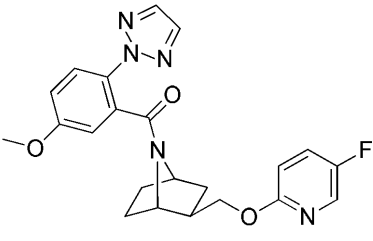
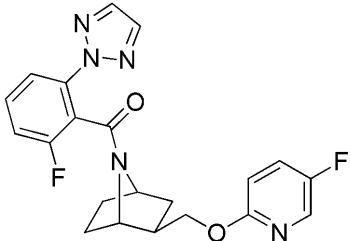
【表 9 - 17】

(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
103		1700		3600	(±)-(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)メタノン
104		1100		4600	(±)-(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)メタノン
105					(±)-(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン
106		300		154	(±)-(2, 6-ジメトキシフェニル)(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
107		440		2200	(±)-((3-フルオロ-2-メトキシフェニル)(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
108		10	12	12	(±)-(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(2-メトキシ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン
109		29	20	99	(±)-(5-フルオロ-2-(1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【表 9 - 18】

(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
110		54	67	94	(±)-(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(2-メチル-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン
111		19	19	198	(±)-(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン
112		480		1000	(±)-(5-クロロ-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
113		3400		4800	(±)-(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(5-メトキシ-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン
114		20	48	73	(±)-(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(5-メトキシ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン
115		57	78	108	(±)-(2-フルオロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【表 9 - 19】

(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
116		142	250	315	(±)-(4-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
117		62	82	245	(±)-(3-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
118		440		2200	(±)-(3-エトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)(2-((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
119		500		1300	(±)-(2-((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(4-メトキシ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン
120		15	14	124	(±)-(5-クロロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
121		78	68	340	(±)-(2-((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(4-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン
122		118	154	1000	(±)-(2-((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(4-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)メタノン

【表 9 - 20】

(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
123		400		286	(±)-(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(2-メチル-6-(ピリミジン-2-イル)フェニル)メタノン
124		83	52	355	(±)-(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)(-2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
125		47	29	132	(±)-(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(3-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン
126		23	27	231	(±)-(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(5-(ヒドロキシメチル)-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン
127			190	1100	(±)-(2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)(2-(((ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
128			5700	10000	(±)-(6-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)(2-(((ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
129			190	1000	(±)-(3-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-(((ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【表 9 - 2 1】

(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
130			3700	7199	(±)-(6-メチル-2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
131			10000	10000	(±)-(6-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)(2-(((4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
132			10000	7399	(±)-(6-メチル-2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)(2-(((4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
133			1400	950	(±)-(2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)(2-(((4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
134			1500	690	(±)-(3-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-(((4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
135			5400	3900	(±)-(6-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)(2-(((5-メチルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

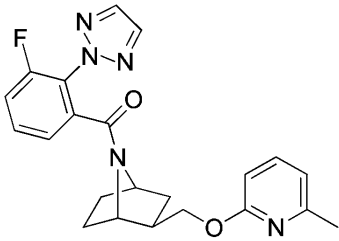
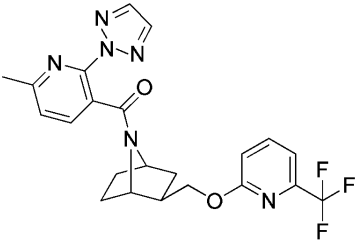
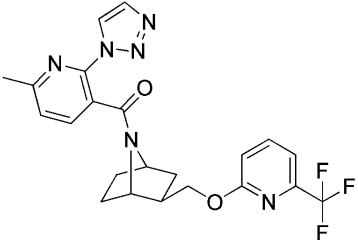
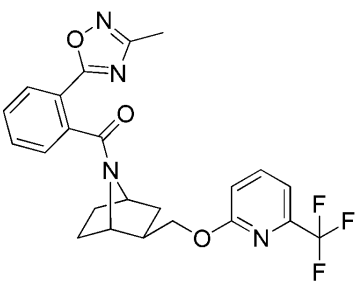
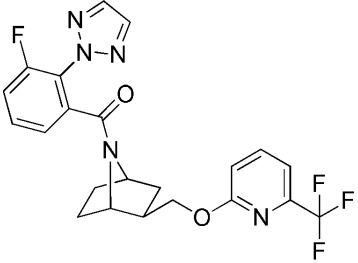
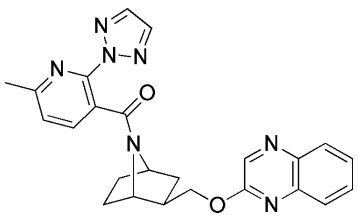
【表 9 - 2 2】

(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
136			6800	1200	(±)-(6-メチル-2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)(2-(((5-メチルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
137			950	425	(±)-(2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)(2-(((5-メチルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
138			606	250	(±)-(3-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-(((5-メチルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
139			4399	6500	(±)-(6-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)(2-(((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
140			3100	2300	(±)-(6-メチル-2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)(2-(((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
141			280	300	(±)-(2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)(2-(((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【表 9 - 23】

(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
142			207	300	(±)-(3-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-(((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
143			3900	4600	(±)-(6-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)(2-(((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
144			3600	3200	(±)-(6-メチル-2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)(2-(((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
145			340	330	(±)-(2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)(2-(((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
146			180	196	(±)-(3-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-(((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
147					(±)-(6-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)(2-(((キノキサリン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

10

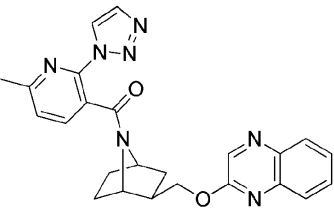
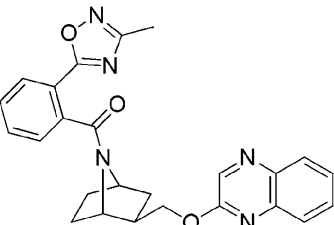
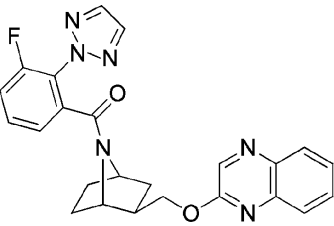
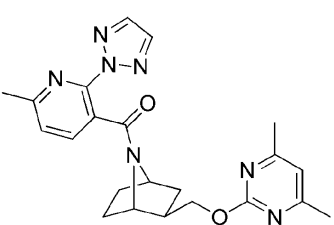
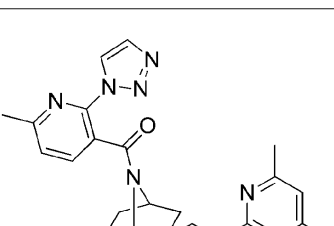
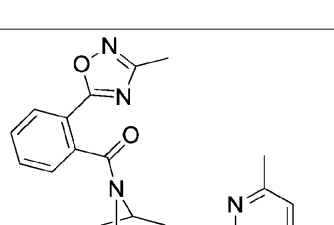
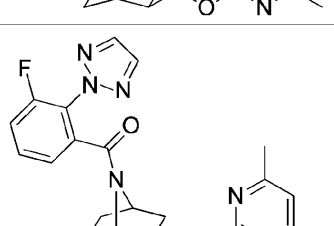
20

30

40

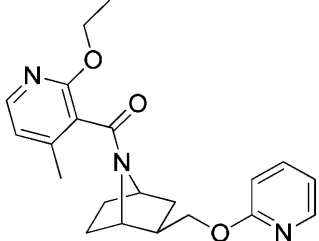
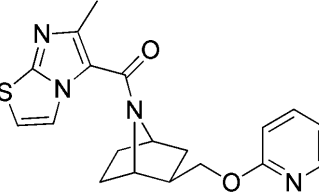
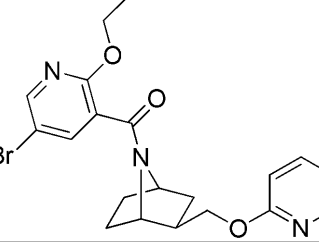
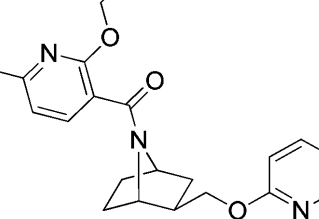
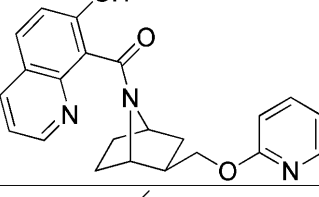
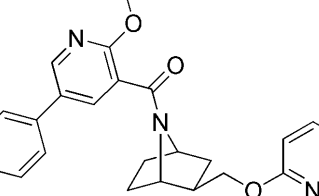
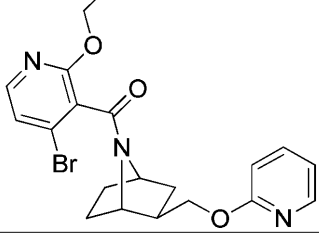
【表 9 - 2 4】

(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
148			6299	3200	(±)-(6-メチル-2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)(2-((キノキサリン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
149			220	2000	(±)-(2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)(2-((キノキサリン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
150			180	990	(±)-(3-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-((キノキサリン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
151			10000	10000	(±)-(2-((4, 6-ジメチルピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)メタノン
152			10000	5899	(±)-(2-((4, 6-ジメチルピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)メタノン
153			1100	440	(±)-(2-((4, 6-ジメチルピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)メタノン
154			690	300	(±)-(2-((4, 6-ジメチルピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(3-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン

【表 9 - 25】

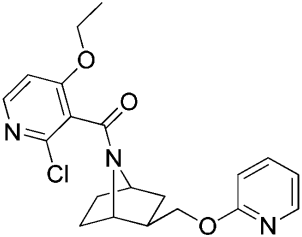
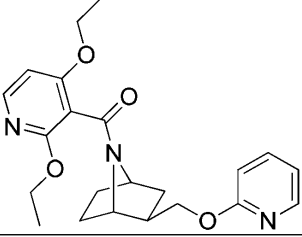
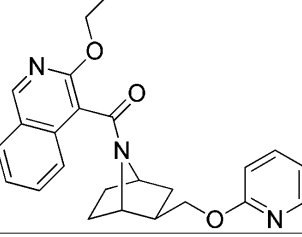
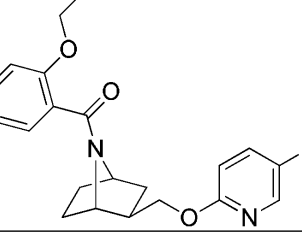
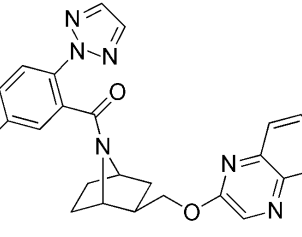
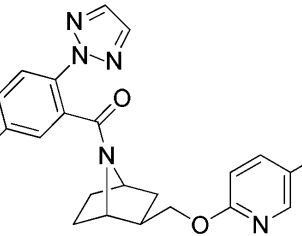
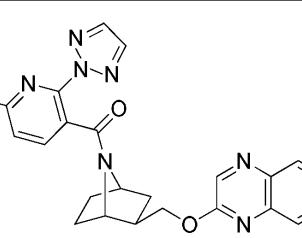
(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
155		1570		3600	(±)-(2-エトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
156		>10000		>10000	(±)-(6-メチルイミダゾ[2,1-b]チアゾール-5-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
157		94	134	537	(±)-(5-ブromo-2-エトキシピリジン-3-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
158		2930		1780	(±)-(2-エトキシ-6-メチルピリジン-3-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
159		262		786	(±)-(7-ヒドロキシキノリン-8-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
160		8700		>10000	(±)-(2-エトキシ-5-フェニルピリジン-3-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
161		478		1450	(±)-(4-ブromo-2-エトキシピリジン-3-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【2022】

【表 9 - 2 6】

(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
162		8500		>10000	(±)-(2-クロロ-4-エトキシピリジン-3-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
163		150	153	150	(±)-(2,4-ジエトキシピリジン-3-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
164		9	7	195	(3-エトキシイソキノリン-4-イル)((1S,2R,4R)-2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
165			409	550	(±)-(2-エトキシフェニル)(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
166			106	1141	(±)-(5-フルオロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-((キノキサリン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
167			9	14	(±)-5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-(((5-メチルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
168			2300	7300	(±)-(6-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)(2-((キノキサリン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

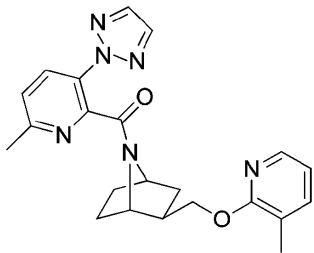
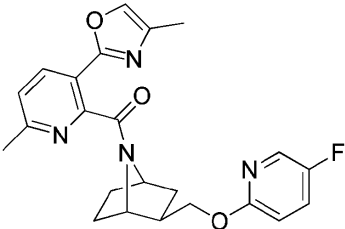
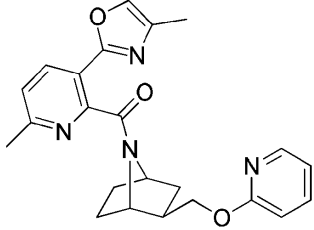
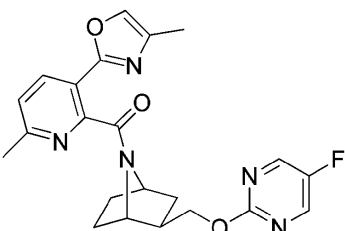
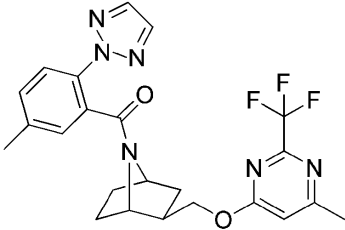
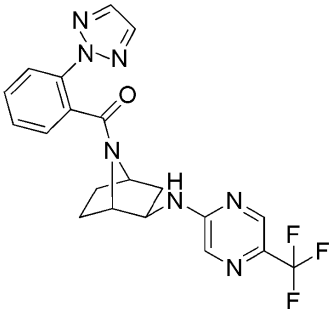
【表 9 - 27】

(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
169			8999	2526	(±)-(5-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-((ピリジン-2-イルアミノ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
170			1965	512	(±)-(2-(((4, 6-ジメチルピリミジン-2-イル)アミノ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(5-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン
171			1935		(±)-(5-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-(((4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
172			686		(±)-(5-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-(((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
173		1260		3000	(±)-(3-フルオロ-2-メトキシフェニル)(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
174		373		1000	(±)-(5-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-(((キノキサリン-2-イルアミノ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
175		2500		4000	(±)-(2-(((5-フルオロピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン

【表 9 - 28】

(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
176		119	150	202	(±)-(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-イル) (2-(((3-メチルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
177		535		4000	(±)-(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(4-メチルオキサゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン
178		964		>10000	(6-メチル-3-(4-メチルオキサゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
179					((1S, 2R, 4R)-2-(((5-フルオロピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(4-メチルオキサゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン
180			33	32	(±)-(5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-(((6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
181		34	28	700	(2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(1S, 2R, 4R)-2-(((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【表 9 - 2 9】

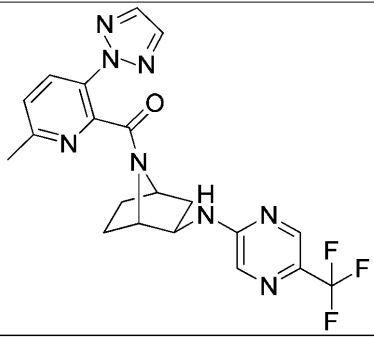
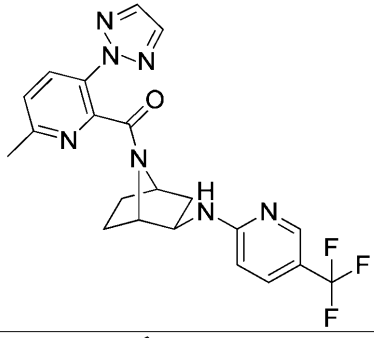
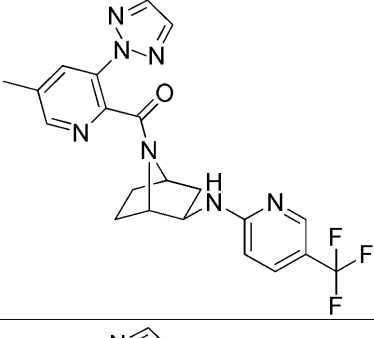
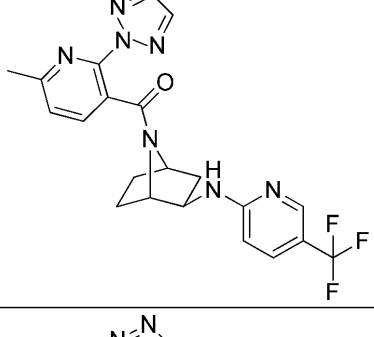
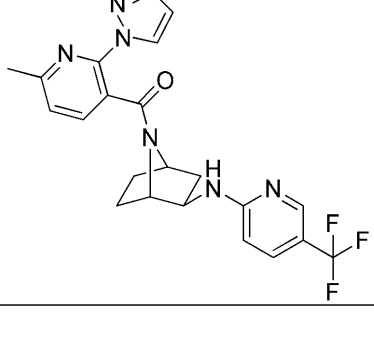
(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
182		47	38	1100	(±)-(2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル) (2-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
183a		>10000		>10000	(2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
183b		34	28	700	(2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1R, 2S, 4S)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
184		189	349	4100	(±)-(5-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル) (2-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
185		1500		2700	(±)-(5-メチル-3-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-2-イル) (2-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【 2 0 2 6 】

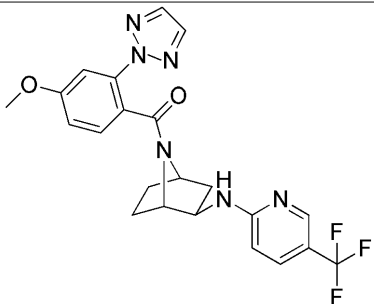
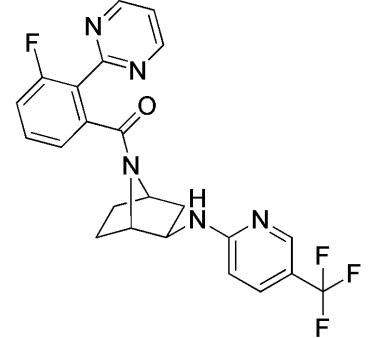
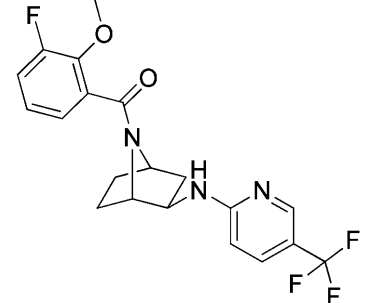
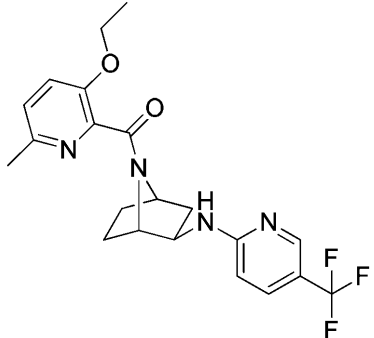
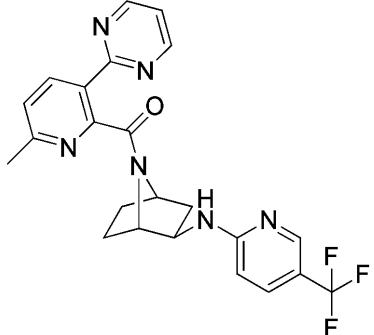
【表 9 - 30】

(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名	
186		134	164	1200	(±)-(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)(2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン	10
187		81	48	620	(±)-(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)(2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン	20
188		295		1500	(±)-(5-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)(2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン	30
189		766		1500	(±)-(6-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)(2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン	40
190		589		1200	(±)-(6-メチル-2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)(2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン	

【表 9 - 3 1】

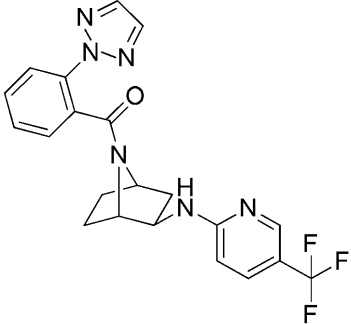
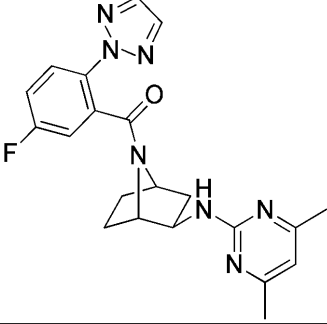
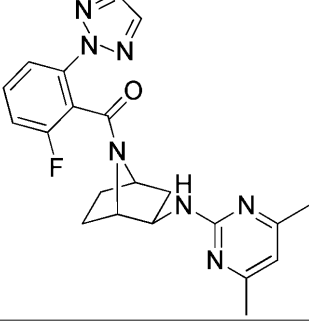
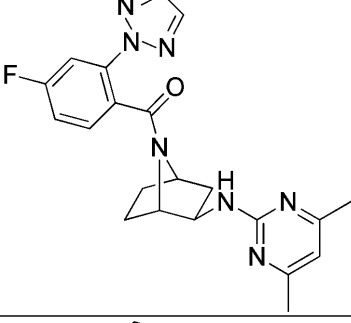
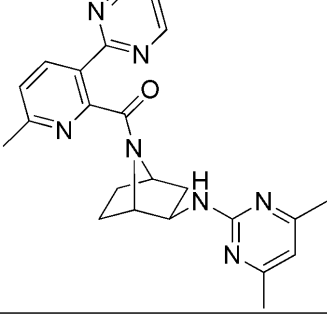
(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名	
191		257		8800	(±)-(4-メトキシ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン	10
192		60	52	1500	(±)-(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)(2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン	20
193		2900		>10000	(±)-((3-フルオロ-2-メトキシフェニル)(2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン	
194		450		800	(±)-(3-エトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)(2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン	30
195		57	37	325	(±)-(6-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)(2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン	40

【 2 0 2 8 】

【表 9 - 3 2】

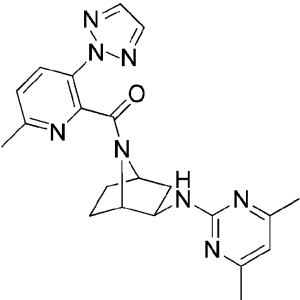
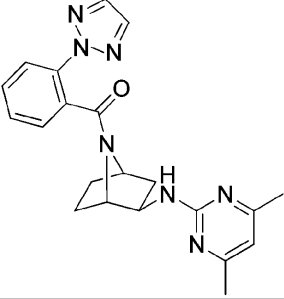
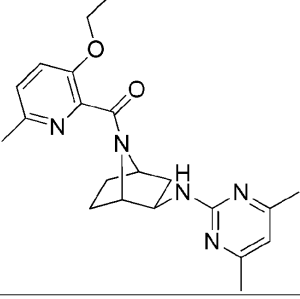
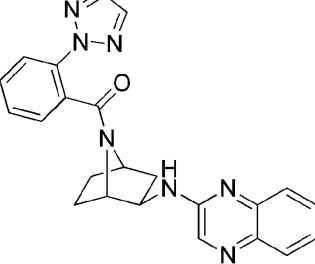
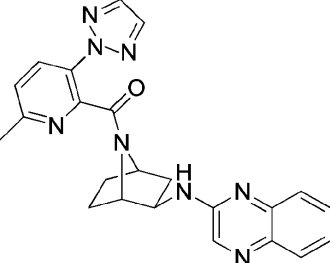
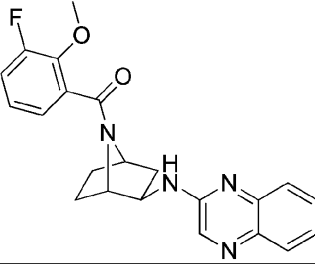
(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
196		59	61	1500	(±)-(2-(2H- 1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) フェニル)(2-((5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) アミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) メタノン
197			8999	862	(±)-(2-((4, 6- ジメチルピリミジン-2- イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) (5-フルオロ-2- (2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) フェニル)メタノン
198			1411	704	(±)-(2-((4, 6- ジメチルピリミジン-2- イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) (2-フルオロ-6- (2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) フェニル)メタノン
199			1634	553	(±)-(2-((4, 6- ジメチルピリミジン-2- イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) (4-フルオロ-2- (2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) フェニル)メタノン
200		1100		552	(±)-(2-((4, 6- ジメチルピリミジン-2- イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) (6-メチル-3- (ピリミジン-2-イル) ピリジン-2-イル) メタノン

【2029】

【表 9 - 3 3】

(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
201		3700		1100	(±)-(2-((4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン
202		760		444	(±)-(2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-((4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
203		>10000		490	(±)-(2-((4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(3-エトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)メタノン
204		33	25	220	(±)-(2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-(キノキサリン-2-イルアミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
205		79	50	168	(±)-(6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)(2-(キノキサリン-2-イルアミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
206		1200		1500	(±)-(3-フルオロ-2-メトキシフェニル)(2-(キノキサリン-2-イルアミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【表 9 - 3 4】

(表1の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
207		120	95	64	(±)-(3-エトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)(2-(キノキサリン-2-イルアミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
208		26	30	90	(±)-(6-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)(2-(キノキサリン-2-イルアミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
209		1100		736	(±)-(2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
210		211		128	(±)-((2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
211		110	55	1800	(±)-(2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
212		734		4900	(±)-(2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-(6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

10

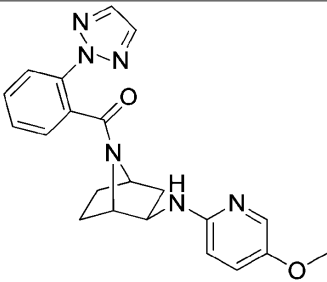
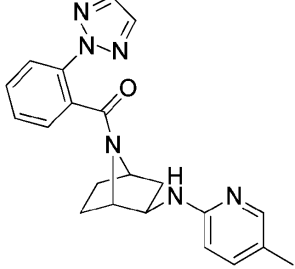
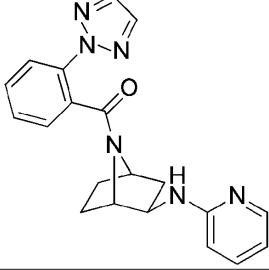
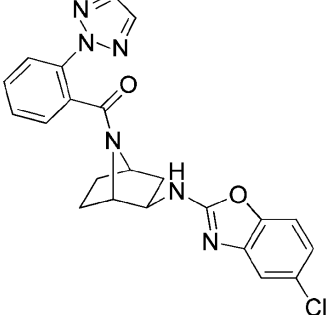
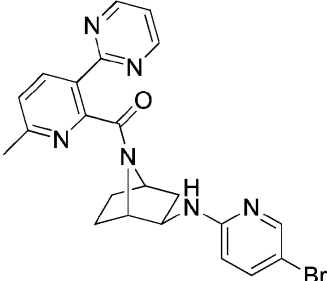
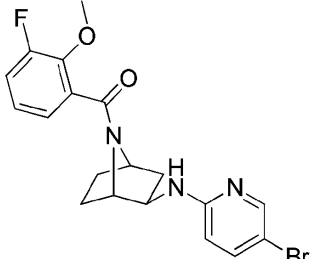
20

30

40

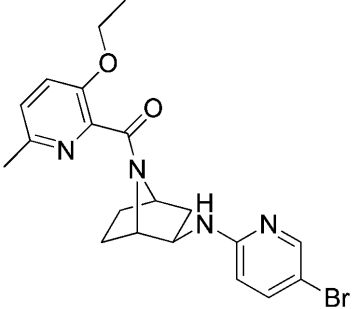
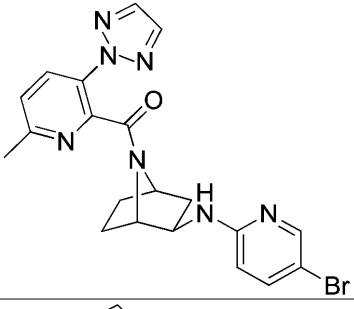
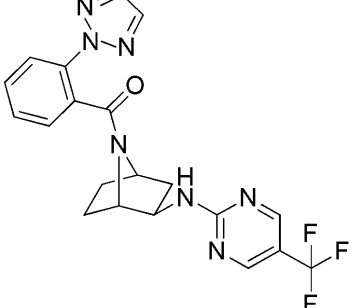
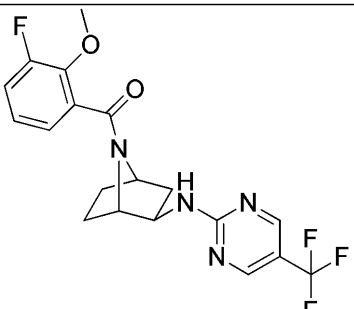
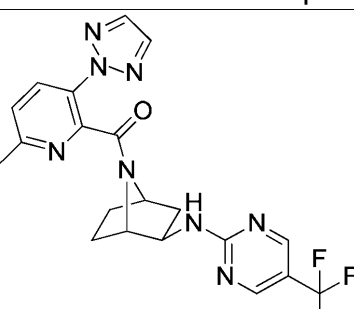
【表 9 - 3 5】

(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
213		2800		7501	(±)-(2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) フェニル)(2-((5- メキシピリジン-2- イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) メタノン
214		500		3100	(±)-(2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) フェニル)(2-((5- メチルピリジン-2- イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) メタノン
215		1700		8999	(±)-(2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) フェニル)(2- (ピリジン-2- イルアミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) メタノン
216		99	71	475	(±)-(2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) フェニル)(2-((5- クロロベンゾ[d] オキサゾール-2- イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) メタノン
217		59	40	770	(±)-(2-(2-((5- プロモピリジン-2- イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) (6-メチル-3- (ピリミジン-2-イル) ピリジン-2-イル) メタノン
218		2700		6700	(±)-(2-(2-((5- プロモピリジン-2- イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) (3-フルオロ-2- メキシフェニル)メタノン

【表 9 - 3 6】

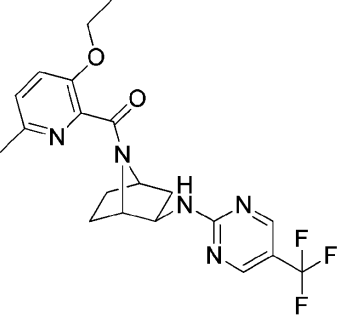
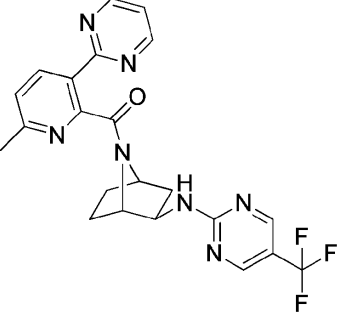
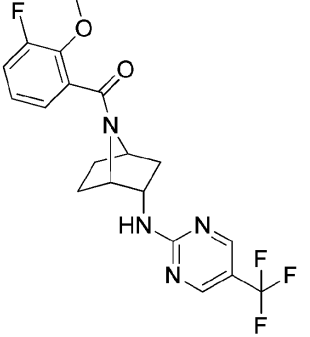
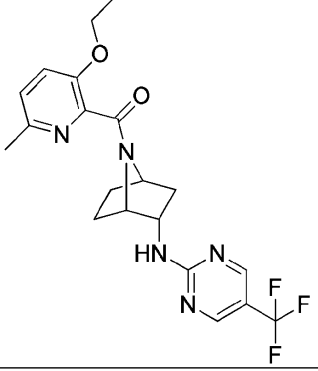
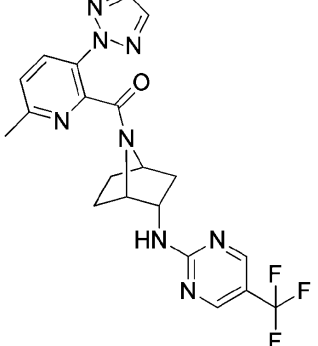
(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
219		257		1700	(±)-(2-((5- プロモピリジン-2- イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル) (3-エトキシ-6- メチルピリジン-2- イル)メタノン
220		38	26	1100	(±)-(2-((5- プロモピリジン-2- イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル) (6-メチル-3- (2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-イル) メタノン
221		172	200	3300	(±)-(2- (2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) フェニル)(2-((5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル) メタノン
222		4800		>10000	(±)-(3-フルオロ- 2-メトキシフェニル) (2-((5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル) メタノン
223		550		4000	(±)-(6-メチル- 3-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-イル) (2-((5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル) メタノン

【2033】

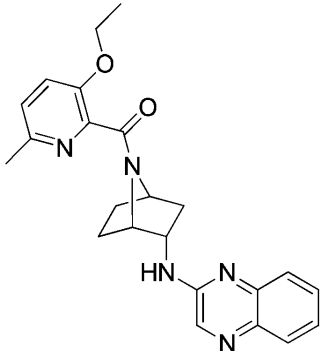
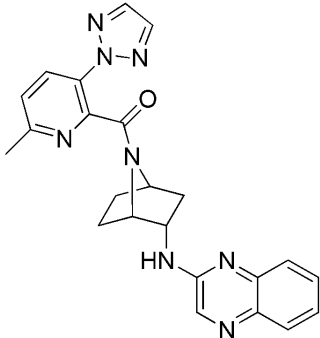
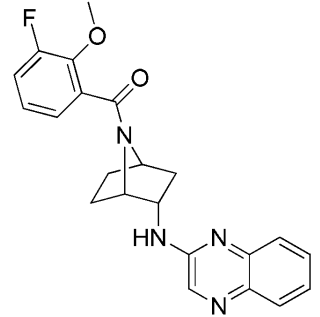
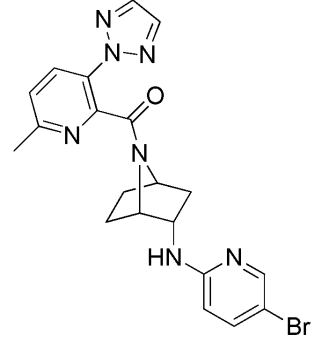
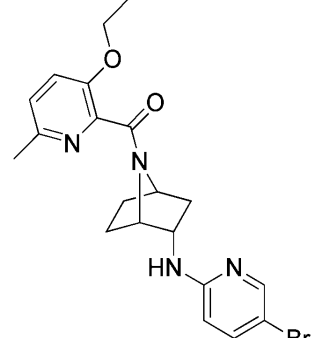
【表 9 - 37】

(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
224		2500		7399	(±)-(3-エトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)(2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
225		530		3300	(±)-(6-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)(2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
226		>10000		>10000	(±)-(3-フルオロ-2-メトキシフェニル)(2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
227		>10000		>10000	(±)-(3-エトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)(2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
228		>10000		>10000	(±)-(6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)(2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【表 9 - 38】

(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
229		>10000		>10000	(±)-(3-エトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)(2-(キノキサリン-2-イルアミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
230		>10000		>10000	(±)-(6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)(2-(キノキサリン-2-イルアミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
231		>10000		>10000	(±)-(3-フルオロ-2-メトキシフェニル)(2-(キノキサリン-2-イルアミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
232					(±)-(2-((5-ブロモピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン
233					(±)-(2-((5-ブロモピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(3-エトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)メタノン

【表 9 - 3 9】

(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
234					(±)-(2-((5- ブロモピリジン-2- イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) (3-フルオロ-2- メトキシフェニル)メタノン
235		>10000		>10000	(±)-((2- (2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) フェニル)(2-((4- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) アミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) メタノン
236		>10000		>10000	(±)-(2-((5- フルオロピリジン-2- イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) (6-メチル-3- (2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-イル) メタノン
237		>10000		>10000	(±)-(3-フルオロ-2- メトキシフェニル) (2-((5- フルオロピリジン- 2-イル)アミノ)- 7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン- 7-イル)メタノン
238		16	16	955	(3-フルオロ-2- (ピリミジン-2-イル) フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル) アミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) メタノン

【表 9 - 40】

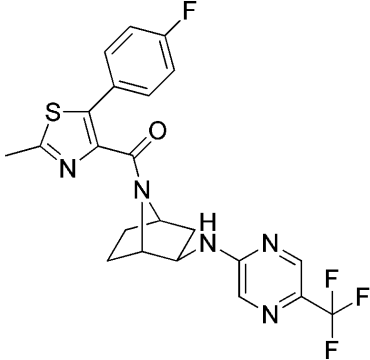
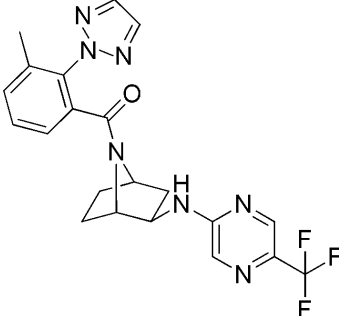
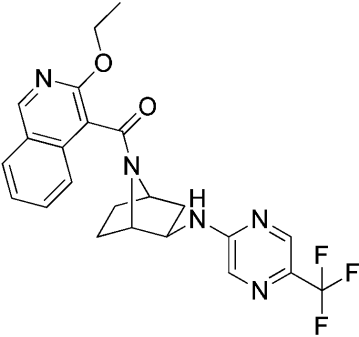
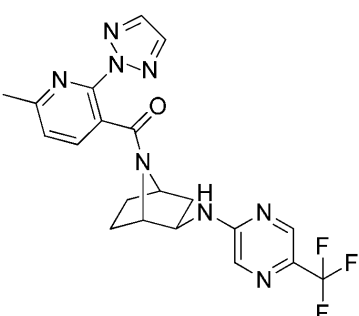
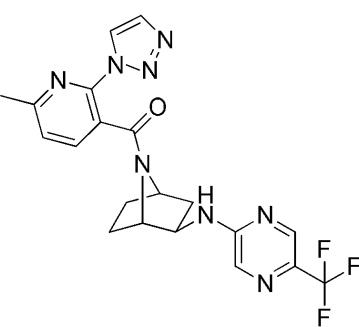
(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
239		22	19	490	(2- エトキシナフタレン- 1-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル) アミノ)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル) メタノン
240		400		2100	イソキノリン-4-イル ((1S, 2R, 4R)- 2-((5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル) アミノ)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル) メタノン
241		134	159	5064	(4-メトキシ-2- (2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル) アミノ)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル) メタノン
242		31	41	239	(2-メトキシ-6- (2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル) アミノ)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル) メタノン
243		34	45	723	(5-フルオロ-2- (ピリジン-2-イル) フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル) アミノ)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル) メタノン

【2037】

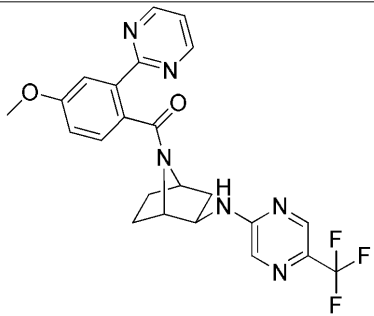
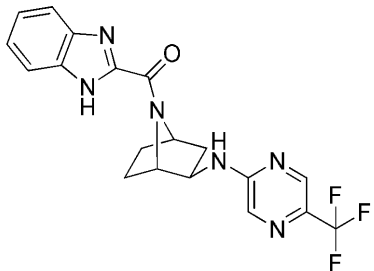
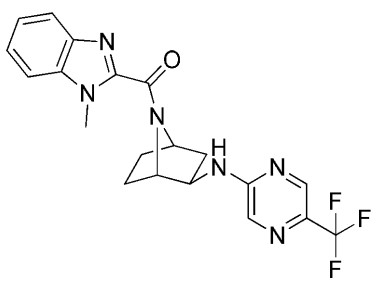
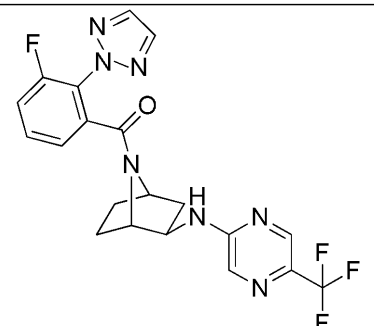
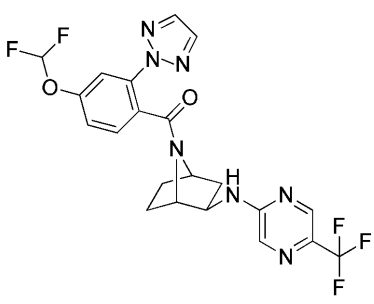
【表 9 - 4 1】

(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
244		74	46	235	(5-(4-フルオロフェニル)-2-メチルチアゾール-4-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
245		10	7	288	(3-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
246		29	17	1022	(3-エトキシイソキノリン-4-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
247		420		1130	(6-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
248		153	119	> 10000	(6-メチル-2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【表 9 - 4 2】

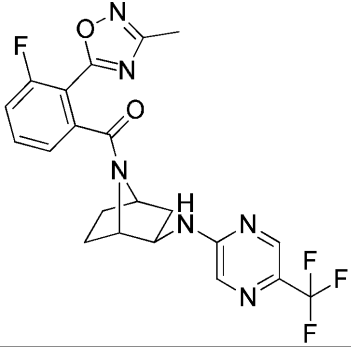
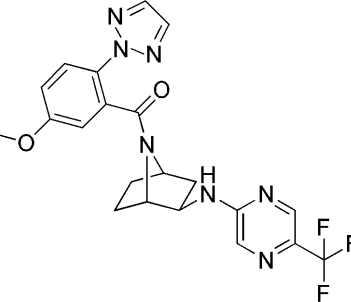
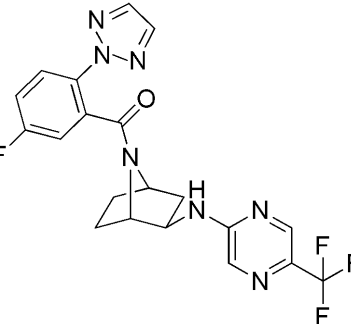
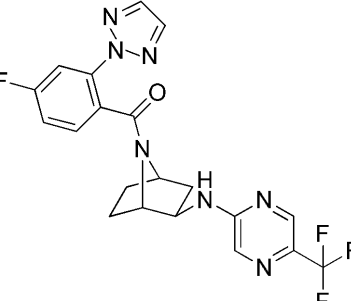
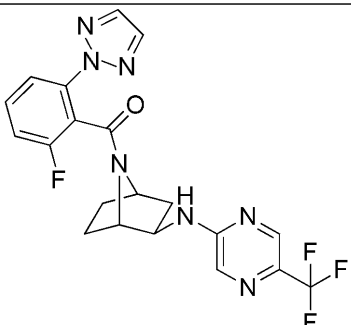
(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名	
249		57	54	5600	(4-メトキシ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン	10
250		5649		>10000	(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン	20
251		520		5300	(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン	20
252		45	27	1230	(3-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン	30
253		155	152	9601	(4-(ジフルオロメトキシ)-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン	40

【 2 0 3 9 】

【表 9 - 4 3】

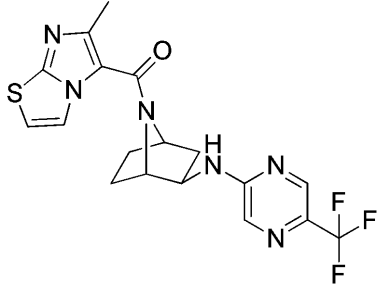
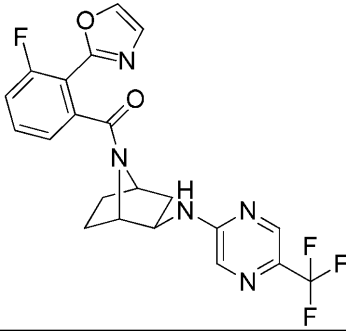
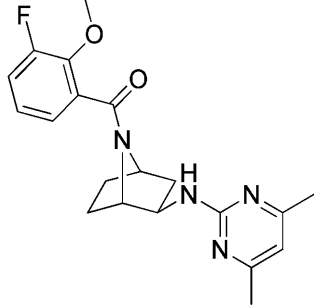
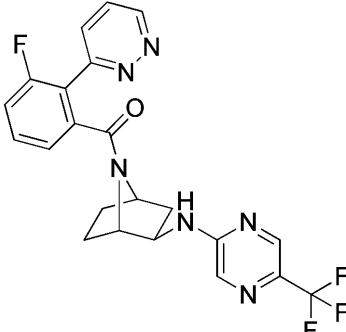
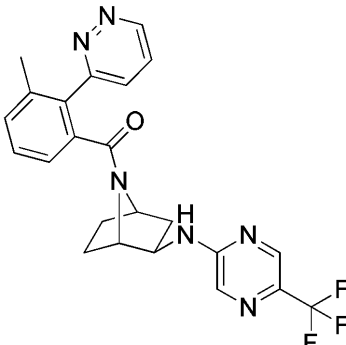
(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
254		23	20	377	(3-フルオロ-2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)((1S,2R,4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
255		32	29	265	(5-メトキシ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S,2R,4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
256		84	60	1100	(5-フルオロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S,2R,4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
257		85	102	3200	(4-フルオロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S,2R,4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
258		42	48	690	(2-フルオロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S,2R,4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【 2 0 4 0 】

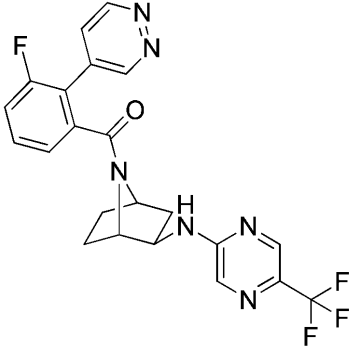
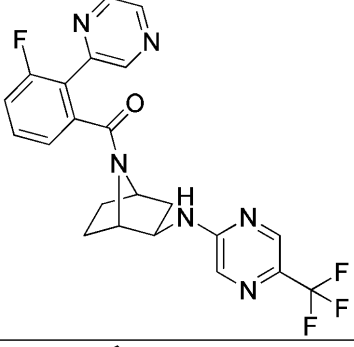
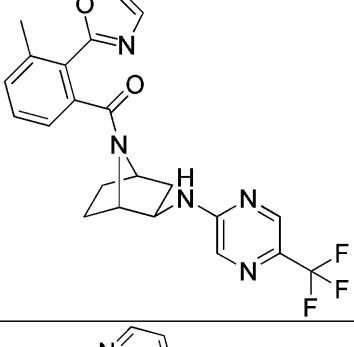
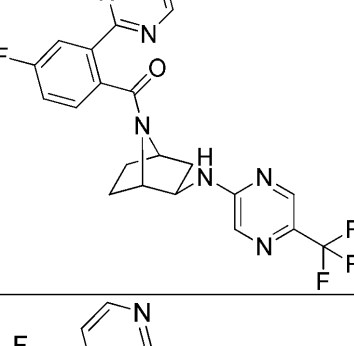
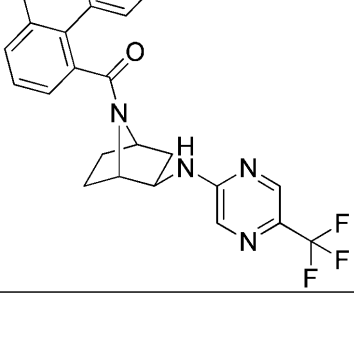
【表 9 - 4 4】

(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名	
259		>10000		>10000	(6-メチルイミダゾ [2, 1-b]チアゾール- 5-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル) アミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) メタノン	10
260		14	10	519	(3-フルオロ-2- (オキサゾール-2- イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル) アミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) メタノン	20
261		>10000		5000	(2-((4, 6- ジメチルピリミジン- 2-イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) (3-フルオロ-2- メトキシフェニル)メタノン	
262		106	175	4200	(3-フルオロ-2- (ピリダジン-3-イル) フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル) アミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) メタノン	30
263		44	41	1100	(3-メチル-2- (ピリダジン-3-イル) フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル) アミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) メタノン	40

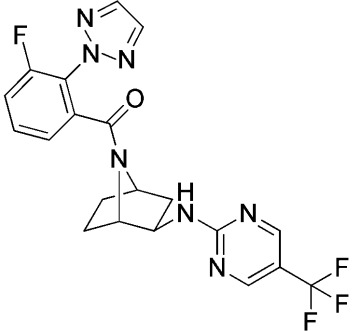
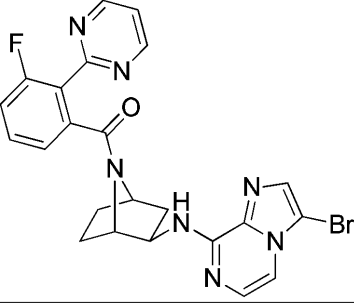
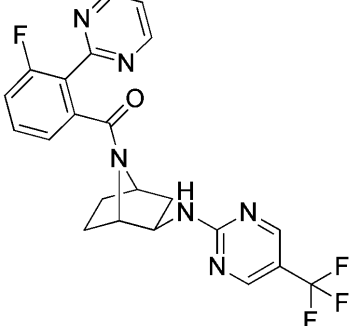
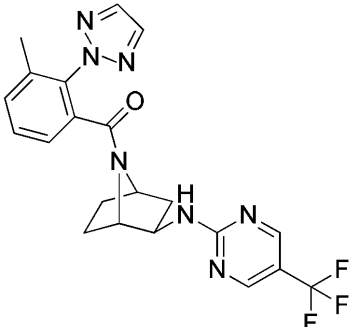
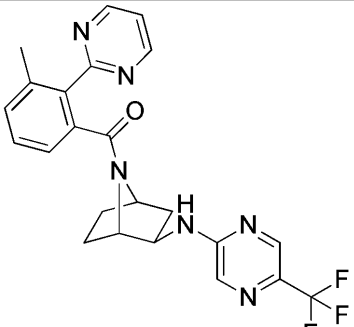
【表 9 - 4 5】

(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
264		1400		>10000	(3-フルオロ-2- (ピリダジン-4-イル) フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル) アミノ)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル) メタノン
265		20	23	188	(3-フルオロ-2- (ピラジン-2-イル) フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル) アミノ)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル) メタノン
266		5	7	121	(3-メチル-2- (オキサゾール-2- イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル) アミノ)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル) メタノン
267		33	61	1700	(4-フルオロ-2- (ピリミジン-2-イル) フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル) アミノ)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル) メタノン
268		450		3700	(3-フルオロ-2- (ピリジン-4-イル) フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル) アミノ)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル) メタノン

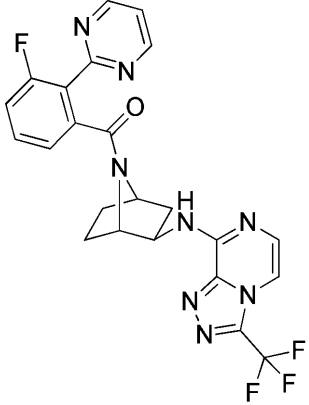
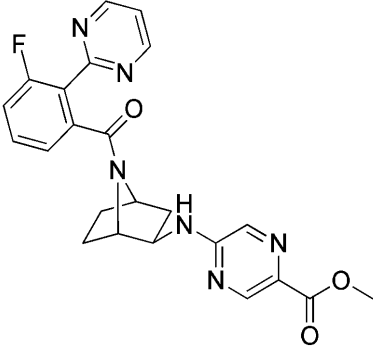
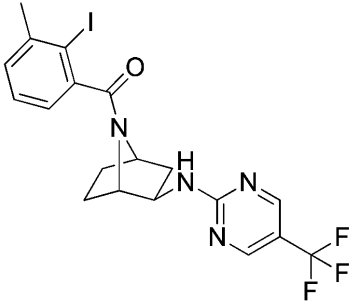
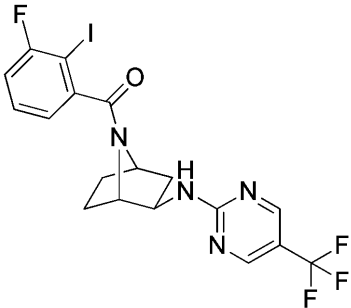
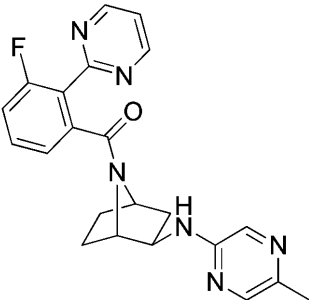
【表 9 - 4 6】

(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名	
269		48	111	1700	(3-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン	10
270		325		145	((1S, 2R, 4R)-2-((3-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)メタノン	20
271		41	42	2300	(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン	30
272		21	26	742	(3-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン	40
273		17	12	328	(3-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン	

【表 9 - 4 7】

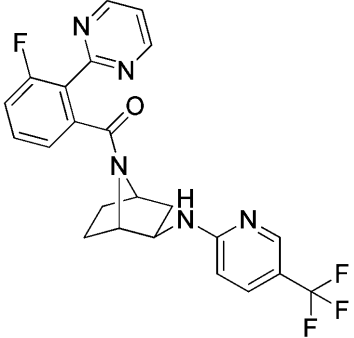
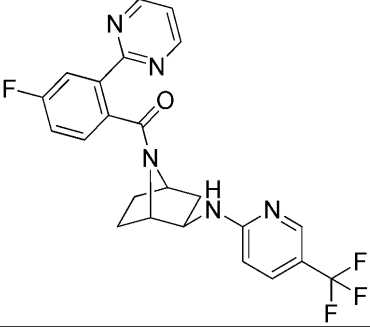
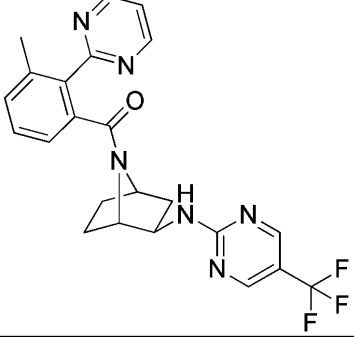
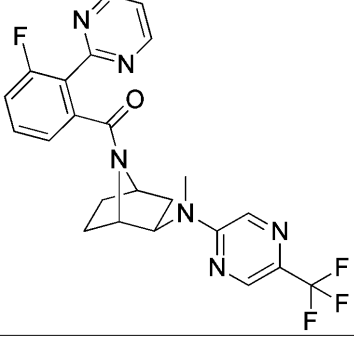
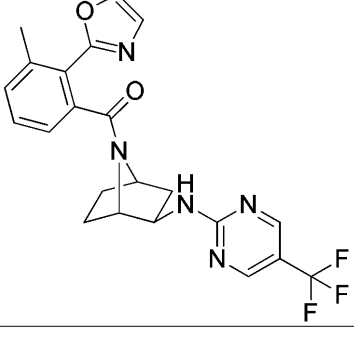
(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
274		>10000		2560	(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-(3-(トリフルオロメチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-8-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
275		>10000		>10000	5-(((1S, 2R, 4R)-7-(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)ベンゾイル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル)アミノ)ピラジン-2-カルボン酸メチル
276		133	97	2500	(2-ヨード-3-メチルフェニル)((1S, 2R, 4R)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
277		457		7399	(3-フルオロ-2-ヨードフェニル)((1S, 2R, 4R)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
278		87	77	934	(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-(5-メチルピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【 2 0 4 4 】

【表 9 - 4 8】

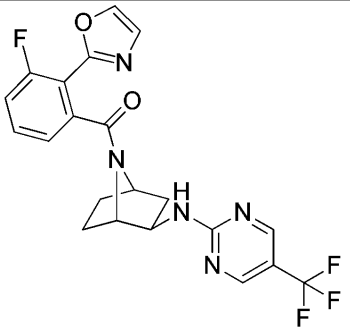
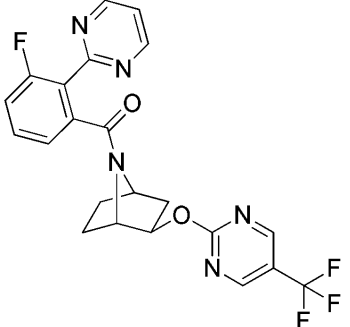
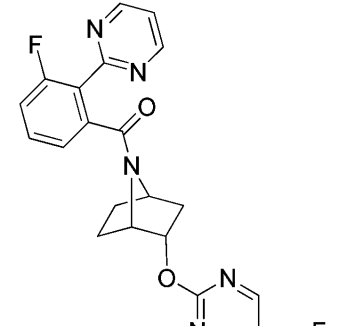
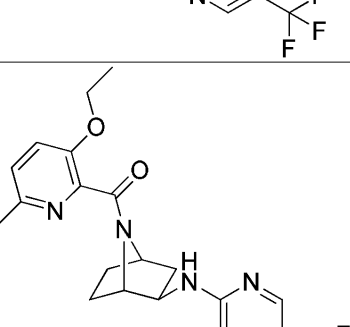
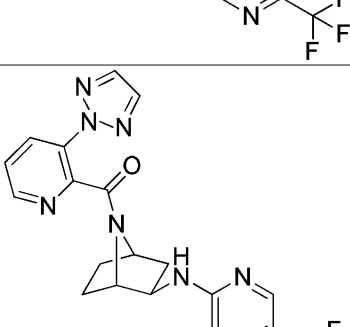
(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
279		15	8	1100	(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
280		39	37	1300	(4-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
281		21	17	1200	(3-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
282		486		>10000	(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-(メチル(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
283		14	9	417	(3-メチル-2-(オキサゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【 2 0 4 5 】

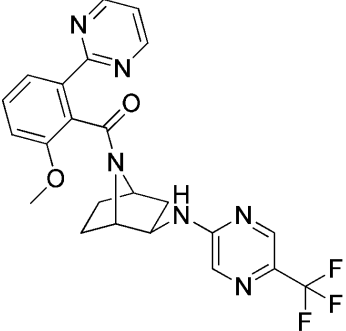
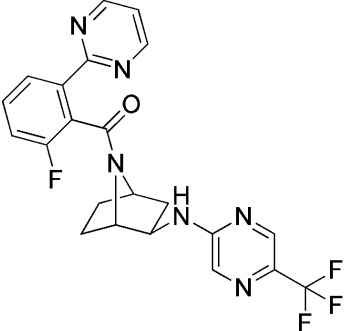
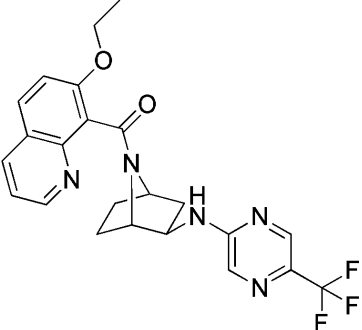
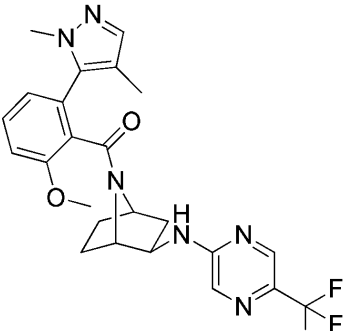
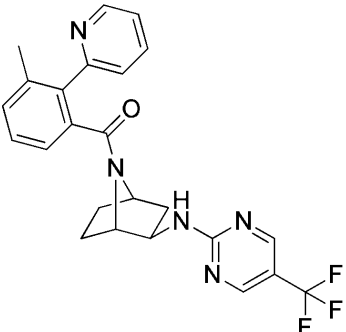
【表 9 - 4 9】

(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
284		29	27	1700	(3-フルオロ-2-(オキサゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
285		720		>10000	(±)-(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)(2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
286		>10000		>10000	(±)-(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)(2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
287		472		767	(3-エトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
288		94	128	1900	(3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【表 9 - 50】

(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名	
289		13	32	173	(2-メトキシ-6-(ピリミジン-2-イル) フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル) アミノ)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル) メタノン	10
290		21	19	558	(2-フルオロ-6-(ピリミジン-2-イル) フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル) アミノ)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル) メタノン	20
291		15	35	425	(7-エトキシキノリン- 8-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル) アミノ)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル) メタノン	30
292		>10000		>10000	(2-(1,4-ジメチル- 1H-ピラゾール- 5-イル)-6- メトキシフェニル) ((1S, 2R, 4R)- 2-((5-(トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル) アミノ)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル) メタノン	40
293		23	37	1100	(3-メチル-2-(ピリジン-2-イル) フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル) メタノン	

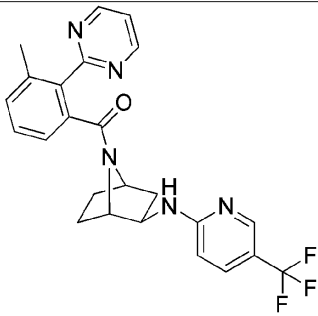
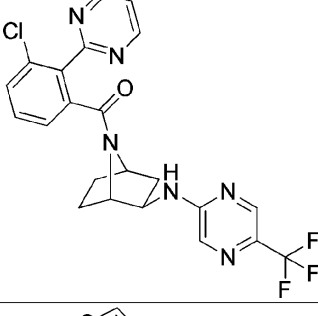
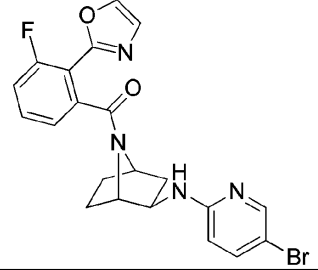
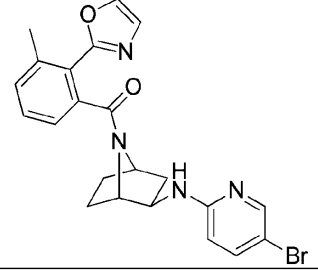
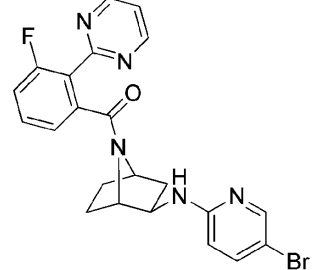
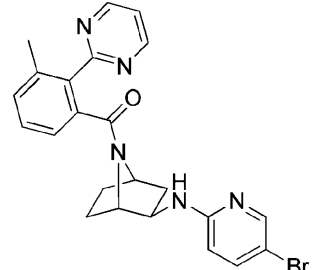
【表 9 - 5 1】

(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名	
294		21	15	1200	(3-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン	10
295		9	8	257	(3-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン	20
296		5	6	114	(3-メチル-2-(オキサゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン	30
297		>10000		>10000	(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1R, 2S, 4S)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン	
298					(3-フルオロ-2-(オキサゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン	40

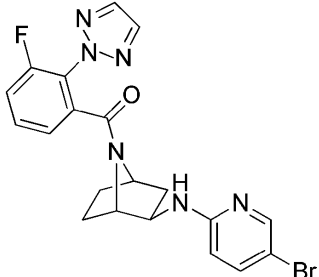
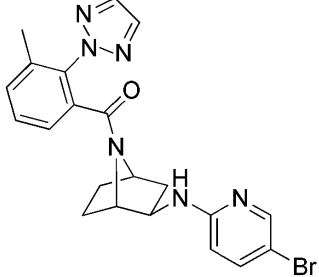
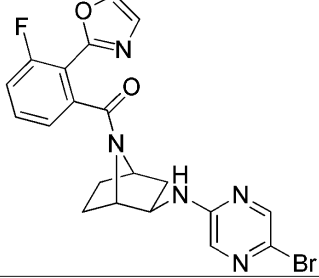
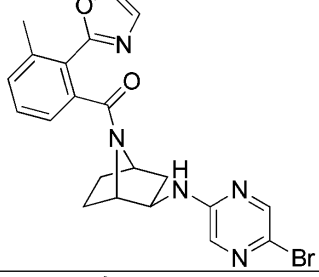
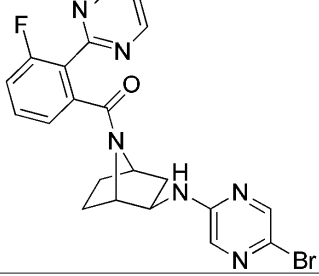
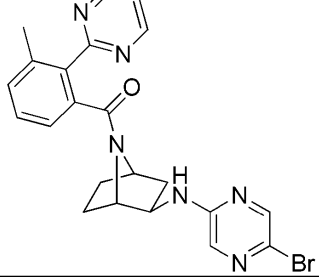
【表 9 - 5 2】

(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
299					(3-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
300					(3-クロロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
301					((1S, 2R, 4R)-2-(5-プロモピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(3-フルオロ-2-(オキサゾール-2-イル)フェニル)メタノン
302					((1S, 2R, 4R)-2-(5-プロモピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(3-メチル-2-(オキサゾール-2-イル)フェニル)メタノン
303					((1S, 2R, 4R)-2-(5-プロモピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)メタノン
304					((1S, 2R, 4R)-2-(5-プロモピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(3-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)メタノン

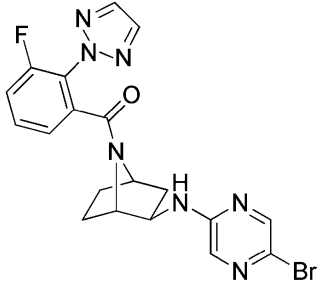
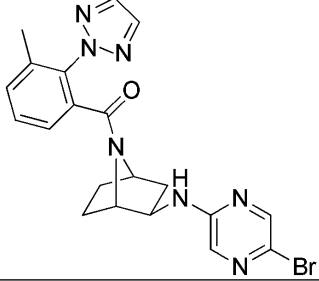
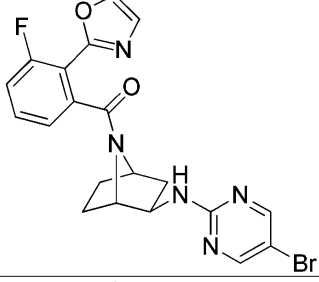
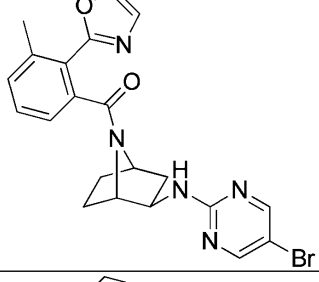
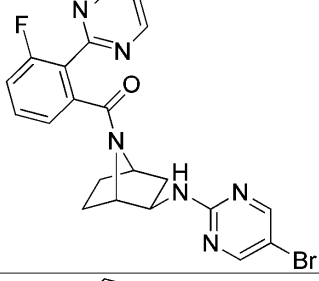
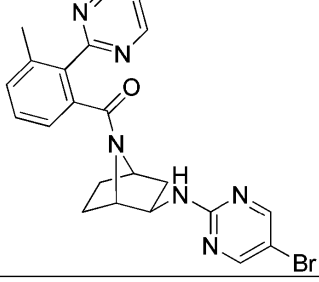
【表 9 - 5 3】

(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
305					((1S, 2R, 4R)-2- ((5-ブロモピリジン- 2-イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) (3-フルオロ-2- (2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) フェニル)メタノン
306					((1S, 2R, 4R)-2- ((5-ブロモピリジン- 2-イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) (3-メチル-2- (2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) フェニル)メタノン
307					((1S, 2R, 4R)-2- ((5-ブロモピラジン- 2-イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) (3-フルオロ-2- (オキサゾール-2- イル)フェニル)メタノン
308					((1S, 2R, 4R)-2- ((5-ブロモピラジン- 2-イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) (3-メチル-2- (オキサゾール-2- イル)フェニル)メタノン
309					((1S, 2R, 4R)-2- ((5-ブロモピラジン- 2-イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) (3-フルオロ-2- (ピリミジン-2-イル) フェニル)メタノン
310					((1S, 2R, 4R)-2- ((5-ブロモピラジン- 2-イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) (3-メチル-2- (ピリミジン-2-イル) フェニル)メタノン

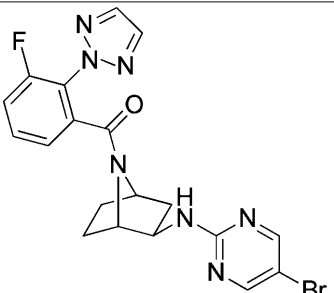
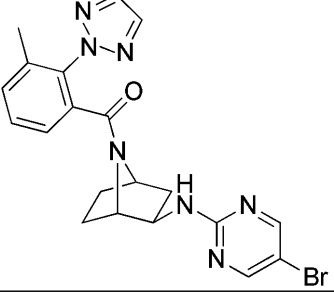
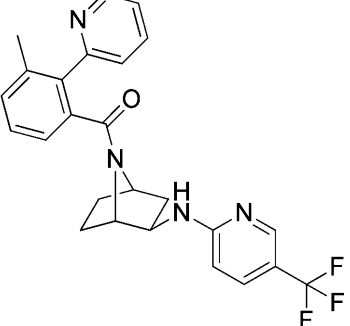
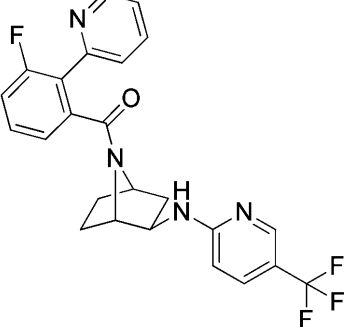
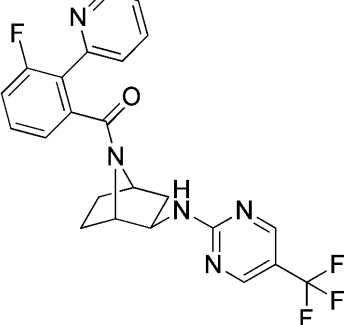
【表 9 - 5 4】

(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
311					((1S, 2R, 4R)-2- ((5-プロモピラジン- 2-イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) (3-フルオロ-2- (2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) フェニル)メタノン
312					((1S, 2R, 4R)-2- ((5-プロモピラジン- 2-イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) (3-メチル-2- (2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) フェニル)メタノン
313					((1S, 2R, 4R)- 2-((5- プロモピリミジン-2- イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) (3-フルオロ-2- (オキサゾール-2- イル)フェニル)メタノン
314					((1S, 2R, 4R)- 2-((5- プロモピリミジン-2- イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) (3-メチル-2- (オキサゾール-2- イル)フェニル)メタノン
315					((1S, 2R, 4R)- 2-((5- プロモピリミジン-2- イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) (3-フルオロ-2- (ピリミジン-2-イル) フェニル)メタノン
316					((1S, 2R, 4R)- 2-((5- プロモピリミジン-2- イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) (3-メチル-2- (ピリミジン-2-イル) フェニル)メタノン

【表 9 - 5 5】

(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
317					((1S, 2R, 4R)- 2-((5- ブromoピリミジン-2- イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル) (3-フルオロ-2- (2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) フェニル)メタノン
318					((1S, 2R, 4R)- 2-((5- ブromoピリミジン- 2-イル)アミノ)- 7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン- 7-イル)(3-メチル- 2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) フェニル)メタノン
319					(3-メチル-2- (ピリジン-2-イル) フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) アミノ)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル) メタノン
320					(3-フルオロ-2- (ピリジン-2-イル) フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) アミノ)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル) メタノン
321					(3-フルオロ-2- (ピリジン-2-イル) フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル) メタノン

10

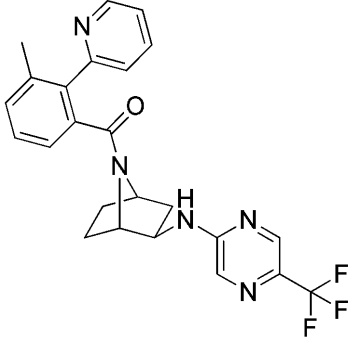
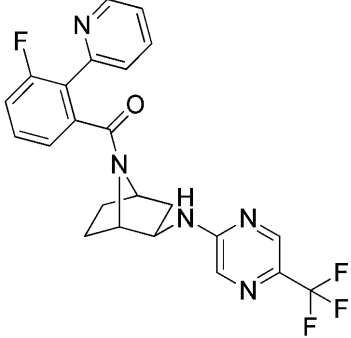
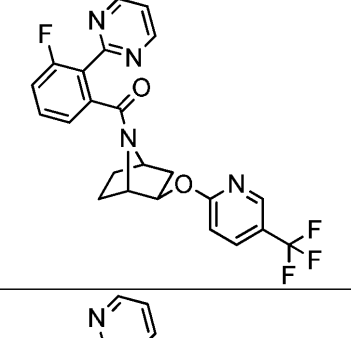
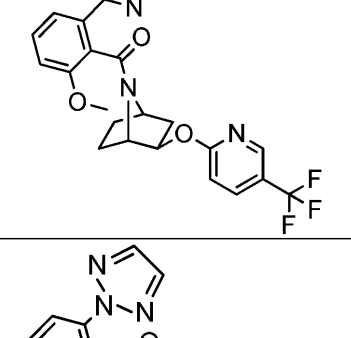
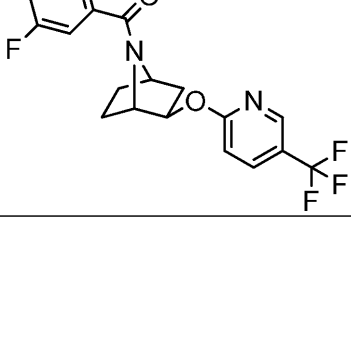
20

30

40

【表 9 - 5 6】

(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
322					(3-メチル-2-((ピリジン-2-イル) フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-(5-((トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル) アミノ)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル) メタノン
323					(3-フルオロ-2-((ピリジン-2-イル) フェニル)((2S)- 2-(5-((トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル) アミノ)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル) メタノン
324					(3-フルオロ-2-((ピリミジン-2-イル) フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-(5-((トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) オキシ)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル) メタノン
325					(2-メトキシ-6-((ピリミジン-2-イル) フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-(5-((トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) オキシ)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル) メタノン
326					(5-フルオロ-2-((2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-(5-((トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) オキシ)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル) メタノン

10

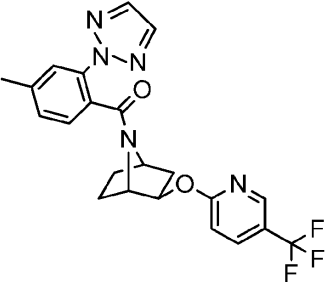
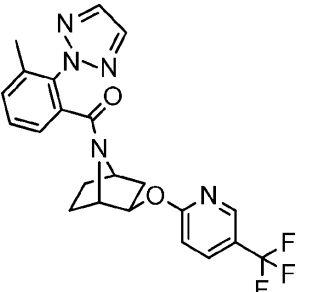
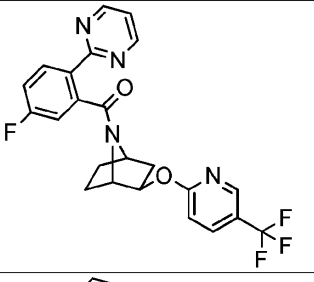
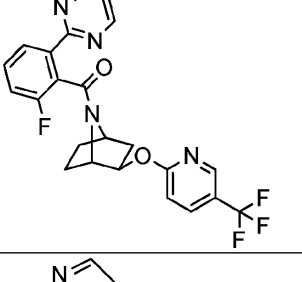
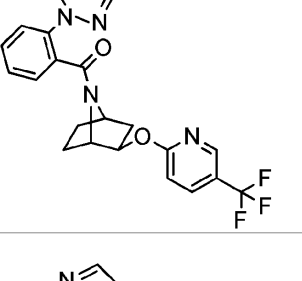
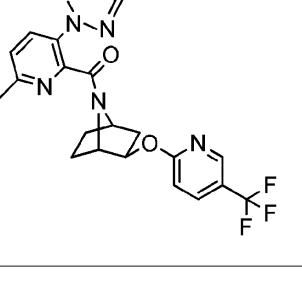
20

30

40

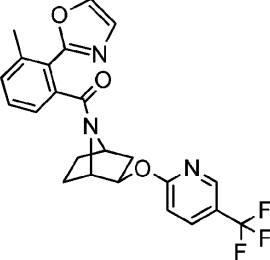
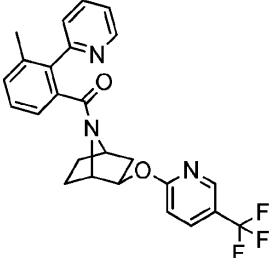
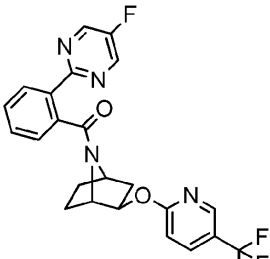
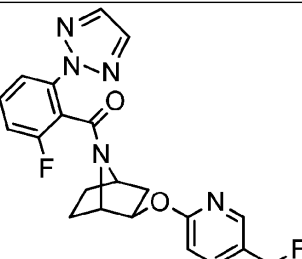
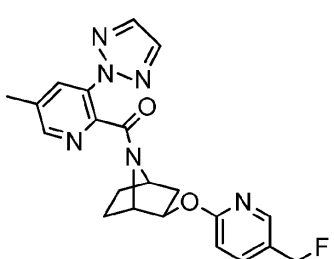
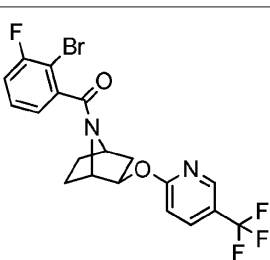
【表 9 - 57】

(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
327					(4-メチル-2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-(5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) オキシ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) メタノン
328					(3-メチル-2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-(5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) オキシ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) メタノン
329					(5-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル) フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-(5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) オキシ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) メタノン
330					(2-フルオロ-6-(ピリミジン-2-イル) フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-(5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) オキシ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) メタノン
331					(2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-(5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) オキシ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) メタノン
332					(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-イル) ((1S, 2R, 4R)- 2-(5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) オキシ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) メタノン

【表 9 - 5 8】

(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
333					(3-メチル-2- (オキサゾール-2- イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) オキシ)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル) メタノン
334					(3-メチル-2- (ピリジン-2-イル) フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) オキシ)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル) メタノン
335					(2-(5- フルオロピリミジン-2- イル)フェニル) ((1S, 2R, 4R)- 2-((5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) オキシ)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル) メタノン
336					(2-フルオロ-6- (2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) オキシ)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル) メタノン
337					(5-メチル-3- (2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-イル) ((1S, 2R, 4R)- 2-((5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) オキシ)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル) メタノン
338					(2-ブロモ-3- フルオロフェニル) ((1S, 2R, 4R)- 2-((5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) オキシ)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル) メタノン

10

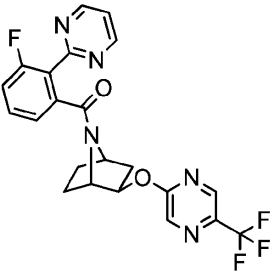
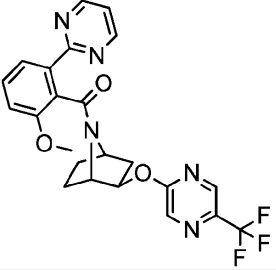
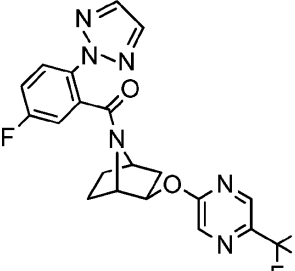
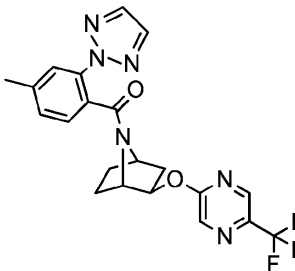
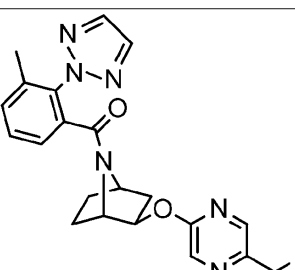
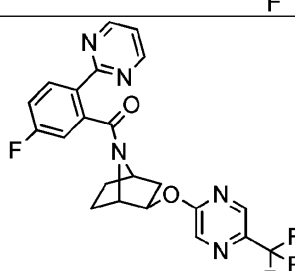
20

30

40

【表 9 - 5 9】

(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
339					(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル) フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル) オキシ)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル) メタノン
340					(2-メトキシ-6-(ピリミジン-2-イル) フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル) オキシ)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル) メタノン
341					(5-フルオロ-2-((2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル) オキシ)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル) メタノン
342					(4-メチル-2-((2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル) オキシ)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル) メタノン
343					(3-メチル-2-((2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル) オキシ)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル) メタノン
344					(5-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル) フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル) オキシ)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル) メタノン

10

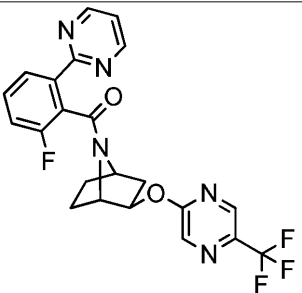
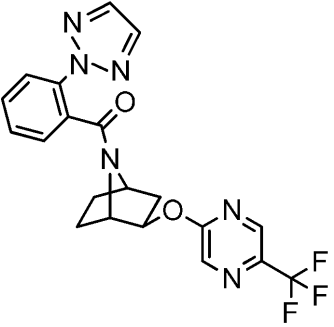
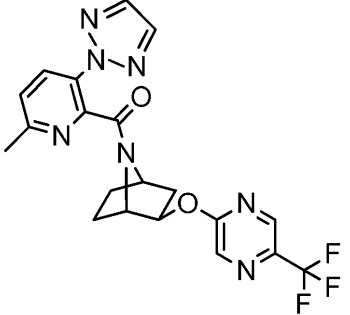
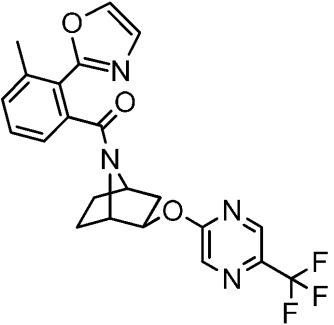
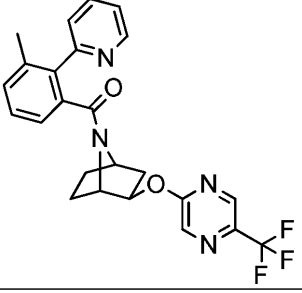
20

30

40

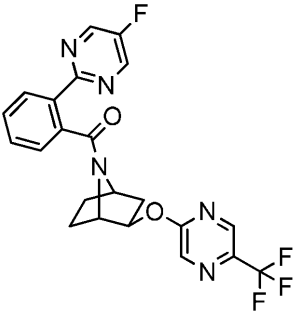
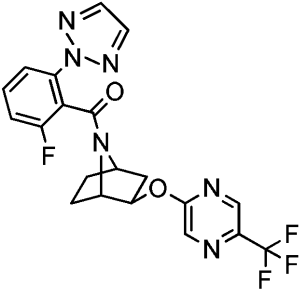
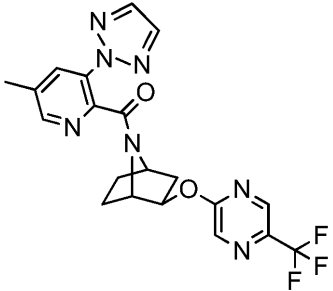
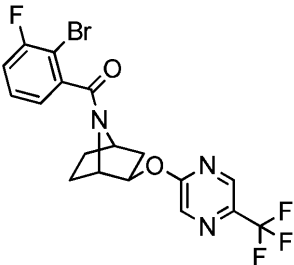
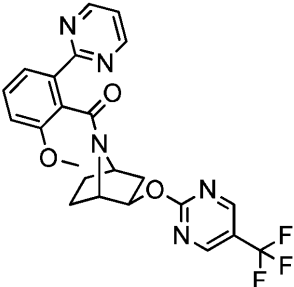
【表 9 - 60】

(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
345					(2-フルオロ-6-(ピリミジン-2-イル) フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル) オキシ)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル) メタノン
346					(2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル) オキシ)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル) メタノン
347					(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-イル) ((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル) オキシ)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル) メタノン
348					(3-メチル-2-(オキサゾール-2- イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル) オキシ)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル) メタノン
349					(3-メチル-2-(ピリジン-2-イル) フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル) オキシ)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル) メタノン

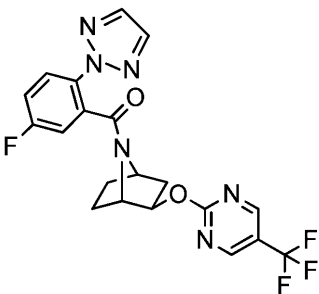
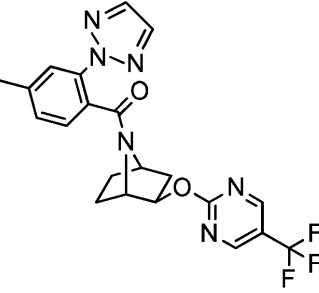
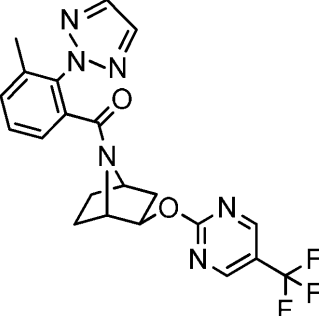
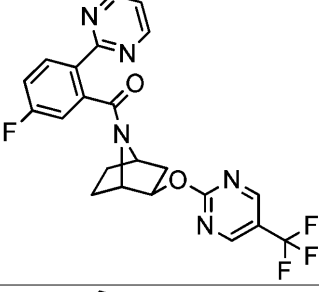
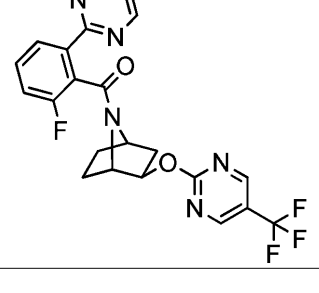
【2057】

(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
350					(2-(5-フルオロピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
351					(2-フルオロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
352					(5-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
353					(2-ブromo-3-フルオロフェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
354					(2-メトキシ-6-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【表 9 - 6 2】

(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
355					(5-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)オキシ)-7-アザビスクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
356					(4-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)オキシ)-7-アザビスクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
357					(3-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)オキシ)-7-アザビスクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
358					(5-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)オキシ)-7-アザビスクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
359					(2-フルオロ-6-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)オキシ)-7-アザビスクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

10

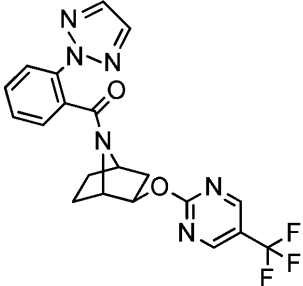
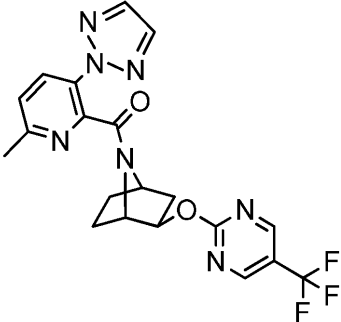
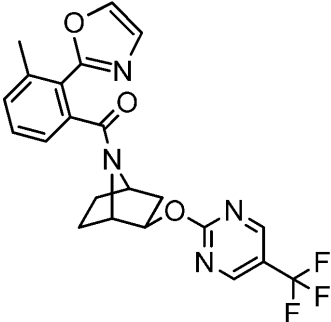
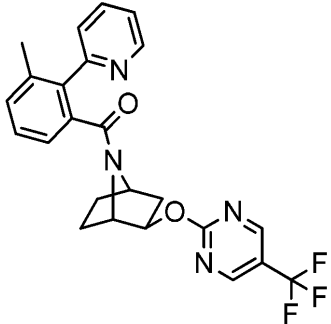
20

30

40

【表 9 - 6 3】

(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
360					(2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) オキシ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) メタノン
361					(6-メチル-3- (2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-イル) ((1S, 2R, 4R)- 2-((5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) オキシ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) メタノン
362					(3-メチル-2- (オキサゾール-2- イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) オキシ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) メタノン
363					(3-メチル-2- (ピリジン-2-イル) フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) オキシ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) メタノン

10

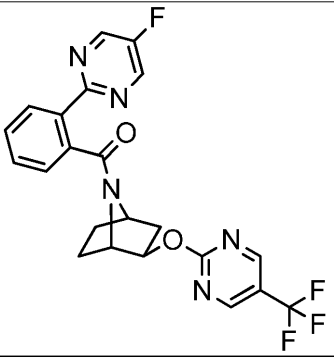
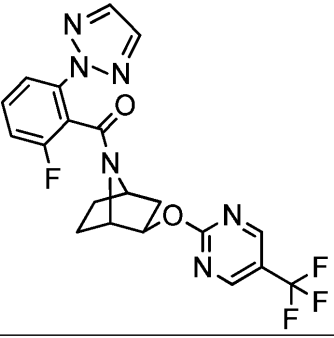
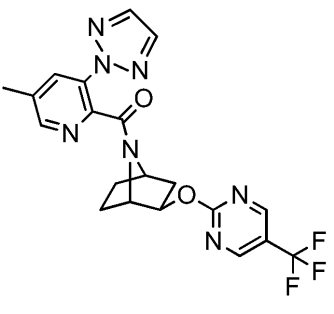
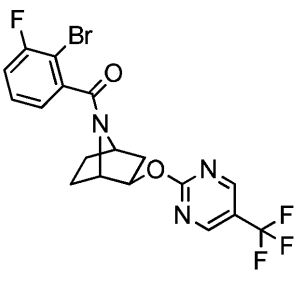
20

30

【2060】

【表 9 - 6 4】

(表 1 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 Ki(nM)	hOX1 Ki(nM)	hOX2 Ki(nM)	化合物名
364					(2-(5-フルオロピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
365					(2-フルオロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
366					(5-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
367					(2-ブromo-3-フルオロフェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【2061】

別の実施形態では、本発明の好ましい化合物は以下表 2 に記載のものである。本発明の特定の化合物を更に試験することによるオレキシン受容体活性を以下表 2 に記載する。

【2062】

10

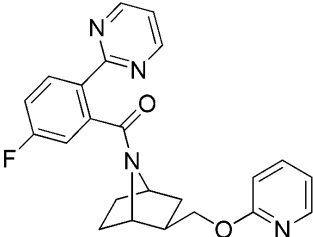
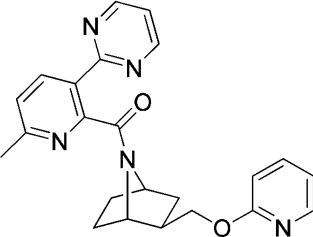
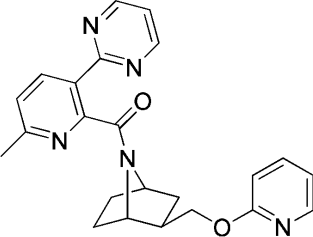
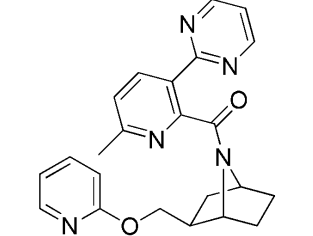
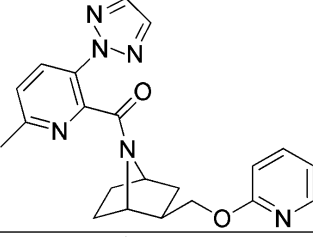
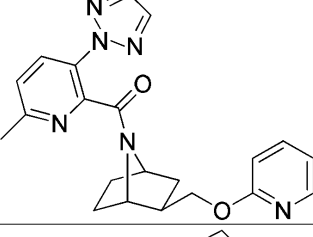
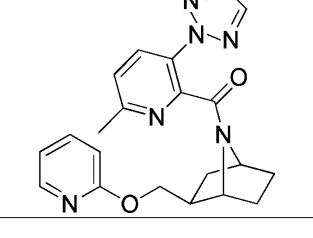
20

30

40

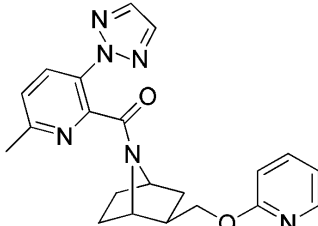
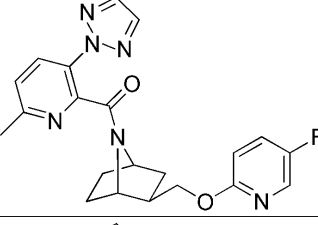
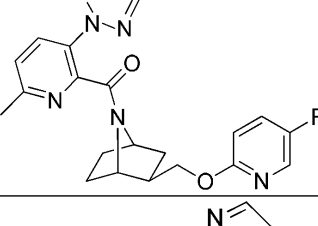
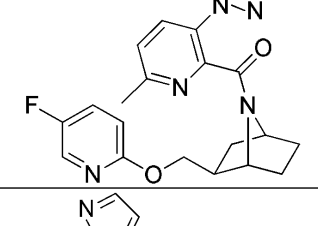
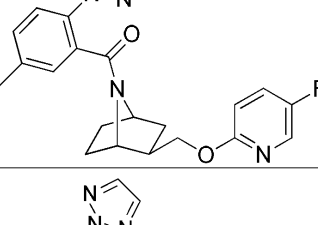
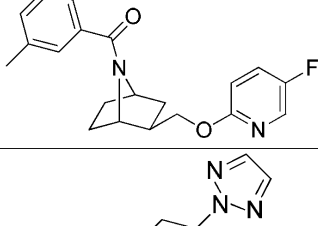
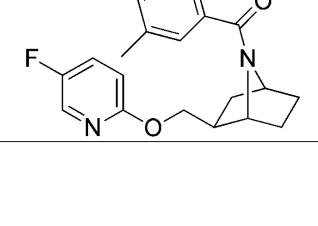
【表 10 - 1】

表 2

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
1		25	41	276	(5-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
2		31	23	500	(±)-(6-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
3A		24	19	271	(6-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)((1S*, 2R*, 4R*)-2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
3B		>10000		>10000	(6-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)((1R*, 2S*, 4S*)-2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
4		36	41	927	(±)-(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
5A		15	15	428	(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
5B		>10000		>10000	(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)((1R, 2S, 4S)-2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【表 10 - 2】

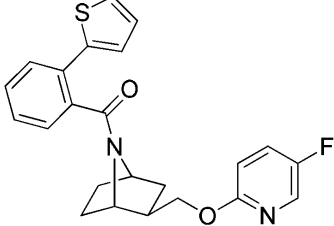
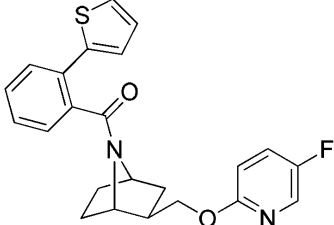
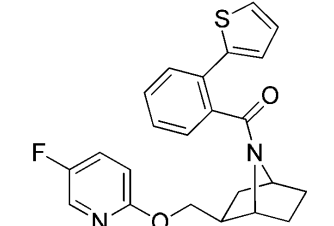
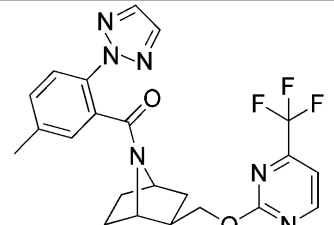
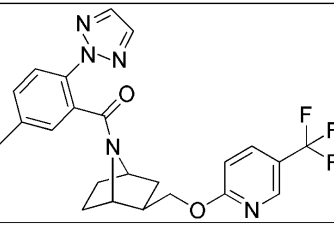
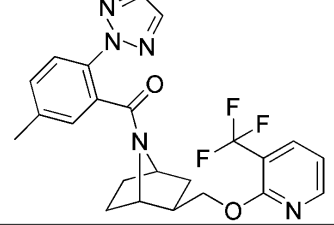
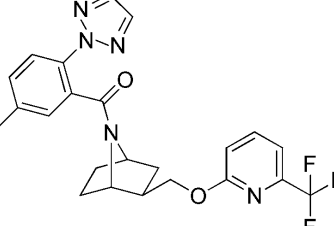
(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
6		15	15	428	(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
7		19	19	198	(±)-(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン
8A		9	14	94	((1S, 2R, 4R)-2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン
8B		>10000		>10000	((1R, 2S, 4S)-2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン
9			9	60	(±)-(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン
10A		4	3	32	((1S, 2R, 4R)-2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン
10B		4050	3200	5150	((1R, 2S, 4S)-2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン

【2064】

【表 10 - 3】

(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
11			10	13	(±)-(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(2-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン
12A			177	339	((1S*, 2R*, 4R*)-2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(2-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン
12B			3	5	((1R*, 2S*, 4S*)-2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(2-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン
13			118	109	(±)-(5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-(((4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
14			50	71	(±)-(5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-(((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
15			56	120	(±)-(5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-(((3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
16			20	43	(±)-(5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-(((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

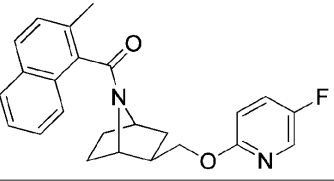
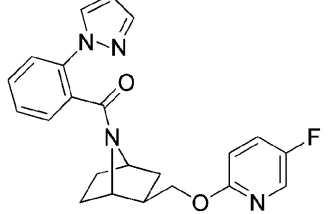
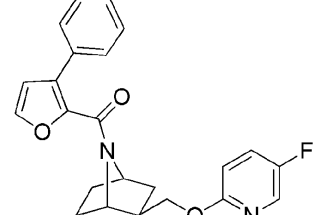
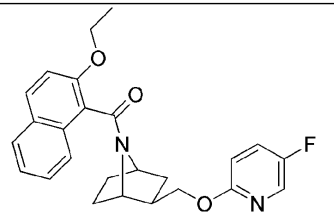
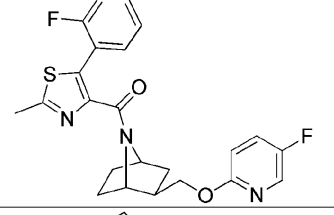
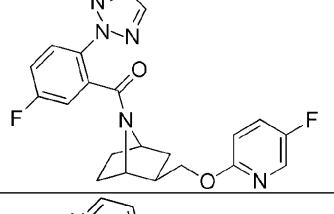
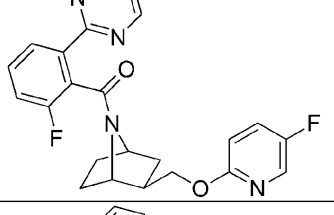
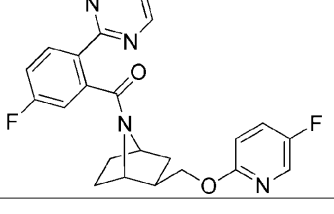
【表 10 - 4】

(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
17			42	69	(±)-(5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-((4-メチルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
18			12	45	(±)-(5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
19			12	45	(±)-(5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-((5-メチルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
20			270	364	(±)-(2-((3, 6-ジメチルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン
21			300	487	(±)-(5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-((3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
22			47	50	(±)-(2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
23			322	1500	(±)-2-((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(キノリン-8-イル)メタノン
24			122	164	(±)-2-((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(ナフタレン-1-イル)メタノン

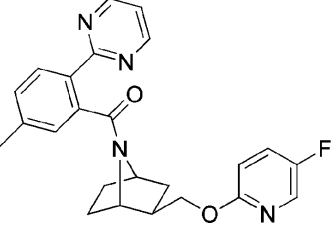
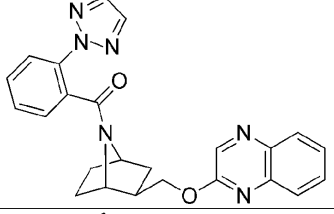
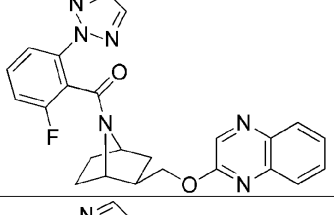
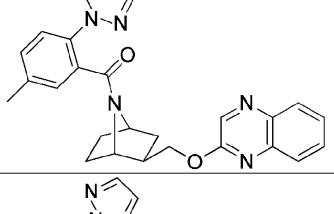
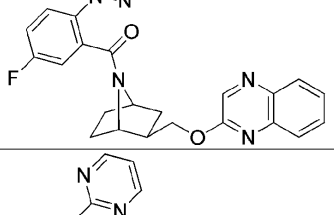
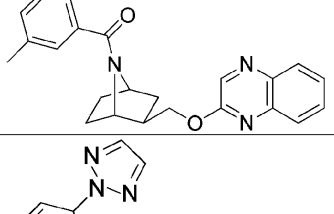
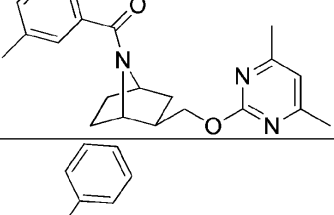
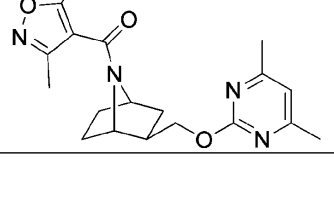
【表 10 - 5】

(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
25			74	160	(±)-2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル(2-メチルナフタレン-1-イル)メタノン
26			134	394	(±)-2-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
27			677	380	(±)-2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル(3-フェニルフラン-2-イル)メタノン
28			14	11	(±)-(2-エトキシナフタレン-1-イル)(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
29			11	60	(±)-(5-(2-フルオロフェニル)-2-メチルチアゾール-4-イル)(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
30			60	160	(±)-(5-フルオロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
31			43	125	(±)-(2-フルオロ-6-(ピリミジン-2-イル)フェニル)(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
32			21	130	(±)-(5-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

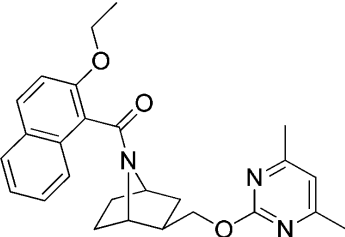
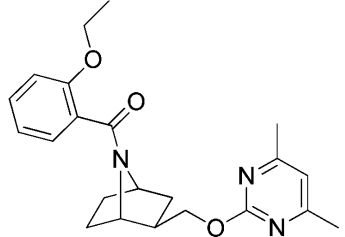
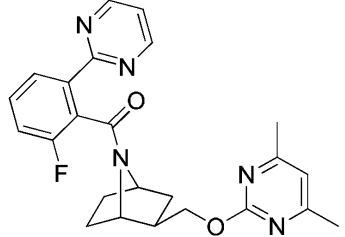
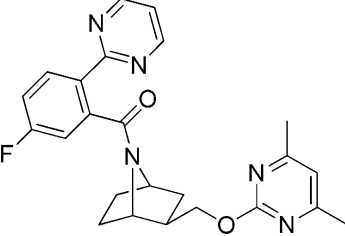
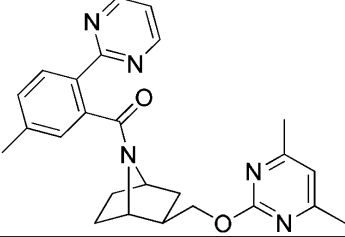
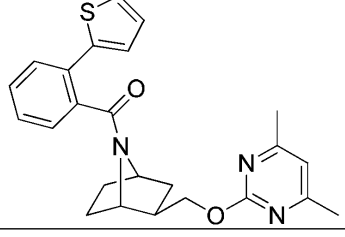
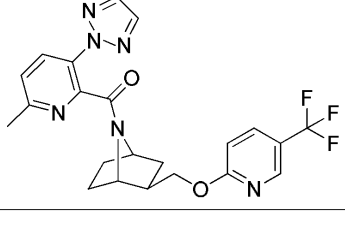
【表 10 - 6】

(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
33		15	9	40	(±)-(2-((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
34			60	467	(±)-(2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-((キノキサリン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
35		69	60	708	(±)-(2-フルオロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-((キノキサリン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
36			70	108	(±)-(5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-((キノキサリン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
37			300	487	(±)-(5-フルオロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-((キノキサリン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
38			120	383	(±)-(5-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)(2-((キノキサリン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
39			30	28	(±)-(2-((4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン
40			5000	1203	(±)-2-((4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(3-メチル-5-フェニルイソキサゾール-4-イル)メタノン

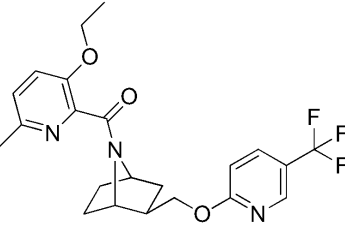
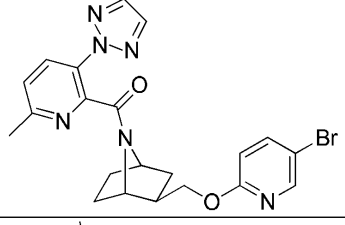
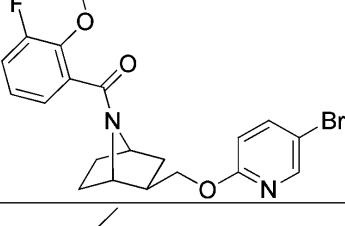
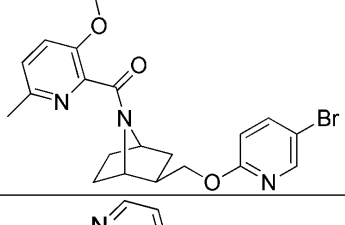
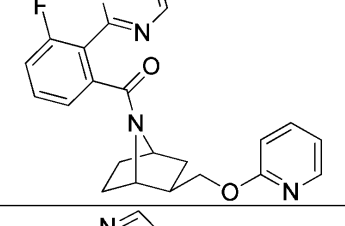
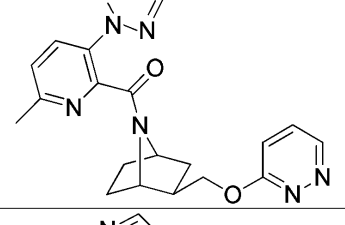
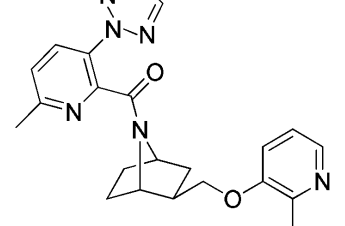
【表 10 - 7】

(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
41			35	23	(±)-(2-(((4, 6-ジメチルピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(2-エトキシナフタレン-1-イル)メタノン
42			1277	253	(±)-(2-(((4, 6-ジメチルピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(2-エトキシフェニル)メタノン
43			222	92	(±)-(2-(((4, 6-ジメチルピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(2-フルオロ-6-(ピリミジン-2-イル)フェニル)メタノン
44			400	104	(±)-(2-(((4, 6-ジメチルピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(5-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)メタノン
45			79	59	(±)-(2-(((4, 6-ジメチルピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(5-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)メタノン
46			111	10	(±)-(2-(((4, 6-ジメチルピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(2-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン
47		460		418	(±)-(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)(2-(((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【表 10 - 8】

(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
48		3900		4700	(±)-(3-エトキシ-6-メチルピリジン-2-イル) (2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
49		81	69	192	(±)-(2-((5-ブロモピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン
50		460		4400	(±)-(2-((5-ブロモピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(3-フルオロ-2-メトキシフェニル)メタノン
51		974		1800	(±)-(2-((5-ブロモピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(3-エトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)メタノン
52		350		2300	(±)-(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル) (2-((ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
53		2200		>10000	(±)-(6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル) (2-((ピリダジン-3-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
54		3500		2200	(±)-(6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル) (2-((2-メチルピリジン-3-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

10

20

30

40

【表 10 - 9】

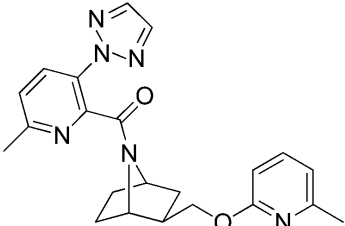
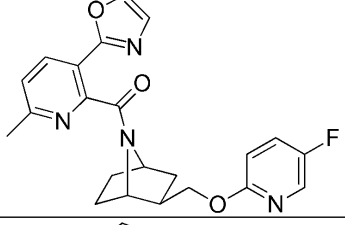
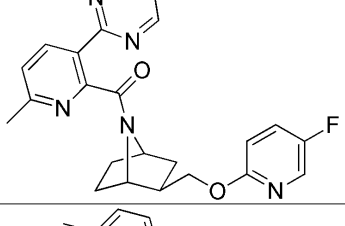
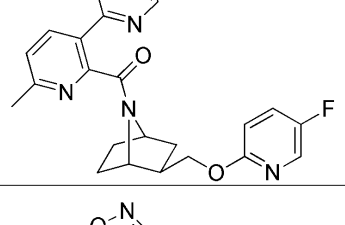
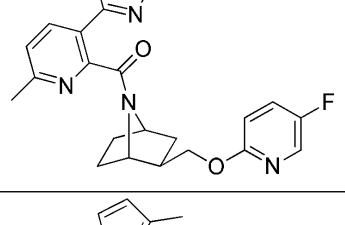
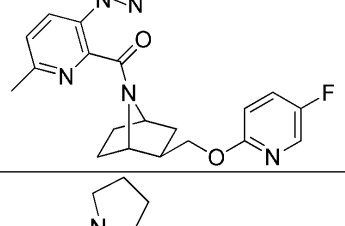
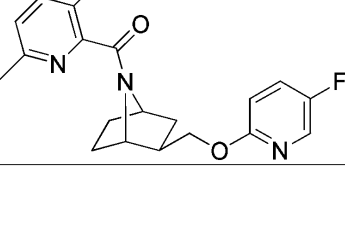
(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
55		119	150	202	(±)-(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)(2-((3-メチルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
56		>10000		>10000	(±)-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン
57		1000		7300	(±)-(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)(2-((ピリジン-4-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
58		88	117	2400	(±)-(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)(2-((ピリジン-3-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
59		2600		4900	(±)-(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)(2-((ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
60		7800		>10000	(±)-(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)(2-((ピラジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
61		2800		>10000	(±)-(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)(2-((ピリミジン-4-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【2071】

【表 10 - 10】

(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
62		74	46	188	(±)-(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)(2-(((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
63		25	25	339	(±)-(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(オキサゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン
64		18	24	81	(±)-(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン
65		1440		6200	(±)-(3, 6'-ジメチル-[2, 3'-ビピリジン]-2'-イル)(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
66		197	293	620	(±)-(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)メタノン
67		48	69	258	(±)-(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)メタノン
68		27	22	576	(±)-(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メタノン

10

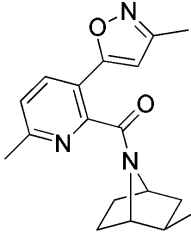
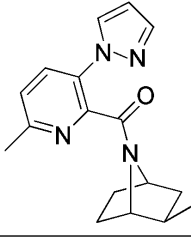
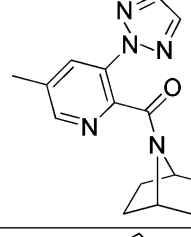
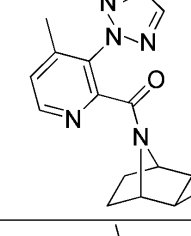
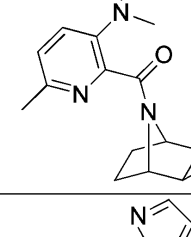
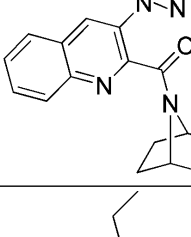
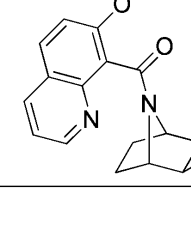
20

30

40

【表 10 - 11】

(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
69		40	64	174	(±)-(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)メタノン
70		88	62	624	(±)-(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)メタノン
71		1200		3700	(±)-(5-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)(2-(((ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
72		137	162	2400	(±)-(4-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)(2-(((ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
73		278		7900	(±)-(3-(ジメチルアミノ)-6-メチルピリジン-2-イル)(2-(((ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
74		359		1700	(±)-(3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)キノリン-2-イル)(2-(((ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
75		18	7	220	(±)-(7-エトキシキノリン-8-イル)(2-(((ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

10

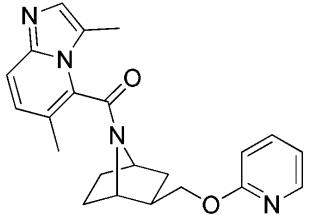
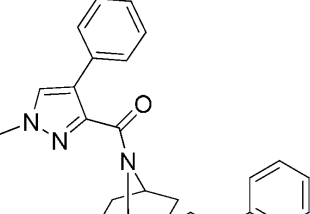
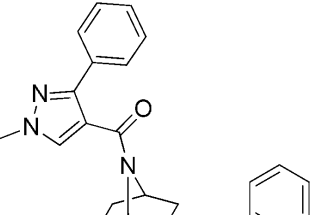
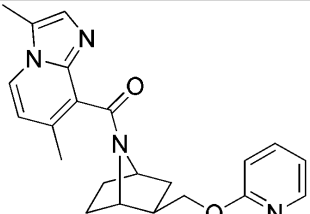
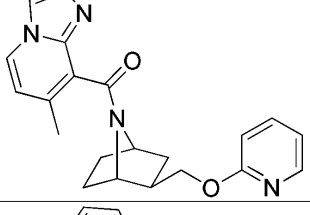
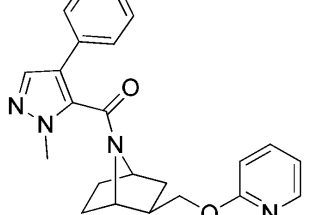
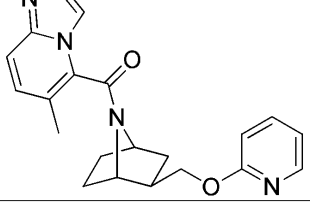
20

30

40

【表 10 - 12】

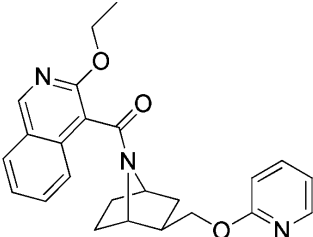
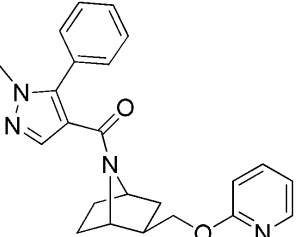
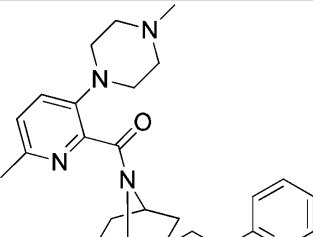
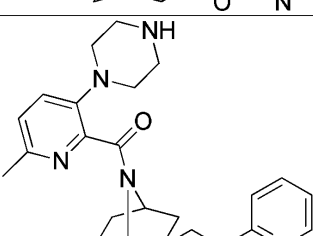
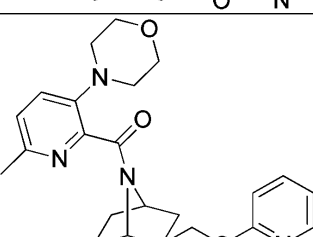
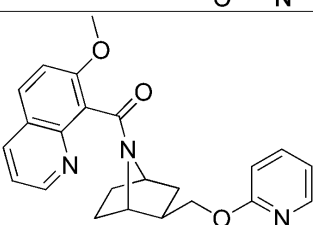
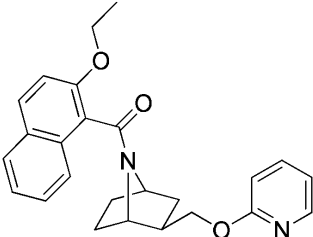
(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
76		>10000		>10000	(±)-(3,6-ジメチルイミダゾ [1,2-a]ピリジン-5-イル) (2-((ピリジン-2- イルオキシ)メチル)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル)メタノン
77		103	66	867	(±)-(1-メチル-4- フェニル-1H-ピラゾール- 3-イル)((1S,2R,4R)- 2-((ピリジン-2-イルオキシ) メチル)-7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン-7-イル) メタノン
78		418		3100	(±)-(1-メチル-3- フェニル-1H-ピラゾール- 4-イル)((1S,2R,4R)- 2-((ピリジン-2- イルオキシ)メチル)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル)メタノン
79		2400		8500	(±)-((3,7- ジメチルイミダゾ[1,2-a] ピリジン-8-イル)(2- ((ピリジン-2-イルオキシ) メチル)-7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン-7-イル) メタノン
80		1100		>10000	(±)-(7-メチルイミダゾ [1,2-a]ピリジン-8-イル) (2-((ピリジン-2- イルオキシ)メチル)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル)メタノン
81		916		2900	(±)-(1-メチル-4- フェニル-1H-ピラゾール- 5-イル)(2-((ピリジン- 2-イルオキシ)メチル)- 7-アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル)メタノン
82		>10000		>10000	(±)-((6-メチルイミダゾ [1,2-a]ピリジン-5-イル) (2-((ピリジン-2- イルオキシ)メチル)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル)メタノン

【2074】

【表 10 - 13】

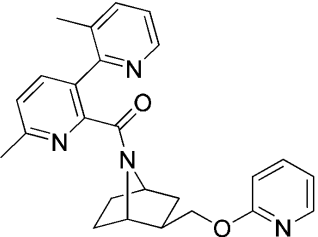
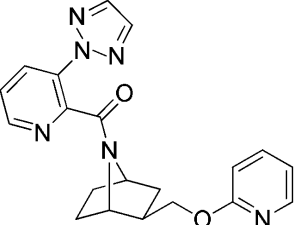
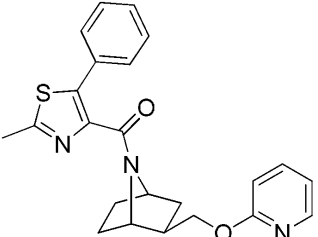
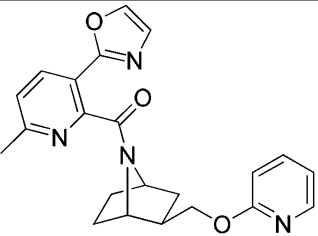
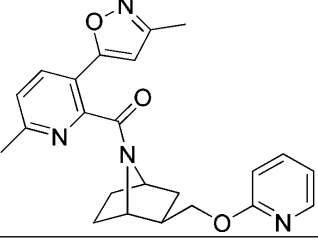
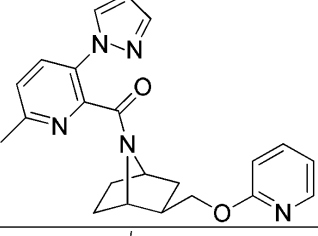
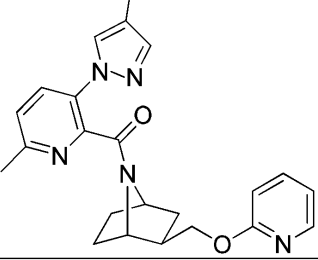
(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
83		17	13	277	(±)-(3- エトキシイソキノリン-4- イル)(2-((ピリジン-2- イルオキシ)メチル)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル)メタノン
84		2600		9700	(±)-(1-メチル-5- フェニル-1H-ピラゾール- 4-イル)(-2-((ピリジン- 2-イルオキシ)メチル)- 7-アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル)メタノン
85		>10000		>10000	(±)-(6-メチル-3-(4- メチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル)(2- ((ピリジン-2-イルオキシ) メチル)-7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン- 7-イル)メタノン
86		>10000		>10000	(±)-(6-メチル-3- (ピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル)(2- ((ピリジン-2-イルオキシ) メチル)-7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン-7-イル) メタノン
87		4200		>10000	(±)-(6-メチル-3- モルホリノピリジン-2-イル) ((1S, 2R, 4R)-2- ((ピリジン-2-イルオキシ) メチル)-7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン-7-イル) メタノン
88		47	49	690	(±)-(7-メトキシキノリン- 8-イル)(2-((ピリジン- 2-イルオキシ)メチル)- 7-アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル)メタノン
89		11	10	38	(±)-(2-エトキシナフタレン- 1-イル)(2-((ピリジン- 2-イルオキシ)メチル)- 7-アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル)メタノン

【2075】

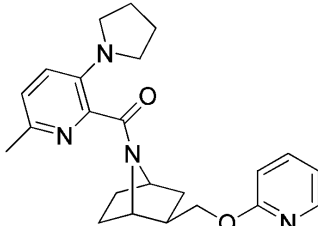
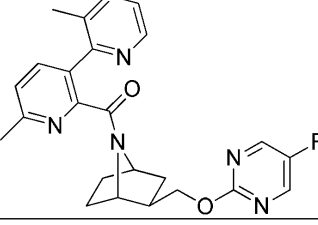
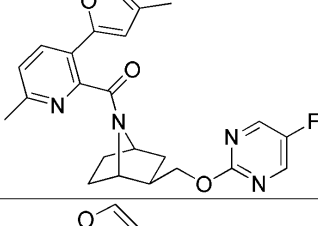
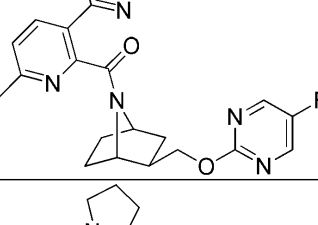
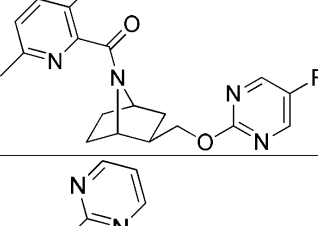
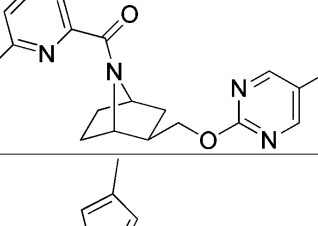
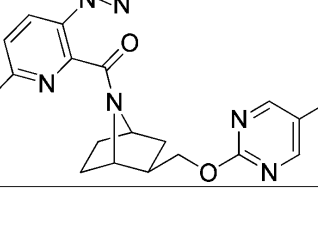
【表 10 - 14】

(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
90		3000		> 10000	(±)-(3, 6'-ジメチル-[2, 3'-ビピリジン]-2'-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
91		624		3300	(±)-(3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
92		20	11	218	(±)-(2-メチル-5-フェニルチアゾール-4-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
93		40	73	836	(±)-(6-メチル-3-(オキサゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
94		170	200	2100	(±)-(6-メチル-3-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
95		247		3700	(±)-(6-メチル-3-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
96		70	76	950	(±)-(6-メチル-3-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【表 10 - 15】

(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
97		35	32	840	(±)-(6-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
98		>10000		>10000	(±)-(3,6'-ジメチル-[2,3'-ビピリジン]-2'-イル)(2-((5-フルオロピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
99		1500		2900	(±)-(2-((5-フルオロピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)メタノン
100		950		1800	(±)-(2-((5-フルオロピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(オキサゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン
101		650		1200	(±)-(2-((5-フルオロピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メタノン
102					(±)-(2-((5-フルオロピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン
103		1700		3600	(±)-(2-((5-フルオロピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)メタノン

【2077】

【表 10 - 16】

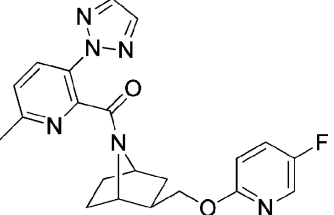
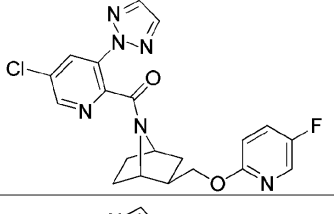
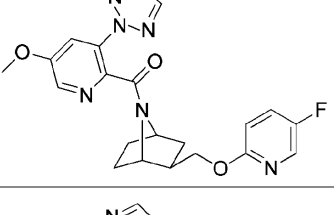
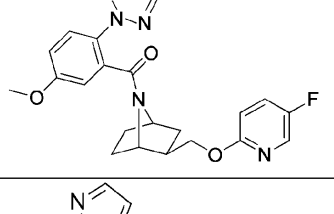
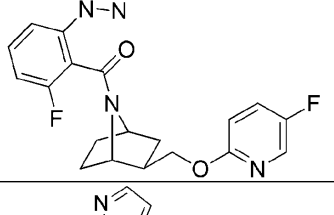
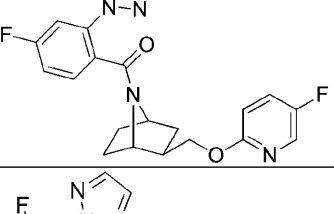
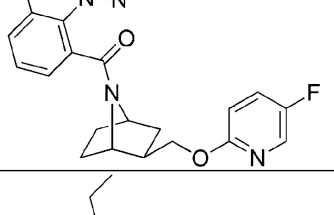
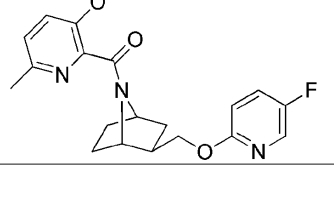
(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
104		1100		4600	(±)-(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)メタノン
105					(±)-(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(5-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン
106		300		154	(±)-(2,6-ジメトキシフェニル)(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
107		440		2200	(±)-((3-フルオロ-2-メトキシフェニル)(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
108		10	12	12	(±)-(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(2-メトキシ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン
109		29	20	99	(±)-(5-フルオロ-2-(1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
110		54	67	94	(±)-(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(2-メチル-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン

【2078】

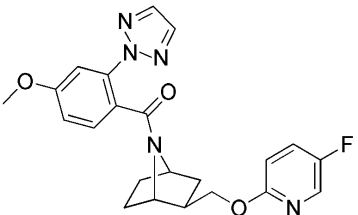
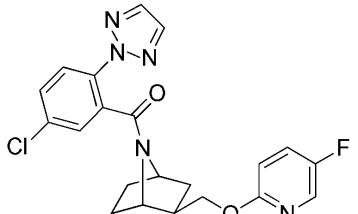
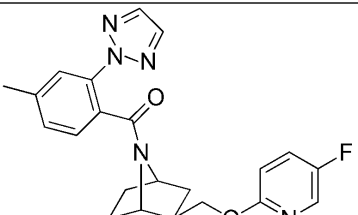
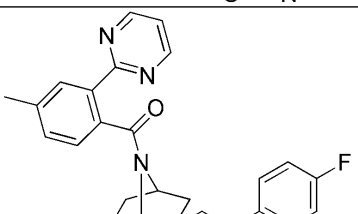
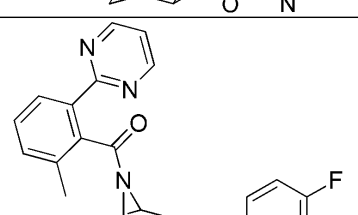
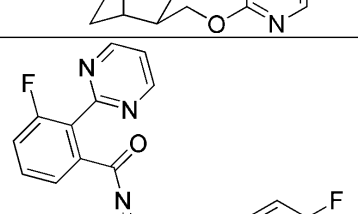
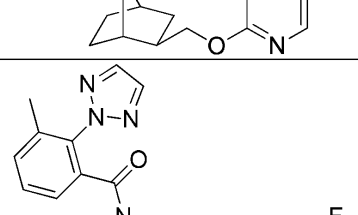
【表 10 - 17】

(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
111		19	19	198	(±)-(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン
112		480		1000	(±)-(5-クロロ-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
113		3400		4800	(±)-(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(5-メトキシ-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン
114		20	48	73	(±)-(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(5-メトキシ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン
115		57	78	108	(±)-(2-フルオロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
116		142	250	315	(±)-(4-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
117		62	82	245	(±)-(3-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
118		440		2200	(±)-(3-エトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

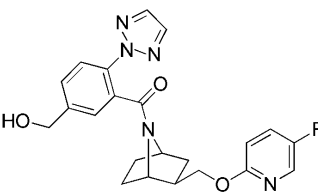
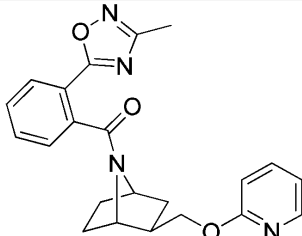
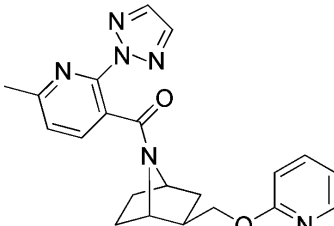
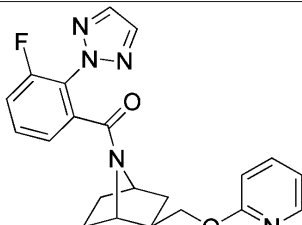
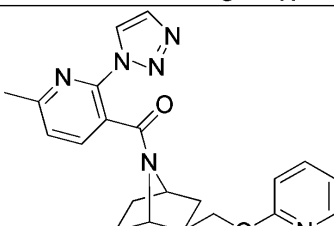
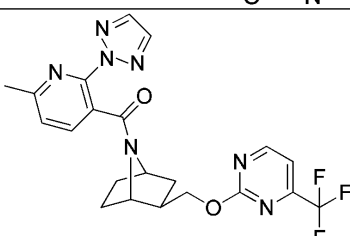
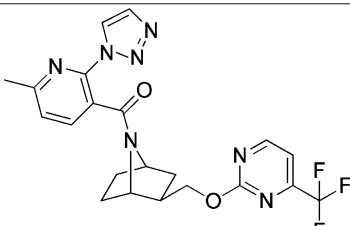
【表 10 - 18】

(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
119		500		1300	(±)-(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(4-メトキシ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン
120		15	14	124	(±)-(5-クロロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
121		78	68	340	(±)-(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(4-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン
122		118	154	1000	(±)-(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(4-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)メタノン
123		400		286	(±)-(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(2-メチル-6-(ピリミジン-2-イル)フェニル)メタノン
124		83	75	355	(±)-(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
125		47	29	132	(±)-(2-(((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(3-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン

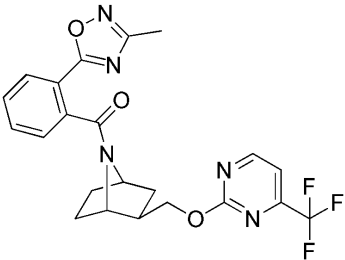
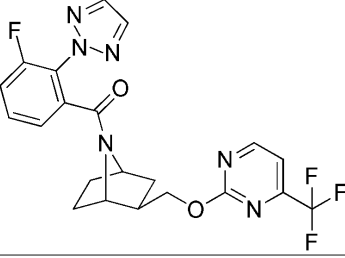
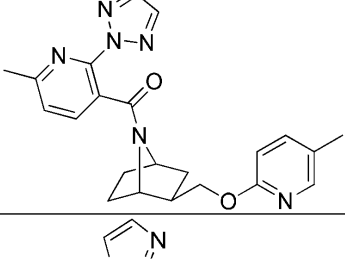
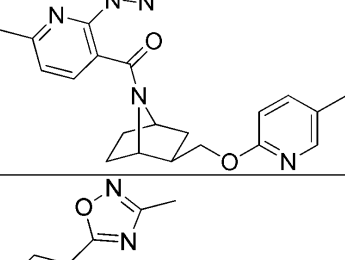
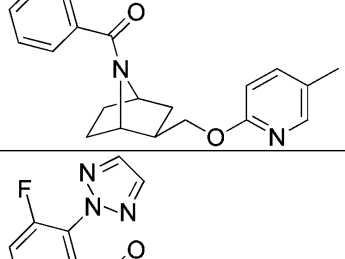
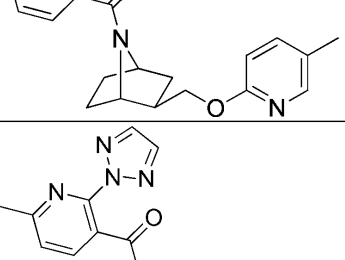
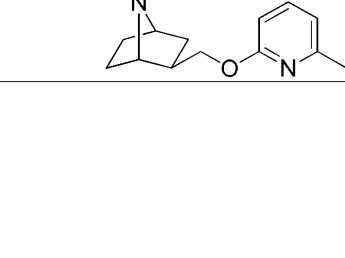
【表 10 - 19】

(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
126		23	27	231	(±)-(2-((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル(5-(ヒドロキシメチル)-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン
127			190	1100	(±)-(2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
128			5700	10000	(±)-(6-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
129			190	1000	(±)-(3-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
130			3700	7200	(±)-(6-メチル-2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
131			10000	10000	(±)-(6-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)(2-((4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
132			10000	7400	(±)-(6-メチル-2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)(2-((4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【表 10 - 20】

(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
133			1400	950	(±)-(2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)(2-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
134			1500	690	(±)-(3-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
135			5400	3900	(±)-(6-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)(2-((5-メチルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
136			6800	1200	(±)-(6-メチル-2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)(2-((5-メチルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
137			950	425	(±)-(2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)(2-((5-メチルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
138			606	250	(±)-(3-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-((5-メチルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
139			4400	6500	(±)-(6-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)(2-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン

10

20

30

40

【表 10 - 21】

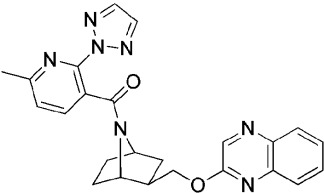
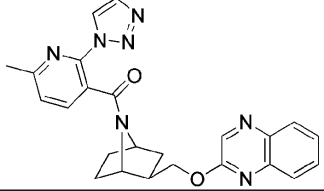
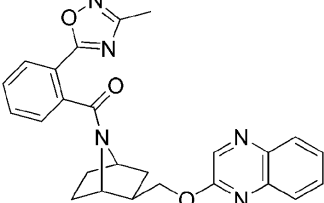
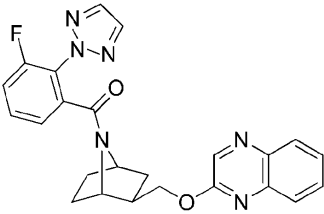
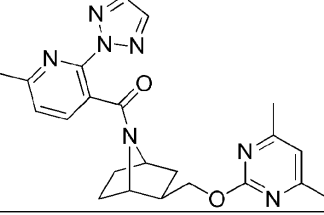
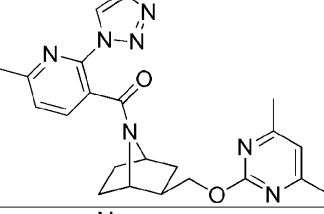
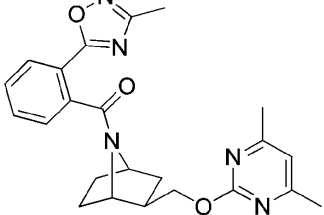
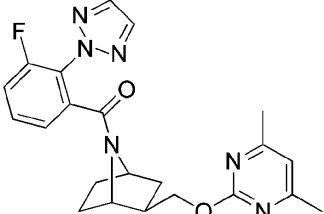
(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
140			3100	2300	(±)-(6-メチル-2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)(2-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
141			280	300	(±)-(2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)(2-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
142			207	300	(±)-(3-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
143			3900	4600	(±)-(6-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)(2-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
144			3600	3200	(±)-(6-メチル-2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)(2-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
145			340	330	(±)-(2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)(2-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
146			180	196	(±)-(3-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【2083】

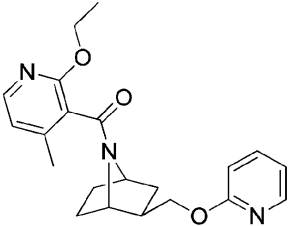
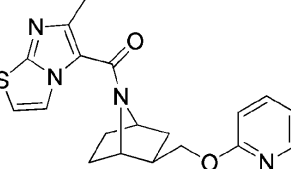
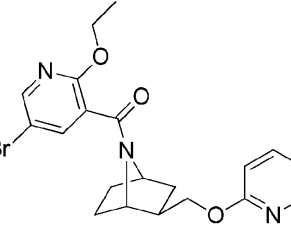
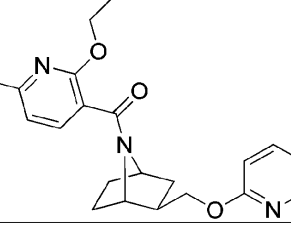
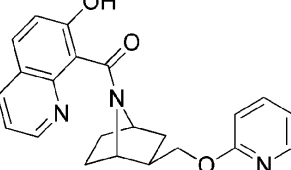
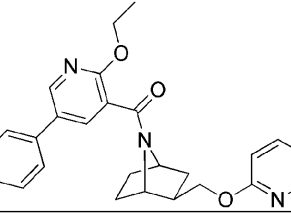
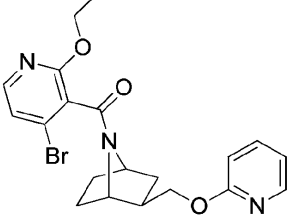
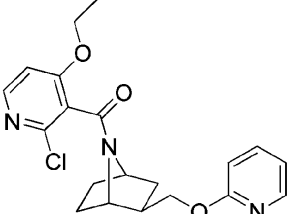
【表 10 - 22】

(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
147					(±)-(6-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)(2-((キノキサリン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
148			6300	3200	(±)-(6-メチル-2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)(2-((キノキサリン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
149			220	2000	(±)-(2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)(2-((キノキサリン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
150			180	990	(±)-(3-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-((キノキサリン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
151			10000	10000	(±)-(2-((4, 6-ジメチルピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)メタノン
152			10000	5900	(±)-(2-((4, 6-ジメチルピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)メタノン
153			1100	440	(±)-(2-((4, 6-ジメチルピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)メタノン
154			690	300	(±)-(2-((4, 6-ジメチルピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(3-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン

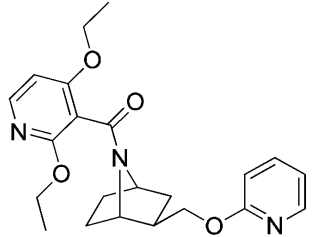
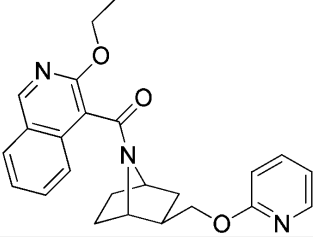
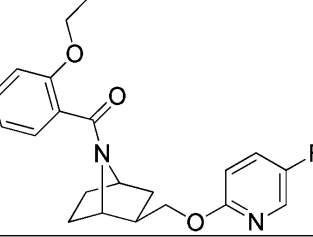
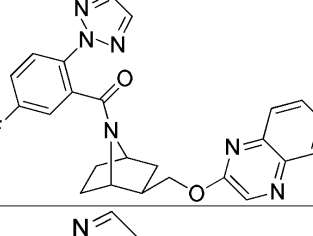
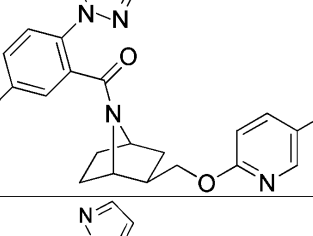
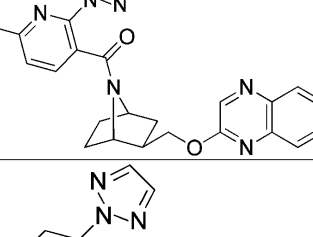
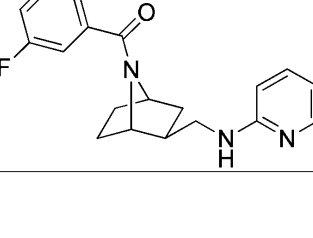
【表 10 - 23】

(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
155		1570		3600	(±)-(2-エトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
156		>10000		>10000	(±)-(6-メチルイミダゾ[2,1-b]チアゾール-5-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
157		94	134	537	(±)-(5-ブロモ-2-エトキシピリジン-3-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
158		2930		1780	(±)-(2-エトキシ-6-メチルピリジン-3-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
159		262		786	(±)-(7-ヒドロキシキノリン-8-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
160		8700		>10000	(±)-(2-エトキシ-5-フェニルピリジン-3-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
161		478		1450	(±)-(4-ブロモ-2-エトキシピリジン-3-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
162		8500		>10000	(±)-(2-クロロ-4-エトキシピリジン-3-イル)(2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【表 10 - 24】

(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
163		150	153	150	(±)-(2, 4-ジエトキシピリジン-3-イル) (2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
164		9	7	195	(3-エトキシイソキノリン-4-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
165			409	550	(±)-(2-エトキシフェニル) (2-((5-フルオロピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
166			107	1177	(±)-(5-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-((キノキサリン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
167			9	14	(±)-5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-((5-メチルピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
168			2300	7300	(±)-(6-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)(2-((キノキサリン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
169			9000	2526	(±)-(5-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-((ピリジン-2-イルアミノ)メチル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン

10

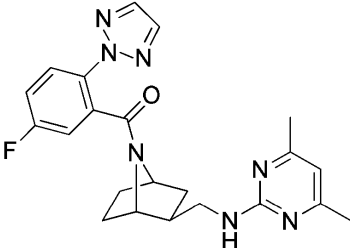
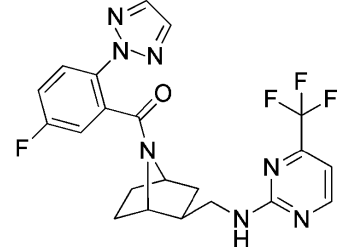
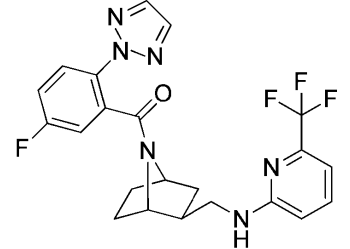
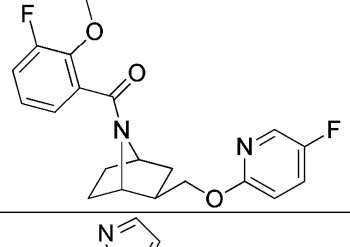
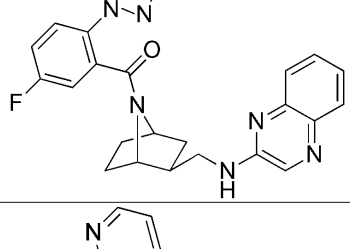
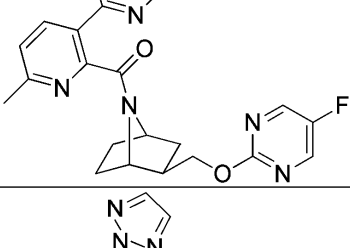
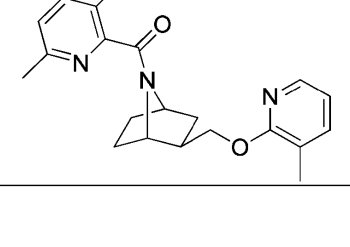
20

30

40

【表 10 - 25】

(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
170			1965	512	(±)-(2-(((4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)アミノ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(5-フルオロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン
171			1935		(±)-(5-フルオロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-(((4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
172			686		(±)-(5-フルオロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-(((6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
173		1260		3000	(±)-(3-フルオロ-2-メトキシフェニル)(2-(((5-フルオロピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
174		373		1000	(±)-(5-フルオロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-(((キノキサリン-2-イルアミノ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
175		2500		4000	(±)-(2-(((5-フルオロピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン
176		119	150	202	(±)-(6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)(2-(((3-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【表 10 - 26】

(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
177		535		4000	(±)-(2-((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル(6-メチル-3-(4-メチルオキサゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン
178		964		>10000	(6-メチル-3-(4-メチルオキサゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((ピリジン-2-イルオキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
179		2400		5400	((1S, 2R, 4R)-2-((5-フルオロピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル(6-メチル-3-(4-メチルオキサゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン
180			33	32	(±)-(5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-2-((6-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)オキシ)メチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
181		35	28	728	(2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
182		47	38	1100	(±)-((2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

10

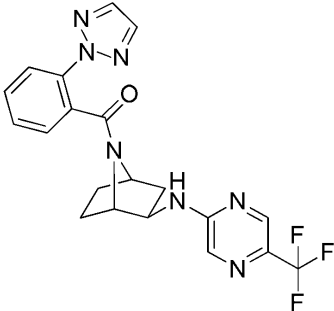
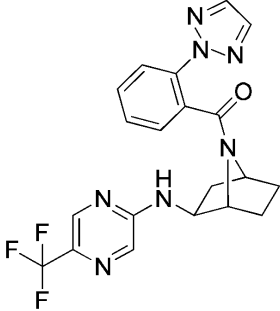
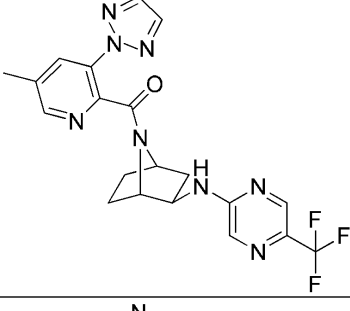
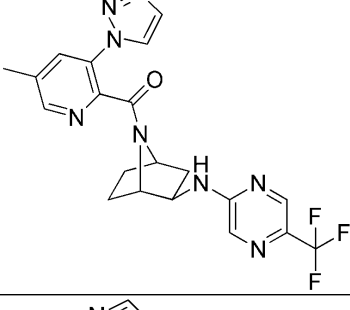
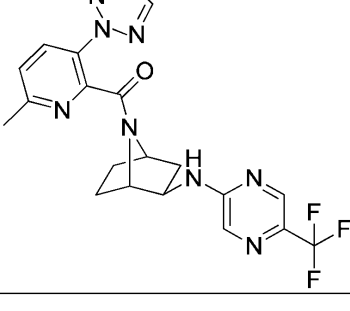
20

30

40

【表 10 - 27】

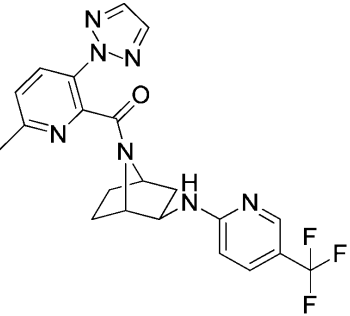
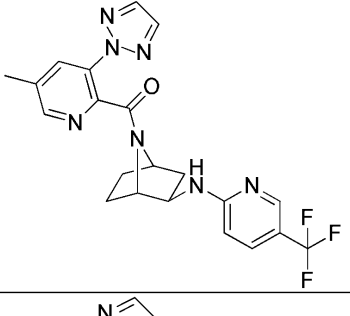
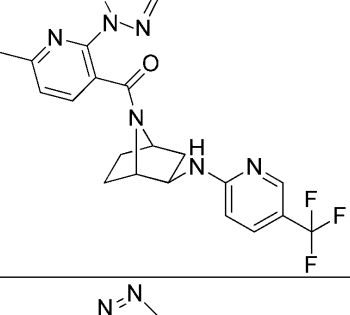
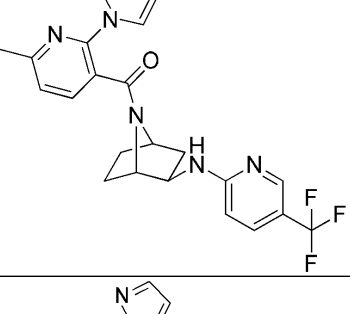
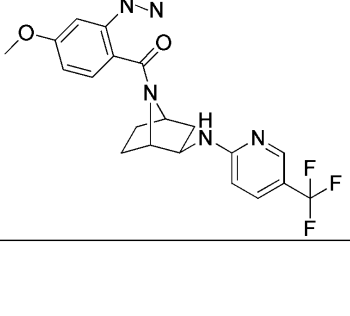
(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
183A		>10000		>10000	(2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) フェニル)((1S, 2R, 4R)- 2-((5-(トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル)アミノ)- 7-アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)メタノン
183B		35	28	728	(2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) フェニル)((1R, 2S, 4S)- 2-((5-(トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル)アミノ)- 7-アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)メタノン
184		189	349	4100	(±)-(5-メチル-3- (2H-1, 2, 3-トリアゾール- 2-イル)ピリジン-2-イル) (2-((5-(トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル)アミノ)- 7-アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)メタノン
185		1500		2700	(±)-(5-メチル-3- (1H-1, 2, 3-トリアゾール- 1-イル)ピリジン-2-イル) (2-((5-(トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル)アミノ)- 7-アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)メタノン
186		134	164	1200	(±)-(6-メチル-3-(2H- 1, 2, 3-トリアゾール-2- イル)ピリジン-2-イル)(2- (5-(トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル)アミノ)- 7-アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)メタノン

【2089】

【表 10 - 28】

(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
187		81	48	620	(±)-(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)(2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
188		295		1500	(±)-(5-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)(2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
189		766		1500	(±)-(6-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)(2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
190		589		1200	(±)-(6-メチル-2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)(2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
191		257		8800	(±)-(4-メトキシ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン

10

20

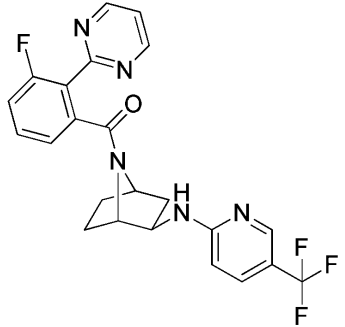
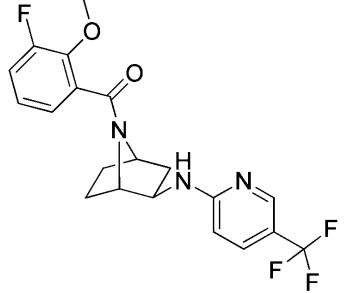
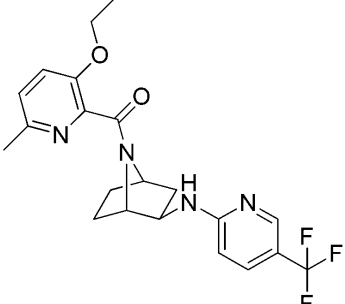
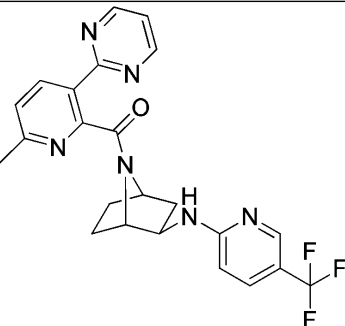
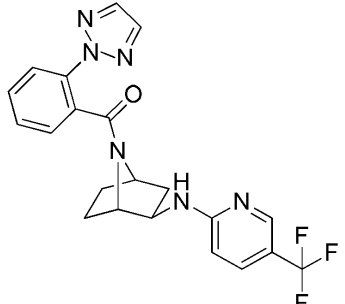
30

40

【2090】

【表 10 - 29】

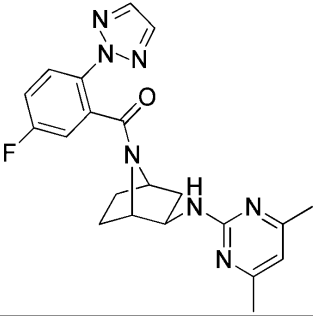
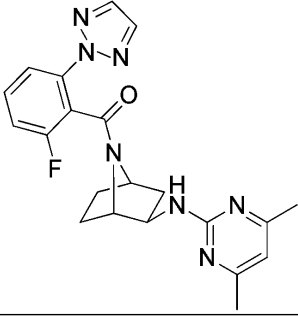
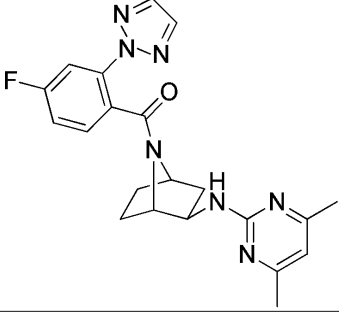
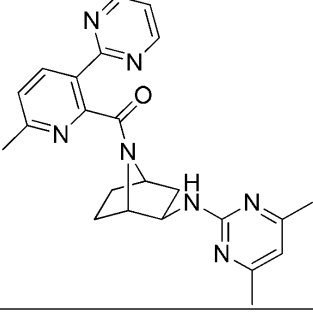
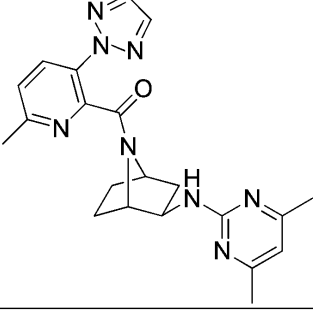
(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
192		60	52	1500	(±)-(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)(2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
193		2900		> 10000	(±)-((3-フルオロ-2-メトキシフェニル)(2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
194		450		800	(±)-(3-エトキシ-6-メチルピリジン-2-イル)(2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
195		57	37	325	(±)-(6-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)(2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
196		59	61	1500	(±)-(2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【2091】

【表 10 - 30】

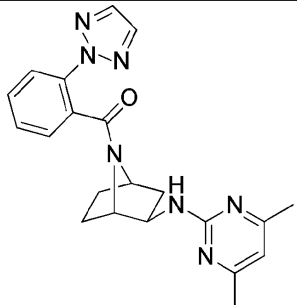
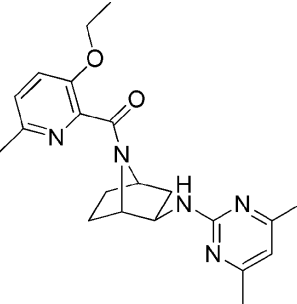
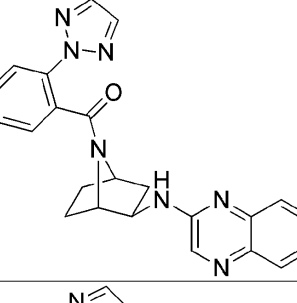
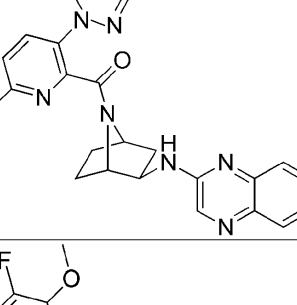
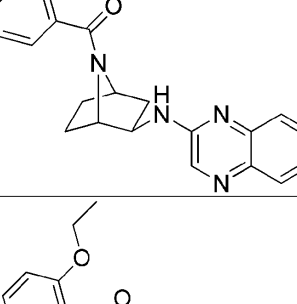
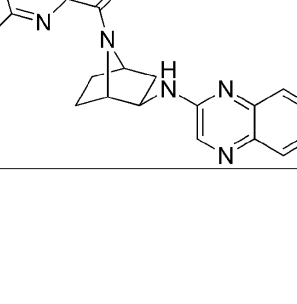
(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
197			9000	862	(±)-(2-((4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(5-フルオロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン
198			1411	704	(±)-(2-((4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(2-フルオロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン
199			1634	553	(±)-(2-((4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(4-フルオロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン
200		1100		552	(±)-(2-((4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン
201		3700		1100	(±)-(2-((4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン

【2092】

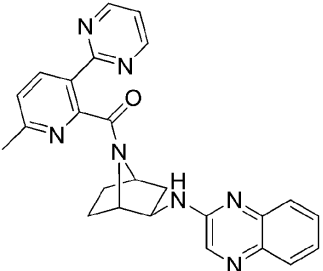
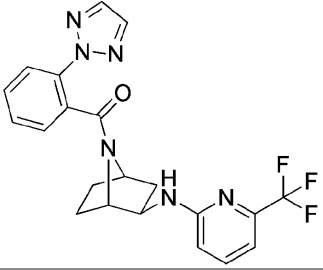
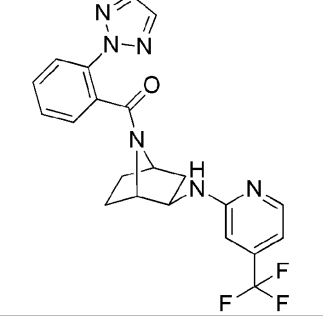
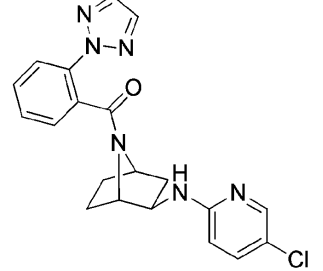
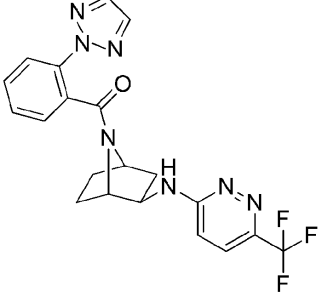
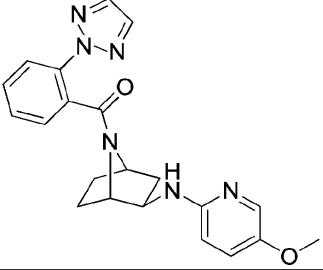
【表 10 - 31】

(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
202		760		444	(±)-(2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) フェニル)(2-(4, 6- ジメチルピリジン-2-イル) アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン- 7-イル)メタノン
203		>10000		490	(±)-(2-(4, 6- ジメチルピリジン-2-イル) アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル) (3-エトキシ-6- メチルピリジン-2- イル)メタノン
204		33	25	220	(±)-(2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) フェニル)(2-(キノキサリン- 2-イルアミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)メタノン
205		79	50	168	(±)-(6-メチル-3-(2H- 1, 2, 3-トリアゾール-2- イル)ピリジン-2-イル)(2- (キノキサリン-2-イルアミノ)- 7-アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)メタノン
206		1200		1500	(±)-(3-フルオロ-2- メトキシフェニル)(2- (キノキサリン-2-イルアミノ)- 7-アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)メタノン
207		120	95	64	(±)-(3-エトキシ-6- メチルピリジン-2-イル)(2- (キノキサリン-2-イルアミノ)- 7-アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)メタノン

【表 10 - 32】

(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
208		26	30	90	(±)-(6-メチル-3-(ピリジン-2-イル)ピリジン-2-イル)(2-(キノキサリン-2-イルアミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
209		1100		736	(±)-(2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
210		211		128	(±)-((2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
211		110	55	1800	(±)-(2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
212		734		4900	(±)-(2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-(6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
213		2800		7500	(±)-(2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)(2-(5-メトキシピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

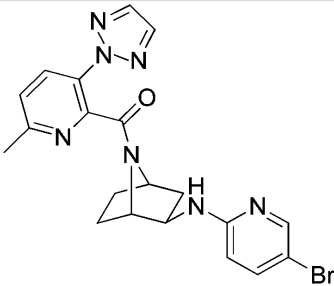
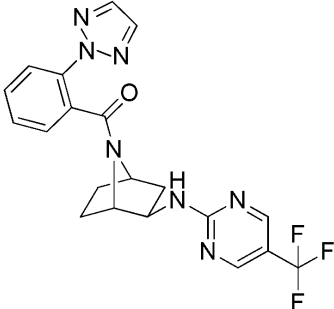
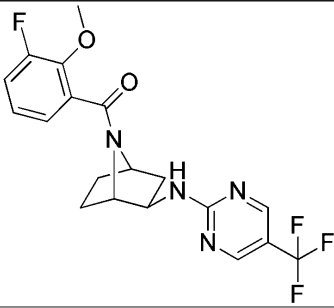
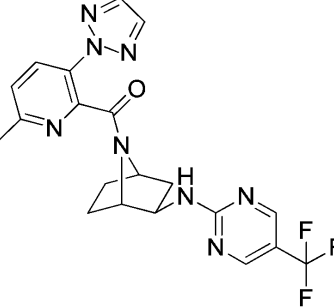
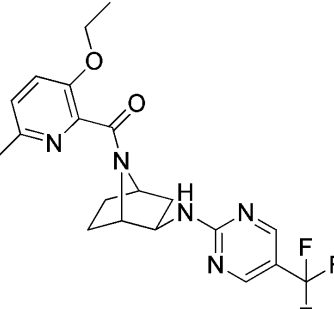
【表 10 - 33】

(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
214		500		3100	(±)-(2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) フェニル)(2-((5- メチルピリジン-2-イル) アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン- 7-イル)メタノン
215		1700		9000	(±)-(2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) フェニル)(2-(ピリジン- 2-イルアミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)メタノン
216		99	71	475	(±)-(2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) フェニル)(2-((5- クロロベンゾ[d]オキサゾール- 2-イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)メタノン
217		59	40	770	(±)-(2-((5- プロモピリジン-2-イル) アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル) (6-メチル-3-(ピリミジン- 2-イル)ピリジン-2-イル) メタノン
218		2700		6700	(±)-(2-((5- プロモピリジン-2-イル) アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル) (3-フルオロ-2- メトキシフェニル)メタノン
219		257		1700	(±)-(2-((5- プロモピリジン-2-イル) アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル) (3-エトキシ-6- メチルピリジン-2-イル) メタノン

【表 10 - 34】

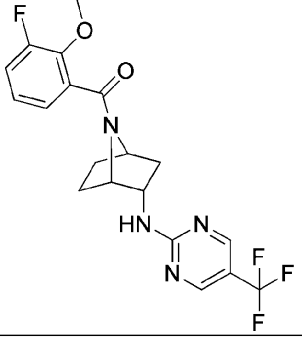
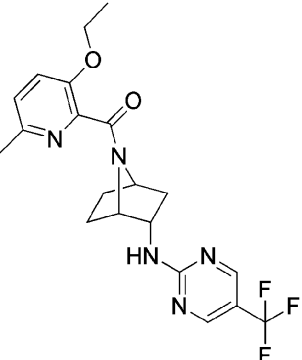
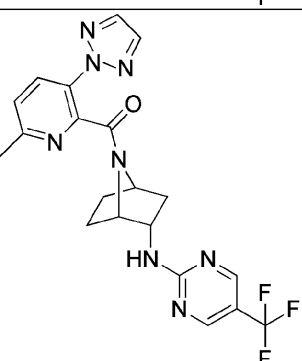
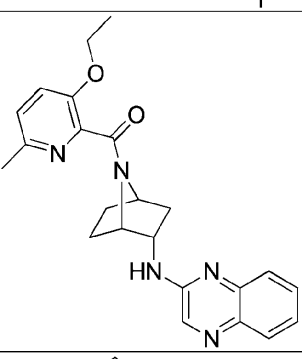
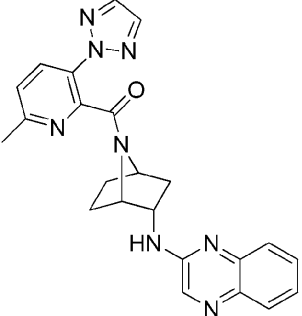
(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
220		38	26	1100	(±)-(2-((5- ブromoピリジン-2-イル) アミノ)-7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン-7-イル) (6-メチル-3-(2H- 1,2,3-トリアゾール- 2-イル)ピリジン- 2-イル)メタノン
221		172	200	3300	(±)-(2-(2H-1,2,3- トリアゾール-2-イル) フェニル)(2-((5- (トリフルオロメチル)ピリミジン- 2-イル)アミノ)- 7-アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル)メタノン
222		4800		>10000	(±)-(3-フルオロ-2- メトキシフェニル)(2-((5- (トリフルオロメチル)ピリミジン- 2-イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル)メタノン
223		550		4000	(±)-(6-メチル-3- (2H-1,2,3-トリアゾール- 2-イル)ピリジン-2-イル) (2-((5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル)アミノ)- 7-アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル)メタノン
224		2500		7400	(±)-(3-エトキシ-6- メチルピリジン-2-イル)(2- (5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル)アミノ)- 7-アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル)メタノン

【2096】

【表 10 - 35】

(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
226		> 10000		> 10000	(±)-(3-フルオロ-2- メトキシフェニル)(2-((5- (トリフルオロメチル)ピリミジン- 2-イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)メタノン
227		> 10000		> 10000	(±)-(3-エトキシ-6- メチルピリジン-2-イル)(2- (5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル)アミノ)- 7-アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)メタノン
228		> 10000		> 10000	(±)-(6-メチル-3-(2H- 1, 2, 3-トリアゾール-2- イル)ピリジン-2-イル)(2- (5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル)アミノ)- 7-アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)メタノン
229		> 10000		> 10000	(±)-(3-エトキシ-6- メチルピリジン-2-イル)(2- (キノキサリン-2-イルアミノ)- 7-アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)メタノン
230		> 10000		> 10000	(±)-(6-メチル-3-(2H- 1, 2, 3-トリアゾール-2- イル)ピリジン-2-イル)(2- (キノキサリン-2-イルアミノ)- 7-アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)メタノン

10

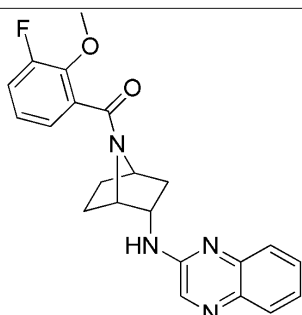
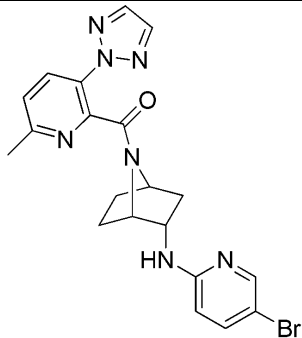
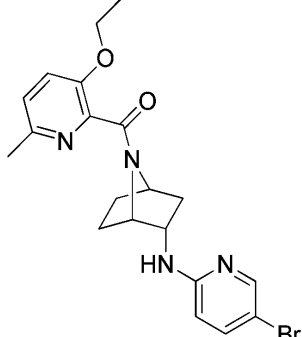
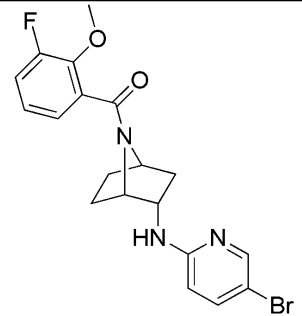
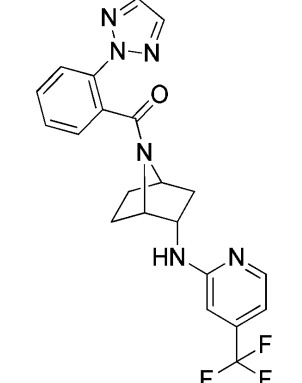
20

30

40

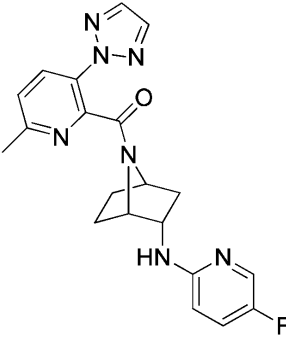
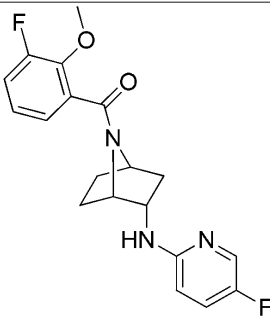
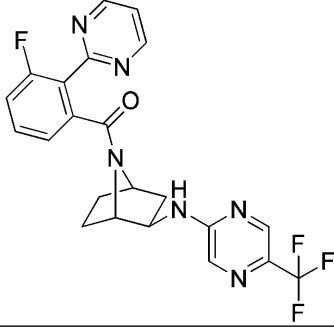
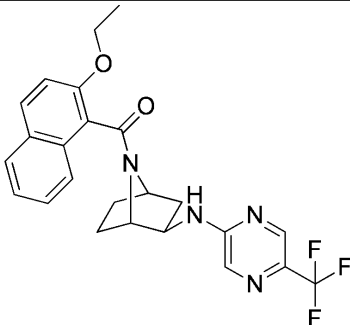
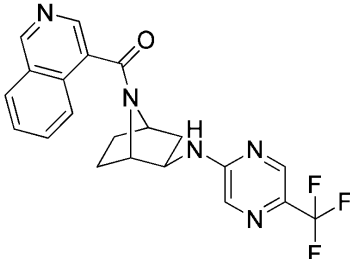
【表 10 - 36】

(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
231		>10000		>10000	(±)-(3-フルオロ-2- メトキシフェニル)(2- (キノキサリン-2-イルアミノ)- 7-アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)メタノン
232					(±)-(2-((5- ブromoピリジン-2-イル)アミノ)- 7-アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)(6- メチル-3-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) ピリジン-2-イル)メタノン
233					(±)-(2-((5- ブromoピリジン-2-イル)アミノ)- 7-アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)(3- エトキシ-6-メチルピリジン- 2-イル)メタノン
234					(±)-(2-((5- ブromoピリジン-2-イル)アミノ)- 7-アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)(3- フルオロ-2-メトキシフェニル) メタノン
235		>10000		>10000	(±)-((2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) フェニル)(2-((4- (トリフルオロメチル)ピリジン- 2-イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)メタノン

【表 10 - 37】

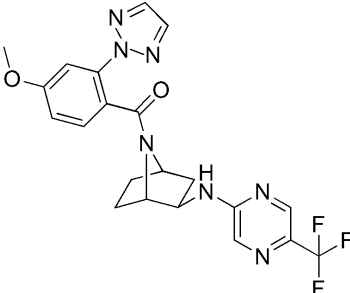
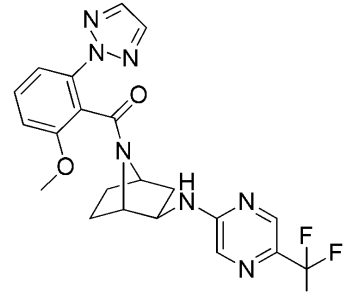
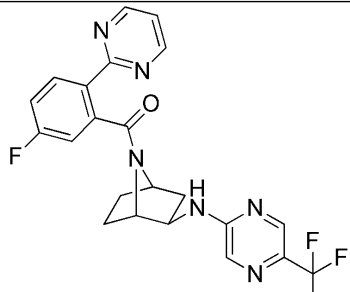
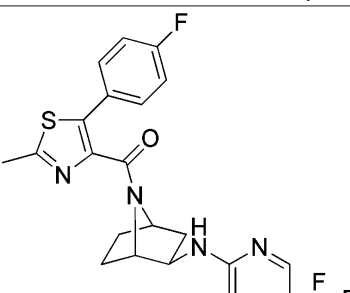
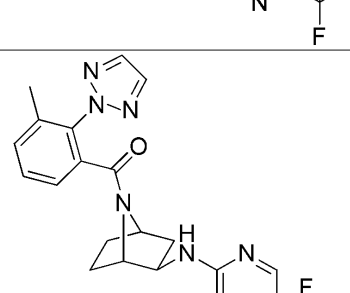
(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
236		>10000		>10000	(±)-(2-((5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン
237		>10000		>10000	(±)-(3-フルオロ-2-メトキシフェニル)(2-((5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
238		15	15	763	(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
239		22	19	490	(2-エトキシナフタレン-1-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
240		400		2100	イソキノリン-4-イル((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【2099】

【表 10 - 38】

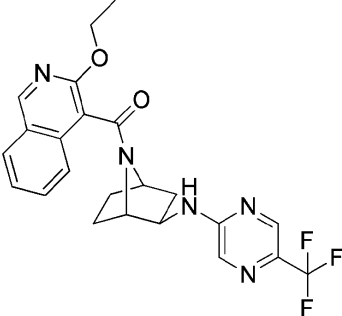
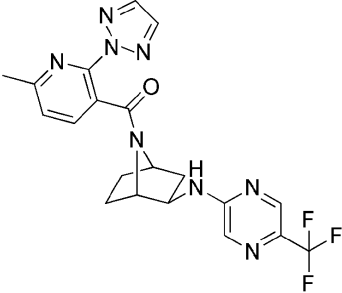
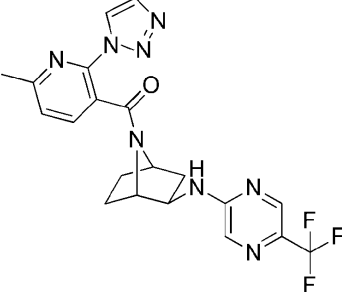
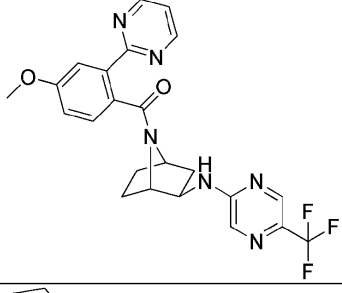
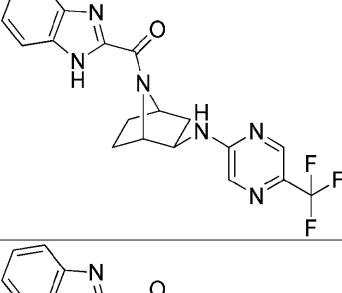
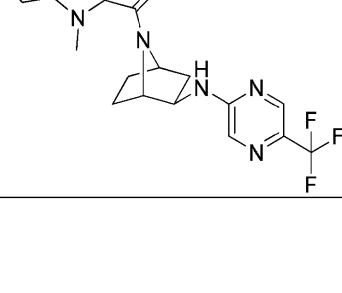
(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
241		135	159	5100	(4-メトキシ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
242		31	41	239	(2-メトキシ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
243		35	45	725	(5-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
244		74	46	235	(5-(4-フルオロフェニル)-2-メチルチアゾール-4-イル)((1S, 2R, 4R)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
245		10	7	288	(3-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【 2 1 0 0 】

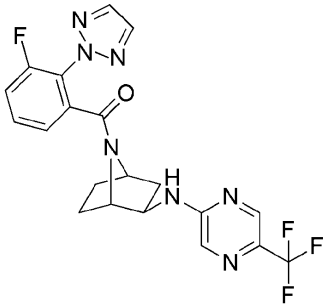
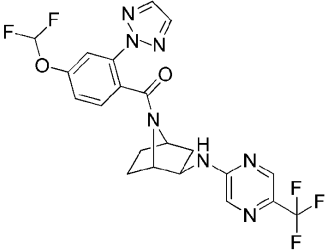
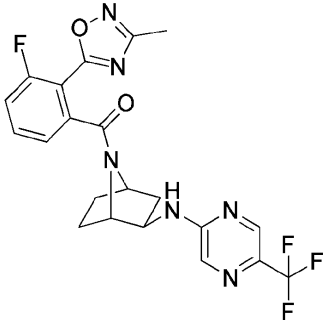
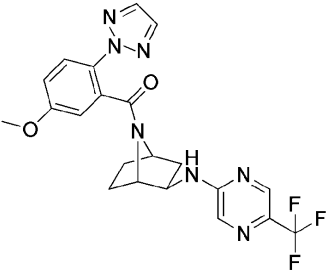
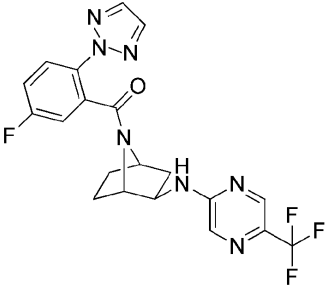
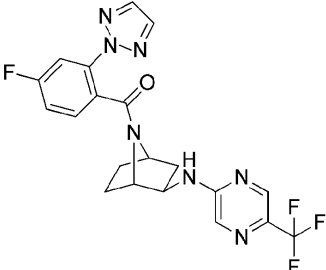
【表 10 - 39】

(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
246		30	17	1027	(3-エトキシイソキノリン-4-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
247		420		1130	(6-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
248		153	119	>10000	(6-メチル-2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
249		57	54	5600	(4-メトキシ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
250		5650		>10000	(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
251		520		5300	(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

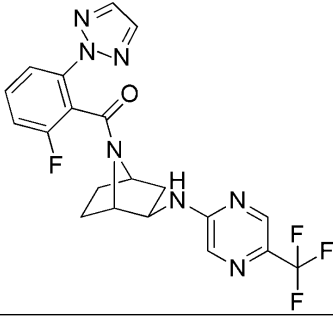
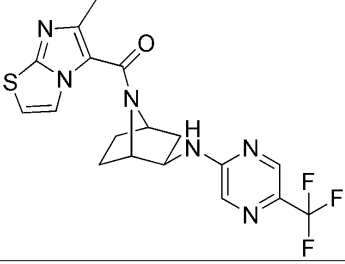
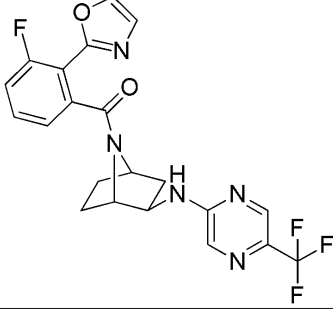
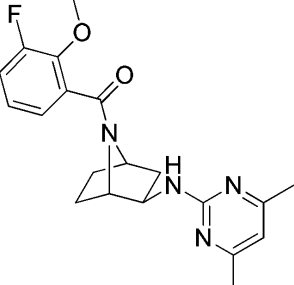
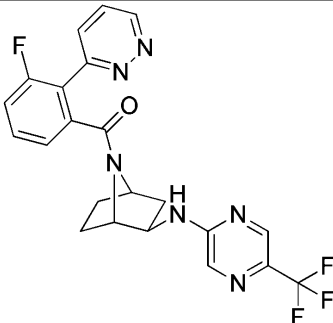
【表 10 - 40】

(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
252		45	27	1230	(3-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
253		155	152	9600	(4-(ジフルオロメトキシ)-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
254		23	20	377	(3-フルオロ-2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
255		32	29	265	(5-メトキシ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
256		84	60	1100	(5-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
257		85	102	3200	(4-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【表 10 - 41】

(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
258		42	48	690	(2-フルオロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジーン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
259		>10000		>10000	(6-メチルイミダゾ[2,1-b]チアゾール-5-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジーン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
260		14	10	519	(3-フルオロ-2-(オキサゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジーン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
261		>10000		5000	(2-((4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(3-フルオロ-2-メトキシフェニル)メタノン
262		106	175	4200	(3-フルオロ-2-(ピリダジン-3-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジーン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

10

20

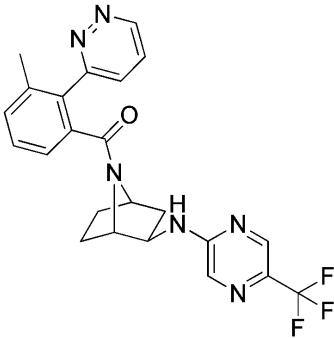
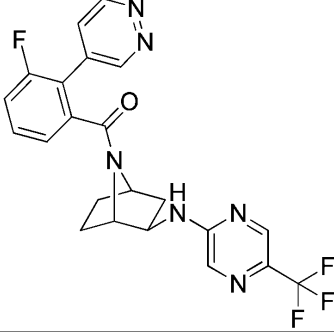
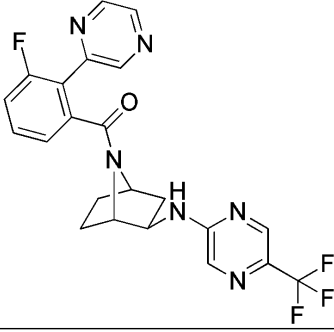
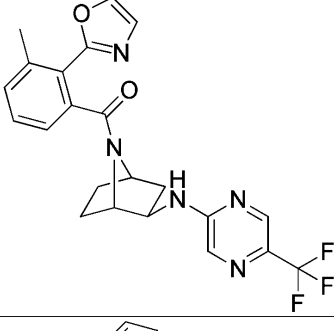
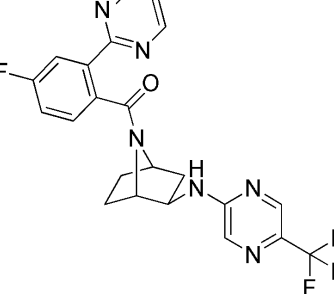
30

40

【2103】

【表 10 - 42】

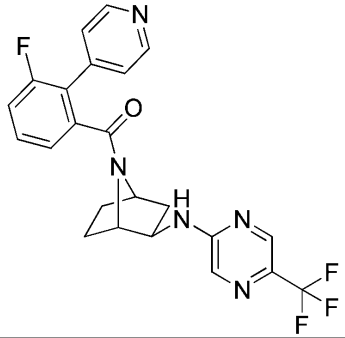
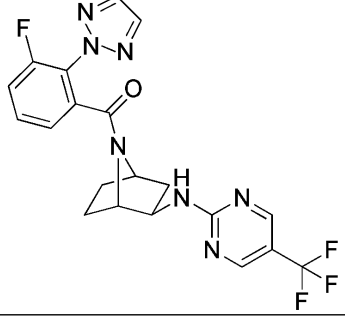
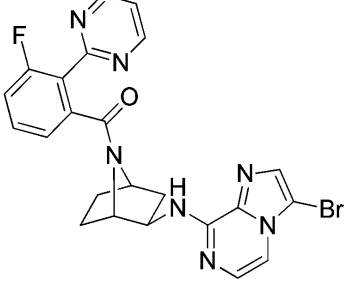
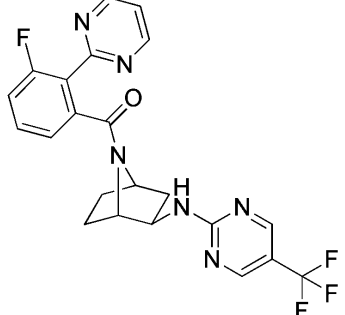
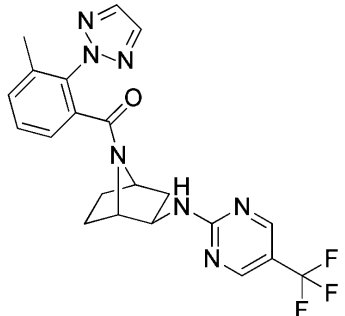
(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
263		44	41	1100	(3-メチル-2-(ピリダジン-3-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジンを2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
264		1400		> 10000	(3-フルオロ-2-(ピリダジン-4-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジンを2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
265		20	23	188	(3-フルオロ-2-(ピラジンを2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジンを2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
266		6	7	121	(3-メチル-2-(オキサゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジンを2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
267		33	61	1700	(4-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジンを2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【2104】

【表 10 - 43】

(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
268		450		3700	(3-フルオロ-2-(ピリジン-4-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
269		48	111	1700	(3-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
270		325		145	((1S, 2R, 4R)-2-((3-ブロモイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-8-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)メタノン
271		41	42	2300	(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
272		21	26	742	(3-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン

10

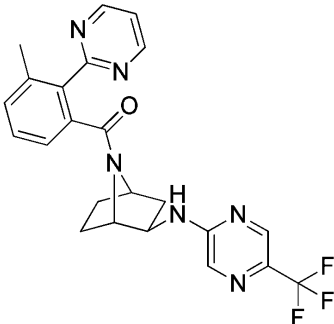
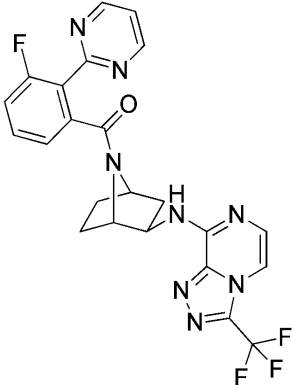
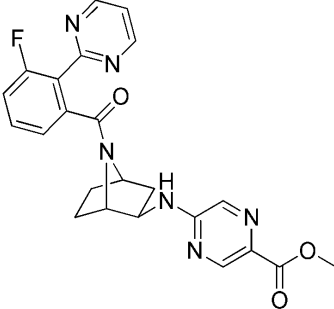
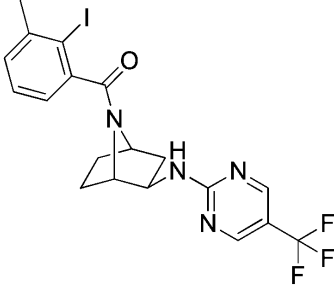
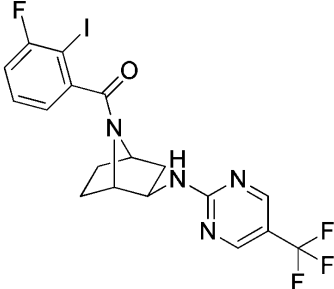
20

30

40

【表 10 - 44】

(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
273		17	12	328	(3-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
274		>10000		2560	(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((3-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-8-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
275		>10000		>10000	5-(((1S, 2R, 4R)-7-(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)ベンゾイル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)アミノ)ピラジン-2-カルボン酸メチル
276		133	97	2500	(2-ヨード-3-メチルフェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
277		457		7400	(3-フルオロ-2-ヨードフェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

10

20

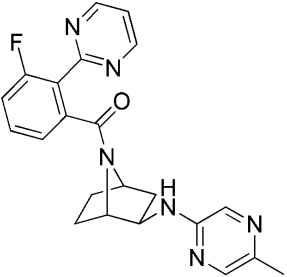
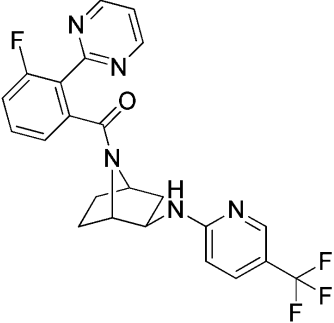
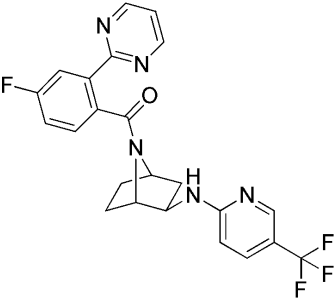
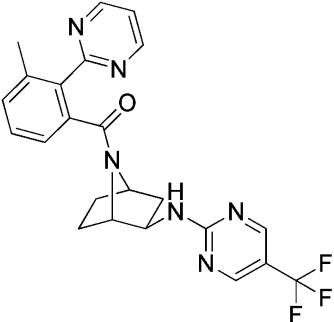
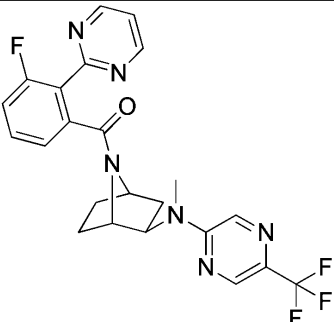
30

40

【2106】

【表 10 - 45】

(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
278		87	77	934	(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル) (1S, 2R, 4R)-2-((5-メチルピラジン-2-イル) アミノ)-7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン-7-イル) メタノン
279		18	9	990	(3-フルオロ-2-(ピリミジン- 2-イル)フェニル)(1S, 2R, 4R)-2-(5-((トリフルオロメチル)ピリジン- 2-イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル)メタノン
280		39	37	1300	(4-フルオロ-2-(ピリミジン- 2-イル)フェニル)(1S, 2R, 4R)-2-(5-((トリフルオロメチル)ピリジン- 2-イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル)メタノン
281		21	17	1200	(3-メチル-2-(ピリミジン- 2-イル)フェニル)(1S, 2R, 4R)-2-(5-((トリフルオロメチル)ピリミジン- 2-イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル)メタノン
282		486		>10000	(3-フルオロ-2-(ピリミジン- 2-イル)フェニル) (1S, 2R, 4R)-2-(メチル(5-((トリフルオロメチル)ピラジン- 2-イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-7-イル)メタノン

10

20

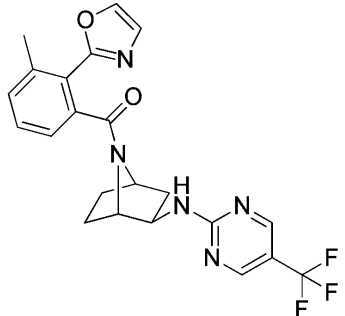
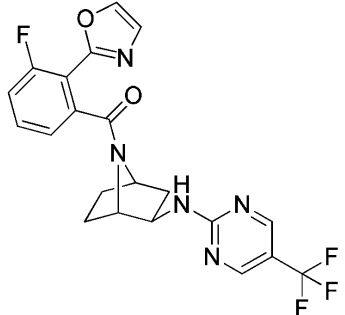
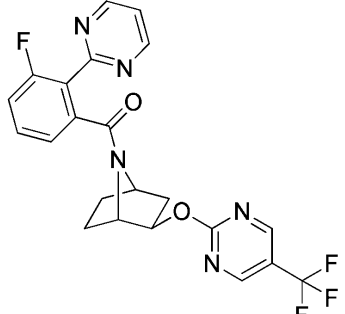
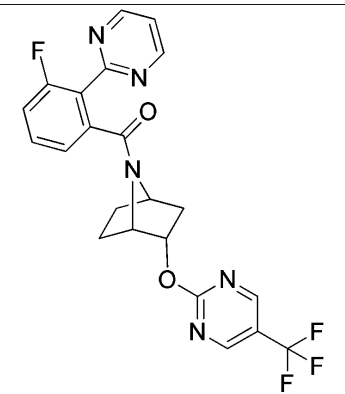
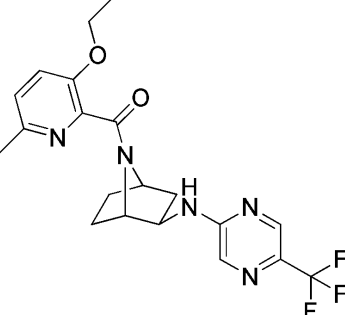
30

40

【2107】

【表 10 - 46】

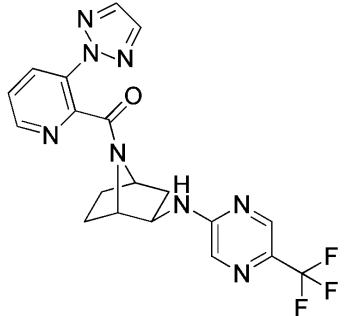
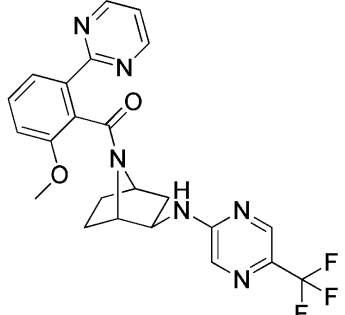
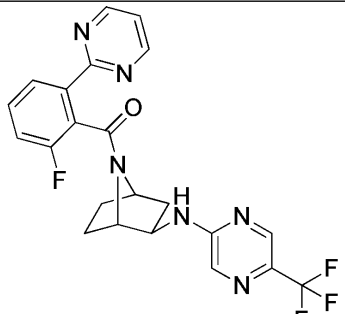
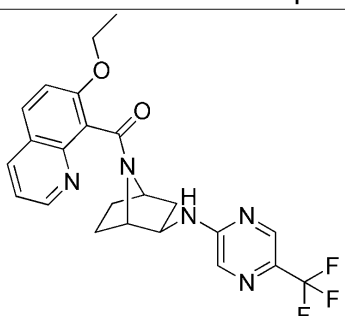
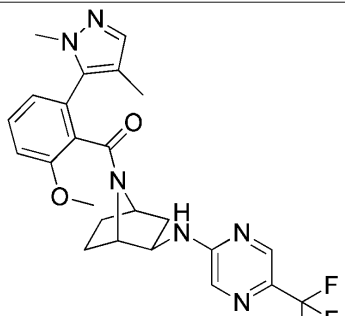
(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
283		14	9	417	(3-メチル-2-((オキサゾール-2-イル) フェニル)((1S, 2R, 4R)-2- (5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル)アミノ)- 7-アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)メタノン
284		29	27	1700	(3-フルオロ-2-((オキサゾール-2-イル) フェニル)((1S, 2R, 4R)-2- (5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル)アミノ)- 7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)メタノン
285		720		>10000	(±)-(3-フルオロ-2-((ピリミジン-2-イル)フェニル) (2-((5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル)オキシ)- 7-アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)メタノン
286		>10000		>10000	(±)-(3-フルオロ-2-((ピリミジン-2-イル)フェニル) (2-((5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル)オキシ)- 7-アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)メタノン
287		472		767	(3-エトキシ-6- メチルピリジン-2-イル) ((1S, 2R, 4R)-2-((5- (トリフルオロメチル)ピラジン- 2-イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)メタノン

【2108】

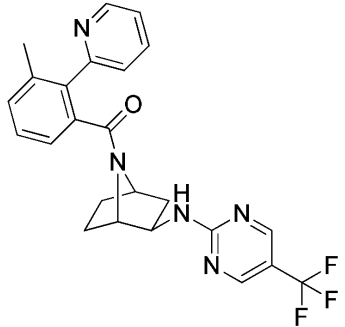
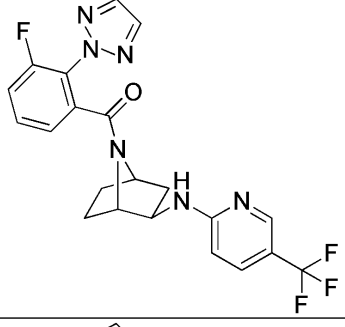
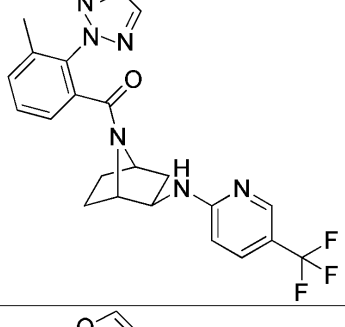
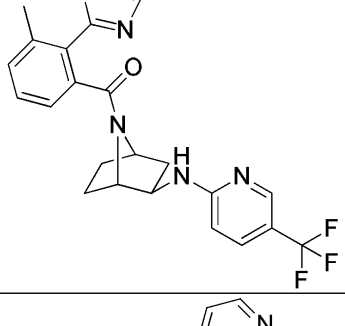
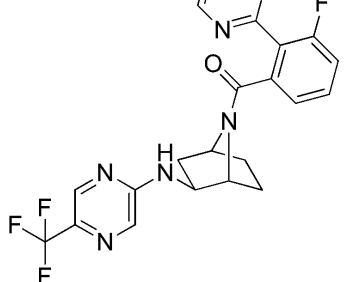
【表 10 - 47】

(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
288		94	128	1900	(3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
289		13	32	173	(2-メトキシ-6-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
290		21	19	558	(2-フルオロ-6-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
291		15	35	425	(7-エトキシキノリン-8-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
292		>10000		>10000	(2-(1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシフェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【表 10 - 48】

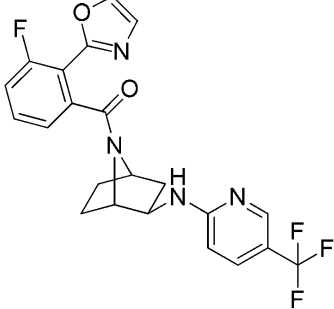
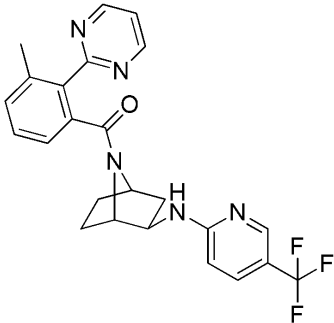
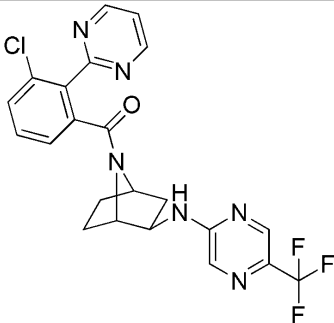
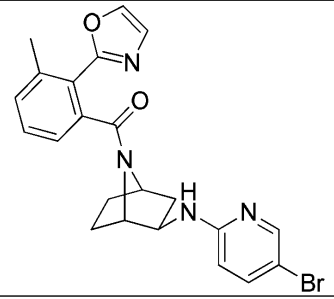
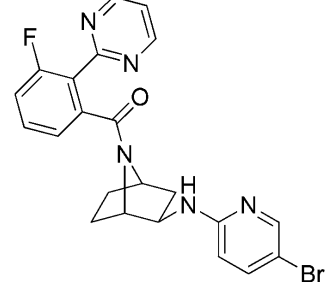
(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
293		23	37	1100	(3-メチル-2-(ピリジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
294		21	15	1200	(3-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
295		9	8	257	(3-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
296		5	6	114	(3-メチル-2-(オキサゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
297		402	>10000	>10000	(3-フルオロ-2-(ピリジン-2-イル)フェニル)((1R, 2S, 4S)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【2110】

【表 10 - 49】

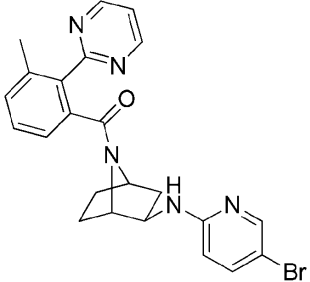
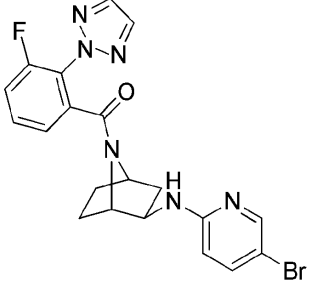
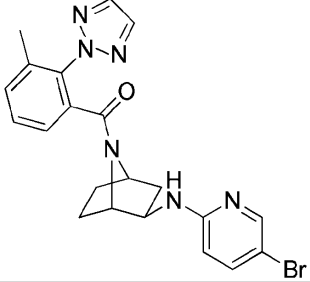
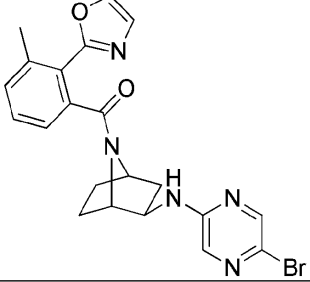
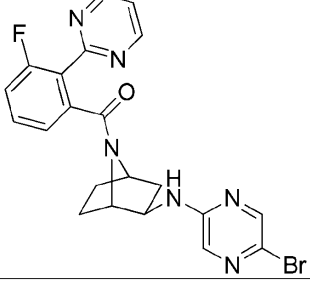
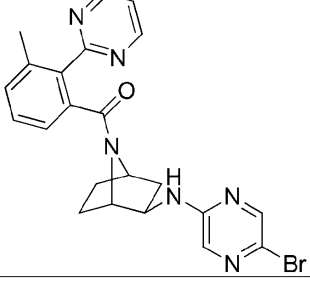
(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
298		18	18	500	(3-フルオロ-2- (オキサゾール-2-イル) フェニル)((1S, 2R, 4R)-2- (5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)メタノン
299		16	7	234	(3-メチル-2-(ピリミジン- 2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-(5- (トリフルオロメチル)ピリジン- 2-イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)メタノン
300		9	9	93	(3-クロロ-2-(ピリミジン- 2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-(5- (トリフルオロメチル)ピラジン- 2-イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)メタノン
302		5	5	188	((1S, 2R, 4R)-2-(5- ブロモピリジン-2-イル)アミノ) -7-アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)(3- メチル-2-(オキサゾール- 2-イル)フェニル)メタノン
303		22	16	1300	((1S, 2R, 4R)-2-(5- ブロモピリジン-2-イル)アミノ) -7-アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)(3- フルオロ-2-(ピリミジン-2- イル)フェニル)メタノン

【 2 1 1 1 】

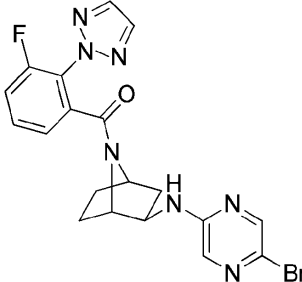
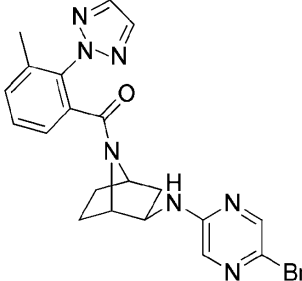
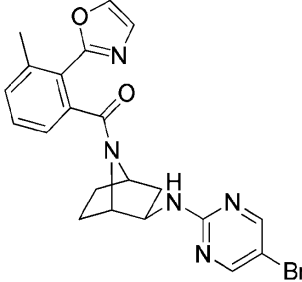
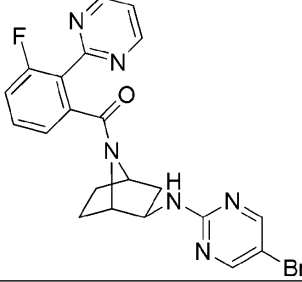
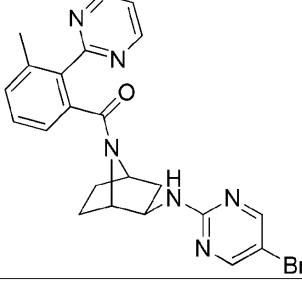
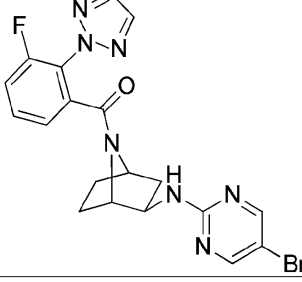
【表 10 - 50】

(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
304		12	16	455	((1S, 2R, 4R)-2-((5- プロモピリジン-2-イル)アミノ) -7-アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)(3- メチル-2-(ピリミジン-2- イル)フェニル)メタノン
305		24	12	980	((1S, 2R, 4R)-2-((5- プロモピリジン-2-イル)アミノ) -7-アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)(3- フルオロ-2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) フェニル)メタノン
306		11	4	396	((1S, 2R, 4R)-2-((5- プロモピリジン-2-イル)アミノ) -7-アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)(3- メチル-2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) フェニル)メタノン
308		6	4	173	((1S, 2R, 4R)-2-((5- プロモピラジン-2-イル)アミノ) -7-アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)(3- メチル-2-(オキサゾール- 2-イル)フェニル)メタノン
309		19	22	1100	((1S, 2R, 4R)-2-((5- プロモピラジン-2-イル)アミノ) -7-アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)(3- フルオロ-2-(ピリミジン-2- イル)フェニル)メタノン
310		9	7	381	((1S, 2R, 4R)-2-((5- プロモピラジン-2-イル)アミノ) -7-アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)(3- メチル-2-(ピリミジン-2- イル)フェニル)メタノン

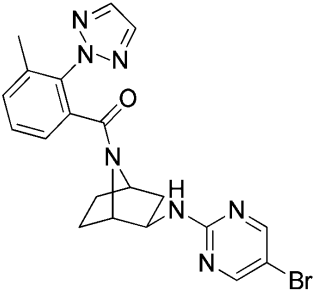
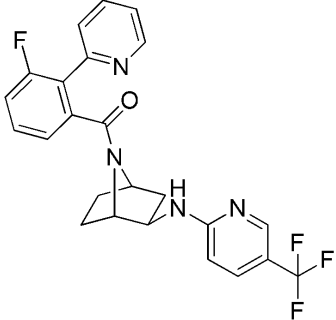
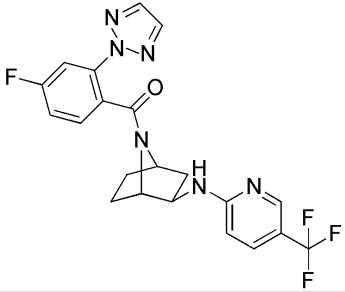
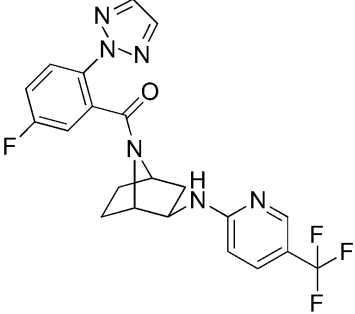
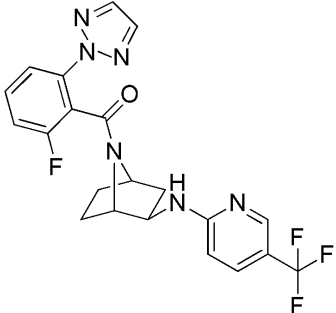
【表 10 - 51】

(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
311		17	21	1000	((1S, 2R, 4R)-2-((5- ブロモピラジン-2-イル)アミノ) -7-アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)(3- フルオロ-2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) フェニル)メタノン
312		6	9	360	((1S, 2R, 4R)-2-((5- ブロモピラジン-2-イル)アミノ) -7-アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)(3- メチル-2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) フェニル)メタノン
314		6	14	349	((1S, 2R, 4R)-2-((5- ブロモピリミジン-2-イル) アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル) (3-メチル-2- (オキサゾール-2-イル) フェニル)メタノン
315		30	52	1850	((1S, 2R, 4R)-2-((5- ブロモピリミジン-2-イル) アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル) (3-フルオロ-2-(ピリミジン- 2-イル)フェニル)メタノン
316		20	59	796	((1S, 2R, 4R)-2-((5- ブロモピリミジン-2-イル) アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル) (3-メチル-2-(ピリミジン- 2-イル)フェニル)メタノン
317		31	70	1600	((1S, 2R, 4R)-2-((5- ブロモピリミジン-2-イル) アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル) (3-フルオロ-2-(2H- 1, 2, 3-トリアゾール-2- イル)フェニル)メタノン

【表 10 - 52】

(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
318		9	13	768	((1S, 2R, 4R)-2-((5- ブROMOピリジン-2-イル) アミノ)-7-アザビシクロ [2. 2. 1]ヘプタン-7-イル) (3-メチル-2-(2H- 1, 2, 3-トリアゾール-2- イル)フェニル)メタノン
320		32	14	260	(3-フルオロ-2-(ピリジン- 2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5- (トリフルオロメチル)ピリジン- 2-イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)メタノン
368		78	71	2600	(4-フルオロ-2-(2H- 1, 2, 3-トリアゾール-2- イル)フェニル)((1S, 2R, 4R) -2-((5- (トリフルオロメチル)ピリジン- 2-イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)メタノン
369		67	45	629	(5-フルオロ-2-(2H- 1, 2, 3-トリアゾール-2- イル)フェニル)((1S, 2R, 4R) -2-((5- (トリフルオロメチル)ピリジン- 2-イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)メタノン
370		104	142	508	(2-フルオロ-6-(2H- 1, 2, 3-トリアゾール-2- イル)フェニル)((1S, 2R, 4R) -2-((5- (トリフルオロメチル)ピリジン- 2-イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)メタノン

【 2 1 1 4 】

10

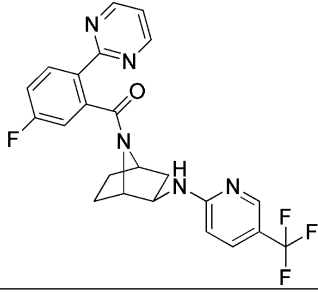
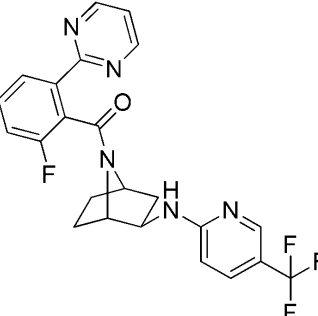
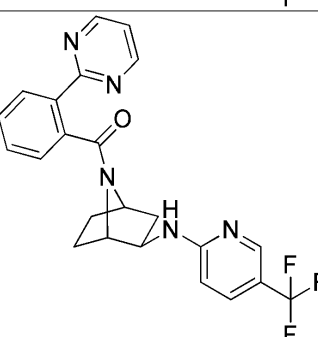
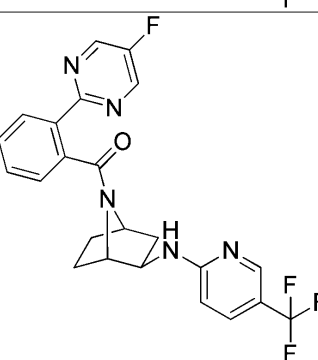
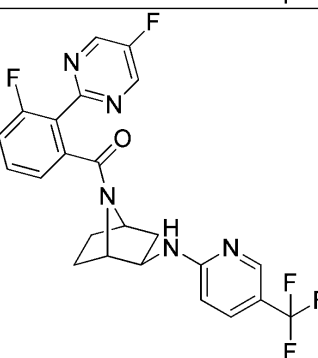
20

30

40

【表 10 - 53】

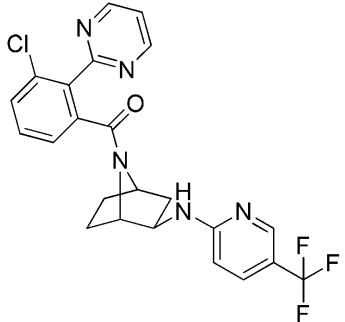
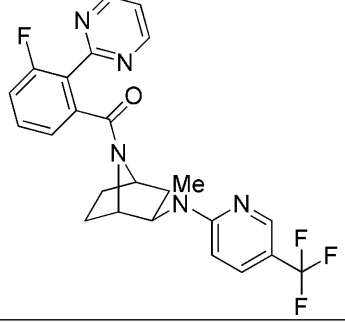
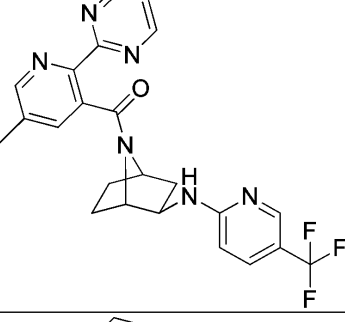
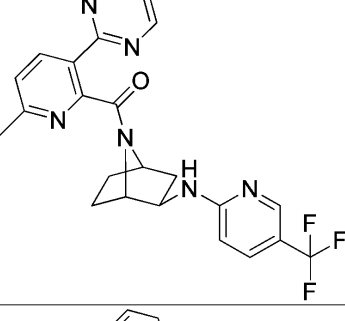
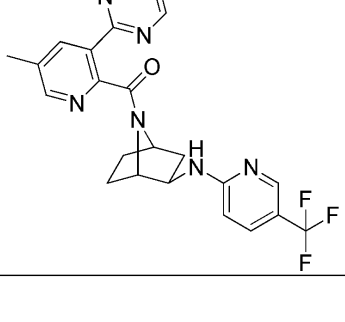
(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
371		42	27	615	(5-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
372		19	13	420	(2-フルオロ-6-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
373		34	36	679	(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
374		41	31	921	(2-(5-フルオロピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
375		49	89	2200	(3-フルオロ-2-(5-フルオロピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【 2 1 1 5 】

【表 10 - 54】

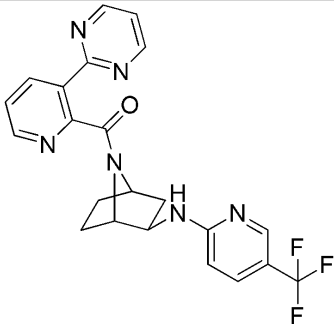
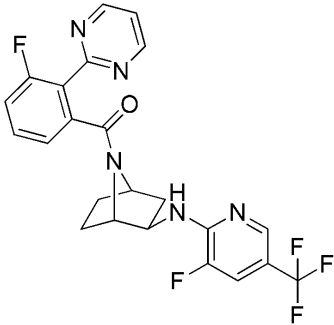
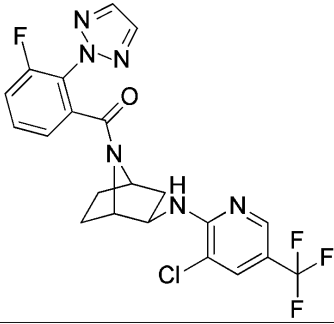
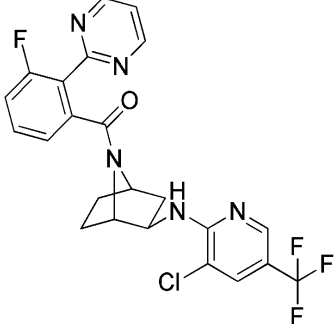
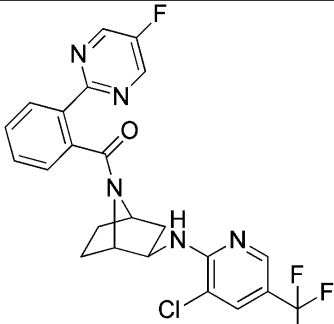
(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
376		10	4	110	(3-クロロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
377		224	141	9000	(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-(メチル(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
378		310		> 10000	(5-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
379		25	24	336	(6-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
380		28	48	8500	(5-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【2116】

【表 10 - 55】

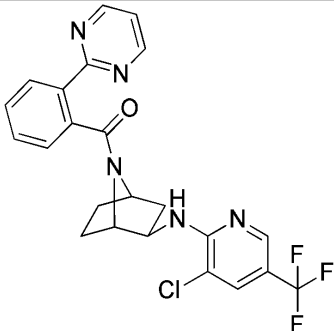
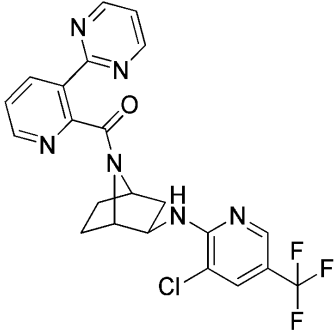
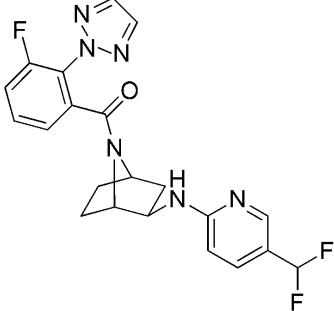
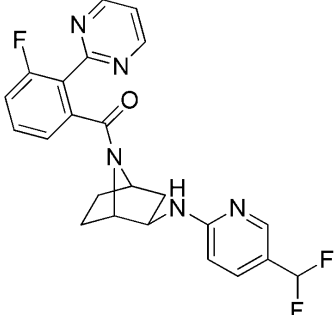
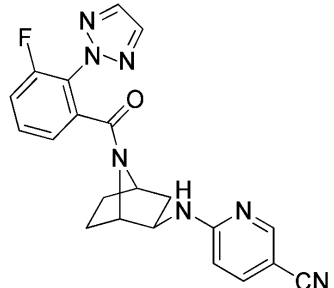
(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
381		25	25	790	(3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
382		18	15	1100	(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
383		33	16	767	((1S, 2R, 4R)-2-((3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(3-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン
384		15	12	612	((1S, 2R, 4R)-2-((3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)メタノン
385		37	44	696	((1S, 2R, 4R)-2-((3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(2-(5-フルオロピリミジン-2-イル)フェニル)メタノン

【2117】

【表 10 - 56】

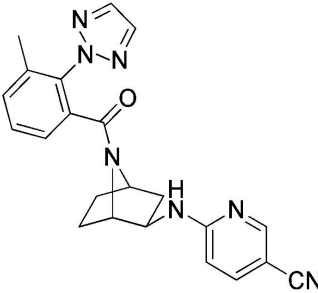
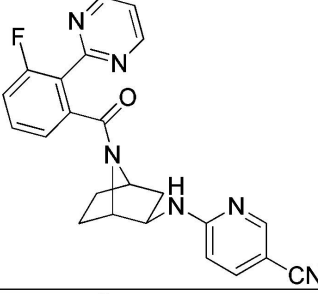
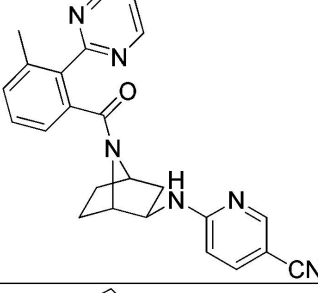
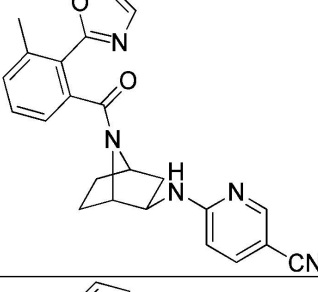
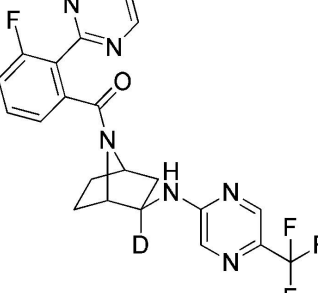
(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
386		20	29	499	((1S, 2R, 4R)-2-((3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)メタノン
387		40	33	1100	((1S, 2R, 4R)-2-((3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン
388		130	118	1100	((1S, 2R, 4R)-2-((5-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(3-フルオロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン
389		123	168	741	((1S, 2R, 4R)-2-((5-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)メタノン
390		1500	1400	> 10000	6-(((1S, 2R, 4R)-7-(3-フルオロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ベンゾイル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)アミノ)ニコチノニトリル

【 2 1 1 8 】

【表 10 - 57】

(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
391		220	315	4400	6-(((1S, 2R, 4R)-7-(3-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ベンゾイル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル)アミノ)ニコチノニトリル
392		1000	1400	>10000	6-(((1S, 2R, 4R)-7-(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)ベンゾイル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル)アミノ)ニコチノニトリル
393		500	323	8300	6-(((1S, 2R, 4R)-7-(3-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)ベンゾイル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル)アミノ)ニコチノニトリル
394		187	250	2100	6-(((1S, 2R, 4R)-7-(3-メチル-2-(オキサゾール-2-イル)ベンゾイル)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル)アミノ)ニコチノニトリル
395		17	14	899	(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-(2-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン

10

20

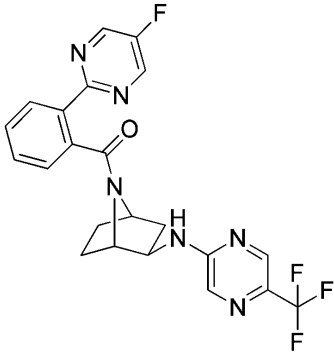
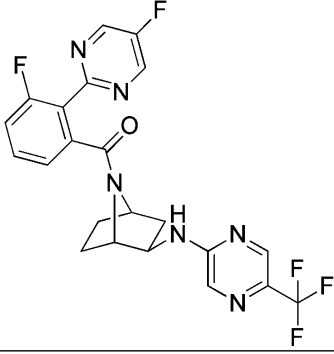
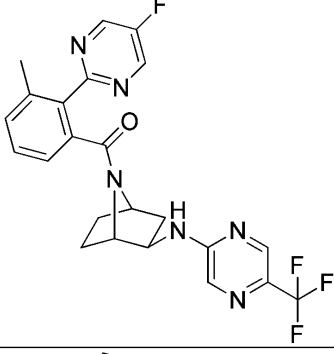
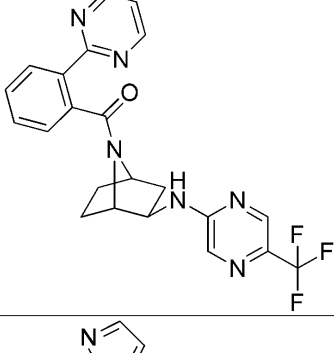
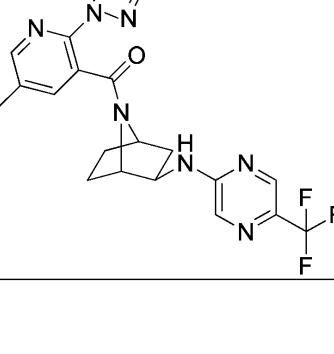
30

40

【 2 1 1 9 】

【表 10 - 58】

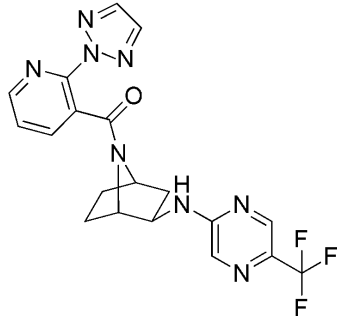
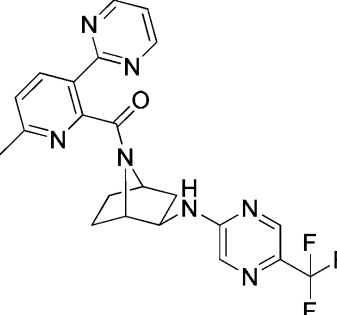
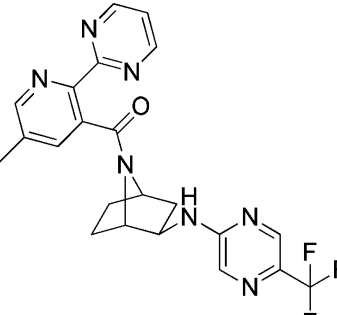
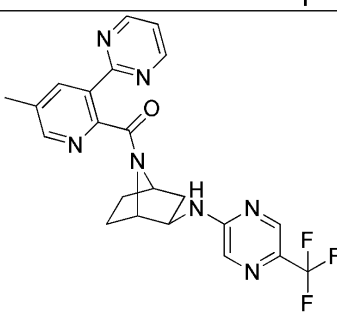
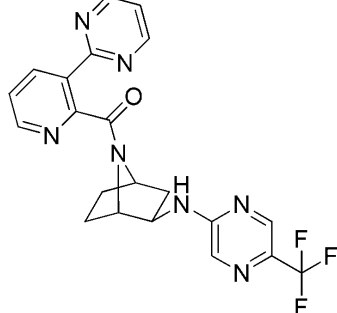
(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
397		50	24	985	(2-(5-フルオロピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
398		61	81	2100	(3-フルオロ-2-(5-フルオロピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
399		10	9	300	(2-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-3-メチルフェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
400		27	19	571	(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
401		196	394	>10000	(5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【 2 1 2 0 】

【表 10 - 59】

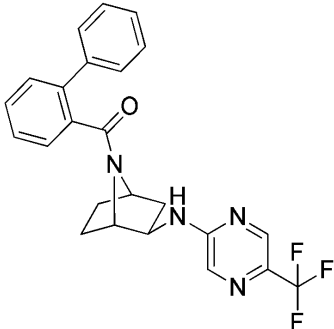
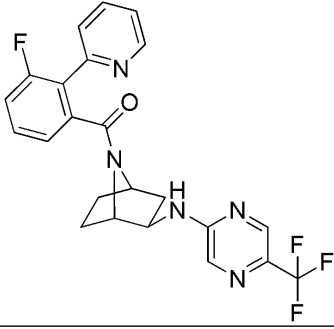
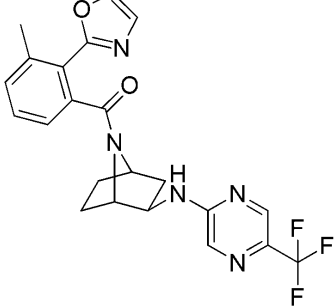
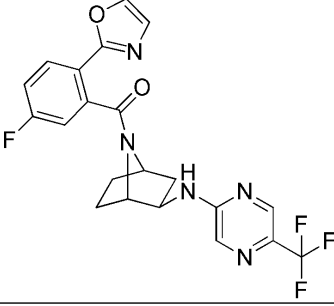
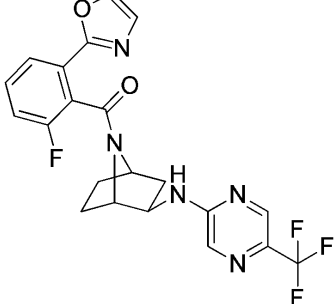
(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
402		575		> 10000	(2-(2H-1, 2, 3- トリアゾール-2-イル) ピリジン-3-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5- (トリフルオロメチル)ピラジン- 2-イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)メタノン
403		88	67	431	(6-メチル-3-(ピリミジン- 2-イル)ピリジン-2-イル) ((1S, 2R, 4R)-2-((5- (トリフルオロメチル)ピラジン- 2-イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)メタノン
404		419		> 10000	(5-メチル-2-(ピリミジン- 2-イル)ピリジン-3-イル) ((1S, 2R, 4R)-2-((5- (トリフルオロメチル)ピラジン- 2-イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)メタノン
405		53	59	> 10000	(5-メチル-3-(ピリミジン- 2-イル)ピリジン-2-イル) ((1S, 2R, 4R)-2-((5- (トリフルオロメチル)ピラジン- 2-イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)メタノン
406		59	44	972	(3-(ピリミジン-2-イル) ピリジン-2-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5- (トリフルオロメチル)ピラジン- 2-イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)メタノン

【 2 1 2 1 】

【表 10 - 60】

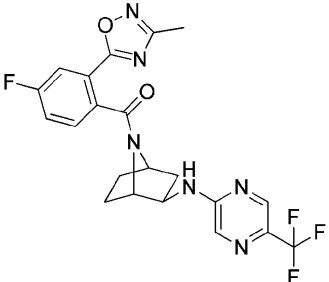
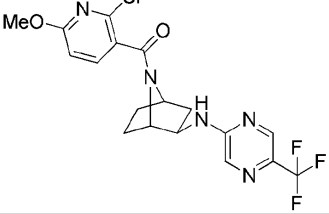
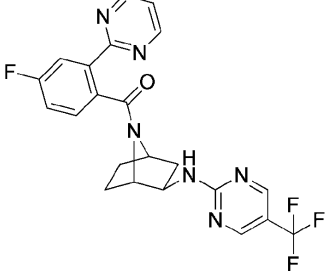
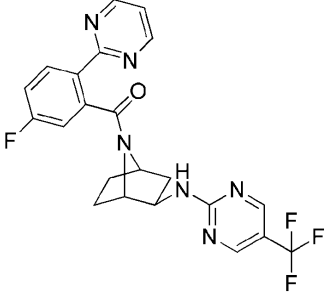
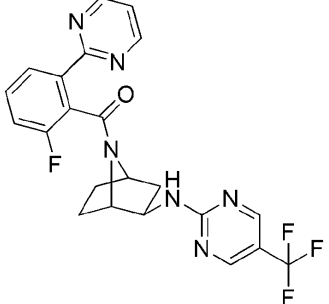
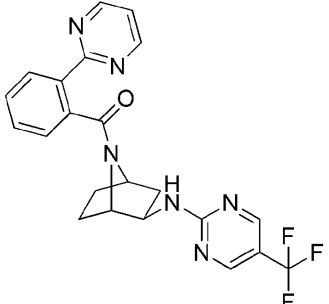
(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
407		18	17	104	[1, 1'-ビフェニル]-2-イル (1S, 2R, 4R)-2-((5- (トリフルオロメチル)ピラジン- 2-イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)メタノン
408		12	19	150	(3-フルオロ-2-(ピラジン- 2-イル)フェニル)(1S, 2R, 4R)-2-((5- (トリフルオロメチル)ピラジン- 2-イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)メタノン
409		6	7	121	(3-メチル-2- (オキサゾール-2-イル) フェニル)(1S, 2R, 4R)-2- (5-(トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)メタノン
410		67	90	1000	(5-フルオロ-2-(オキサゾ- ール-2-イル)フェニル)(1S, 2R, 4R)-2-((5- (トリフルオロメチル)ピラジン- 2-イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)メタノン
411		53	31	622	(2-フルオロ-6-(オキサゾ- ール-2-イル)フェニル)(1S, 2R, 4R)-2-((5- (トリフルオロメチル)ピラジン- 2-イル)アミノ)-7- アザビシクロ[2. 2. 1] ヘプタン-7-イル)メタノン

【 2 1 2 2 】

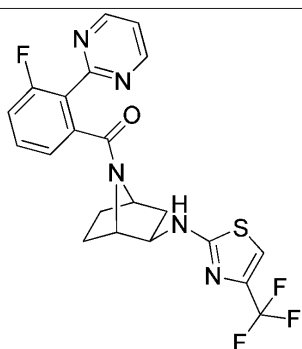
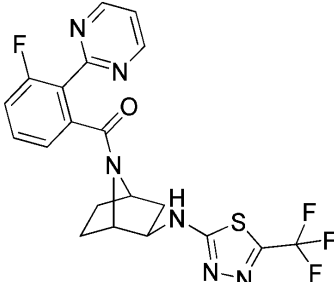
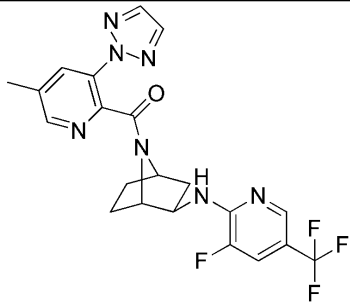
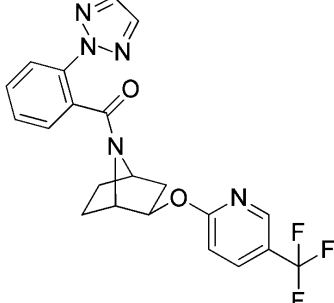
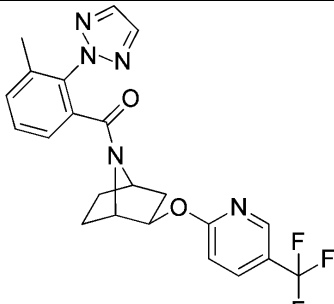
【表 10 - 61】

(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
412		126	329	4800	(4-フルオロ-2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジーン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
413		>10000		>10000	(2-クロロ-6-メトキシピラジーン-3-イル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジーン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
414		160	81	5800	(4-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
415		102	70	2100	(5-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
416		138	85	2100	(2-フルオロ-6-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
417		52	41	1900	(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【表 10 - 62】

(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
418		459		2500	(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
419		853		7400	(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
420		100	114	884	((1S, 2R, 4R)-2-((3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(5-メチル-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン
421		205	154	4200	(R/S)-(2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
422		91	57	2150	(R/S)-(3-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【2124】

10

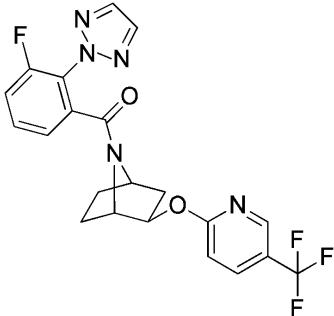
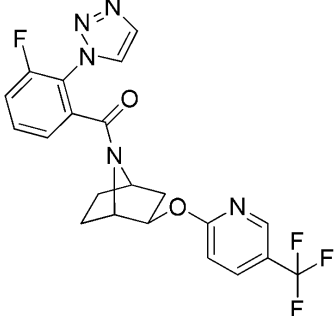
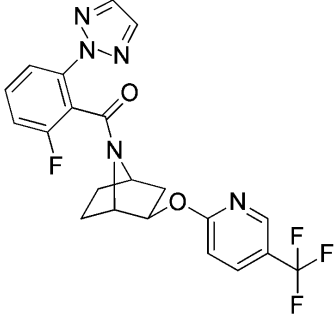
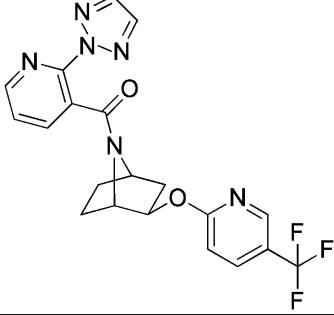
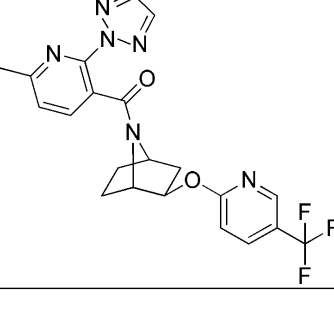
20

30

40

【表 10 - 63】

(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
423		202	174	4867	(R/S)-(3-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
424		2700		> 10000	(R/S)-(3-フルオロ-2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
425		587		5100	(R/S)-(2-フルオロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
426		5400		> 10000	(R/S)-(2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
427		560		> 10000	(R/S)-(6-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【 2 1 2 5 】

10

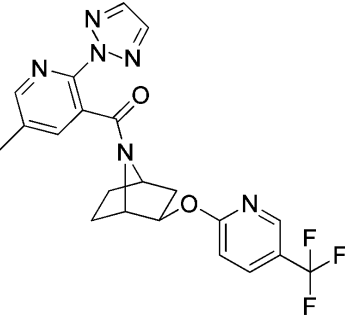
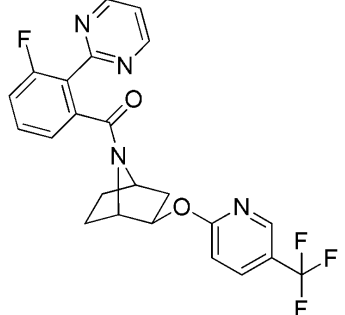
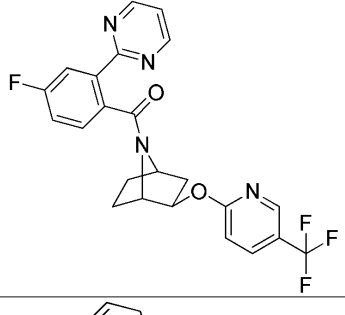
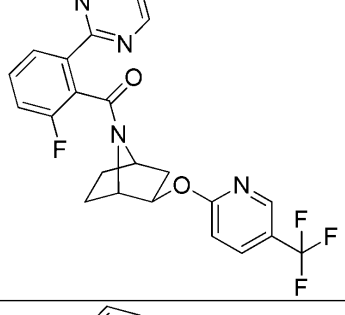
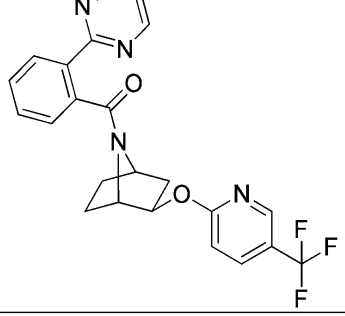
20

30

40

【表 10 - 64】

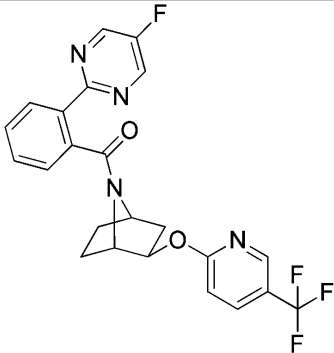
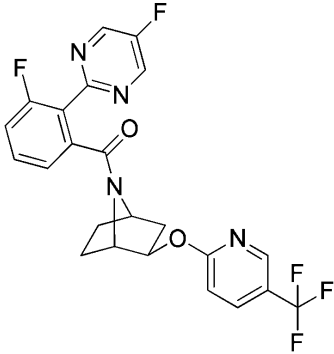
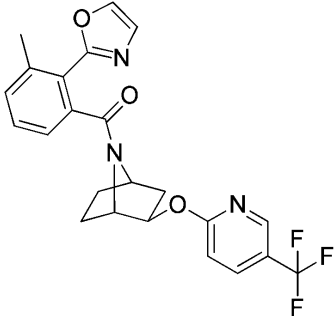
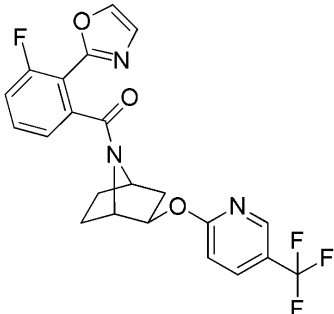
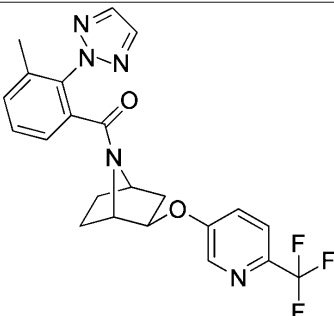
(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
428		1100		> 10000	(R/S) - (5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル) - 2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
429		77	120	6300	(R/S) - (3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル) - 2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
430		245	300	> 10000	(R/S) - (4-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル) - 2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
431		143	180	5100	(R/S) - (2-フルオロ-6-(ピリミジン-2-イル)フェニル) - 2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
432		147	307	6000	(R/S) - (2-(ピリミジン-2-イル)フェニル) - 2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【 2 1 2 6 】

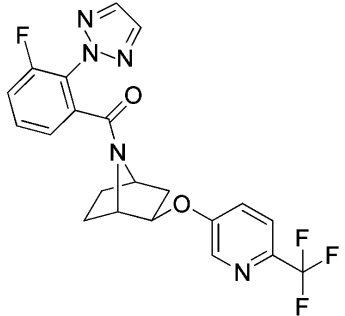
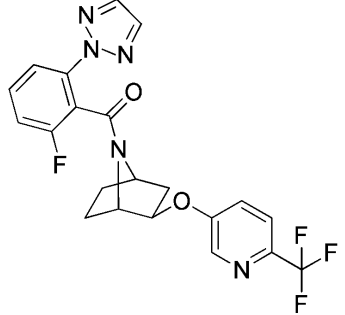
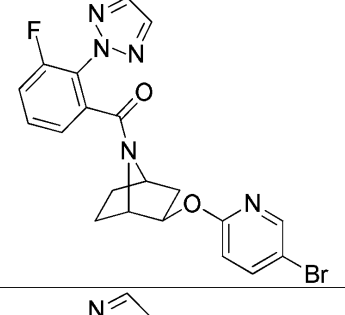
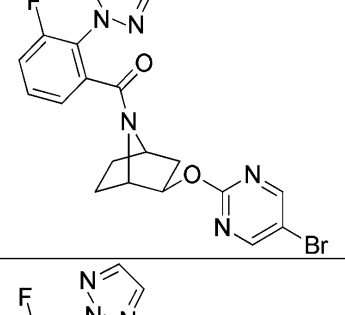
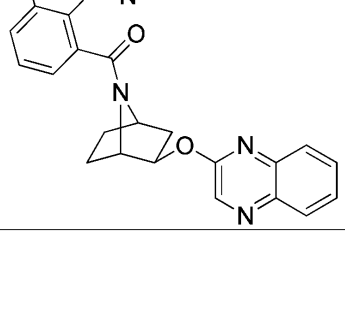
【表 10 - 65】

(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
433		107	73	2500	(R/S)-(2-(5-フルオロピリミジン-2-イル)フェニル)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
434		134	172	>10000	(R/S)-(3-フルオロ-2-(5-フルオロピリミジン-2-イル)フェニル)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
435		50	29	520	(R/S)-(3-メチル-2-(オキサゾール-2-イル)フェニル)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
436		143	116	3500	(R/S)-(3-フルオロ-2-(オキサゾール-2-イル)フェニル)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
437		>10000		>10000	(R/S)-(3-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-2-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【表 10 - 66】

(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
438		>10000		>10000	(R/S)-(3-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-2-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
439		>10000		>10000	(R/S)-(2-フルオロ-6-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-2-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
440		118	100	6000	(R/S)-2-((5-ブロモピリジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(3-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン
441		1500		>10000	(R/S)-2-((5-ブロモピリミジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(3-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン
442		349		1900	(R/S)-(3-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-2-(キノキサリン-2-イルオキシ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン

10

20

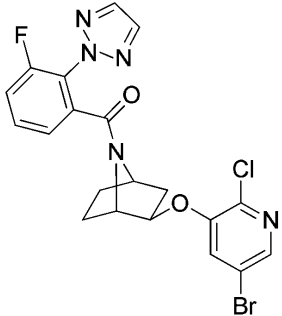
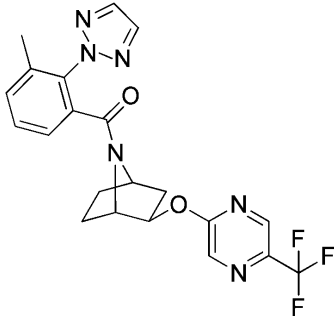
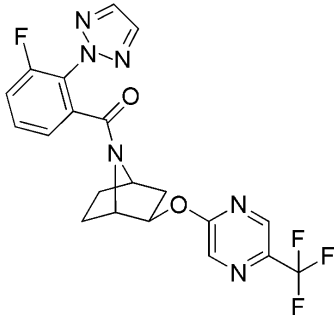
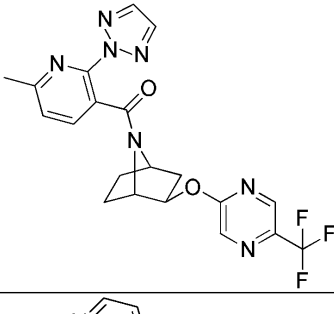
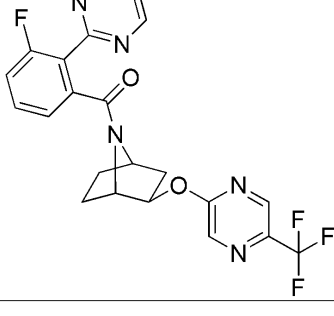
30

40

【 2 1 2 8 】

【表 10 - 67】

(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
443		>10000		>10000	(R/S)-2-((5-ブロモ-2-クロロピリジン-3-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル(3-フルオロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン
444		165	237	4200	(R/S)-(3-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
445		460		>10000	(R/S)-(3-フルオロ-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
446		4700		>10000	(R/S)-(6-メチル-2-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
447		293		>10000	(R/S)-(3-フルオロ-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)オキシ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

【2129】

【表 10 - 68】

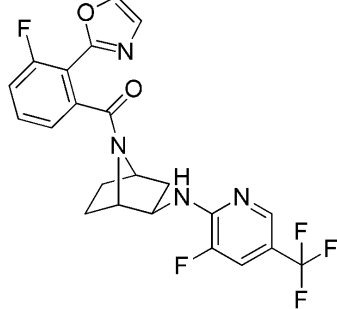
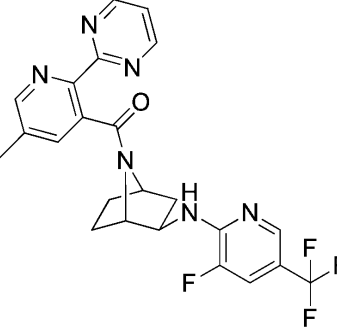
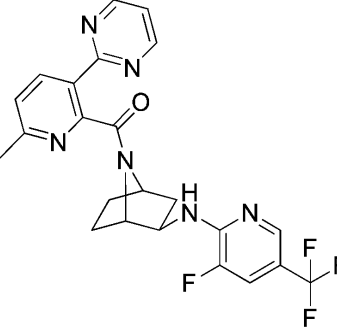
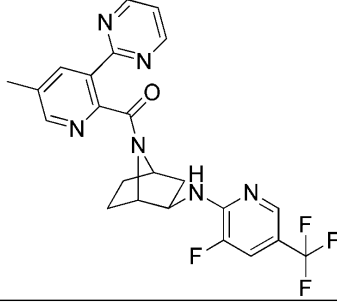
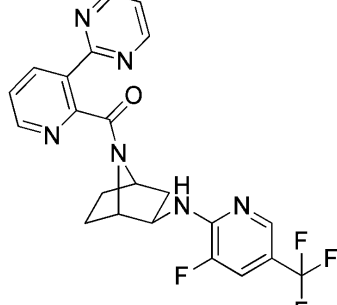
(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
448		41	33	666	(2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
449		34	41	873	(3-フルオロ-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)メタノン
450		14	32	340	((1S, 2R, 4R)-2-((3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(3-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)フェニル)メタノン
451		82	84	517	((1S, 2R, 4R)-2-((3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン
453		210	305	> 10000	((1S, 2R, 4R)-2-((3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-7-イル)(5-メチル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)メタノン

【 2 1 3 0 】

【表 10 - 69】

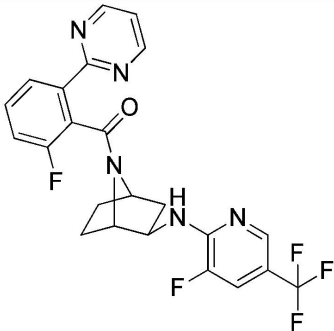
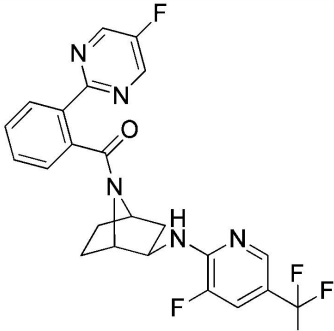
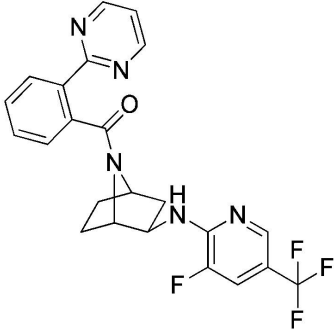
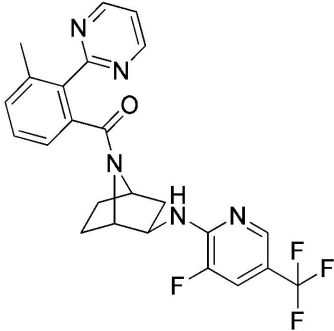
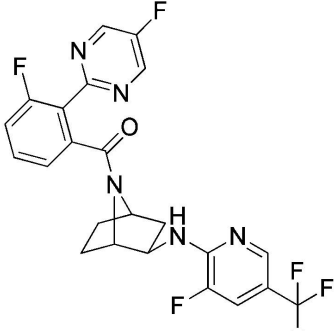
(表 2 の続き)

実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
454		18	23	590	(3-フルオロ-2-(オキサゾール-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン
455		464		> 10000	((1S, 2R, 4R)-2-((3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(5-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-3-イル)メタノン
456		68	48	454	((1S, 2R, 4R)-2-((3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(6-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン
457		55	98	9100	((1S, 2R, 4R)-2-((3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(5-メチル-3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン
458		46	45	932	((1S, 2R, 4R)-2-((3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(3-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノン

【 2 1 3 1 】

【表 10 - 70】

(表 2 の続き)

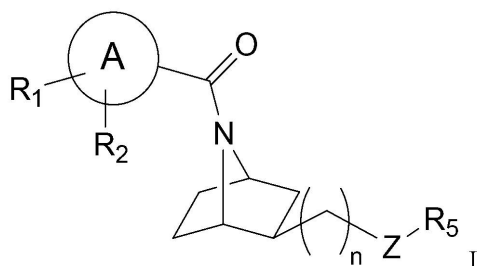
実施例 番号	化合物	rOX1 K _i (nM)	hOX1 K _i (nM)	hOX2 K _i (nM)	化合物名
459		26	71	530	((1S, 2R, 4R)-2-((3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(2-フルオロ-6-(ピリミジン-2-イル)フェニル)メタノン
460		52	41	1300	((1S, 2R, 4R)-2-((3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(2-(5-フルオロピリミジン-2-イル)フェニル)メタノン
461		30	24	760	((1S, 2R, 4R)-2-((3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)メタノン
462		18	31	339	((1S, 2R, 4R)-2-((3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)(3-メチル-2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)メタノン
463		53	50	1900	(3-フルオロ-2-(5-フルオロピリミジン-2-イル)フェニル)((1S, 2R, 4R)-2-((3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メタノン

以下に、本願の当初の特許請求の範囲に記載された発明を付記する。

[1]

式 I の化合物 :

【化 1】



10

又はそれらのエナンチオマー又はジアステレオマー ;

又は医薬的に許容され得るその塩 ;

[式中、

環 A は、フェニル、ナフタレニル、ピリジル、キノリニル、イソキノリニル、イミダゾピリジル、フラニル、チアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、イミダゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、又はインダゾリルであり、

R₁ は、H、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキレン、OH、ハロゲン、フェニル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペラジニル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、ピロリジニル、チオフェニル、モルホリニル、又はジアルキルアミノであり、フェニル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペラジニル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、ピロリジニル、チオフェニル又はモルホリニルは、場合により、ハロゲン及びアルキルから選択される最大で 2 個の置換基で置換され、

20

R₂ は、H、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキレン、又はハロゲンであり、

Z は、NH、N - アルキル、又は O であり、

R₅ は、場合により、独立して、アルキル、シアノ、アルキルカルボキシレート、アルコキシ、及びハロゲンからなる群から選択される 1 つ又は 2 つの置換基により置換されたピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、イミダゾピラジニル、又はトリアゾロピラジニルであり、

30

n は、0 又は 1 である]。

[2]

Z が、NH である、[1] に記載の化合物。

[3]

Z が、N - アルキルである、[1] に記載の化合物。

[4]

Z が、N - CH₃ である、[3] に記載の化合物。

40

[5]

Z が、O である、[1] に記載の化合物。

[6]

環 A が、フラニル、チアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、又はイミダゾチアゾリルである、[1] ~ [5] のいずれかに記載の化合物。

[7]

環 A が、フェニル又はナフタレニルである、[1] ~ [5] のいずれかに記載の化合物。

。

[8]

環 A が、ピリジル、キノリニル、イソキノリニル、イミダゾピリジル、ベンゾイミダゾ

50

リル、又はインダゾリルである、[1] ~ [5] のいずれかに記載の化合物。

[9]

R₁が、アルキルである、[1] ~ [8] のいずれかに記載の化合物。

[1 0]

R₁が、アルコキシである、[1] ~ [8] のいずれかに記載の化合物。

[1 1]

アルコキシが、ハロアルコキシである、[1 0] に記載の化合物。

[1 2]

R₁が、ヒドロキシアルキレン又はOHである、[1] ~ [8] のいずれかに記載の化合物。

10

[1 3]

R₁が、ハロゲンである、[1] ~ [8] のいずれかに記載の化合物。

[1 4]

R₁が、フェニルである、[1] ~ [8] のいずれかに記載の化合物。

[1 5]

フェニルが、ハロゲン - フェニルである、[1 4] に記載の化合物。

[1 6]

R₁が、トリアゾリル、オキサゾリル、又はイソオキサゾリルである、[1] ~ [8] のいずれかに記載の化合物。

[1 7]

オキサゾリルが、メチル - オキサゾリルである、[1 6] に記載の化合物。

20

[1 8]

イソオキサゾリルが、メチル - イソオキサゾリルである、[1 6] に記載の化合物。

[1 9]

R₁が、ピリジルである、[1] ~ [8] のいずれかに記載の化合物。

[2 0]

ピリジルが、メチル - ピリジルである、[1 9] に記載の化合物。

[2 1]

R₁が、ピリミジニル、ピラジニル、又はピリダジニルである、[1] ~ [8] のいずれかに記載の化合物。

30

[2 2]

R₁が、ピペラジニル、モルホリニル、ピロリジニル、又はジアルキアミノである、[1] ~ [8] のいずれかに記載の化合物。

[2 3]

R₁が、ピラゾリル、オキサジアゾリル、又はチオフェニルである、[1] ~ [8] のいずれかに記載の化合物。

[2 4]

ピラゾリルが、メチル - ピラゾリル又はジメチル - ピラゾリルである、[2 3] に記載の化合物。

[2 5]

オキサジアゾリルが、メチル - オキサジアゾリルである、[2 3] に記載の化合物。

40

[2 6]

R₂が、Hである、[1] ~ [2 5] のいずれかに記載の化合物。

[2 7]

R₂が、アルキルである、[1] ~ [2 5] のいずれかに記載の化合物。

[2 8]

R₂が、アルコキシである、[1] ~ [2 5] のいずれかに記載の化合物。

[2 9]

R₂が、ヒドロキシアルキレンである、[1] ~ [2 5] のいずれかに記載の化合物。

[3 0]

50

- R₂が、ハロゲンである、[1] ~ [2 5] のいずれかに記載の化合物。
- [3 1]
R₅が、場合により、独立して、アルキル、アルコキシ、又はハロゲンからなる群から
選択される 1 つ又は 2 つの置換基により置換されたピリジル、ピリミジニル、ピラジニル
、又はピリダジニルである、[1] ~ [3 0] のいずれかに記載の化合物。
- [3 2]
アルキルが、トリハロアルキルである、[3 1] に記載の化合物。
- [3 3]
R₅が、トリフルオロメチルで置換されたピリジルである、[3 2] に記載の化合物。
- [3 4]
R₅が、トリフルオロメチルで置換されたピリミジニルである、[3 2] に記載の化合
物。
- [3 5]
R₅が、トリフルオロメチルで置換されたピラジニルである、[3 2] に記載の化合物
。
- [3 6]
R₅が、トリフルオロメチルで置換されたピリダジニルである、[3 2] に記載の化合
物。
- [3 7]
R₅が、場合により、独立して、アルキル、アルコキシ、又はハロゲンからなる群から
選択される 1 つ又は 2 つの置換基で置換されたキナゾリニル又はキノキサリニルである、
[1] ~ [3 0] のいずれかに記載の化合物。
- [3 8]
アルキルが、トリハロアルキルである、[3 7] に記載の化合物。
- [3 9]
R₅が、トリフルオロメチルで置換されたキナゾリニルである、[3 8] に記載の化合
物。
- [4 0]
R₅が、トリフルオロメチルで置換されたキノキサリニルである、[3 8] に記載の化
合物。
- [4 1]
R₅が、場合により、独立して、アルキル、アルコキシ、又はハロゲンからなる群から
選択される 1 つ又は 2 つの置換基で置換されたピラゾリル、ベンゾオキサゾリル、イミダ
ゾピラジニル、又はトリアゾロピラジニルである、[1] ~ [3 0] のいずれかに記載の
化合物。
- [4 2]
ピラゾリルが、メチル - ピラゾリルである、[4 1] に記載の化合物。
- [4 3]
アルキルが、トリハロアルキルである、[4 1] に記載の化合物。
- [4 4]
R₅が、トリフルオロメチルで置換されたピラゾリルである、[4 3] に記載の化合物
。
- [4 5]
R₅が、トリフルオロメチルで置換されたベンゾオキサゾリルである、[4 3] に記載
の化合物。
- [4 6]
R₅が、トリフルオロメチルで置換されたイミダゾピラジニルである、[4 3] に記載
の化合物。
- [4 7]
R₅が、トリフルオロメチルで置換されたトリアゾロピラジニルである、[4 3] に記

10

20

30

40

50

載の化合物。

[4 8]

n が、0 である、[1] ~ [4 7] のいずれかに記載の化合物。

[4 9]

n が、1 である、[1] ~ [4 7] のいずれかに記載の化合物。

[5 0]

実施例に記載の化合物の群から選択される化合物

[5 1]

治療有効量の、[1] ~ [5 0] のいずれかに記載の化合物と、少なくとも 1 つの医薬的に許容可能な添加剤とを含む、医薬組成物。

[5 2]

オレキシン受容体活性によって介在される疾患、障害、又は病状に罹患している又は前記疾患、前記障害、又は前記病状を有すると診断された対象を治療する方法であって、前記対象に、[1] ~ [5 0] のいずれかに記載の化合物を有効量投与することを含む、方法。

[5 3]

オレキシン受容体活性により介在される疾患、障害、又は病状が、睡眠・覚醒周期障害、不眠症、下肢静止不能症候群、時差ぼけ、睡眠障害、神経障害による二次性の睡眠障害、躁病、うつ病、躁うつ病、統合失調症、疼痛症候群、線維筋痛症、神経因性疼痛、緊張病、パーキンソン病、トゥレット・シンドローム、不安神経症、せん妄、認知症、過体重、肥満又は過体重若しくは肥満に関係する状態、インスリン耐性、2 型糖尿病、高脂血症、胆石症、アングナ、高血圧、息切れ、頻拍、不妊症、睡眠時無呼吸、背部痛及び関節痛、静脈瘤、骨関節炎、高血圧、頻拍、不整脈、狭心症、急性心不全、潰瘍、過敏性腸症候群、下痢症、胃食道逆流、外傷後ストレス障害、パニック障害、注意欠陥障害、認知障害、又は薬物乱用である、[5 2] に記載の方法。

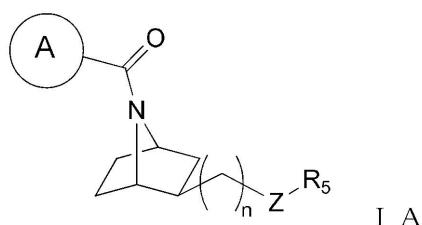
[5 4]

前記疾患、障害、又は病状が、気分障害、外傷後ストレス障害、パニック障害、注意欠陥障害、認知障害、又は薬物乱用である、[5 3] に記載の方法。

[5 5]

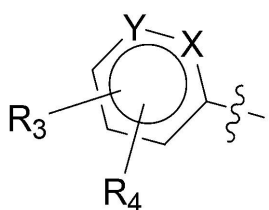
式 I A の化合物：

【化 2】



[式中、環 A は、

【化 3】



であり、

X は C R₆、N、又は N R₆ であり、

Y は C R₇、N、又は N R₇ であり、

R₆ は、H、アルキル、アルコキシ、OH、ハロゲン、トリアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、

10

20

30

40

50

又はチオフェニルであり、トリアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピリジル、
 プリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、又はチオフェニルは、場合によ
 り、ハロゲン及びアルキルから選択される最大で2つの置換基により置換され、

R_7 は、H、アルキル、アルコキシ、又はハロゲンであり、

R_3 は、H、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキレン、OH、ハロゲン、フェニ
 ル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、プリミジニル、ピラジ
 ニル、ピリダジニル、ピペラジニル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、ピロリジニル、チ
 オフェニル、モルホリニル、又はジアルキルアミノであり、フェニル、トリアゾリル、オ
 キサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、プリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、
 ピペラジニル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、ピロリジニル、チオフェニル又はモルホ
 リニルは、場合により、ハロゲン及びアルキルから選択される最大で2つの置換基で置換
 され、

R_4 は、H、アルキル、アルコキシ、又はハロゲンであり、

あるいは、

R_6 及び R_7 は、それらが結合している原子とともに、場合によりアルキルにより置換さ
 れた5又は6員のヘテロアリアル環を形成し、

R_3 及び R_4 は、それらが結合している原子とともに、6員のアリアル又は6員のヘテロ
 アリアル環を形成し、

R_7 及び R_4 は、それらが結合している原子とともに、6員のアリアル又は6員のヘテロ
 アリアル環を形成し、

Zは、NH、N-アルキル、又はOであり、

R_5 は、場合により、独立して、アルキル、シアノ、アルキルカルボキシレート、アル
 コキシ、及びハロゲンからなる群から選択された1つ又は2つの置換基により置換された
 ピリジル、プリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、
 ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、イミダゾピラジニル、
 又はトリアゾロピラジニルであり、

nは0又は1である]。

[5 6]

XがC R_6 であり、かつYがC R_7 である、[5 4]に記載の化合物。

[5 7]

XがC R_6 であり、かつYがNである、[5 4]に記載の化合物。

[5 8]

XがNであり、かつYがC R_7 である、[5 4]に記載の化合物。

[5 9]

R_6 が、Hである、[5 5] ~ [5 7]のいずれかに記載の化合物。

[6 0]

R_6 が、アルキル、アルコキシ、OH、又はハロゲンである、[5 5] ~ [5 7]のい
 ずれかに記載の化合物。

[6 1]

R_6 が、トリアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピラゾリル、又はチオフェ
 ニルである、[5 5] ~ [5 7]のいずれかに記載の化合物。

[6 2]

オキサゾリルが、メチル - オキサゾリルである、[6 1]に記載の化合物。

[6 3]

ピラゾリルが、メチル - ピラゾリル又はジメチル - ピラゾリルである、[6 1]に記載
 の化合物。

[6 4]

オキサジアゾリルが、メチル - オキサジアゾリルである、[6 1]に記載の化合物。

[6 5]

R_6 が、ピリジルである、[5 4] ~ [5 7]のいずれかに記載の化合物。

[6 6]

ピリジルが、メチル - ピリジルである、[6 5] に記載の化合物。

[6 7]

R₆が、ピリミジニル、ピラジニル、又はピリダジニルである、[5 5] ~ [5 7] のいずれかに記載の化合物。

[6 8]

R₇が、Hである、[5 5]、[5 6]、又は[5 8] のいずれかに記載の化合物。

[6 9]

R₇が、アルキル、アルコキシ、又はハロゲンである、[5 5]、[5 6]、又は[5 8] のいずれかに記載の化合物。

10

[7 0]

アルコキシが、ハロアルコキシである、[6 9] に記載の化合物。

[7 1]

XがNR₆であり、かつYがCR₇である、[5 5] に記載の化合物。

[7 2]

XがCR₆であり、かつYがNR₇である、[5 5] に記載の化合物。

[7 3]

R₆及びR₇が、それらが結合している原子とともに、場合によりアルキルにより置換された5又は6員のヘテロアリール環を形成する、[4 7] 又は [4 8] に記載の化合物。

20

[7 4]

R₆及びR₇が、それらが結合している原子とともに、場合によりアルキルにより置換された6員のヘテロアリール環を形成する、[7 1] 又は [7 2] に記載の化合物。

[7 5]

R₇及びR₄が、それらが結合している原子とともに、6員のアリール環を形成する、[5 5]、[5 6]、又は[5 8] ~ [6 7] のいずれかに記載の化合物。

[7 6]

R₇及びR₄が、それらが結合している原子とともに、6員のヘテロアリール環を形成する、[5 5]、[5 6]、又は[5 8] ~ [6 7] のいずれかに記載の化合物。

[7 7]

R₃が、Hである、[5 5] ~ [7 6] のいずれかに記載の化合物。

30

[7 8]

R₃が、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキレン、OH、ハロゲン、又はフェニルである、[5 5] ~ [7 6] のいずれかに記載の化合物。

[7 9]

アルコキシが、ハロアルコキシである、[7 8] に記載の化合物。

[8 0]

R₃が、トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ピリジル、又はピラゾリルである、[5 5] ~ [7 6] のいずれかに記載の化合物。

[8 1]

オキサゾリルが、メチル - オキサゾリルである、[8 0] に記載の化合物。

40

[8 2]

イソオキサゾリルが、メチル - イソオキサゾリルである、[8 0] に記載の化合物。

[8 3]

ピリジルが、メチル - ピリジルである、[8 0] に記載の化合物。

[8 4]

ピラゾリルが、メチル - ピラゾリル又はジメチル - ピラゾリルである、[8 0] に記載の化合物。

[8 5]

オキサジアゾリルが、メチル - オキサジアゾリルである、[8 0] に記載の化合物。

50

[8 6]

R₃が、ピリミジニル、ピラジニル、又はピリダジニルである、[5 5] ~ [7 6] のいずれかに記載の化合物。

[8 7]

R₃が、ピペラジニル、ピラゾリル、ピロリジニル、チオフェニル、モルホリニル、又はジアルキルアミノである、[5 5] ~ [7 6] のいずれかに記載の化合物。

[8 8]

R₄が、Hである、[5 5] ~ [8 7] のいずれかに記載の化合物。

[8 9]

R₄が、アルキル、アルコキシ、又はハロゲンである、[5 5] ~ [8 7] のいずれかに記載の化合物。

10

[9 0]

R₃及びR₄が、それらが結合している原子とともに、6員のアリール環を形成する、[5] ~ [7 4] のいずれかに記載の化合物。

[9 1]

R₃及びR₄が、それらが結合している原子とともに、6員のヘテロアリール環を形成する、[5 5] ~ [7 4] のいずれかに記載の化合物。

[9 2]

実施例 8 3 ~ 9 5 に記載の化合物から選択される、[5 5] に記載の化合物：

[9 3]

治療有効量の、[5 5] ~ [9 2] のいずれかに記載の化合物と、少なくとも1つの医薬的に許容可能な添加剤とを含む、医薬組成物。

20

[9 4]

オレキシン受容体活性によって介在される疾患、障害、又は病状に罹患している又は前記疾患、前記障害、又は前記病状を有すると診断された対象を治療する方法であって、前記対象に、[5 5] ~ [9 2] のいずれかに記載の化合物を有効量投与することを含む、方法。

[9 5]

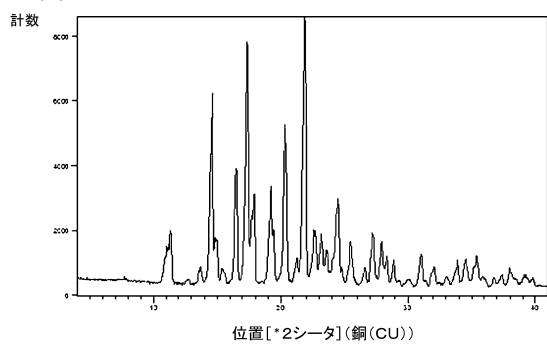
オレキシン受容体活性により介在される疾患、障害、又は病状が、睡眠・覚醒周期障害、不眠症、下肢静止不能症候群、時差ぼけ、睡眠障害、神経障害による二次性の睡眠障害、躁病、うつ病、躁うつ病、統合失調症、疼痛症候群、線維筋痛症、神経因性疼痛、緊張病、パーキンソン病、トゥレット・シンドローム、不安神経症、せん妄、認知症、過体重、又は過体重若しくは肥満に関係する状態、インスリン耐性、2型糖尿病、高脂血症、胆石症、アンギナ、高血圧、息切れ、頻拍、不妊症、睡眠時無呼吸、背部痛及び関節痛、静脈瘤、骨関節炎、高血圧、頻拍、不整脈、狭心症、急性心不全、潰瘍、過敏性腸症候群、下痢症、胃食道逆流、外傷後ストレス障害、パニック障害、注意欠陥障害、認知障害、又は薬物乱用である、[9 4] に記載の方法。

30

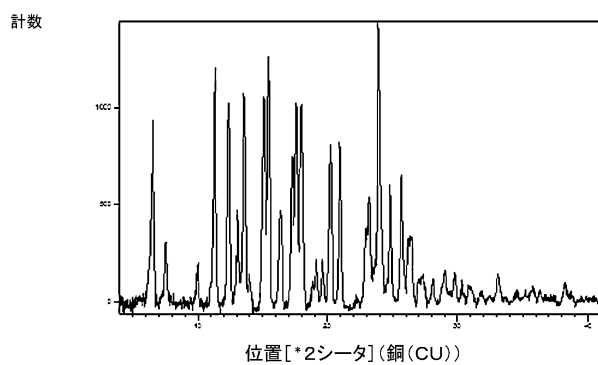
[9 6]

前記疾患、障害、又は病状が、気分障害、外傷後ストレス障害、パニック障害、注意欠陥障害、認知障害、又は薬物乱用である、[9 4] に記載の方法。

【図 1】



【図 2】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	31/497	(2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/498	(2006.01)	A 6 1 K	31/497	
A 6 1 K	31/4709	(2006.01)	A 6 1 K	31/498	
A 6 1 K	31/501	(2006.01)	A 6 1 K	31/4709	
A 6 1 K	31/4725	(2006.01)	A 6 1 K	31/501	
A 6 1 K	31/496	(2006.01)	A 6 1 K	31/4725	
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/496	
A 6 1 K	31/4985	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/4985	
A 6 1 P	25/20	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/20	
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	1 0 5
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/06	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/06	
A 6 1 P	19/00	(2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	1/12	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	25/30	(2006.01)	A 6 1 P	1/12	
			A 6 1 P	25/30	

(72)発明者 コーテ, ヘザー アール.

アメリカ合衆国 9 2 1 1 1 カリフォルニア州, サン ディエゴ # 8 6 , カミノ デグラズィ
ア 7 1 8 7

(72)発明者 ドヴォラク, カート エー.

アメリカ合衆国 9 2 0 6 4 カリフォルニア州, パウウェイ, ブルックストーン ドライブ 1
4 8 8 2

(72)発明者 フィッツジェラルド, アン イー.

アメリカ合衆国 9 2 1 0 4 カリフォルニア州, サン ディエゴ # 1 7 , フロリダ ストリー
ト 3 4 4 0

(72)発明者 レボルド, テリー ピー.

アメリカ合衆国 9 2 1 2 9 カリフォルニア州, サン ディエゴ, デル ディアプロ ウェイ
1 1 2 9 6

(72)発明者 プレヴィレ, キャシー

アメリカ合衆国 9 2 0 3 7 カリフォルニア州, ラ ジョラ, マリン ストリート 6 1 4

(72)発明者 シレマン, ブロック ティー.

アメリカ合衆国 9 2 0 6 4 カリフォルニア州, パウウェイ, パーチブルック コート 1 2 6
2 5

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 特表2010-528007(JP, A)
特表2011-512400(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D201/00 - 521/00

A61K 31/33 - 33/44

A61P 1/00 - 43/00

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