

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6096370号  
(P6096370)

(45) 発行日 平成29年3月15日 (2017. 3. 15)

(24) 登録日 平成29年2月24日 (2017. 2. 24)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 I O 1

C O 7 D 519/00 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 C S P

A 6 1 K 31/437 (2006. 01)

C O 7 D 519/00 3 1 1

A 6 1 K 31/5377 (2006. 01)

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/4545 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5377

請求項の数 45 (全 320 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-502901 (P2016-502901)  
 (86) (22) 出願日 平成26年3月14日 (2014. 3. 14)  
 (65) 公表番号 特表2016-518335 (P2016-518335A)  
 (43) 公表日 平成28年6月23日 (2016. 6. 23)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/028796  
 (87) 国際公開番号 W02014/153037  
 (87) 国際公開日 平成26年9月25日 (2014. 9. 25)  
 審査請求日 平成27年11月10日 (2015. 11. 10)  
 (31) 優先権主張番号 61/784, 932  
 (32) 優先日 平成25年3月14日 (2013. 3. 14)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 61/909, 968  
 (32) 優先日 平成25年11月27日 (2013. 11. 27)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 509012625  
 ジェネンテック, インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウス  
 サンフランシスコ ディーエヌエー  
 ウェイ 1  
 (73) 特許権者 506030826  
 ゼノン・ファーマシューティカルズ・イン  
 コーポレイテッド  
 XENON PHARMACEUTICA  
 LS INC.  
 カナダ、ブイ5ジー・4ダブリュー8、ブ  
 リティッシュ・コロンビア、バーナビー、  
 ギルモア・ウェイ3650番  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

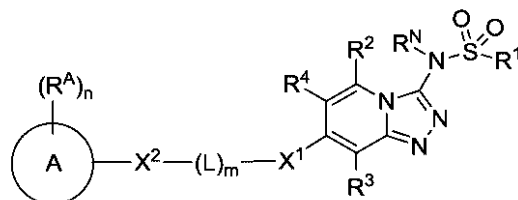
(54) 【発明の名称】 置換トリアゾロピリジンとその使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物、

【化 6 0 1】



(I)

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

R<sup>1</sup> は、C<sub>1</sub> - 8 アルキル、C<sub>2</sub> - 8 アルケニル、C<sub>1</sub> - 8 ハロアルキル、C<sub>1</sub> - 8 アル  
 コキシ、C<sub>3</sub> - 1<sub>2</sub> 炭素環、または -NR<sup>1A</sup>R<sup>1B</sup> であり、ここで、R<sup>1A</sup> および R<sup>1</sup>  
<sup>B</sup> はそれぞれ独立して、水素、および C<sub>1</sub> - 8 アルキルから成る群から選択され、ここで  
 、R<sup>1A</sup> および R<sup>1B</sup> は、結合されて、環の頂点として N、O および S から選択される 1  
 つの追加のヘテロ原子を含んでいてもよい 3 ~ 8 員複素環式環を形成してもよく、ここで

、 $R^1$ の脂肪族および芳香族部分は、 $C_{1-8}$ アルキル、F、Cl、Br、およびIから成る群から選択される1～5個の $R^{R1}$ 置換基で置換されてもよく、

$R^N$ は水素、 $C_{1-4}$ アルキルまたは $C_{1-4}$ ハロアルキルであり、

$R^2$ および $R^3$ はそれぞれ独立してH、および $C_{1-8}$ アルキルから成る群から選択され、

$R^4$ は、H、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-8}$ 炭素環、フェニルおよびピリジルから成る群から選択され、ここで、前記ピリジルは、 $C_{1-4}$ アルコキシでさらに置換されてもよく、

Lは $C_{1-4}$ アルキレンであり、

下付き文字mは、整数0または1を表し、

$X^1$ および $X^2$ はそれぞれ独立して、存在しない、および $-O-$ から成る群から選択され、そしてここで、下付き文字mが0である場合、 $X^1$ または $X^2$ の1つは存在せず、

下付き文字nは0～5の整数であり、

Aは、 $C_3-C_{20}$ 炭素環、 $C_2-C_{20}$ 複素環、およびアリールから成る群から選択され、ならびに

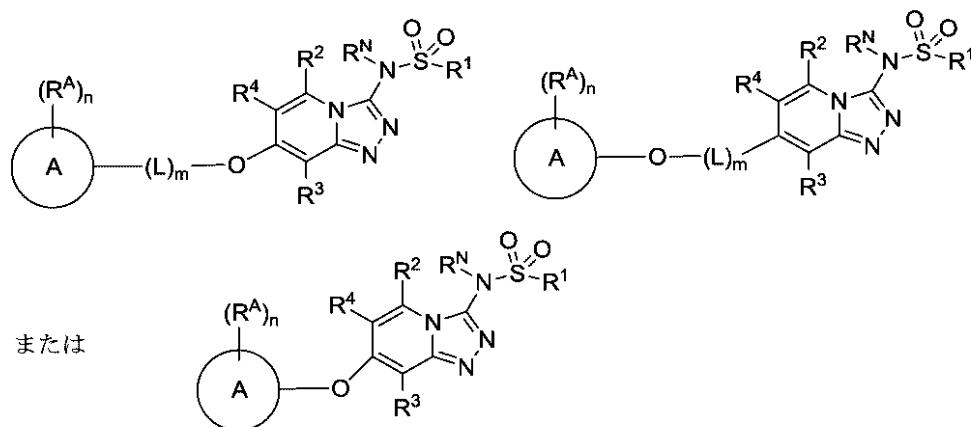
$R^A$ は $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、F、Cl、Br、I、および $-(X^{RA})_{0-1}OR^A$ から成る群から選択され、ここで、 $X^{RA}$ は $C_{1-4}$ アルキレンであり、 $R^A$ は $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、およびフェニルから成る群から選択され、ここで、 $R^A$ 置換基の脂肪族および芳香族部分は、 $R^A4$ 、F、Cl、Br、およびIから選択される1～5個の $R^{RA}$ 置換基で置換されてもよく、 $R^A4$ はアリールであり、F、Cl、Br、およびIから独立して選択される1つ以上の置換基で置換されてもよく、

複素環は、複素環式環の中に2～20個の炭素原子および1～6個のヘテロ原子を有する、単一の飽和の環または単一の部分的に不飽和の環または複数縮合環系であり、ここで、該単一の飽和の環または単一の部分的に不飽和の環は、該環の中に酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される1～3個のヘテロ原子を有し、そしてここで、該複数縮合環系は、単一の上に定義したとおりの複素環式環を有し、該複素環式環は、複素環、炭素環およびアリールから選択される1つ以上の基と縮合して該複数縮合環系を形成している、化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

以下の式を有する請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩：

【化602】



。

【請求項3】

$R^2$ および $R^3$ はそれぞれHである請求項1 または2に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

$R^4$  は、F、Cl、Br、I、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、または  $C_{3-8}$  炭素環である請求項 1、2、または 3 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

$R^4$  は Cl または  $C_{3-8}$  炭素環である請求項 1、2、または 3 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

$R^4$  は Cl またはシクロプロピルである請求項 1、2、または 3 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

$R^1$  は  $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、または  $C_{3-12}$  炭素環であり、ここで、 $R^1$  の脂肪族部分は 1～5 個の  $R^{R1}$  置換基で置換されてもよい、請求項 1、2、3、4、5、または 6 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

$R^1$  は、メチル、シクロプロピル、1-アゼチジニル、1-メチルシクロプロパー-1-イル、ジフルオロメチル、N-メチルアミノ、エチル、モルホリノ、ピロリジノ、および 3-フルオロアゼチジン-1-イルである請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

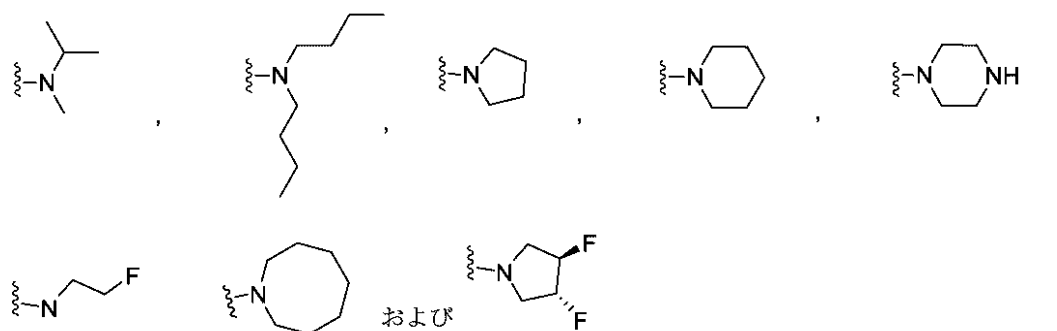
【請求項 9】

$R^1$  はメチル、またはシクロプロピルである請求項 7 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

$R^1$  は、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、

【化 603】



から成る群から選択される請求項 1、2、3、4、5、または 6 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

$X^1$  は  $-O-$  であり、 $X^2$  は存在せず、下付き文字 m は 1 であり、 $-(L)-$  は  $C_{1-4}$  アルキレンである、請求項 1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

$X^1$  は  $-O-$  であり、 $X^2$  は存在せず、下付き文字 m は 1 であり、 $-(L)-$  は  $-CH_2-$ 、 $-C(H)(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-C(H)(CH_3)-$ 、 $-C(H)(CH_3)-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2-C(H)(CH_3)-CH_2-$  または  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$  から成る群から選択される、請求項 1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

$X^1$  は  $-O-$  であり、下付き文字 m は 1 であり、および  $-(L)-$  は  $-CH_2-$  または  $-CH_2-CH_2-$  である請求項 12 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩

10

20

30

40

50

。

## 【請求項 14】

$X^1$  は存在せず、 $X^2$  は  $-O-$  であり、下付き文字  $m$  は 1 であり、  
 $-(L)-$  は  $-C(H)_2-$ 、 $-C(H)(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-C(H)(CH_3)-$ 、 $-C(H)(CH_3)-C(H_2)-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2-C(H)(CH_3)-CH_2-$  または  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$  から成る群から選択される、請求項 1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 15】

$X^1$  および  $X^2$  は存在せず、下付き文字  $m$  は 1 であり、 $-(L)-$  は  $-C(H)_2-$ 、 $-C(H)(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-C(H)(CH_3)-$ 、 $-C(H)(CH_3)-C(H_2)-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2-C(H)(CH_3)-CH_2-$  または  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$  から成る群から選択される請求項 1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

## 【請求項 16】

$m$  は 0 であり、 $X^1$  は  $-O-$  であり、 $X^2$  は存在しない、請求項 1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 17】

A は、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、アダマンタン、ビスクロ [2. 1. 1] ヘキサン、ビスクロ [2. 2. 2] オクタン、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン、ビスクロ [3. 1. 1] ヘプタン、ビスクロ [3. 2. 1] オクタン、ビスクロ [4. 1. 1] オクタン、ビスクロ [3. 3. 1] ノナンおよび 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 4-メタノナフタレン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン、キュバン、スピロ [2, 5] オクタン、テトラヒドロナフタレン、およびクロマンから成る群から選択される任意に置換される環である、請求項 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、または 16 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

## 【請求項 18】

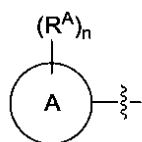
環 A は、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、アダマンタン、キュバン、ビスクロ [2. 2. 2] オクタン、ビスクロ [3. 1. 1] ヘプタン、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン、スピロ [2, 5] オクタン、テトラヒドロナフタレンおよびクロマンからなる群から選択される任意に置換される環である、請求項 17 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

## 【請求項 19】

請求項 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、または 16 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、

## 【化 604】



40

は、

## 10

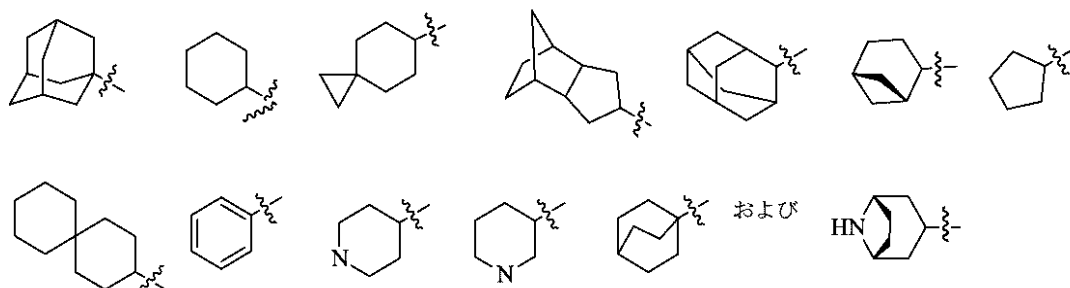


30

環Aは、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ホモピペリジン、(1R, 5S)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン、3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン、(1S, 4S)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、(1R, 4S)-5-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン、およびキヌクリジンから成る群から選択される任意に置換される環である、請求項1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、または16に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

環  $A$  は、以下

## 40

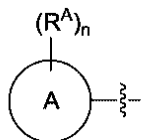


から成る群から選択される任意に置換される環である請求項 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、または 16 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 22】

請求項 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、または 16 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、

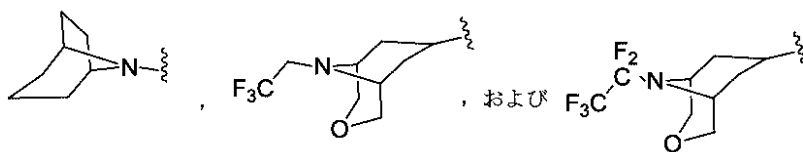
【化 607】



10

は、

【化 608】



20

から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 23】

$R^A$  は、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、F、Cl、Br、I、および  $C_{1-4}$  アルコキシから成る群から選択される、請求項 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、または 21 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 24】

$R^A$  はメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、モノフルオロメチル、エチル、ペンタフルオロエチル、-F、および Clである、請求項 23 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

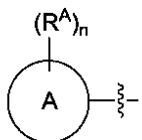
【請求項 25】

$R^A$  はメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、モノフルオロメチル、エチル、ペンタフルオロエチル、n-プロポキシ、イソプロポキシ、sec-ブチルオキシ、n-ブチルオキシ、tert-ブチルオキシ、-F、または Clである請求項 1~22 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 26】

請求項 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、または 16 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、

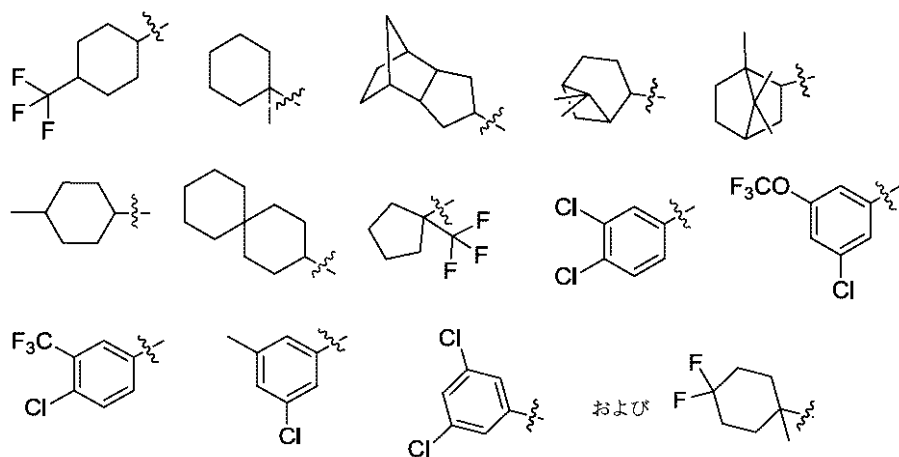
【化 613】



は、

50

【化 6 1 4】



10

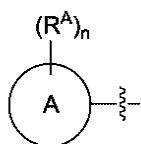
から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 7】

請求項 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、  
または 16 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、

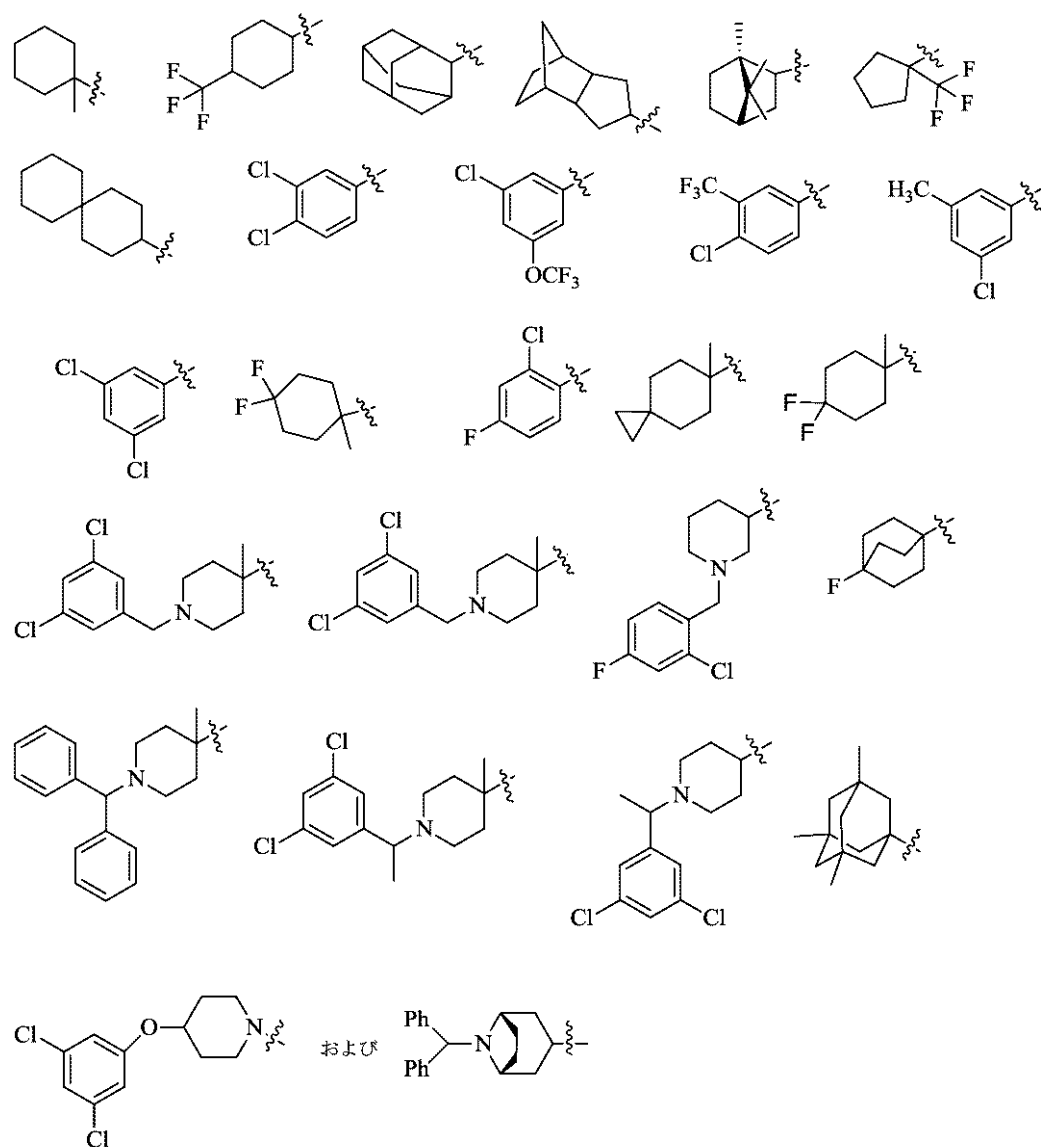
20

【化 6 1 5】



は、

## 【化 6 1 6】

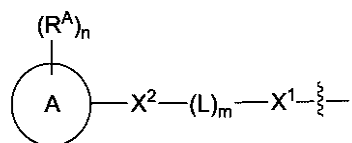


から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 28】

請求項 1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、

## 【化 6 1 7】



は、

10

20

30

40

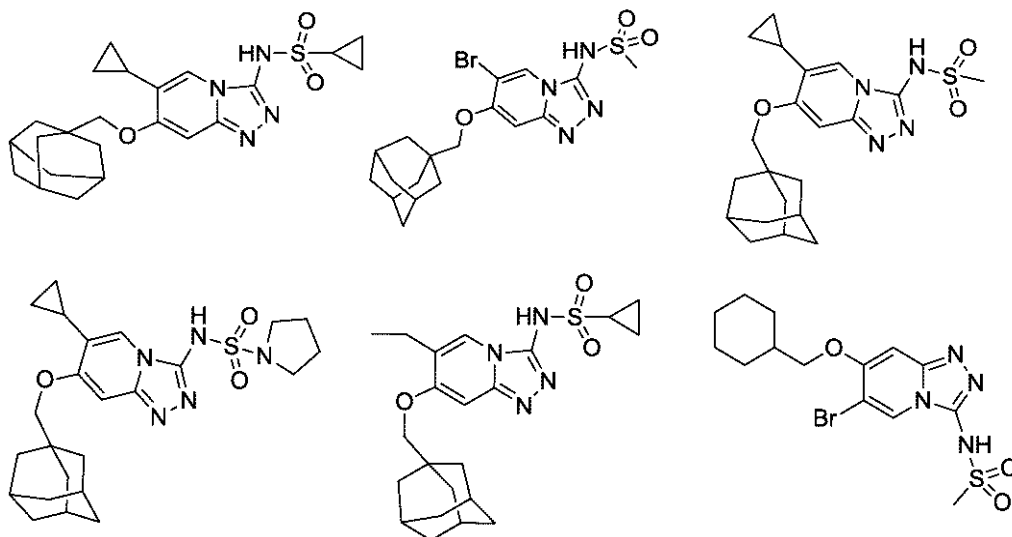


[illegible]

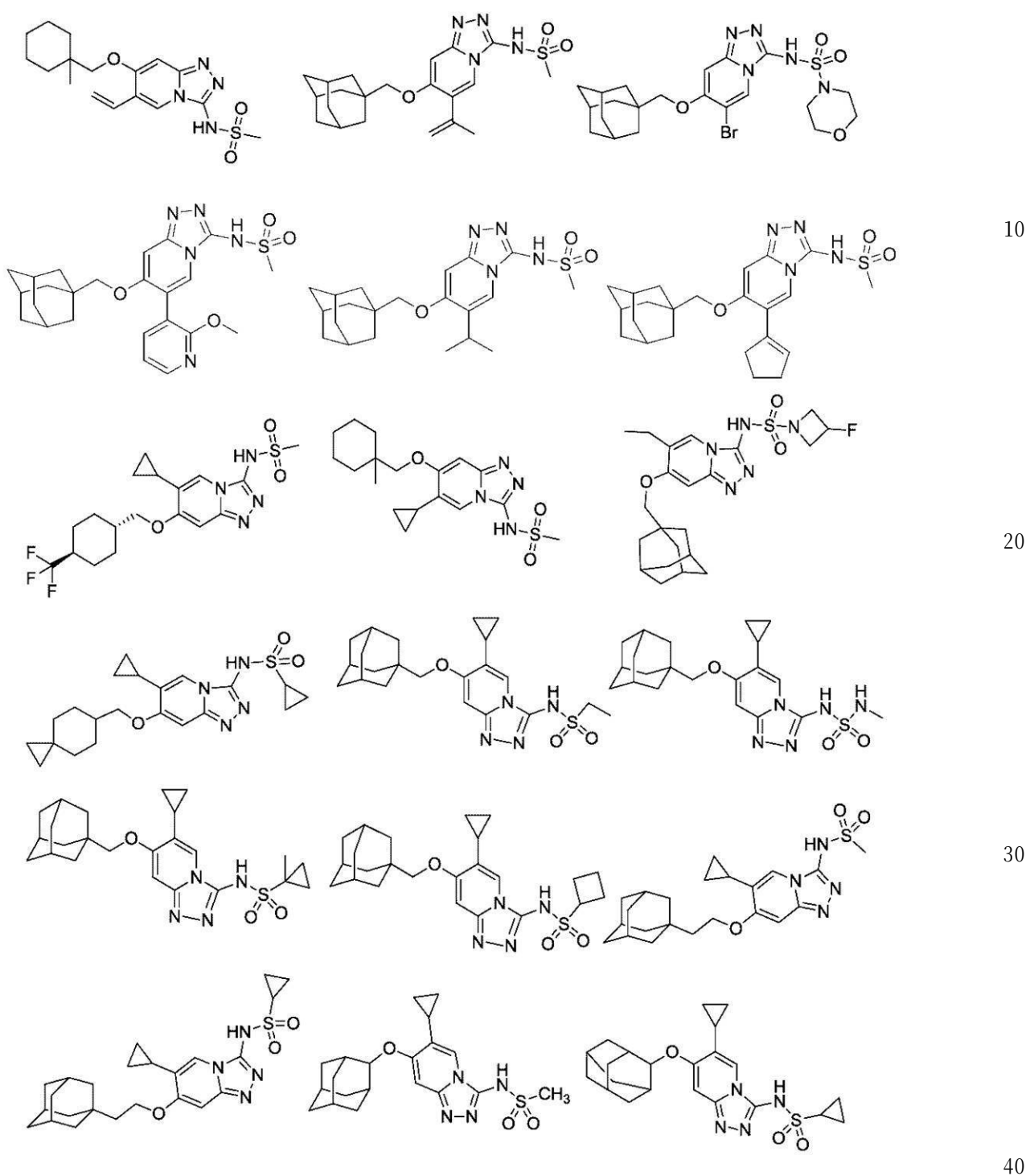
Chemical structures of various substituted benzene rings, each with a wavy line indicating a connection point:

- 1,3-dichloro-4-(wavy line)benzene
- 1,4-dichloro-3-(wavy line)benzene
- 1,3-difluoro-4-(wavy line)benzene
- 1,4-difluoro-3-(wavy line)benzene
- 1,3-difluoro-4-(wavy line)benzene
- 1,4-difluoro-3-(wavy line)benzene

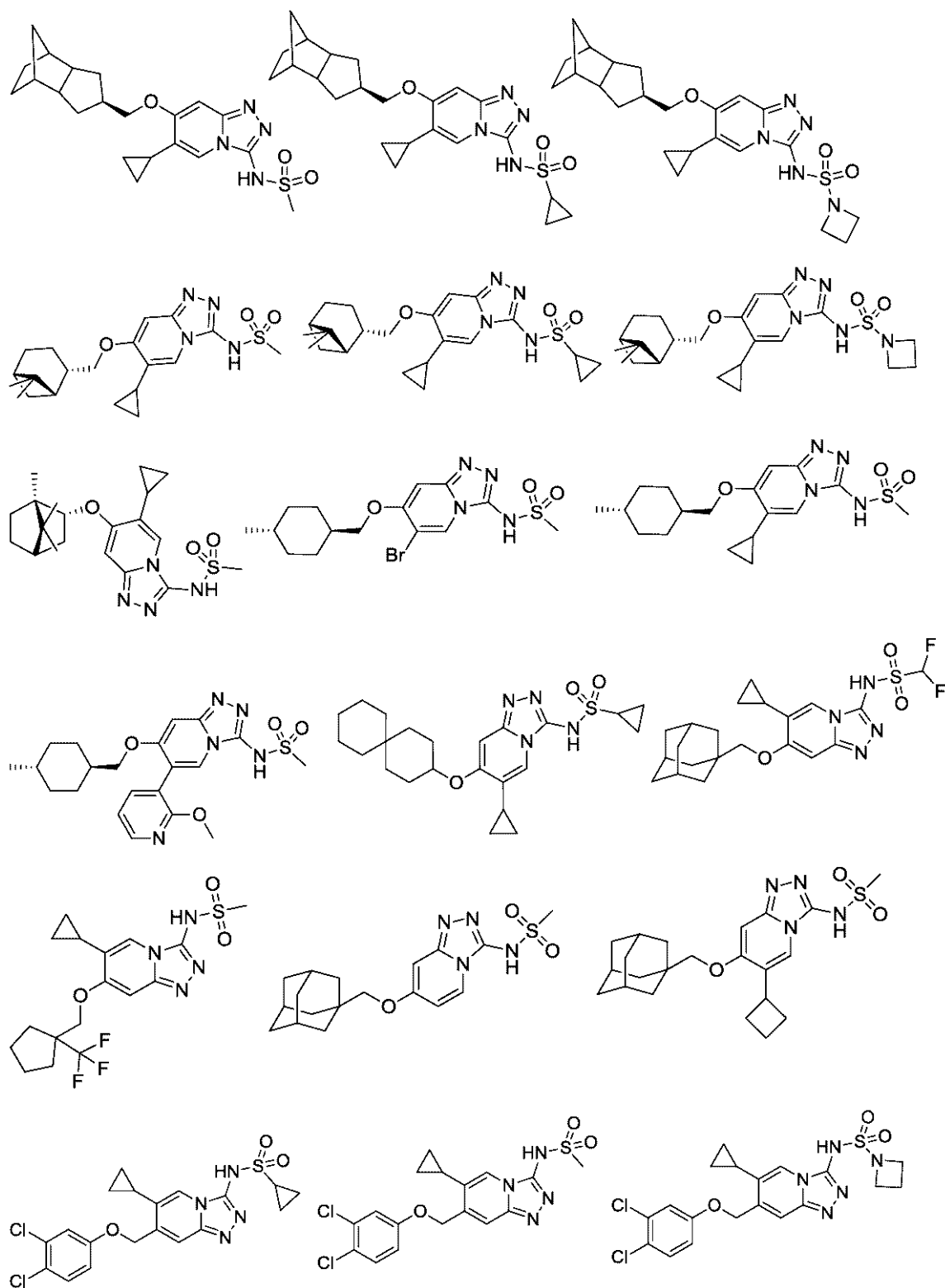
【化 6 2 0】



## 【化 6 2 1】



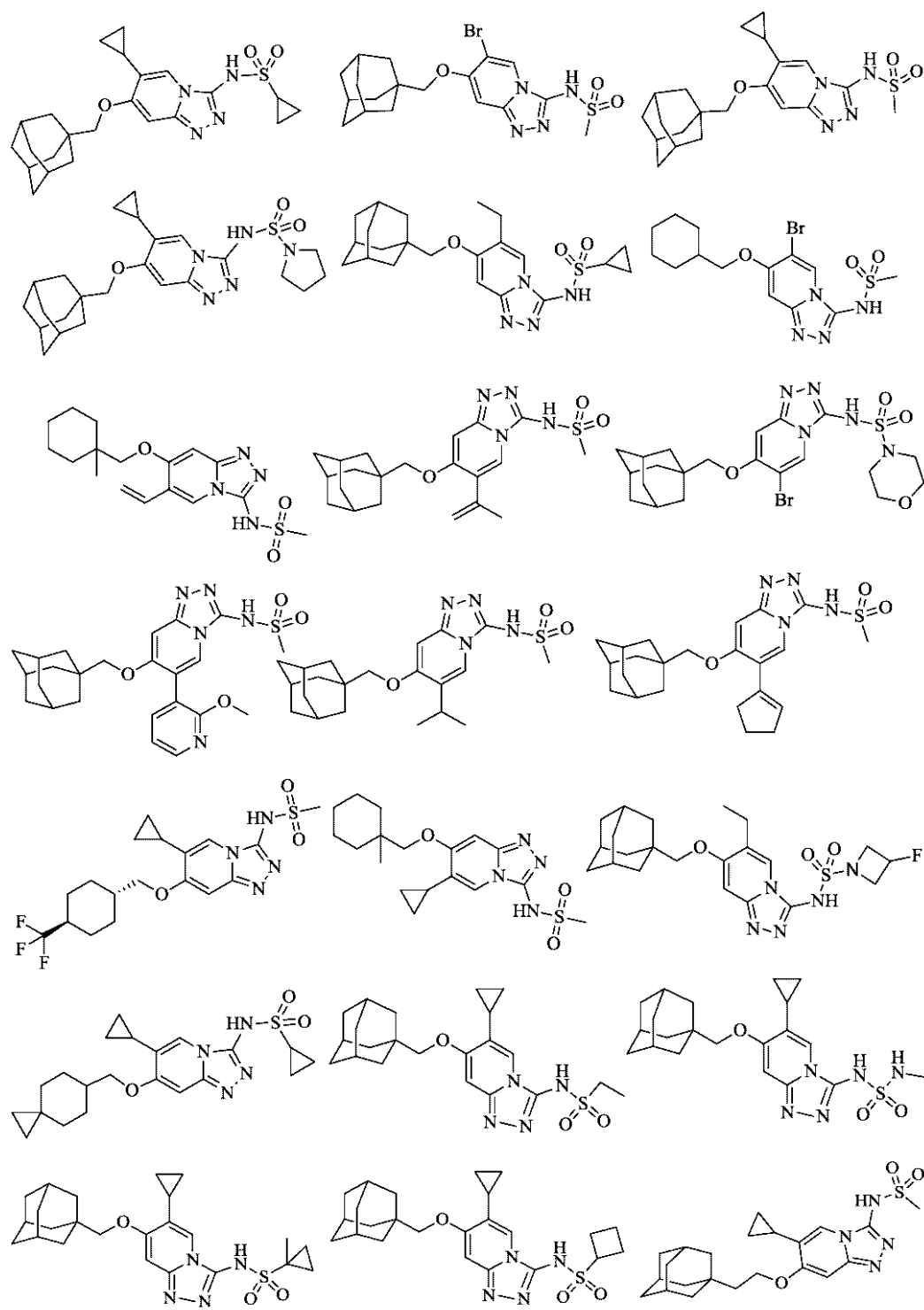
【化 6 2 2】



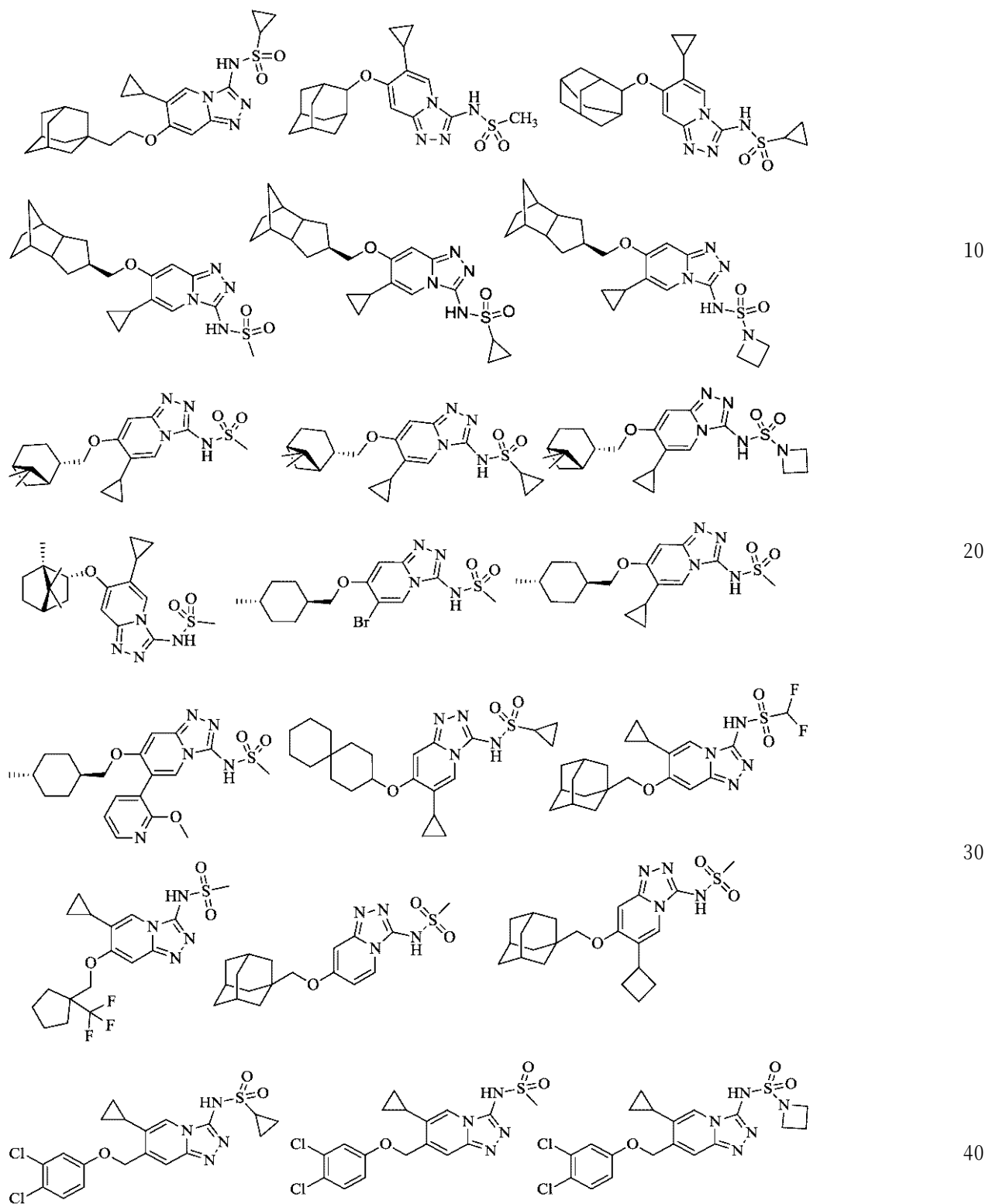
The image displays a collection of chemical structures for various pyrazoloquinoline derivatives. These structures are arranged in a grid-like fashion, showing different substituents on the quinoline ring and the pyrazole ring. The structures include various functional groups such as trifluoromethoxy, chloro, and cyclopropylmethyl, and different sulfonamide groups. The structures are drawn in a standard chemical notation, with atoms represented by their symbols (C, H, N, O, S, Cl, F, Br) and bonds shown as lines. The structures are arranged in a grid-like fashion, showing different substituents on the quinoline ring and the pyrazole ring. The structures include various functional groups such as trifluoromethoxy, chloro, and cyclopropylmethyl, and different sulfonamide groups. The structures are drawn in a standard chemical notation, with atoms represented by their symbols (C, H, N, O, S, Cl, F, Br) and bonds shown as lines.

以下およびその薬学的に許容される塩から選択される、請求項 1 に記載の化合物

【化 6 2 4】



【化 6 2 5】

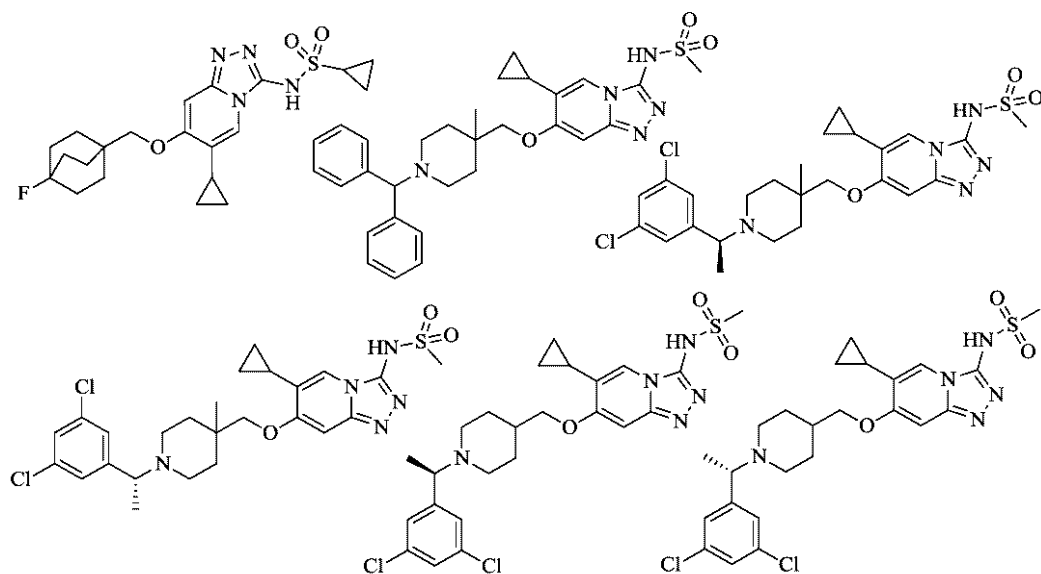


Chemical structures of 15 compounds (1a-1o) are shown, all featuring a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzotriazin-4-ylidene group linked via an ether to various substituted phenyl rings, all bearing a methanesulfonyl group.

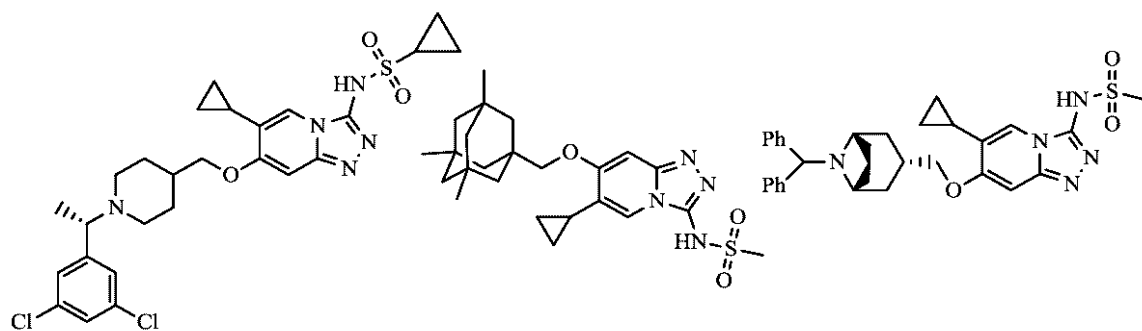
- 1a:** 4-(4-chloro-3-(trifluoromethoxy)phenoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzotriazin-4-ylidene methanesulfonamide.
- 1b:** 4-(4-chloro-3-(trifluoromethoxy)phenoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzotriazin-4-ylidene methanesulfonamide.
- 1c:** 4-(4-chloro-3-(trifluoromethoxy)phenoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzotriazin-4-ylidene methanesulfonamide.
- 1d:** 4-(4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzotriazin-4-ylidene methanesulfonamide.
- 1e:** 4-(4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzotriazin-4-ylidene methanesulfonamide.
- 1f:** 4-(4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzotriazin-4-ylidene methanesulfonamide.
- 1g:** 4-(4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzotriazin-4-ylidene methanesulfonamide.
- 1h:** 4-(4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzotriazin-4-ylidene methanesulfonamide.
- 1i:** 4-(4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzotriazin-4-ylidene methanesulfonamide.
- 1j:** 4-(4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzotriazin-4-ylidene methanesulfonamide.
- 1k:** 4-(4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzotriazin-4-ylidene methanesulfonamide.
- 1l:** 4-(4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzotriazin-4-ylidene methanesulfonamide.
- 1m:** 4-(4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzotriazin-4-ylidene methanesulfonamide.
- 1n:** 4-(4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzotriazin-4-ylidene methanesulfonamide.
- 1o:** 4-(4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzotriazin-4-ylidene methanesulfonamide.

40

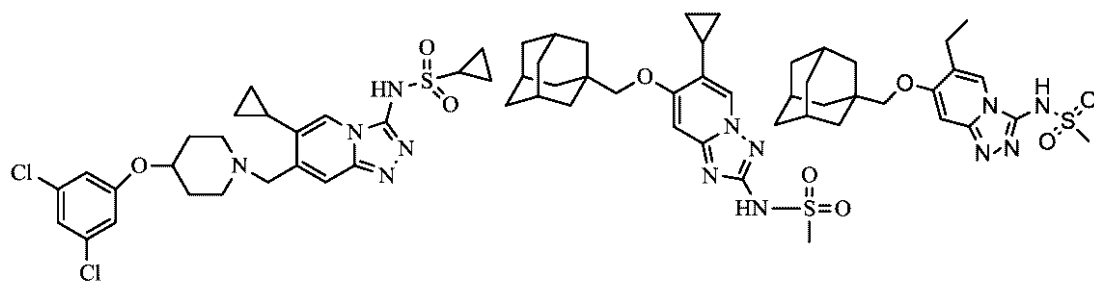
【化 6 2 7】



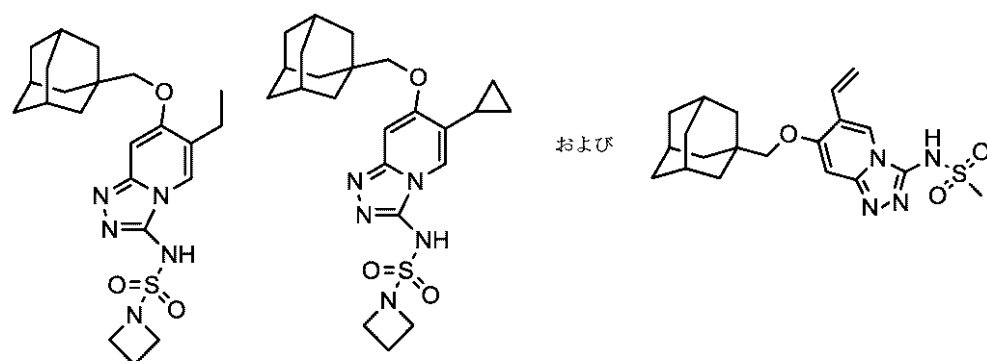
10



20



30



および

40

。

【請求項 3 1】

請求項 1 ～ 3 0 のいずれか 1 項に記載される式 I の化合物、またはその薬学的に許容さ

50



れる塩、および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 3 2】

疼痛、うつ病、心血管疾患、呼吸器疾患、および精神疾患ならびにそれらの組み合わせからなる群から選択される哺乳動物の疾患または病態を治療するための組成物であって、前記組成物は、請求項 1～3 0 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含み、治療有効量の前記組成物が、それを必要とする前記哺乳動物に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 3 3】

前記疾患または病態は、神経因性疼痛、炎症性疼痛、内臓痛、癌性疼痛、化学療法による疼痛、外傷による疼痛、手術の痛み、手術後の痛み、出産の痛み、陣痛、神経因性膀胱、潰瘍性大腸炎、慢性的疼痛、持続性疼痛、末梢神経を介した疼痛、中枢神経を介した疼痛、慢性頭痛、片頭痛、副鼻腔炎性頭痛、緊張型頭痛、幻肢痛、歯痛、末梢神経損傷、またはそれらの組み合わせから成る群から選択される請求項 3 2 に記載の組成物。

【請求項 3 4】

前記疾患または病態は、H I V に関連した疼痛、H I V 治療による神経障害、三叉神経痛、帯状疱疹後神経痛、ユーゲニア (e u d y n i a)、熱感受性、トサルコイドーシス (t o s a r c o i d o s i s)、過敏性腸症候群、クローン病、多発性硬化症 (M S) に関連した疼痛、筋萎縮性側索硬化症 (A L S)、糖尿病性神経障害、末梢神経障害、関節炎、関節リウマチ、変形性関節症、アテローム性動脈硬化症、発作性ジストニア、筋無力症候群、筋緊張症、悪性高熱症、嚢胞性線維症、偽アルドステロン症、横紋筋融解症、甲状腺機能低下症、双極性うつ病、不安症、統合失調症、ナトリウムチャネル毒関連疾病、家族性肢端紅痛症、原発性肢端紅痛症、家族性直腸痛、癌、てんかん、部分的小よび全般的強直性発作、むずむず脚症候群、不整脈、線維筋痛症、脳卒中または神経外傷に起因する虚血性条件下での神経保護、頻脈性不整脈、心房細動および心室細動から成る群から選択される、請求項 3 2 に記載の組成物。

【請求項 3 5】

哺乳動物における電位依存性ナトリウムチャネルを通るイオン流出を阻害することによって前記哺乳動物の疼痛を治療するための組成物であって、前記組成物は、請求項 1～3 0 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含み、治療有効量の前記組成物が、それを必要とする前記哺乳動物に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 3 6】

哺乳動物の細胞内の電位依存性ナトリウムチャネルを通るイオン流出を減少させるための組成物であって、前記組成物は、請求項 1～3 0 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含み、前記細胞が、前記組成物と接触させられることを特徴とする、組成物。

【請求項 3 7】

哺乳動物のそう痒症を治療するための組成物であって、前記組成物は、請求項 1～3 0 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含み、治療有効量の前記組成物が、それを必要とする前記哺乳動物に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 3 8】

哺乳動物の癌を治療するための組成物であって、前記組成物は、請求項 1～3 0 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含み、治療有効量の前記組成物が、それを必要とする前記哺乳動物に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 3 9】

哺乳動物の疼痛を予防するのではなく治療するための組成物であって、前記組成物は、請求項 1～3 0 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含み、治療有効量の前記組成物が、それを必要とする前記哺乳動物に投与されることを特徴とする、組成物。

## 【請求項 40】

前記疼痛は、神経因性疼痛、炎症性疼痛、内臓痛、癌性疼痛、化学療法による疼痛、外傷による疼痛、手術の痛み、手術後の痛み、出産の痛み、陣痛、神経因性膀胱、潰瘍性大腸炎、慢性的疼痛、持続性疼痛、末梢神経を介した疼痛、中枢神経を介した疼痛、慢性頭痛、片頭痛、副鼻腔炎性頭痛、緊張型頭痛、幻肢痛、歯痛、末梢神経損傷、急性疼痛、またはそれらの組み合わせから成る群から選択される、請求項 39 に記載の組成物。

## 【請求項 41】

前記疼痛は急性疼痛、癌性疼痛、化学療法による疼痛、手術の痛み、手術後の痛み、および歯痛から成る群から選択される、請求項 39 に記載の組成物。

## 【請求項 42】

前記疼痛は HIV、HIV 治療による神経障害、三叉神経痛、帯状疱疹後神経痛、ユージニア (eudynia)、熱感受性、トサルコイドーシス (tosarcoidosis)、過敏性腸症候群、クローン病、多発性硬化症 (MS) に関連した疼痛、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、糖尿病性神経障害、末梢神経障害、関節炎、関節リウマチ、変形性関節症、アテローム性動脈硬化症、発作性ジストニア、筋無力症候群、筋緊張症、悪性高熱症、嚢胞性線維症、偽アルドステロン症、横紋筋融解症、甲状腺機能低下症、双極性うつ病、不安症、統合失調症、ナトリウムチャンネル毒関連疾病、家族性肢端紅痛症、原発性肢端紅痛症、家族性直腸痛、癌、てんかん、部分的および全般的強直性発作、むずむず脚症候群、不整脈、線維筋痛症、脳卒中または神経外傷に起因する虚血性条件下での神経保護、頻脈性不整脈、心房細動および心室細動から成る群から選択される疾患または病態に関連する、請求項 39 に記載の組成物。

## 【請求項 43】

動物における疼痛、うつ病、心血管疾患、呼吸器疾患、若しくは精神疾患またはこれらの組み合わせを治療または予防するための組成物であって、請求項 1～30 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含み、有効量の前記組成物が投与されることを特徴とする、組成物。

## 【請求項 44】

疼痛、うつ病、心血管疾患、呼吸器疾患、および精神疾患、またはそれらの組み合わせから成る群から選択される疾患および障害を治療するための医薬品として使用される請求項 1～30 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む組成物。

## 【請求項 45】

疼痛、うつ病、心血管疾患、呼吸器疾患、および精神疾患、またはそれらの組み合わせから成る群から選択される疾患および障害の治療するための医薬品を製造するための請求項 1～30 のいずれか 1 つの化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

関連出願

本出願は、2013 年 3 月 14 日に提出された米国仮特許出願第 61/784,932 号および 2013 年 11 月 27 日に提出された米国仮特許出願第 61/909,968 号の優先権を主張し、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる。

## 【0002】

本発明は哺乳動物の治療および／または予防に有用な有機化合物に関するものであり、具体的には、ナトリウムチャンネルを媒介する疼痛ならびに他の疾患および病態等のナトリウムチャンネルを媒介する疾患または病態の治療に有用なナトリウムチャンネル（例えば、NAV1.7）の阻害剤に関する。

## 【背景技術】

## 【0003】

電位開口型ナトリウムチャンネルは、神経、筋肉、その他の電氣的興奮性細胞での活動電位を開始する膜貫通タンパク質であり、通常感覚、感情、思考および動きの必要な要素である (Catterall, W. A., Nature (2001), Vol. 409, pp. 988-990)。これらのチャンネルは、補助βサブユニットに関連付けられている処理能力の高いαサブユニットで構成される。細孔を形成するαサブユニットはチャンネル機能にとって十分であるが、チャンネル開閉の動力学および電位依存性は、βサブユニットによって部分的に変更される (Goldinら, Neuron (2000), Vol. 28, pp. 365-368)。電気生理学的記録、生化学的精製、および分子クローニングは、10個の異なるナトリウムチャンネルαサブユニットと4つのβサブユニットを識別している (Yu, F. H. ら, Sci. STKE (2004), 253; および Yu, F. H. ら, Neurosci. (2003), 20: 7577-85)。

10

#### 【0004】

ナトリウムチャンネルの特徴は、興奮性細胞の原形質膜を横切る電位が脱分極する（電位依存性ゲート）ときの急速な活性化と不活性化、およびタンパク質の構造に内在的な孔を導電することによる、ナトリウムイオンの効率的で選択的な伝導である (Sato, C. ら, Nature (2001), 409: 1047-1051)。負または過分極された膜電位では、ナトリウムチャンネルは閉じる。膜脱分極後、ナトリウムチャンネルは急速に開き、その後不活性になる。チャンネルだけが開口状態で電流を伝送し、一度不活になると、再び開くことができる前に、膜過分極によって好まれる静止状態に戻らなければならない。異なるナトリウムチャンネルのサブタイプは、活性および不活性にする電位範囲ならびにその活性および不活性化の速度論が様々である。

20

#### 【0005】

タンパク質のナトリウムチャンネルのファミリーは広く研究されており、いくつかの重要な身体機能に関与していることが示されている。この分野の研究は、チャンネル機能と活動の大きな変化を引き起こすαサブユニットの変種を識別し、主要な病態生理学的状態を導くことができる。タンパク質の当該ファミリーのメンバーは、NaV1.xと示され、xは1~9である。NaV1.1およびNaV1.2は脳での発現が高く (Raymond, C. K. ら, J. Biol. Chem. (2004), 279 (44): 46234-41)、正常な脳機能に不可欠である。明らかにこれらのチャンネルの多くは抑制性ニューロンで発現しているため、ヒトのNaV1.1のいくつかの機能喪失型変異が、てんかんを引き起こす (Yu, F. H. ら, Nat Neurosci (2006), 9 (9), 1142-9)。したがって、中枢神経系のNaV1.1のブロックは、興奮性亢進を引き起こすことができるため、逆効果になり得る。しかし、NaV1.1は、末梢神経系でも発現され、ブロックは鎮痛作用をもたらし得る。

30

#### 【0006】

NaV1.3は、主に胎児の中枢神経系で発現される。それは、末梢神経系では非常に低いレベルで発現するか、または発現しないが、ラットの神経系の損傷後に、発現が後角感覚ニューロンでアップレギュレートされる (Hains, B. D. ら, J. Neurosci. (2003), 23 (26): 8881-92)。したがって、それは、神経損傷後の疼痛の治療にとって誘導性標的である。

40

#### 【0007】

NaV1.4は、主に骨格筋に発現する (Raymond, C. K. ら、前掲)。この遺伝子の変異は、麻痺を含む筋肉の機能に大きな影響を有することが示されている (Tamaoka A., Intern. Med. (2003), (9): 769-70)。

#### 【0008】

NaV1.5は主に心房、心室、房結節、房室結節および心臓プルキンエ線維を含む心筋に発現する (Raymond, C. K. ら、前掲)。心筋の活動電位の急速な上昇行程、および心臓組織を通過する急速なインパルス伝導は、NaV1.5の開口による。NaV1.5の機能の異常は、様々な不整脈の発生となる可能性がある。ヒトNaV1.5の突然変異は複数の不整脈症候群を生じさせ、例えば、長いQT3 (LQT3)、ブルガダ

50

症候群 (BS)、遺伝性心臓伝導障害、夜間突然死症候群 (SUNDS) および乳児突然死症候群 (SIDS) が挙げられる (Liu, H. ら、Am. J. Pharmacogenomics (2003)、3 (3) : 173-9)。不整脈の治療にナトリウムチャンネル遮断薬療法が広く使用されている。

#### 【0009】

Nav1. 6は、中枢および末梢神経系全体に認められる広域に分布した電位開口型ナトリウムチャンネルである。有髄ニューロンのランビエ絞輪に高密度に発現する (Caldwell, J. H. ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2000)、97 (10) : 5616-20)。

#### 【0010】

Nav1. 7は、遺伝子SCN9Aによってコードされるテトロドトキシン感受性電位開口型ナトリウムチャンネルである。ヒトNav1. 7は、最初は神経内分泌細胞からクローンが作成され (Klugbauer, N. ら、(1995) EMBO J.、14 (6) : 1084-90)、ラットのNav1. 7は褐色細胞腫PC12細胞株からクローンが作成され (Toledo-Aral, J. J. ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1997)、94 : 1527-1532)、ラット後根神経節からクローンが作成された (Sangameswaran, L. ら、(1997)、J. Biol. Chem.、272 (23) : 14805-9)。Nav1. 7は、主に末梢神経系、特に侵害受容器および嗅覚ニューロンおよび交感神経ニューロンに発現する。Nav1. 7の抑制、またはブロックは鎮痛作用を引き起こすことが示されている。優位に侵害受容である感覚ニューロンのサブセットにおけるNav1. 7発現のノックアウトは、炎症性疼痛に対する抵抗を引き起こす。同様に、ヒトの機能喪失型変異により、先天性疼痛不感症 (CIP) が生じ、個人は炎症性と神経障害性の疼痛の両方に抵抗を示す (Cox, J. J. ら、Nature (2006) 444 : 894-898 ; Goldberg, Y. P. ら、Clin. Genet. (2007) 71 : 311-319)。逆に、Nav1. 7の機能獲得型変異は、2つのヒト遺伝的疼痛状態である、原発性肢端紅痛症および家族性直腸痛に確立されている (Yang, Y.、et al.、J. Med. Genet. (2004)、41 (3) : 171-4)。さらに、チャンネル開閉の時間依存性および電位依存性に極めてわずかに影響する一塩基多型 (R1150W) は、痛覚に大きな影響を与える (Estacion, M. ら、(2009) Ann Neurol 66 : 862-6 ; Reimann, F. ら、Proc Natl Acad Sci U S A (2010)、107 : 5148-53)。様々な疼痛の病態を有する患者の約10%に、疼痛に対する高い感受性を与える対立遺伝子があり、したがってNav1. 7のブロックに反応する可能性が高い。Nav1. 7は、感覚と交感神経ニューロンの両方に発現するため、強い痛覚が、高血圧等の心血管系の異常を伴うことが予想されるが、相関は報告されていない。このように、CIP変異およびSNP解析は、ヒトの疼痛反応は自律神経機能の混乱よりも、Nav1. 7電流の変化により敏感であることを示唆している。

#### 【0011】

Nav1. 8は、後根神経節等の末梢神経系の知覚神経節に主に発現する (Raymond, C. K. ら、前掲)。変化した疼痛応答を生み出すNav1. 8について識別されたヒト変異はない。Nav1. 8は、テトロドトキシンによるブロックに非感受性である点で、ほとんどの神経細胞のNavと異なる。そのため、テトロドトキシンを伴う当該チャンネルによって運ばれる電流を分離することができる。これらの研究は、全ナトリウム電流の実質的な部分は、いくつかの後根神経節ニューロンのNav1. 8であることを示している (Blair, N. T. ら、J Neurosci (2002)、22 : 10277-90)。ラットのNav1. 8のノックダウンは、アンチセンスDNAまたは低分子干渉RNAを使用することによって達成されており、神経因性疼痛の実質的に完全な反転は、脊髄神経結紮および慢性狭窄損傷モデルで達成された (Dong, X. W. ら、Neuroscience (2007)、146 : 812-21 ; Lai J. ら Pain (2002)、95 : 143-52)。したがって、Nav1. 8は、このNavアイソ

10

20

30

40

50

フォームの限定された組織分布およびチャネル発現のノックダウンによって生じた鎮痛作用に基づく鎮痛剤のための有望な標的と考えられる。

#### 【0012】

Nav1.9は、主に後根神経節ニューロンに発現される、テトロドトキシン非感受性のナトリウムチャネルでもある(Dib-Hajj, S. D. ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1998)、95(15):8963-8を参照)。また、腸ニューロン、特に筋層間神経叢にも発現する(Rugiero, F. ら、J. Neurosci (2003)、23:2715-25)。このNavアイソフォームの限定された組織分布は、鎮痛薬の有用な標的になり得ることを示唆している(Lai, J. ら、前掲; Wood, J. N. ら、前掲; Chung, J. M. ら、前掲)。Nav1.9のノックアウトは結果的にいくつかの形態の炎症性疼痛に抵抗する(Amaya, F. ら、J. Neurosci (2006)、26:12852-60; Priest, B. T. ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2005)、102:9382-7)。

10

#### 【0013】

この密接に関連するタンパク質のファミリーは、長い間、治療介入のための標的として認識されてきた。ナトリウムチャネルは、多種多様な薬剤によって標的にされる。これらには、神経毒、抗不整脈薬、抗痙攣薬および局所麻酔薬が挙げられる(England, S. ら、Future Med. Chem (2010)、2:775-90; Termin, A. ら、Annual Reports in Medicinal Chemistry (2008)、43:43-60)。ナトリウムチャネルに作用する現在の薬剤のすべては、 $\alpha$ サブユニット上に受容体部位を有する。神経毒についての少なくとも6つの異なる受容体部位ならびに局所麻酔薬および関連薬物についての1つの受容体部位が、同定されている(Cestele, S. ら、Biochimie (2000) 82:883-892)。

20

#### 【0014】

小分子ナトリウムチャネル遮断薬または局所麻酔薬および関連する抗てんかんおよび抗不整脈薬は、ナトリウムチャネルの孔の内腔に位置する重複受容体部位と相互作用する(Catterall, W. A.、Neuron (2000)、26:13-25)。4つのドメインの少なくとも3つからのS6セグメント中のアミノ酸残基は、この複雑な薬物受容体部位に寄与し、IVS6セグメントは優位な役割を果たす。これらの領域は、高度に保存されており、そのため今までに知られているほとんどのナトリウムチャネル遮断薬は、すべてのチャネルサブタイプと、同様の効力で相互作用している。それにもかかわらず、治療選択性およびてんかんの治療(例えば、ラモトリグニン(lamotrigine)、フェニトインおよびカルバマゼピン)ならびに特定の心不整脈の治療(例えば、リグノカイン、トカイニドおよびメキシレチン)のために十分な治療ウィンドウを有するナトリウムチャネル遮断薬を製造することが可能になっている。しかし、これらの遮断薬の効力および治療指数は最適ではなく、ナトリウムチャネル遮断薬が理想的に適していると思われる種々の治療領域で、これらの化合物の有用性には限界がある。

30

#### 【0015】

ナトリウムチャネル遮断薬は、急性、慢性、炎症性および／または神経因性疼痛を含む疼痛の治療に有用であることが示されている(例えば、Wood, J. N. ら、J. Neurobiol. (2004)、61(1)、55-71を参照)。前臨床証拠は、ナトリウムチャネル遮断薬が、末梢および中枢感覚ニューロンでのニューロン発火を抑制することができることを実証し、それらが痛みを緩和するのに有用であると考えられているのはこの機序を介している。いくつかの例では、異常または異所性発火が、損傷したか、そうでなければ感作されたニューロンから起こる可能性がある。例えば、ナトリウムチャネルは、軸索損傷の部位の末梢神経に蓄積することができ、異所性発火の発生装置として機能し得ることが示されている(Devor ら、J. Neurosci (1993)、132:1976)。ナトリウムチャネルの発現および興奮性の変化はまた、炎症性疼痛の動

40

50

物モデルに示され、炎症促進性物質（C F A、カラゲナン）で治療することは、疼痛関連行動を促進し、ナトリウムチャネルサブユニットの発現の増加と相関した（G o u l d ら、B r a i n R e s . 、（1999）、824（2）：296－99；B l a c k ら、P a i n（2004）、108（3）：237－47）。ナトリウムチャネルの発現または分布のレベルのいずれかの変化は、そのため、神経興奮性および疼痛関連行動に大きな影響をもたらし得る。

#### 【0016】

ナトリウムチャネル遮断薬として周知のリドカインの制御された注入は、この薬物は神経因性疼痛に対して有効であるが、範囲の狭い治療指数を有することを示している。同様に、経口投与が可能な局所麻酔薬、メキシレチンが用量制限の副作用を有する（W a l l a c e , M . S . ら、R e g . A n e s t h . P a i n M e d . （2000）、25：459－67）。電位開口型ナトリウムチャネルを標的とする創薬の主要な焦点は、治療指数を改善する戦略である。主要な戦略の一つは、優先的にN a V 1 . 7、N a V 1 . 8、N a V 1 . 9 および／またはN a V 1 . 3 をブロックするように設計された選択的なナトリウムチャネル遮断薬を識別することである。これらは、感覚ニューロンに優先的に発現するナトリウムチャネルアイソフォームであり、任意の用量制限の副作用の発生に関与している可能性は低い。例えば、N a V 1 . 5 のブロックは不整脈になることが懸念され、N a V 1 . 5 に対するナトリウムチャネル遮断薬の選択性がかなり望まれている。さらに、N a V 1 . 1 をコードするS C N 1 A 遺伝子のほぼ700個の突然変異は、乳児重症ミオクロニーてんかん（S M E I）の患者に認められており、ヒトのてんかんに最も一般的な変異遺伝子にしている。これらの変異の半分はタンパク質の切断につながる（M e i s l e r , M . H . ら、T h e J o u r n a l o f P h y s i o l o g y（2010）、588：1841－8）。したがって、N a V 1 . 1 に対するナトリウムチャネル遮断薬の選択性も望まれる。

#### 【0017】

選択的ナトリウムチャネル遮断薬を識別する戦略の他に、神経因性疼痛の治療のための治療薬を識別する継続的な戦略がある。ガバペンチン、より最近ではプレガバリン等の、元々、抗けいれん薬として承認された薬を使用することによって、神経障害性疼痛症状の治療にある程度の成功があった。しかし、神経障害性疼痛の薬物療法は、一般的に、様々な理由のために限定された成功しか収めておらず、これらの理由には、鎮痛作用、特に抗けいれん薬または抗うつ薬として最初に開発された薬によるもの、中毒またはタキフィラキシー、特にアヘン剤によるもの、または有効性の欠如、特にN S A I D および抗炎症剤によるものが挙げられる。したがって、これらに限定されないが、帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛、糖尿病性神経障害、下位慢性腰痛、幻肢痛、癌および化学療法に起因する疼痛、慢性骨盤痛、複合性局所疼痛症候群および関連する神経痛を含む神経因性疼痛のための新規治療法を探索する相当な必要性が依然としてある。

診療所に現在ある、有害な副作用を最小限にした、疼痛の治療に効果的な限定された数のナトリウムチャネル遮断薬がある。また、侵害受容に関与しないナトリウムチャネルのブロックによって有害な副作用が生じることなく、神経因性疼痛およびその他のナトリウムチャネル関連病理学的状態を効果的に治療する医学的必要性が満たされていない。本発明は、これらの重要な必要性を満たす方法を提供する。

#### 【先行技術文献】

##### 【非特許文献】

#### 【0018】

【非特許文献1】C a t t e r a l l , W . A . 、N a t u r e（2001）、V o l . 409、p p . 988－990

【非特許文献2】G o l d i n ら、N e u r o n（2000）、V o l . 28、p p . 365－368

【非特許文献3】Y u , F . H . ら、S c i . S T K E（2004）、253；およびY u , F . H . ら、N e u r o s c i .（2003）、20：7577－85

- 【非特許文献4】Sato, C. ら、Nature (2001)、409:1047-1051
- 【非特許文献5】Raymond, C. K. ら、J. Biol. Chem. (2004)、279(44):46234-41
- 【非特許文献6】Yu, F. H. ら、Nat Neurosci (2006)、9(9)、1142-9
- 【非特許文献7】Hains, B. D. ら、J. Neurosci. (2003)、23(26):8881-92
- 【非特許文献8】Tamaoka A.、Intern. Med. (2003)、(9):769-70 10
- 【非特許文献9】Liu, H. ら、Am. J. Pharmacogenomics (2003)、3(3):173-9
- 【非特許文献10】Caldwell, J. H. ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2000)、97(10):5616-20
- 【非特許文献11】Klugbauer, N. ら、(1995) EMBO J.、14(6):1084-90
- 【非特許文献12】Toledo-Aral, J. J. ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1997)、94:1527-1532
- 【非特許文献13】Sangameswaran, L. ら、(1997)、J. Biol. Chem.、272(23):14805-9 20
- 【非特許文献14】Cox, J. J. ら、Nature (2006) 444:894-898
- 【非特許文献15】Goldberg, Y. P. ら、Clin. Genet. (2007) 71:311-319
- 【非特許文献16】Yang, Y.、et al.、J. Med. Genet. (2004)、41(3):171-4
- 【非特許文献17】Estacion, M. ら、(2009) Ann Neurol 66:862-6
- 【非特許文献18】Reimann, F. ら、Proc Natl Acad Sci U S A (2010)、107:5148-53 30
- 【非特許文献19】Blair, N. T. ら、J Neurosci (2002)、22:10277-90
- 【非特許文献20】Dong, X. W. ら、Neuroscience (2007)、146:812-21
- 【非特許文献21】Lai J. ら Pain (2002)、95:143-52
- 【非特許文献22】Dib-Hajj, S. D. ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1998)、95(15):8963-8
- 【非特許文献23】Rugiero, F. ら、J Neurosci (2003)、23:2715-25
- 【非特許文献24】Amaya, F. ら、J Neurosci (2006)、26:12852-60 40
- 【非特許文献25】Priest, B. T. ら、Proc Natl Acad Sci USA (2005)、102:9382-7
- 【非特許文献26】England, S. ら、Future Med Chem (2010)、2:775-90
- 【非特許文献27】Termin, A. ら、Annual Reports in Medicinal Chemistry (2008)、43:43-60
- 【非特許文献28】Cestele, S. ら、Biochimie (2000) 82:883-892
- 【非特許文献29】Catterall, W. A.、Neuron (2000)、26: 50

13-25

【非特許文献30】Wood, J. N. ら、J. Neurobiol. (2004)、61(1)、55-71

【非特許文献31】Devor ら、J. Neurosci (1993)、132:1976

【非特許文献32】Gould ら、Brain Res.、(1999)、824(2):296-99

【非特許文献33】Black ら、Pain (2004)、108(3):237-47

【非特許文献34】Wallace, M. S. ら、Reg. Anesth. Pain Med. (2000)、25:459-67

【非特許文献35】Meisler, M. H. ら、The Journal of Physiology (2010)、588:1841-8

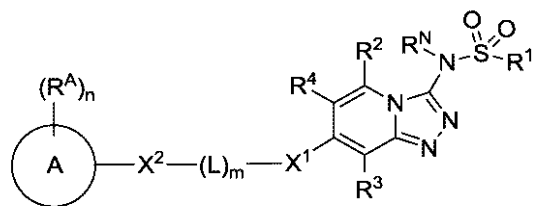
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0019】

一態様では、本発明は、新規化合物を提供する。当該化合物の第一の実施形態（実施形態1、「E1」と略記する）では、本発明は、式Iの化合物

【化1】



(I)

または薬学的に許容可能な塩を提供し、式中、

$R^1$  は  $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{1-8}$  アルコキシ、 $C_{3-12}$  炭素環、C 結合  $C_{2-11}$  複素環、または  $-NR^{1A}R^{1B}$  であり、 $R^{1A}$  および  $R^{1B}$  はそれぞれ独立して水素、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  アルコキシ、(6~10員アリール)  $-(X^{R1})_{0-1}-$ 、(5~10員ヘテロアリール)  $-(X^{R1})_{0-1}-$  から成る群から選択され、 $R^{1A}$  および  $R^{1B}$  は結合されて、環の頂点として N、O および S から選択される 1 個の追加のヘテロ原子を任意に含む 3~8 員複素環式環を形成してもよく、ならびにそこに任意に縮合しているのがベンゼンまたはピリジン環であり、 $X^{R1}$  は、 $C_{1-4}$  アルキレン、 $C_{1-4}$  ヘテロアルキレン、 $C_{2-4}$  アルケニレン、 $C_{2-4}$  アルキニレンから成る群から選択され、 $R^1$  の脂肪族および芳香族部分は、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、オキソ ( $=O$ )、F、Cl、Br、I、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}NR^{1a}R^{1b}$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}OR^{1a}$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}SR^{1a}$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}N(R^{1a})C(=O)OR^{1c}$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}OC(=O)N(R^{1a})(R^{1b})$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}N(R^{1a})C(=O)N(R^{1a})(R^{1b})$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}C(=O)N(R^{1a})(R^{1b})$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}N(R^{1a})C(=O)R^{1b}$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}C(=O)OR^{1a}$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}OC(=O)R^{1a}$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}-P(=O)(OR^{1a})(OR^{1b})$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}S(O)_{1-2}R^{1c}$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}S(O)_{1-2}N(R^{1a})(R^{1b})$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}N(R^{1a})S(O)_{1-2}N(R^{1a})(R^{1b})$  および  $-(X^{1R})_{0-1}N(R^{1a})S(O)_{1-2}(R^{1c})$  から成る群から選択される 1~5 個の  $R^{R1}$  置換基で置換されてもよく、 $X^{1R}$  は、 $C_{1-4}$  アルキレン、 $C_{1-4}$  ヘテロアルキレン、 $C_{2-4}$  アルケニレンおよび  $C_{2-4}$  アルキニレンから成る群から選択され、 $R^{1a}$  および  $R^{1b}$  は独立して、水素、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{3-8}$  炭素環、フェニル、ベンジル、 $C_{5-6}$  ヘテロアリール



および  $C_{2-7}$  複素環から成る群から選択され、 $R^{R1c}$  は、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{3-8}$  炭素環、フェニル、ベンジル、 $C_{5-6}$  ヘテロアリールおよび  $C_{2-7}$  複素環から成る群から選択され、

$R^N$  は水素、 $C_{1-4}$  アルキルまたは  $C_{1-4}$  ハロアルキルであり、

$R^2$  と  $R^3$  はそれぞれ独立して H、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキルおよび  $C_{1-8}$  アルコキシから成る群から選択され、

$R^4$  は H、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{1-8}$  アルコキシ、 $C_{3-8}$  炭素環、 $C_{2-7}$  複素環、フェニルおよび N、O および S から選択される 1~3 個のヘテロ原子を含む 5~6 員ヘテロアリールから成る群から選択され、前述の 5~6 員ヘテロアリールは、さらに F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキルおよび  $C_{1-4}$  アルコキシから選択される 1~3 個の  $R^5$  置換基で置換されてもよく、

L は、 $C_{1-4}$  アルキレン、 $C_{2-4}$  アルケニレン、 $C_{2-4}$  アルキニレン、および  $C_{1-4}$  ヘテロアルキレンから成る群から選択されるリンカーであり、L は、 $=O$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキルおよび  $C_{1-4}$  アシルから成る群から選択される 1~3 個の  $R^L$  置換基で置換されてもよく、

下付き文字 m は、整数 0 または 1 を表し、

$X^1$  と  $X^2$  はそれぞれ独立して、存在しない、 $-O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$  および  $-N(R^X)-$  から成る群から選択され、 $R^X$  は H、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  アシルまたは  $-S(O)_2(C_{1-8}$  アルキル) であり、下付き文字 m が 0 の場合、 $X^1$  または  $X^2$  の 1 つは存在せず、

下付き文字 n は 0~5 の整数であり、

A は、水素、 $C_3-C_{20}$  炭素環、 $C_2-C_{20}$  複素環、アリール、およびヘテロアリールから成る群から選択され、A が水素である場合、下付き文字 n は 0 であり、ならびに

$R^A$  は  $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、F、Cl、Br、I、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、炭素環、複素環、ヘテロアリール、 $-(X^{RA})_{0-1}NR^{A1}R^{A2}$ 、 $-(X^{RA})_{0-1}OR^{A1}$ 、 $-(X^{RA})_{0-1}SR^{A1}$ 、 $-(X^{RA})_{0-1}N(R^{A1})C(=O)OR^{A3}$ 、 $-(X^{RA})_{0-1}OC(=O)N(R^{A1})(R^{A2})$ 、 $-(X^{RA})_{0-1}N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})(R^{A2})$ 、 $-(X^{RA})_{0-1}C(=O)N(R^{A1})(R^{A2})$ 、 $-(X^{RA})_{0-1}N(R^{A1})C(=O)R^{A2}$ 、 $-(X^{RA})_{0-1}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-(X^{RA})_{0-1}OC(=O)R^{A1}$ 、 $-P(=O)(OR^{A1})(OR^{A2})$ 、 $-(X^{RA})_{0-1}S(O)_{1-2}R^{A3}$ 、 $-(X^{RA})_{0-1}S(O)_{1-2}N(R^{A1})(R^{A2})$ 、 $-(X^{RA})_{0-1}N(R^{A1})S(O)_{1-2}(R^{A3})$  から成る群から選択され、 $X^{RA}$  は  $C_{1-4}$  アルキレン、 $C_{1-4}$  ヘテロアルキレン、 $C_{2-4}$  アルケニレンおよび  $C_{2-4}$  アルキニレンから成る群から選択され、 $R^{A1}$  および  $R^{A2}$  は独立して水素、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{3-8}$  炭素環、テトラヒドロナフタレン、フェニル、ベンジル、 $C_{5-6}$  ヘテロアリールおよび  $C_{2-7}$  複素環から成る群から選択され、 $R^{A3}$  は  $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{3-8}$  炭素環、テトラヒドロナフタレン、フェニル、ベンジル、 $C_{5-6}$  ヘテロアリールおよび  $C_{2-7}$  複素環から成る群から選択され、 $R^A$  置換基の脂肪族および芳香族部分は、 $R^{A4}$ 、F、Cl、Br、I、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  (ハロ) アルキル- $C(=O)-$ 、 $C_{1-4}$  (ハロ) アルキル- $S(O)_{0-2}-$ 、 $C_{1-4}$  (ハロ) アルキル- $C(=O)N(H)-$ 、 $C_{1-4}$  (ハロ) アルキル- $N(H)-C(=O)-$ 、 $(C_{1-4}$  (ハロ) アルキル) $_2N-C(=O)-$ 、 $C_{1-4}$  (ハロ) アルキル- $OC(=O)N(H)-$ 、 $(C_{1-4}$  (ハロ) アルキル)- $N(H)-C(=O)O-$ 、 $(C_{1-4}$  (ハロ) アルキル) $_2N-C(=O)O-$ 、 $C_{1-4}$  アルキルアミノ、および  $C_{1-4}$  ジアルキルアミノから成る群から選択される 1~5 個の  $R^{RA}$  置換基で置換されてもよく、各  $R^{A4}$  は独立して、 $C_{3-6}$  炭素環、 $C_3-$

10

20

30

40

50

炭素環オキシ、 $C_{2-5}$  複素環オキシ、およびアリールから選択され、 $C_{3-6}$  炭素環、 $C_{3-6}$  炭素環オキシ、 $C_{2-5}$  複素環オキシ、およびアリールは F、Cl、Br、I、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、および  $C_{1-4}$  アルコキシから独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換されてもよい。

# 【0020】

本発明の化合物の第一の実施形態のさらなる実施形態 (E2~E39) を以下に記載する。

# 【0021】

E2 E1 の化合物であって、式中、 $R^1$  は  $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{1-8}$  アルコキシ、 $C_{3-12}$  炭素環、C 結合  $C_{2-11}$  複素環、または  $-NR^{1A}R^{1B}$  であり、 $R^{1A}$  および  $R^{1B}$  はそれぞれ独立して、水素、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  アルコキシ、(6~10 員アリール)  $-(X^{R1})_{0-1}-$ 、(5~10 員ヘテロアリール)  $-(X^{R1})_{0-1}-$  から成る群から選択され、 $R^{1A}$  と  $R^{1B}$  は結合されて、環の頂点として N、O および S から選択される 1 個の追加のヘテロ原子を任意に含む 3~8 員複素環式環を形成してもよく、ならびにそこに任意に縮合しているのが、ベンゼンまたはピリジン環であり、 $X^{R1}$  は  $C_{1-4}$  アルキレン、 $C_{1-4}$  ヘテロアルキレン、 $C_{2-4}$  アルケニレン、 $C_{2-4}$  アルキニレンから成る群から選択され、 $R^1$  の脂肪族および芳香族部分は、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、オキシ(=O)、F、Cl、Br、I、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}NR^{1a}R^{1b}$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}OR^{1a}$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}SR^{1a}$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}N(R^{1a})C(=O)OR^{1c}$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}OC(=O)N(R^{1a})(R^{1b})$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}N(R^{1a})C(=O)N(R^{1a})(R^{1b})$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}C(=O)N(R^{1a})(R^{1b})$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}N(R^{1a})C(=O)R^{1b}$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}C(=O)OR^{1a}$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}OC(=O)R^{1a}$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}-P(=O)(OR^{1a})(OR^{1b})$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}S(O)_{1-2}R^{1c}$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}S(O)_{1-2}N(R^{1a})(R^{1b})$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}N(R^{1a})S(O)_{1-2}N(R^{1a})(R^{1b})$  および  $-(X^{1R})_{0-1}N(R^{1a})S(O)_{1-2}(R^{1c})$  から成る群から選択される 1~5 個の  $R^{1}$  置換基で置換されてもよく、 $X^{1R}$  は  $C_{1-4}$  アルキレン、 $C_{1-4}$  ヘテロアルキレン、 $C_{2-4}$  アルケニレンおよび  $C_{2-4}$  アルキニレンから成る群から選択され、 $R^{1a}$  と  $R^{1b}$  は独立して、水素、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{3-8}$  炭素環、フェニル、ベンジル、 $C_{5-6}$  ヘテロアリールおよび  $C_{2-7}$  複素環から成る群から選択され、 $R^{1c}$  は  $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{3-8}$  炭素環、フェニル、ベンジル、 $C_{5-6}$  ヘテロアリールおよび  $C_{2-7}$  複素環から成る群から選択され、

$R^N$  は水素、 $C_{1-4}$  アルキルまたは  $C_{1-4}$  ハロアルキルであり、

$R^2$  および  $R^3$  はそれぞれ独立して H、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキルおよび  $C_{1-8}$  アルコキシから成る群から選択され、

$R^4$  は、H、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{1-8}$  アルコキシ、 $C_{3-8}$  炭素環、 $C_{2-7}$  複素環、フェニルおよび N、O および S から選択される 1~3 個のヘテロ原子を含む 5~6 員ヘテロアリールから成る群から選択され、前述の 5~6 員ヘテロアリールは、さらに F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキルおよび  $C_{1-4}$  アルコキシから選択される 1~3 個の  $R^5$  置換基で置換されてもよく、

L は、 $C_{1-4}$  アルキレン、 $C_{2-4}$  アルケニレン、 $C_{2-4}$  アルキニレン、および  $C_{1-4}$  ヘテロアルキレンから成る群から選択されるリンカーであり、L は、 $=O$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキルおよび  $C_{1-4}$  アシルから成る群から選択される 1~3 個の  $R^L$  置換基で置換されてもよく、

下付き文字 m は、整数 0 または 1 を表し、

10

20

30

40

50

下付き文字  $n$  は  $0 \sim 5$  の整数であり、

R<sup>A</sup>はC<sub>1</sub> - 8アルキル、C<sub>1</sub> - 8ハロアルキル、F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、炭素環、複素環、ヘテロアリール、-(X<sup>R A</sup>)<sub>0 - 1</sub>NR<sup>A 1</sup>R<sup>A 2</sup>、-

10

20

30

ルおよび  $C_{2-7}$  複素環から成る群から選択され、 $R^{A3}$  は  $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{3-8}$  炭素環、テトラヒドロナフタレン、フェニル、ベンジル、 $C_{5-6}$  ヘテロアリールおよび  $C_{2-7}$  複素環から成る群から選択され、 $R^A$  置換基の脂肪族お

アルキル-C(=O)N(H)-、C<sub>1-4</sub> (ハロ) アルキル-N(H)-C(=O)-、  
 (ハロ) アルキル)<sub>2</sub>N-C(=O)-、C<sub>1-4</sub> (ハロ) アルキル-OC(=O)N  
 (H)-、C<sub>1-4</sub> (ハロ) アルキル-OC(=O)N(H)-、(ハロ) アルキル-N

(H)  $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、(ハロ)アルキル $_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $\text{C}_{1-4}$ アルキルアミノ、 $\text{C}_{1-4}$ ジアルキルアミノ、 $\text{C}_{3-6}$ 炭素環、 $\text{C}_{3-6}$ 炭素環オキシ、 $\text{C}_{2-5}$ 複素環オキシおよびテトラヒドロナフタレンから選択される1~5個の $\text{R}^{\text{R}^{\text{A}}}$ 置換基で

E 3 E 1 または E 2 の化合物であって、R<sup>1</sup> は C<sub>1</sub> - 8 アルキル、C<sub>1</sub> - 8 ハロアルキル、C<sub>1</sub> - 8 アルコキシ、C<sub>3</sub> - 1<sub>2</sub> 炭素環、C 結合 C<sub>2</sub> - 1<sub>1</sub> 複素環、または -NR<sup>1A</sup>R<sup>1B</sup> であり、R<sup>1A</sup> および R<sup>1B</sup> はそれぞれ独立して水素、C<sub>1</sub> - 8 アルキル、C

40

む3～8員複素環式環を形成してもよく、ならびにそこに任意に縮合しているのが、ベンゼンまたはピリジン環であり、 $X^R$ は $C_{1-4}$ アルキレン、 $C_{1-4}$ ヘテロアルキレン、 $C_{2-4}$ アルケニレン、 $C_{2-4}$ アルキニレンから成る群から選択され、 $R^1$ の脂肪族お

よび芳香族部分は、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、オキソ (=O)、F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、 $-(X^{1R})_{0-1}NR^{1a}R^{1b}$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}OR^{1a}$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}SR^{1a}$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}N$  (

$$\begin{aligned} & R^{(R-1)a)} C (=O) O R^{(R-1)c)}, - (X^{1R})_{0-1} O C (=O) N (R^{(R-1)a)} (R^{(R-1)b}), \\ & - (X^{1R})_{0-1} N (R^{(R-1)a)} C (=O) N (R^{(R-1)a)} (R^{(R-1)b}), \\ & - (X^{1R})_{0-1} C (=O) N (R^{(R-1)a)} (R^{(R-1)b}), - (X^{1R})_{0-1} N (R^{(R-1)a)} \end{aligned}$$

50

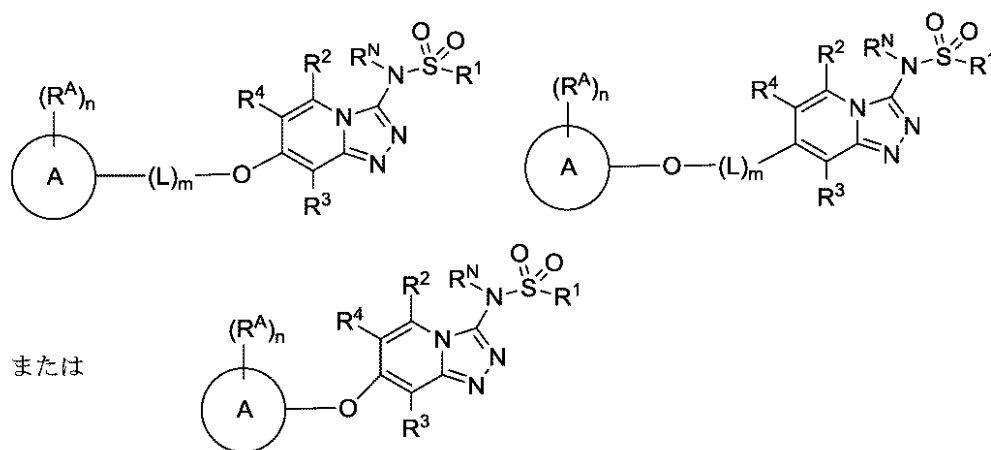
$R^{1a}) C(=O)R^{1b}$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}C(=O)OR^{1a}$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}OC(=O)R^{1a}$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}-P(=O)(OR^{1a})(OR^{1b})$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}S(O)_{1-2}R^{1c}$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}S(O)_{1-2}N(R^{1a})(R^{1b})$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}N(R^{1a})S(O)_{1-2}N(R^{1a})(R^{1b})$  および  $-(X^{1R})_{0-1}N(R^{1a})S(O)_{1-2}(R^{1c})$  から成る群から選択される 1~5 個の  $R^{1}$  置換基で置換されてもよく、 $X^{1R}$  は  $C_{1-4}$  アルキレン、 $C_{1-4}$  ヘテロアルキレン、 $C_{2-4}$  アルケニレンおよび  $C_{2-4}$  アルキニレンから成る群から選択され、 $R^{1a}$  および  $R^{1b}$  は独立して水素、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{3-8}$  炭素環、フェニル、ベンジル、 $C_{5-6}$  ヘテロアリールおよび  $C_{2-7}$  複素環から成る群から選択され； $R^{1c}$  は、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{3-8}$  炭素環、フェニル、ベンジル、 $C_{5-6}$  ヘテロアリールおよび  $C_{2-7}$  複素環から成る群から選択され、  
 $R^4$  は、H、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{1-8}$  アルコキシ、 $C_{3-8}$  炭素環、 $C_{2-7}$  複素環、フェニルおよび N、O および S から選択される 1~3 個のヘテロ原子を含む 5~6 員ヘテロアリールからなる群から選択され、5~6 員ヘテロアリールは、さらに F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキルおよび  $C_{1-4}$  アルコキシから選択される 1~3 個の  $R^5$  置換基で置換されてもよく、

10

## 【0023】

E4 E1、E2、または E3 の化合物であって、該化合物は式  
 【化2】

20



30

を有する、E1、E2、または E3 の化合物。

## 【0024】

E5 E1、E2、E3、または E4 の化合物であって、 $R^2$  と  $R^3$  はそれぞれ H である、E1、E2、E3、または E4 の化合物。

## 【0025】

E6 E1、E2、E3、E4、または E5 の化合物であって、 $R^4$  は、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{1-8}$  アルコキシ、または  $C_{3-8}$  炭素環である、E1、E2、E3、E4、または E5 の化合物。

40

## 【0026】

E7 E1、E2、E3、E4、または E5 の化合物であって、 $R^4$  は、Cl または  $C_{3-8}$  炭素環である、E1、E2、E3、E4、または E5 の化合物。

## 【0027】

E8 E1、E2、E3、E4、または E5 の化合物であって、 $R^4$  は Cl またはシクロプロピルである、E1、E2、E3、E4、または E5 の化合物。

## 【0028】

50

E 9 E 1、E 2、E 3、E 4、E 5、E 6、E 7、またはE 8の化合物であって、 $R^1$ は $C_{1-8}$ アルキルまたは $C_{3-12}$ 炭素環であり、 $R^1$ の脂肪族部分は1～5個の $R^{1a}$ 置換基で置換されてもよい、E 1、E 2、E 3、E 4、E 5、E 6、E 7、またはE 8の化合物。

【0029】

E 10 E 9の化合物であって、 $R^1$ の脂肪族部分は、 $-(X^{1R})_{0-1}OR^{1a}$ で置換されてもよい、E 9の化合物。

【0030】

E 11 E 9の化合物であって、 $R^1$ は、メチル、シクロプロピル、1-アゼチジニル、1-メチルシクロプロパー-1-イル、ジフルオロメチル、N-メチルアミノ、エチル、モルホリノ、ピロリジノ、および3-フルオロアゼチジニ-1-イルである、E 9の化合物。

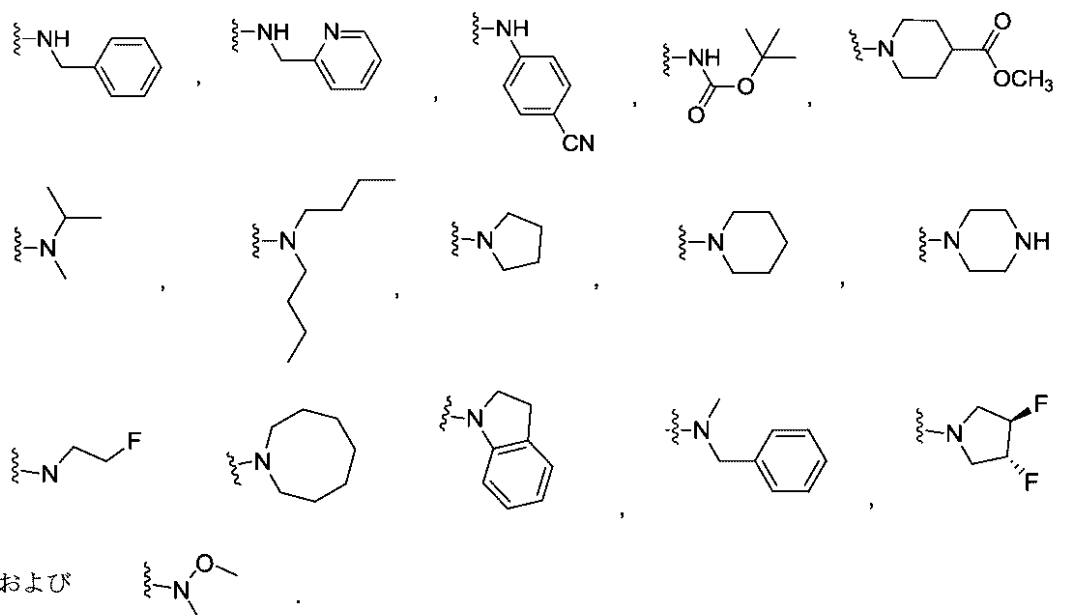
【0031】

E 12 E 9の化合物であって、 $R^1$ は、メチル、シクロプロピル、または2-メトキシエチルである、E 9の化合物。

【0032】

E 13 E 1、E 2、E 3、E 4、E 5、E 6、E 7、またはE 8の化合物であって、 $R^1$ は、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、

【化3】



からなる群から選択される。E 1、E 2、E 3、E 4、E 5、E 6、E 7、またはE 8の化合物。

【0033】

E 14 E 1、E 2、E 3、E 4、E 5、E 6、E 7、E 8、E 9、E 10、E 11、E 12、またはE 13の化合物であって、 $X^1$ は、 $-O-$ または $-N(H)-$ であり、 $X^2$ は存在せず、下付き文字mは1であり、 $-(L)-$ は、 $C_{1-4}$ アルキレン、 $C_{2-4}$ アルケニレンまたは $C_{2-4}$ アルキニレンからなる群から選択される置換された基であってもよい、E 1、E 2、E 3、E 4、E 5、E 6、E 7、E 8、E 9、E 10、E 11、E 12、またはE 13の化合物。

【0034】

E 15 E 1、E 2、E 3、E 4、E 5、E 6、E 7、E 8、E 9、E 10、E 11、E 12、またはE 13の化合物であって、 $X^1$ は、 $-O-$ または $-N(H)-$ であり、 $X^2$ は存在せず、下付き文字mは1であり、 $-(L)-$ は、 $-CH_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(H)(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-C(H)(CH_3)-$ 、 $-C$

(H) (CH<sub>3</sub>) - C (H<sub>2</sub>) -, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> -, -CH<sub>2</sub> - C (H) (CH<sub>3</sub>) - CH<sub>2</sub> - または -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - からなる群から選択される、E 1、E 2、E 3、E 4、E 5、E 6、E 7、E 8、E 9、E 10、E 11、E 12、または E 13 の化合物。

【0035】

E 16 E 15 の化合物であって、X<sup>1</sup> は -O- であり、下付き文字 m は 1 であり、- (L) - は、-CH<sub>2</sub> - または -CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - である、E 15 の化合物。

【0036】

E 17 E 1、E 2、E 3、E 4、E 5、E 6、E 7、E 8、E 9、E 10、E 11、E 12、または E 13 の化合物であって、X<sup>1</sup> は存在せず、X<sup>2</sup> は -O- または -N (H) - であり、下付き文字 m は 1 であり、- (L) - は、-C (H)<sub>2</sub> -, -C (=O) -, -C (H) (CH<sub>3</sub>) -, -CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> -, -CH<sub>2</sub> - C (H) (CH<sub>3</sub>) -, -C (H) (CH<sub>3</sub>) - C (H<sub>2</sub>) -, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> -, -CH<sub>2</sub> - C (H) (CH<sub>3</sub>) - CH<sub>2</sub> - または -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - から成る群から選択される、E 1、E 2、E 3、E 4、E 5、E 6、E 7、E 8、E 9、E 10、E 11、E 12、または E 13 の化合物。

10

【0037】

E 18 E 1、E 2、E 3、E 4、E 5、E 6、E 7、E 8、E 9、E 10、E 11、E 12、または E 13 の化合物であって、X<sup>1</sup> と X<sup>2</sup> は存在せず、下付き文字 m は 1 であり、- (L) - は -C (H)<sub>2</sub> -, -C (=O) -, -C (H) (CH<sub>3</sub>) -, -CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> -, -CH<sub>2</sub> - C (H) (CH<sub>3</sub>) -, -C (H) (CH<sub>3</sub>) - C (H<sub>2</sub>) -, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> -, -CH<sub>2</sub> - C (H) (CH<sub>3</sub>) - CH<sub>2</sub> - または -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - から成る群から選択される、E 1、E 2、E 3、E 4、E 5、E 6、E 7、E 8、E 9、E 10、E 11、E 12、または E 13 の化合物。

20

【0038】

E 19 E 1、E 2、E 3、E 4、E 5、E 6、E 7、E 8、E 9、E 10、E 11、E 12、または E 13 の化合物であって、X<sup>1</sup> と X<sup>2</sup> は存在せず、下付き文字 m は 1 であり、- (L) - は任意に置換された C<sub>1-4</sub> ヘテロアルキレンである、E 1、E 2、E 3、E 4、E 5、E 6、E 7、E 8、E 9、E 10、E 11、E 12、または E 13 の化合物。

30

【0039】

E 20 E 1、E 2、E 3、E 4、E 5、E 6、E 7、E 8、E 9、E 10、E 11、E 12、または E 13 の化合物であって、m は 0 であり、X<sup>1</sup> は、-O-、および -N (H) - から選択され、X<sup>2</sup> は存在しない、E 1、E 2、E 3、E 4、E 5、E 6、E 7、E 8、E 9、E 10、E 11、E 12、または E 13 の化合物。

【0040】

E 21 E 1、E 2、E 3、E 4、E 5、E 6、E 7、E 8、E 9、E 10、E 11、E 12、E 13、E 14、E 15、E 16、E 17、E 18、E 19、または E 20 の化合物であって、A は、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、アダマンタン、ビスクロ [2. 1. 1] ヘキサン、ビスクロ [2. 2. 2] オクタン、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン、ビスクロ [3. 1. 1] ヘプタン、ビスクロ [3. 2. 1] オクタン、ビスクロ [4. 1. 1] オクタン、ビスクロ [3. 3. 1] ノナン-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 4-メタノナフタレン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンキューバン、スピロ [2, 5] オクタン、テトラヒドロナフタレン、およびクロマンから成る群から選択される任意に置換された環である、E 1、E 2、E 3、E 4、E 5、E 6、E 7、E 8、E 9、E 10、E 11、E 12、E 13、E 14、E 15、E 16、E 17、E 18、E 19、または E 20 の化合物。

40

【0041】

E 22 E 21 の化合物であって、環 A は、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、アダマンタン、キューバン、ビスクロ [2. 2. 2] オクタン、

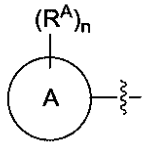
50

ビスクロ [3. 1. 1] ヘプタン、ビスクロ [2. 2. 1. 1] ヘプタン、スピロ [2, 5] オクタン、テトラヒドロナフタレンおよびクロマンからなる群から選択される任意に置換された環である、E 2 1 の化合物。

【0042】

E 2 3 E 1、E 2、E 3、E 4、E 5、E 6、E 7、E 8、E 9、E 10、E 11、E 12、E 13、E 14、E 15、E 16、E 17、E 18、E 19、またはE 20の化合物であって、

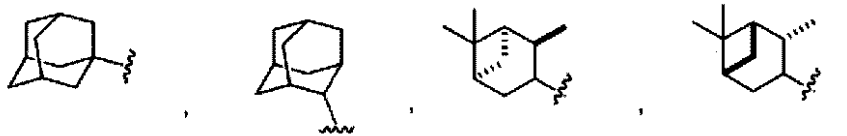
【化4】



10

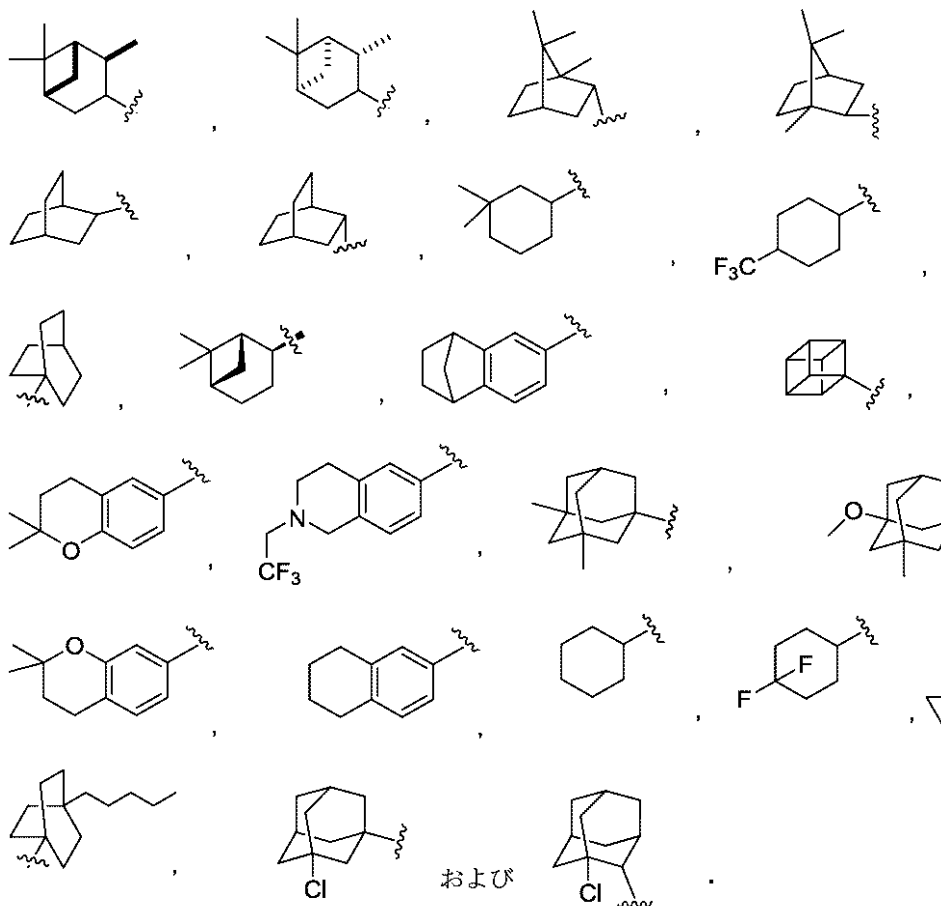
は、

【化5】



20

【化6】



30

40

から選択される、E 1、E 2、E 3、E 4、E 5、E 6、E 7、E 8、E 9、E 10、E 11、E 12、E 13、E 14、E 15、E 16、E 17、E 18、E 19、またはE 20の化合物。

【0043】

50

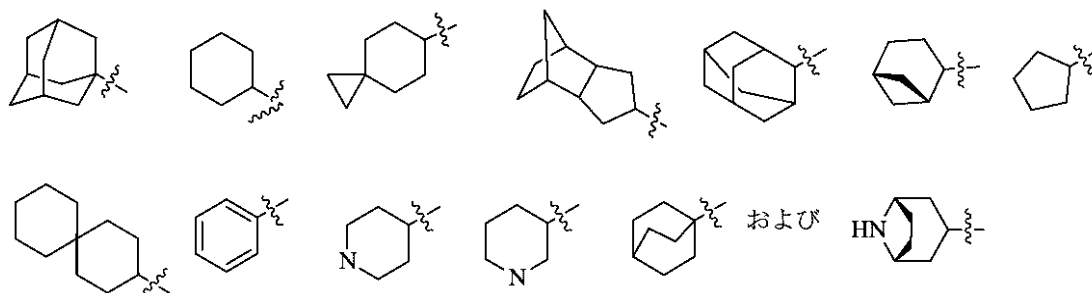
E 2 4 E 1、E 2、E 3、E 4、E 5、E 6、E 7、E 8、E 9、E 1 0、E 1 1、E 1 2、E 1 3、E 1 4、E 1 5、E 1 6、E 1 7、E 1 8、E 1 9、またはE 2 0の化合物であって、環Aは、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ホモピペリジン、(1 R, 5 S) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン、3 - オキサ - 9 - アザビシクロ [3. 3. 1] - ノナン、(1 s, 4 s) - 7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタンおよび(1 R, 4 S) - 5 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサンから成る群から選択される任意に置換される環である、E 1、E 2、E 3、E 4、E 5、E 6、E 7、E 8、E 9、E 1 0、E 1 1、E 1 2、E 1 3、E 1 4、E 1 5、E 1 6、E 1 7、E 1 8、E 1 9、またはE 2 0の化合物。

【0044】

10

E 2 5 E 1、E 2、E 3、E 4、E 5、E 6、E 7、E 8、E 9、E 1 0、E 1 1、E 1 2、E 1 3、E 1 4、E 1 5、E 1 6、E 1 7、E 1 8、E 1 9、またはE 2 0の化合物であって、環Aは、

【化7】



20

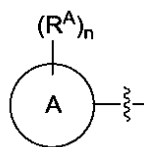
から成る群から選択される任意に置換された環である、E 1、E 2、E 3、E 4、E 5、E 6、E 7、E 8、E 9、E 1 0、E 1 1、E 1 2、E 1 3、E 1 4、E 1 5、E 1 6、E 1 7、E 1 8、E 1 9、またはE 2 0の化合物。

【0045】

E 2 6 E 1、E 2、E 3、E 4、E 5、E 6、E 7、E 8、E 9、E 1 0、E 1 1、E 1 2、E 1 3、E 1 4、E 1 5、E 1 6、E 1 7、E 1 8、E 1 9、またはE 2 0の化合物であって、

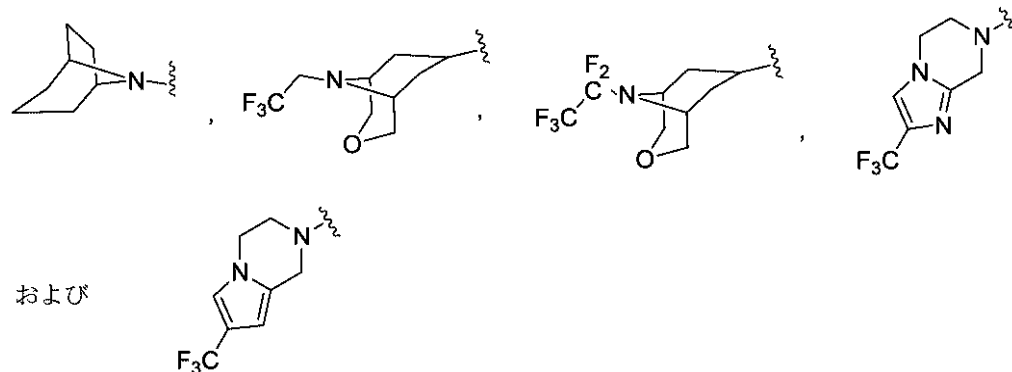
30

【化8】



は、

【化9】



40

から選択される、E 1、E 2、E 3、E 4、E 5、E 6、E 7、E 8、E 9、E 1 0、E 1 1、E 1 2、E 1 3、E 1 4、E 1 5、E 1 6、E 1 7、E 1 8、E 1 9、またはE 2

50



0 の化合物。

【0046】

E27 E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E19、E20、E21、E22、E23、E24、E25、またはE26の化合物であって、 $R^A$ は $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $C_{3-5}$ 炭素環、 $C_{2-4}$ 複素環、F、Cl、Br、I、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $-C(=O)-N(R^{A1})$  ( $R^{A2}$ ) および  $-N(R^{A1})$  ( $R^{A2}$ ) から成る群から選択される、E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E19、E20、E21、E22、E23、E24、E25、またはE26の化合物。

10

【0047】

E28 E27の化合物であって、 $R^A$ はメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、モノフルオロメチル、エチル、ペンタフルオロエチル、シクロプロピル、 $-F$ 、Cl、 $-OH$ 、 $-NH_2$  または  $-CN$  である、E27の化合物。

【0048】

E29 E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E19、またはE20の化合物であって、Aは、ベンゼン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ベンゾチアゾール、インドール、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、ベンゾオキサザロール、ベンズイミダゾール、ピロロピリジン、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロインデン、およびインドリンから成る群から選択される、E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E19、またはE20の化合物。

20

【0049】

E30 E29の化合物であって、 $R^A$ は $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $C_{3-5}$ 炭素環、3~5員複素環、 $C_{1-4}$ ハロアルコキシ、F、Cl、Br、I、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $-(X^{RA})_{0-1}OR^{A1}$ 、 $-C(=O)-N(R^{A1})$  ( $R^{A2}$ ) および  $-N(R^{A1})$  ( $R^{A2}$ ) から成る群から選択され、 $R^A$ の脂肪族部分は、F、Cl、BrおよびIから選択される1~5個の $R^R$   $R^A$ 置換基で置換されてもよい、E29の化合物。

30

【0050】

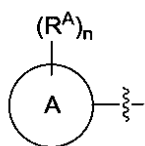
E31 E30の化合物であって、 $R^A$ はメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、モノフルオロメチル、エチル、ペンタフルオロエチル、シクロプロピル、 $n$ -プロポキシ、イソプロポキシ、 $sec$ -ブチルオキシ、 $n$ -ブチルオキシ、 $tert$ -ブチルオキシ、 $-F$ 、Cl、 $-OH$ 、 $-NH_2$  または  $-CN$  である、E30の化合物。

【0051】

E32 E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8、E9、E10、E11、E12、E13、E14、E15、E16、E17、E18、E19、またはE20の化合物であって、

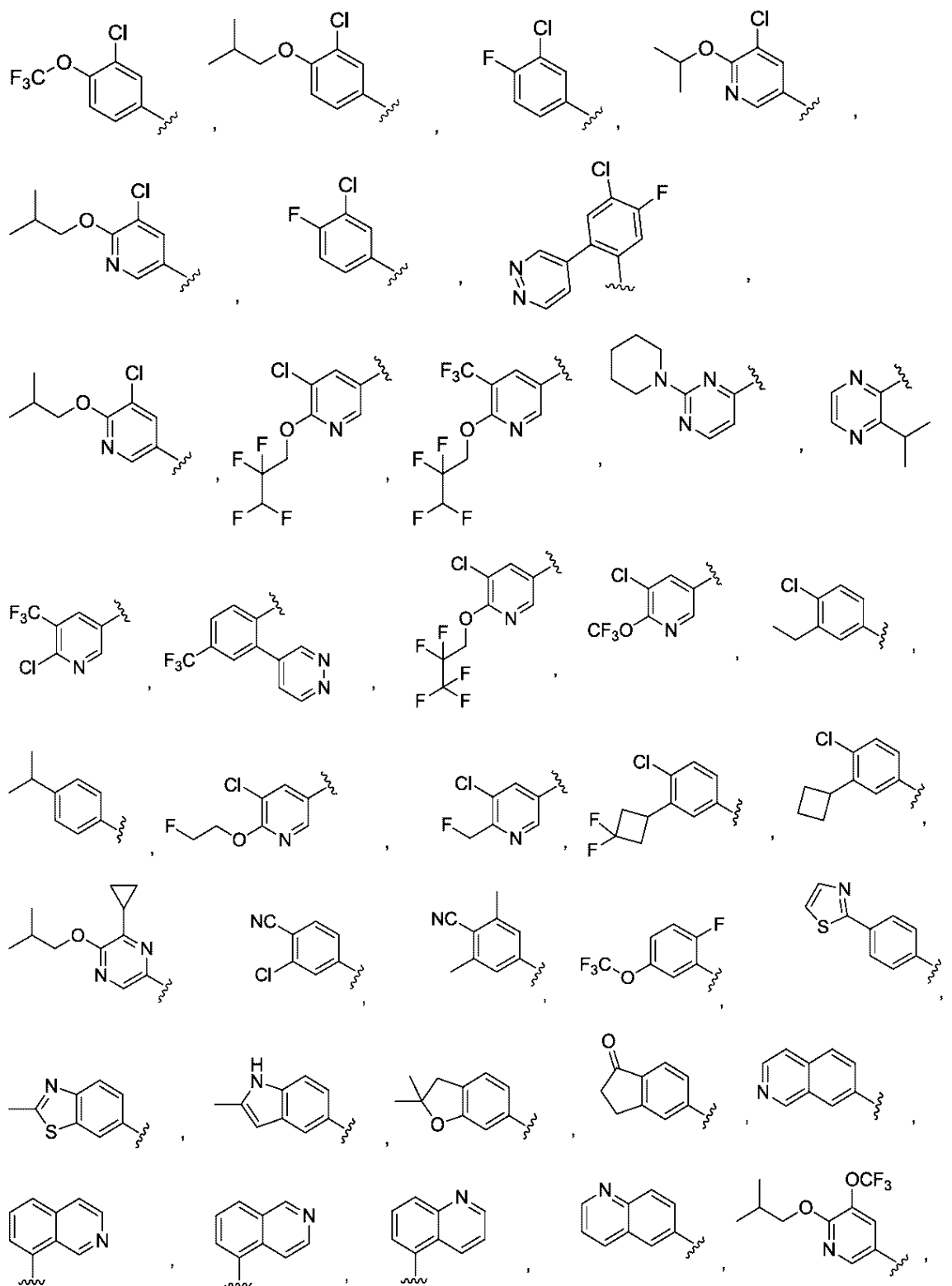
40

【化10】



は、

【化 1 1】



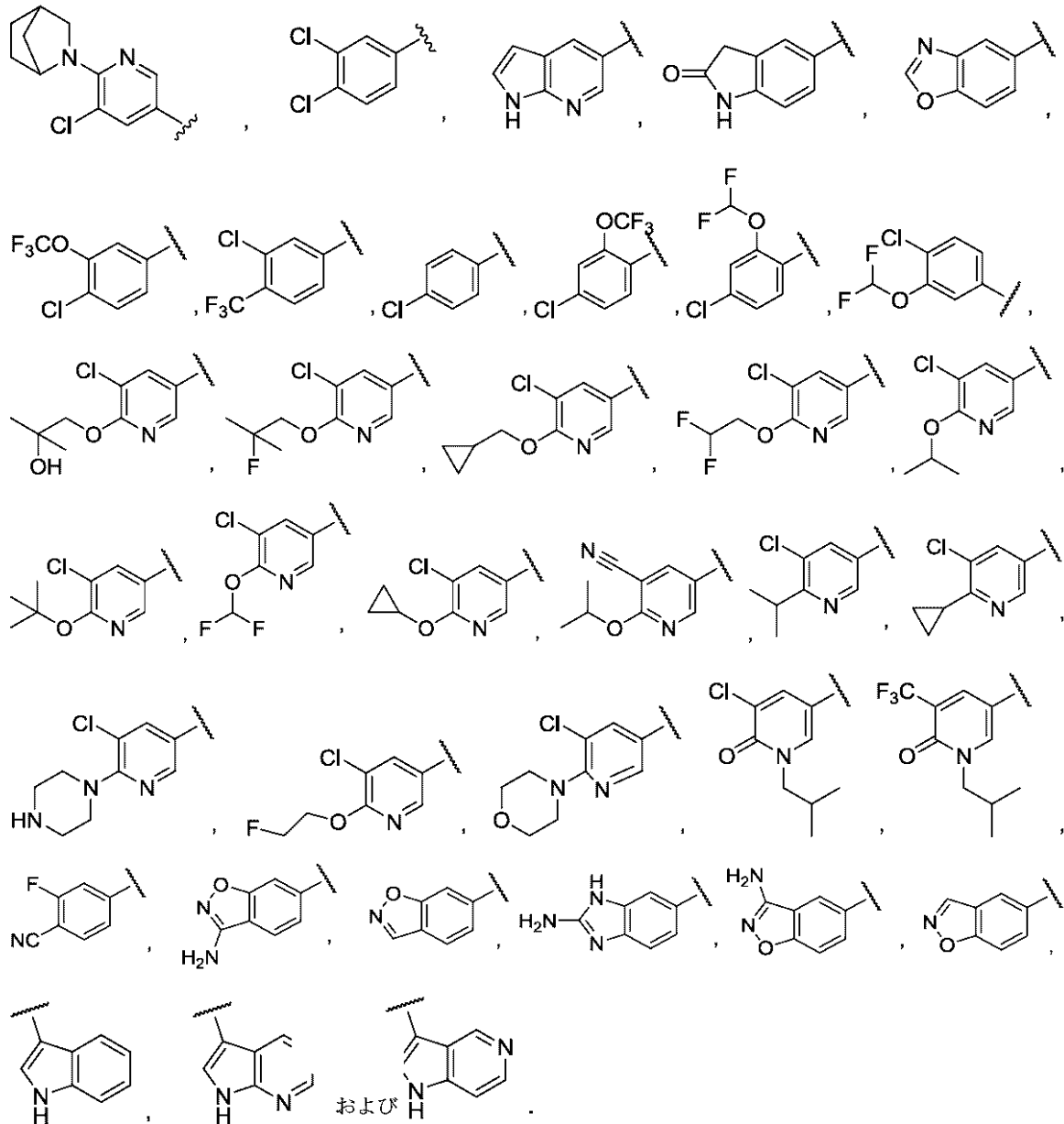
10

20

30

40

## 【化 1 2】

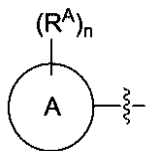


から選択される、E 1、E 2、E 3、E 4、E 5、E 6、E 7、E 8、E 9、E 10、E 11、E 12、E 13、E 14、E 15、E 16、E 17、E 18、E 19、またはE 20の化合物。

## 【0052】

E 33 E 1、E 2、E 3、E 4、E 5、E 6、E 7、E 8、E 9、E 10、E 11、E 12、E 13、E 14、E 15、E 16、E 17、E 18、E 19、またはE 20の化合物であって、

## 【化 1 3】



は、

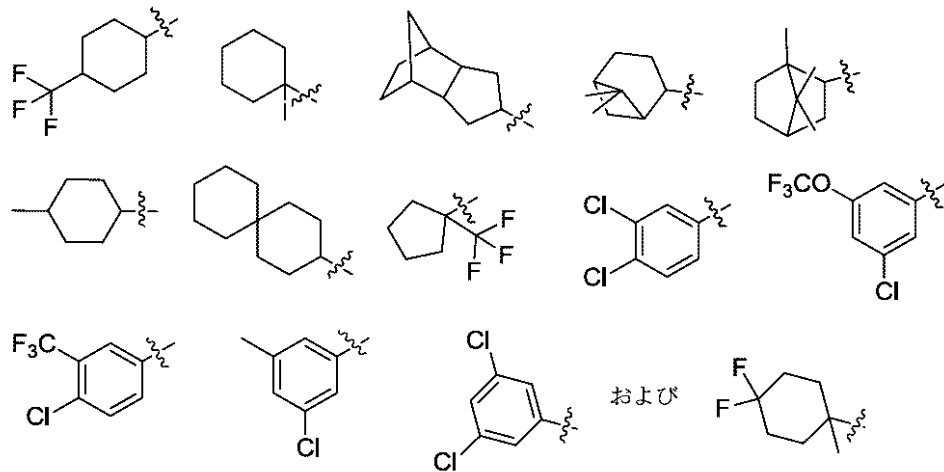
10

20

30

40

## 【化 1 4】



10

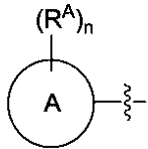
から選択される、E 1、E 2、E 3、E 4、E 5、E 6、E 7、E 8、E 9、E 10、E 11、E 12、E 13、E 14、E 15、E 16、E 17、E 18、E 19、またはE 20の化合物。

## 【0053】

E 34 E 1、E 2、E 3、E 4、E 5、E 6、E 7、E 8、E 9、E 10、E 11、E 12、E 13、E 14、E 15、E 16、E 17、E 18、E 19、またはE 20の化合物であって、

20

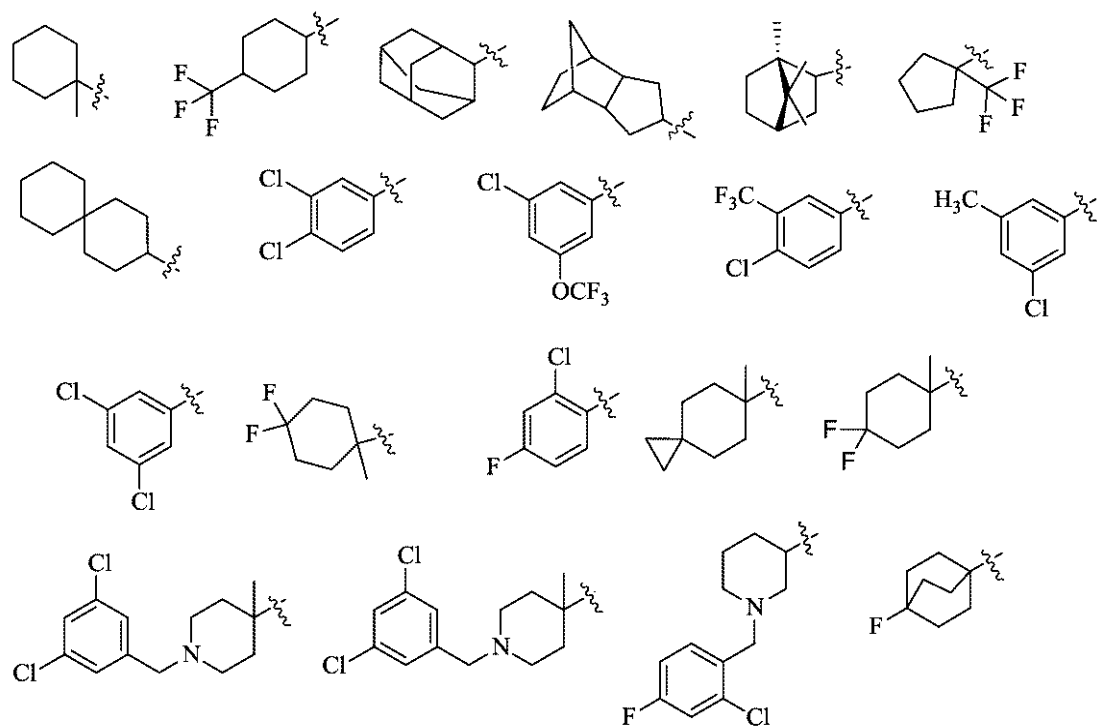
## 【化 1 5】



は、

30

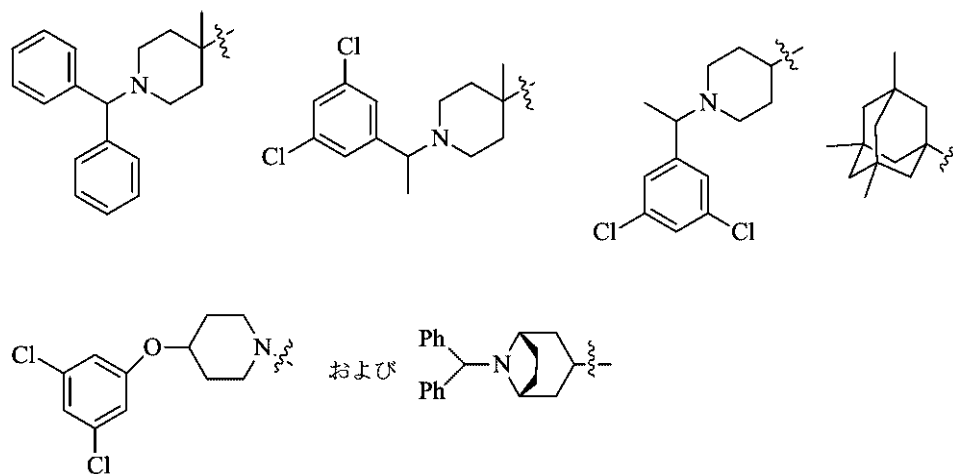
## 【化 1 6】



10

20

## 【化 1 7】



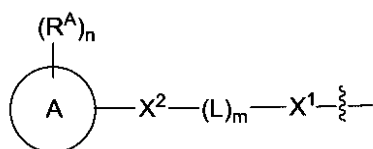
30

から選択される、E 1、E 2、E 3、E 4、E 5、E 6、E 7、E 8、E 9、E 10、E 11、E 12、E 13、E 14、E 15、E 16、E 17、E 18、E 19、またはE 20の化合物。

## 【0054】

E 35 E 1、E 2、E 3、E 4、E 5、E 6、E 7、E 8、E 9、E 10、E 11、またはE 12の化合物であって、

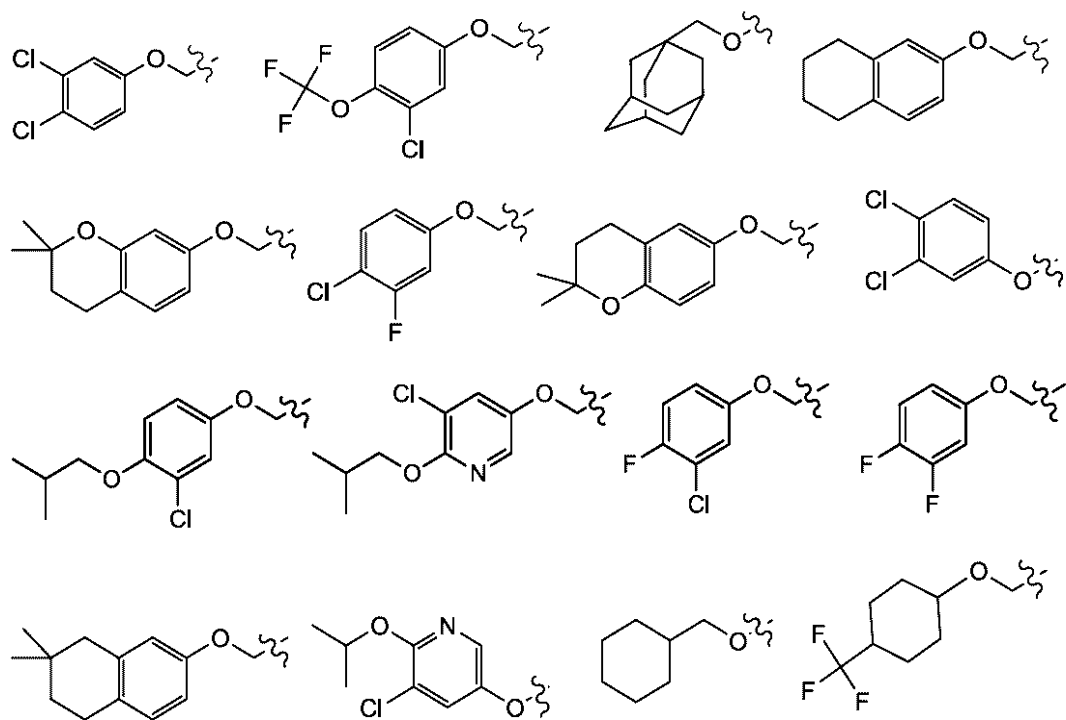
## 【化 1 8】



は、

40

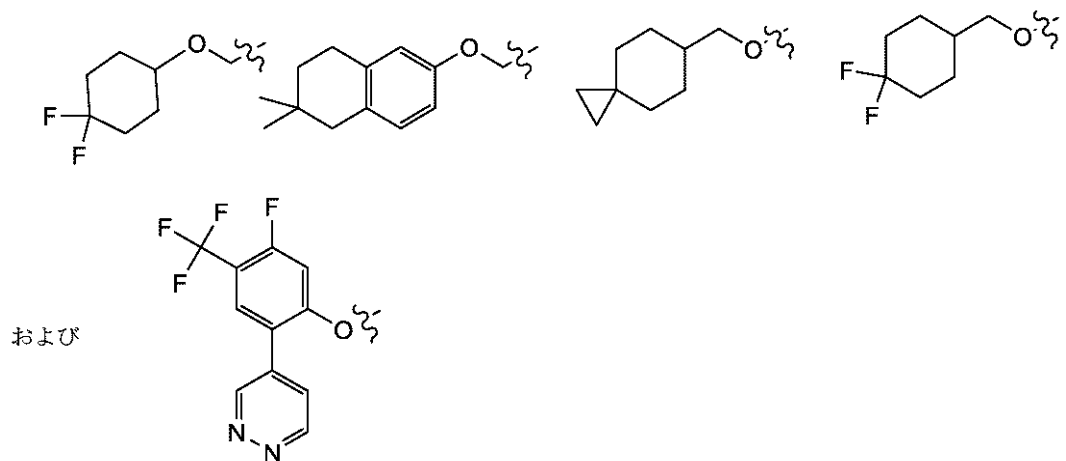
## 【化 1 9】



10

20

## 【化 2 0】

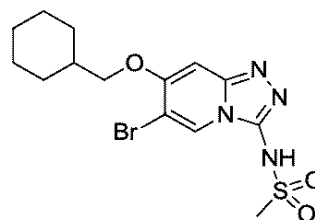
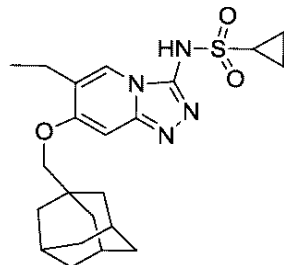
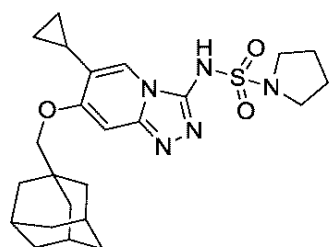
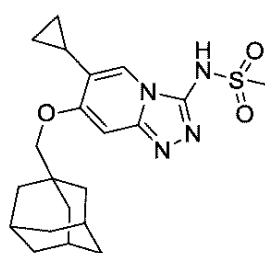
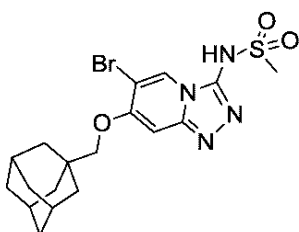
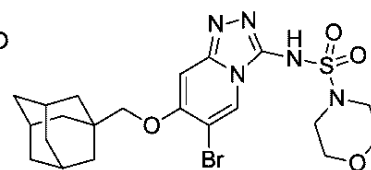
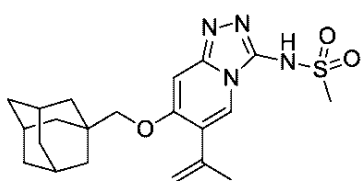
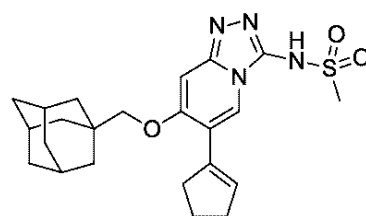
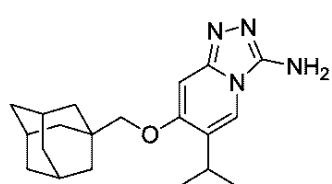


30

から選択される、E 1、E 2、E 3、E 4、E 5、E 6、E 7、E 8、E 9、E 10、E 11、またはE 12の化合物。

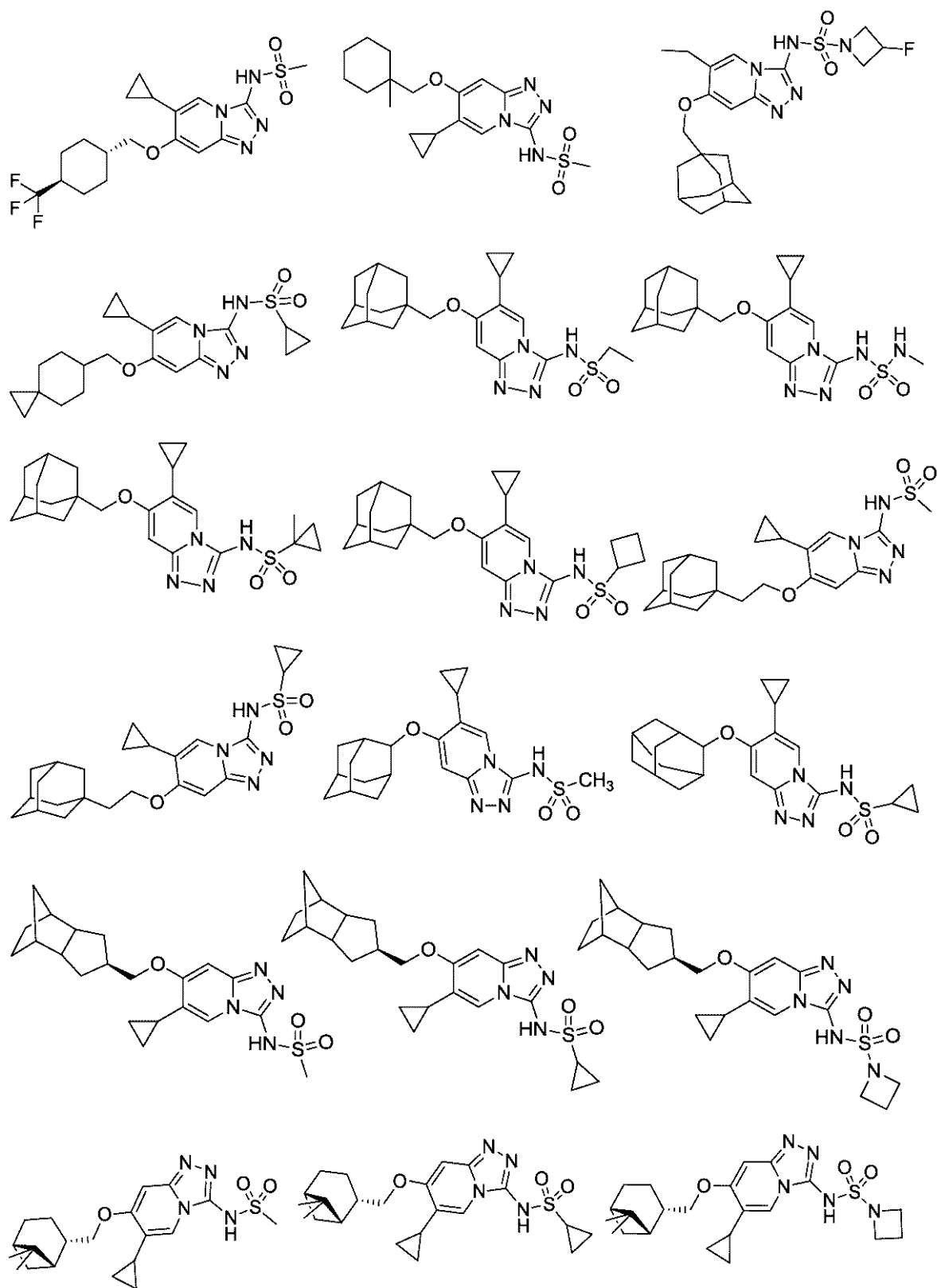
## 【0055】

E 36 以下から選択される化合物、

C1CC1S(=O)(=O)Nc2nc3c(ncn3c2)C4=CC=C(C=C4)C5=CC=C(C=C5)C67C8CC9C(C6)C(C7)C(C8)C9CC1(CCCCC1)COc2cc3c(cc2C=C)nn(C3S(=O)(=O)C)c4ccccc4COC1=CC=C(C=C1C2=CC=CC=C2N2C=CC(=C2)C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6C7=CC=CC=C7C8=CC=CC=C8C9=CC=CC=C9C10=CC=CC=C10C11=CC=CC=C11C12=CC=CC=C12C13=CC=CC=C13C14=CC=CC=C14C15=CC=CC=C15C16=CC=CC=C16C17=CC=CC=C17C18=CC=CC=C18C19=CC=CC=C19C20=CC=CC=C20C21=CC=CC=C21C22=CC=CC=C22C23=CC=CC=C23C24=CC=CC=C24C25=CC=CC=C25C26=CC=CC=C26C27=CC=CC=C27C28=CC=CC=C28C29=CC=CC=C29C30=CC=CC=C30C31=CC=CC=C31C32=CC=CC=C32C33=CC=CC=C33C34=CC=CC=C34C35=CC=CC=C35C36=CC=CC=C36C37=CC=CC=C37C38=CC=CC=C38C39=CC=CC=C39C40=CC=CC=C40C41=CC=CC=C41C42=CC=CC=C42C43=CC=CC=C43C44=CC=CC=C44C45=CC=CC=C45C46=CC=CC=C46C47=CC=CC=C47C48=CC=CC=C48C49=CC=CC=C49C50=CC=CC=C50C51=CC=CC=C51C52=CC=CC=C52C53=CC=CC=C53C54=CC=CC=C54C55=CC=CC=C55C56=CC=CC=C56C57=CC=CC=C57C58=CC=CC=C58C59=CC=CC=C59C60=CC=CC=C60C61=CC=CC=C61C62=CC=CC=C62C63=CC=CC=C63C64=CC=CC=C64C65=CC=CC=C65C66=CC=CC=C66C67=CC=CC=C67C68=CC=CC=C68C69=CC=CC=C69C70=CC=CC=C70C71=CC=CC=C71C72=CC=CC=C72C73=CC=CC=C73C74=CC=CC=C74C75=CC=CC=C75C76=CC=CC=C76C77=CC=CC=C77C78=CC=CC=C78C79=CC=CC=C79C80=CC=CC=C80C81=CC=CC=C81C82=CC=CC=C82C83=CC=CC=C83C84=CC=CC=C84C85=CC=CC=C85C86=CC=CC=C86C87=CC=CC=C87C88=CC=CC=C88C89=CC=CC=C89C90=CC=CC=C90C91=CC=CC=C91C92=CC=CC=C92C93=CC=CC=C93C94=CC=CC=C94C95=CC=CC=C95C96=CC=CC=C96C97=CC=CC=C97C98=CC=CC=C98C99=CC=CC=C99C100=CC=CC=C100C101=CC=CC=C101C102=CC=CC=C102C103=CC=CC=C103C104=CC=CC=C104C105=CC=CC=C105C106=CC=CC=C106C107=CC=CC=C107C108=CC=CC=C108C109=CC=CC=C109C110=CC=CC=C110C111=CC=CC=C111C112=CC=CC=C112C113=CC=CC=C113C114=CC=CC=C114C115=CC=CC=C115C116=CC=CC=C116C117=CC=CC=C117C118=CC=CC=C118C119=CC=CC=C119C120=CC=CC=C120C121=CC=CC=C121C122=CC=CC=C122C123=CC=CC=C123C124=CC=CC=C124C125=CC=CC=C125C126=CC=CC=C126C127=CC=CC=C127C128=CC=CC=C128C129=CC=CC=C129C130=CC=CC=C130C131=CC=CC=C131C132=CC=CC=C132C133=CC=CC=C133C134=CC=CC=C134C135=CC=CC=C135C136=CC=CC=C136C137=CC=CC=C137C138=CC=CC=C138C139=CC=CC=C139C140=CC=CC=C140C141=CC=CC=C141C142=CC=CC=C142C143=CC=CC=C143C144=CC=CC=C144C145=CC=CC=C145C146=CC=CC=C146C147=CC=CC=C147C148=CC=CC=C148C149=CC=CC=C149C150=CC=CC=C150C151=CC=CC=C151C152=CC=CC=C152C153=CC=CC=C153C154=CC=CC=C154C155=CC=CC=C155C156=CC=CC=C156C157=CC=CC=C157C158=CC=CC=C158C159=CC=CC=C159C160=CC=CC=C160C161=CC=CC=C161C162=CC=CC=C162C163=CC=CC=C163C164=CC=CC=C164C165=CC=CC=C165C166=CC=CC=C166C167=CC=CC=C167C168=CC=CC=C168C169=CC=CC=C169C170=CC=CC=C170C171=CC=CC=C171C172=CC=CC=C172C173=CC=CC=C173C174=CC=CC=C174C175=CC=CC=C175C176=CC=CC=C176C177=CC=CC=C177C178=CC=CC=C178C179=CC=CC=C179C180=CC=CC=C180C181=CC=CC=C181C182=CC=CC=C182C183=CC=CC=C183C184=CC=CC=C184C185=CC=CC=C185C186=CC=CC=C186C187=CC=CC=C187C188=CC=CC=C188C189=CC=CC=C189C190=CC=CC=C190C191=CC=CC=C191C192=CC=CC=C192C193=CC=CC=C193C194=CC=CC=C194C195=CC=CC=C195C196=CC=CC=C196C197=CC=CC=C197C198=CC=CC=C198C199=CC=CC=C199C200=CC=CC=C200C201=CC=CC=C201C202=CC=CC=C202C203=CC=CC=C203C204=CC=CC=C204C205=CC=CC=C205C206=CC=CC=C206C207=CC=CC=C207C208=CC=CC=C208C209=CC=CC=C209C210=CC=CC=C210C211=CC=CC=C211C212=CC=CC=C212C213=CC=CC=C213C214=CC=CC=C214C215=CC=CC=C215C216=CC=CC=C216C217=CC=CC=C217C218=CC=CC=C218C219=CC=CC=C219C220=CC=CC=C220C221=CC=CC=C221C222=CC=CC=C222C223=CC=CC=C223C224=CC=CC=C224C225=CC=CC=C225C226=CC=CC=C226C227=CC=CC=C227C228=CC=CC=C228C229=CC=CC=C229C230=CC=CC=C230C231=CC=CC=C231C232=CC=CC=C232C233=CC=CC=C233C234=CC=CC=C234C235=CC=CC=C235C236=CC=CC=C236C237=CC=CC=C237C238=CC=CC=C238C239=CC=CC=C239C240=CC=CC=C240C241=CC=CC=C241C242=CC=CC=C242C243=CC=CC=C243C244=CC=CC=C244C245=CC=CC=C245C246=CC=CC=C246C247=CC=CC=C247C248=CC=CC=C248C249=CC=CC=C249C250=CC=CC=C250C251=CC=CC=C251C252=CC=CC=C252C253=CC=CC=C253C254=CC=CC=C254C255=CC=CC=C255C256=CC=CC=C256C257=CC=CC=C257C258=CC=CC=C258C259=CC=CC=C259C260=CC=CC=C260C261=CC=CC=C261C262=CC=CC=C262C263=CC=CC=C263C264=CC=CC=C264C265=CC=CC=C265C266=CC=CC=C266C267=CC=CC=C267C268=CC=CC=C268C269=CC=CC=C269C270=CC=CC=C270C271=CC=CC=C271C272=CC=CC=C272C273=CC=CC=C273C274=CC=CC=C274C275=CC=CC=C275C276=CC=CC=C276C277=CC=CC=C277C278=CC=CC=C278C279=CC=CC=C279C280=CC=CC=C280C281=CC=CC=C281C282=CC=CC=C282C283=CC=CC=C283C284=CC=CC=C284C285=CC=CC=C285C286=CC=CC=C286C287=CC=CC=C287C288=CC=CC=C288C289=CC=CC=C289C290=CC=CC=C290C291=CC=CC=C291C292=CC=CC=C292C293=CC=CC=C293C294=CC=CC=C294C295=CC=CC=C295C296=CC=CC=C296C297=CC=CC=C297C298=CC=CC=C298C299=CC=CC=C299C300=CC=CC=C300C301=CC=CC=C301C302=CC=CC=C302C303=CC=CC=C303C304=CC=CC=C304C305=CC=CC=C305C306=CC=CC=C306C307=CC=CC=C307C308=CC=CC=C308C309=CC=CC=C309C310=CC=CC=C310C311=CC=CC=C311C312=CC=CC=C312C313=CC=CC=C313C314=CC=CC=C314C315=CC=CC=C315C316=CC=CC=C316C317=CC=CC=C317C318=CC=CC=C318C319=CC=CC=C319C320=CC=CC=C320C321=CC=CC=C321C322=CC=CC=C322C323=CC=CC=C323C324=CC=CC=C324C325=CC=CC=C325C326=CC=CC=C326C327=CC=CC=C327C328=CC=CC=C328C329=CC=CC=C329C330=CC=CC=C330C331=CC=CC=C331C332=CC=CC=C332C333=CC=CC=C333C334=CC=CC=C334C335=CC=CC=C335C336=CC=CC=C336C337=CC=CC=C337C338=CC=CC=C338C339=CC=CC=C339C340=CC=CC=C340C341=CC=CC=C341C342=CC=CC=C342C343=CC=CC=C343C344=CC=CC=C344C345=CC=CC=C345C346=CC=CC=C346C347=CC=CC=C347C348=CC=CC=C348C349=CC=CC=C349C350=CC=CC=C350C351=CC=CC=C351C352=CC=CC=C352C353=CC=CC=C353C354=CC=CC=C354C355=CC=CC=C355C356=CC=CC=C356C357=CC=CC=C357C358=CC=CC=C358C35

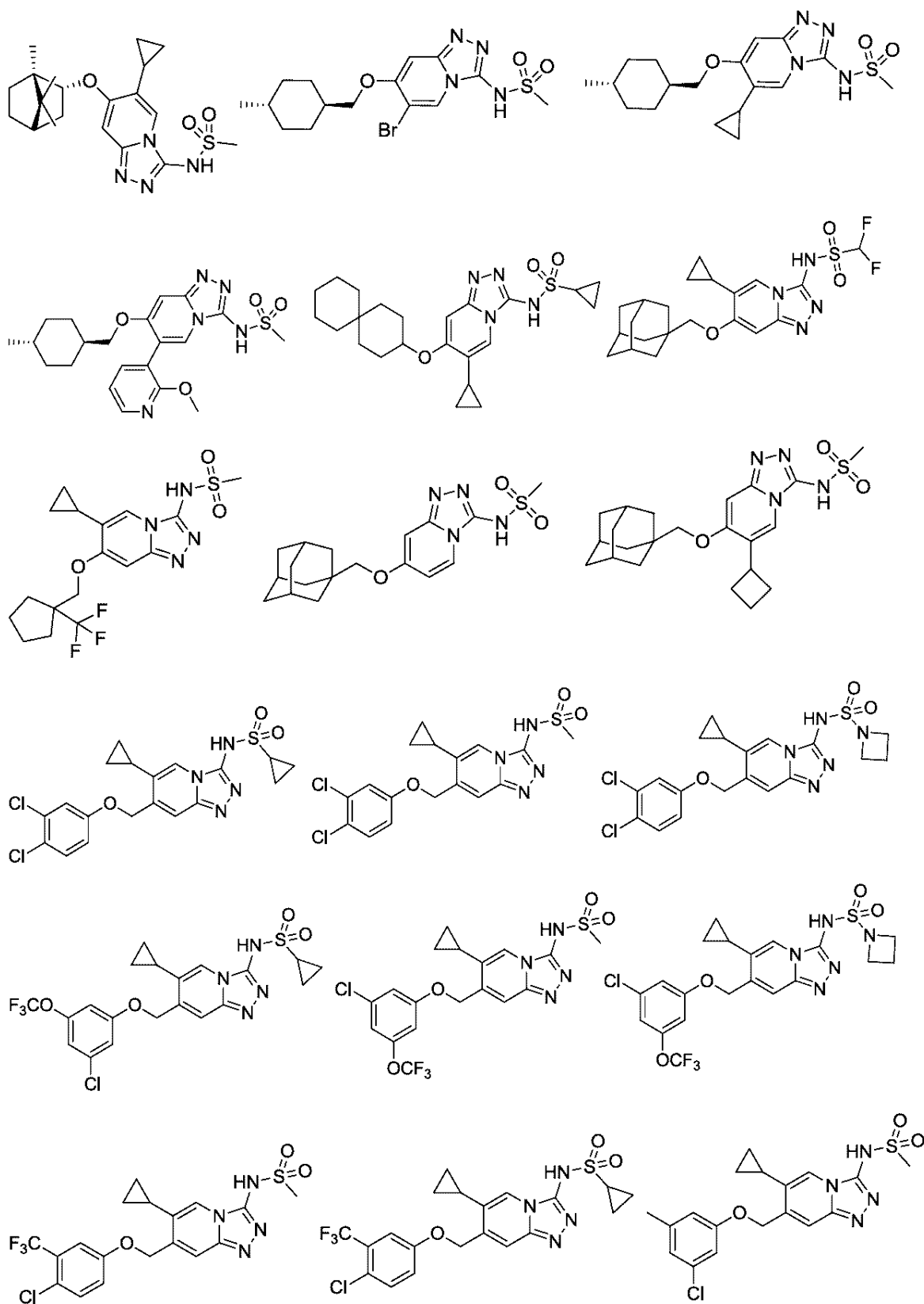
30

【化 2 2】

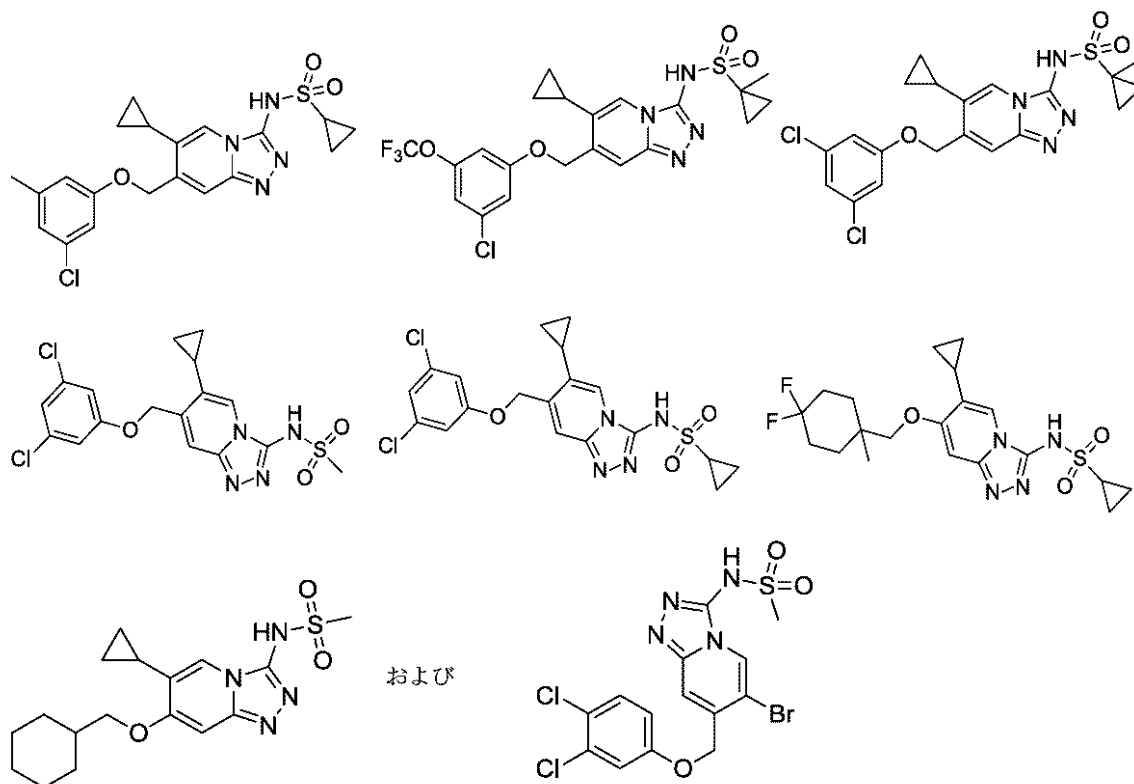




【化 2 3】



【化 2 4】



10

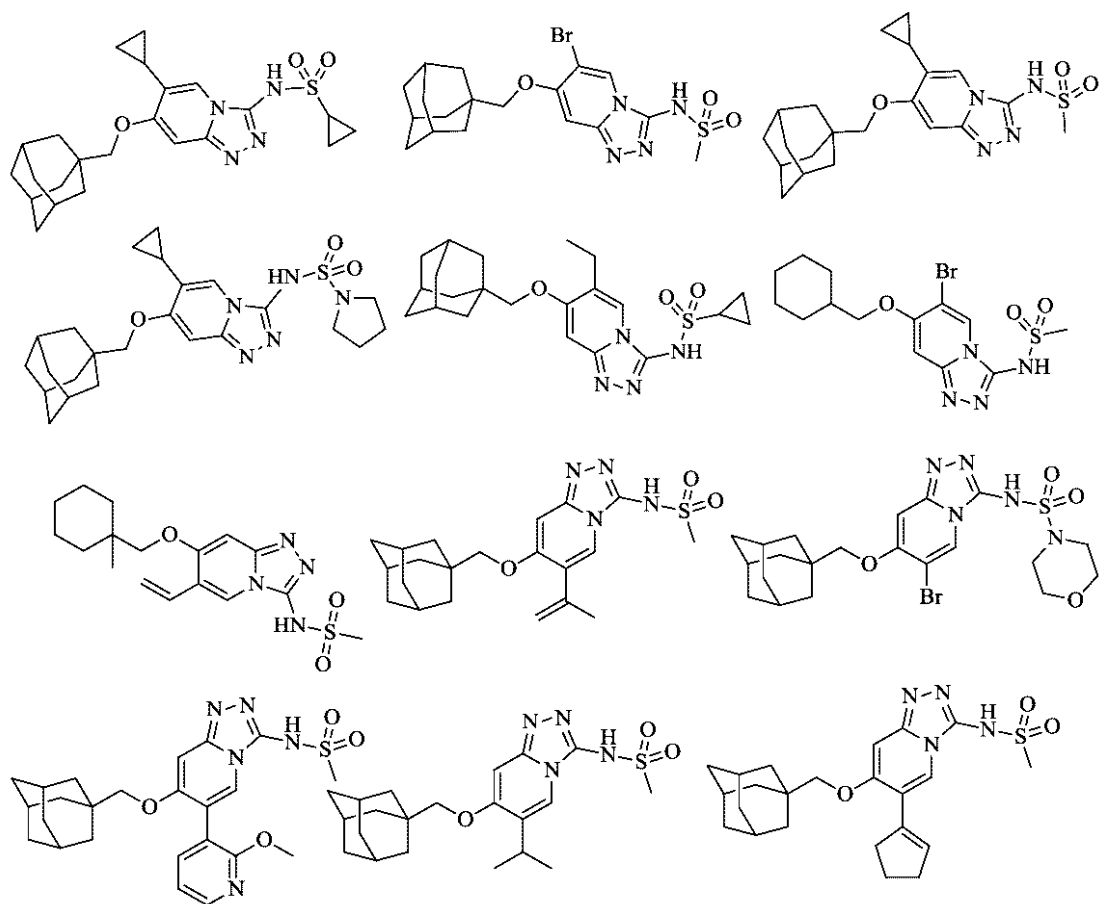
20

およびその塩。

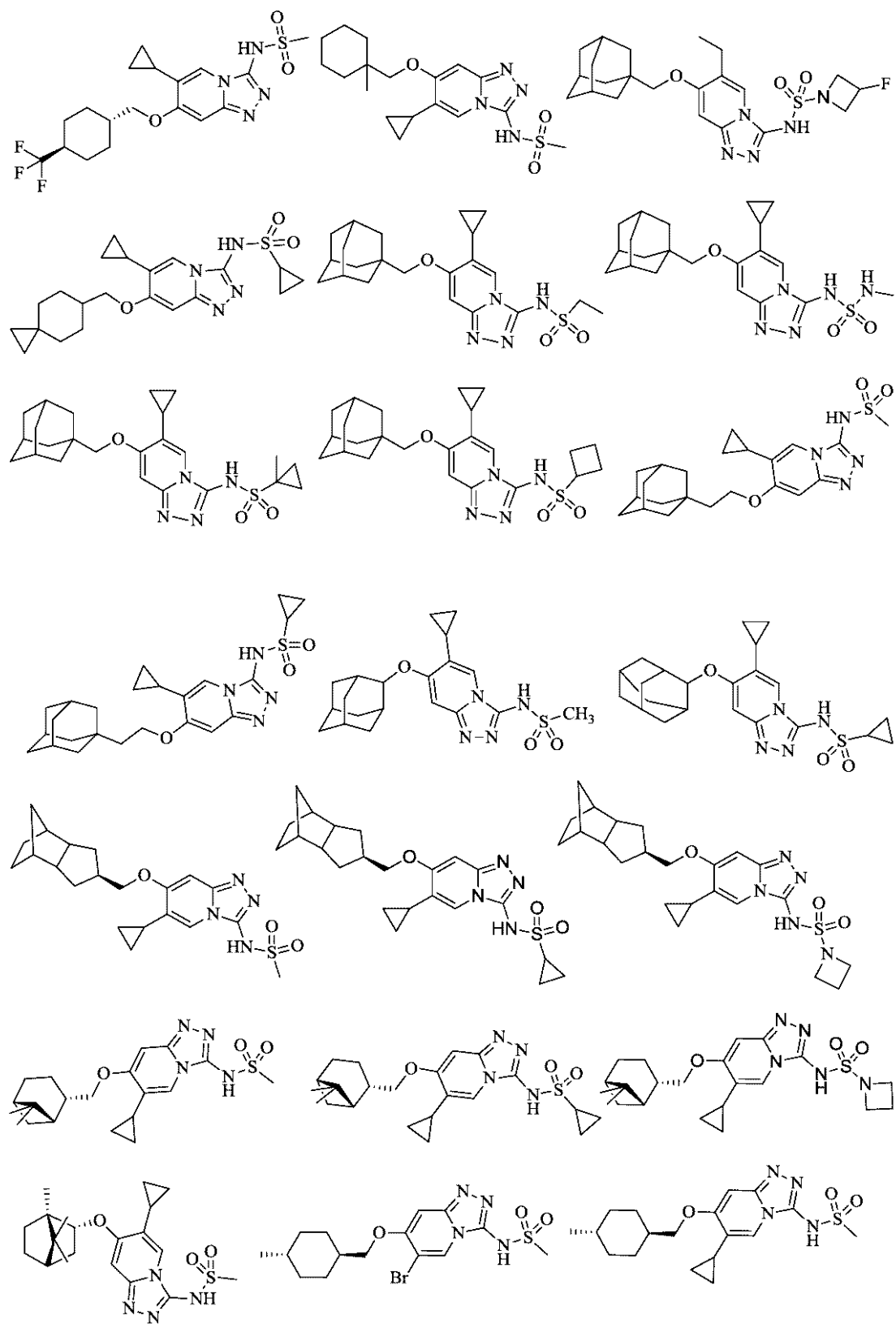
【0056】

E 37 以下から選択される化合物、

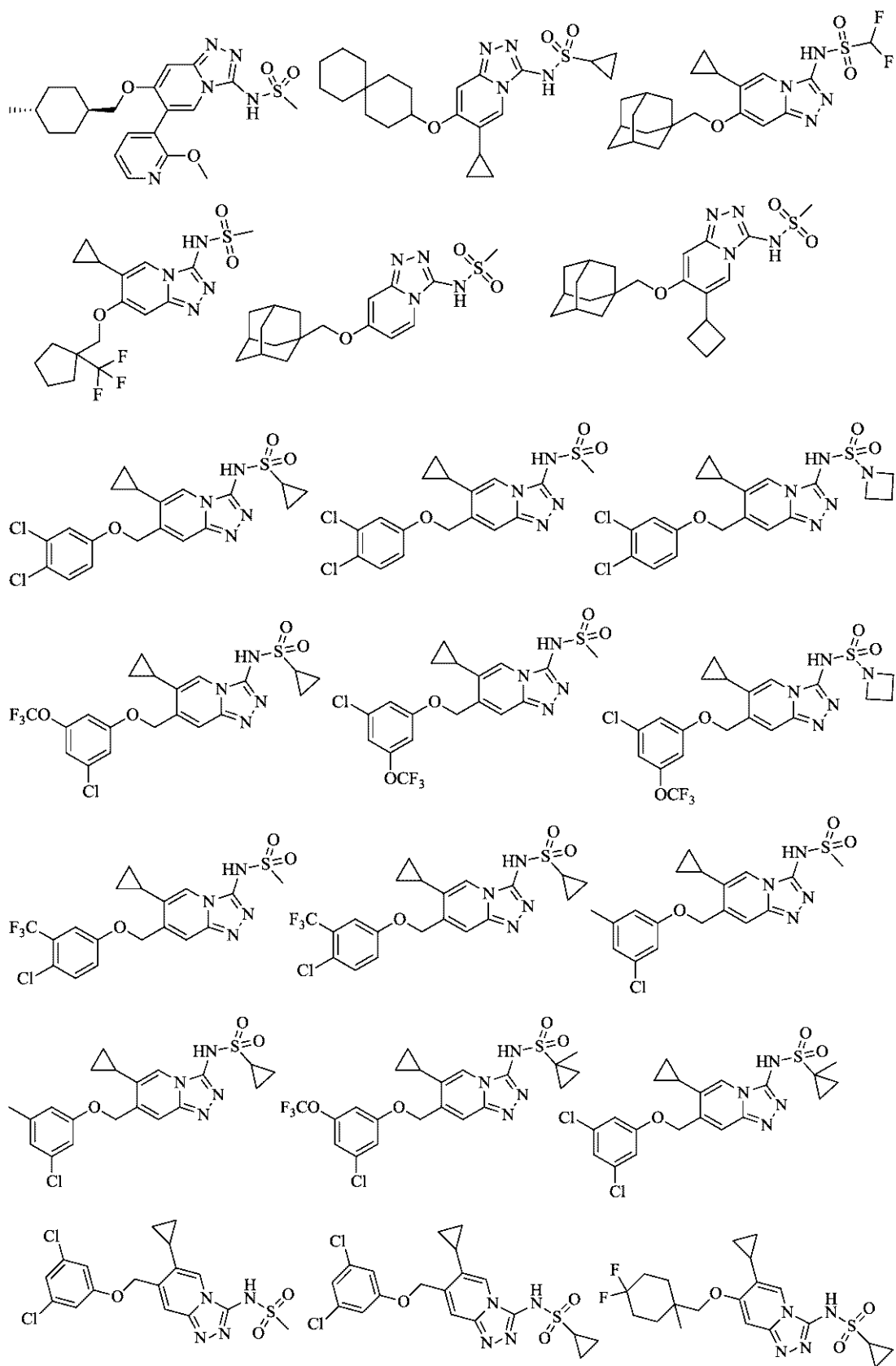
【化 2 5】



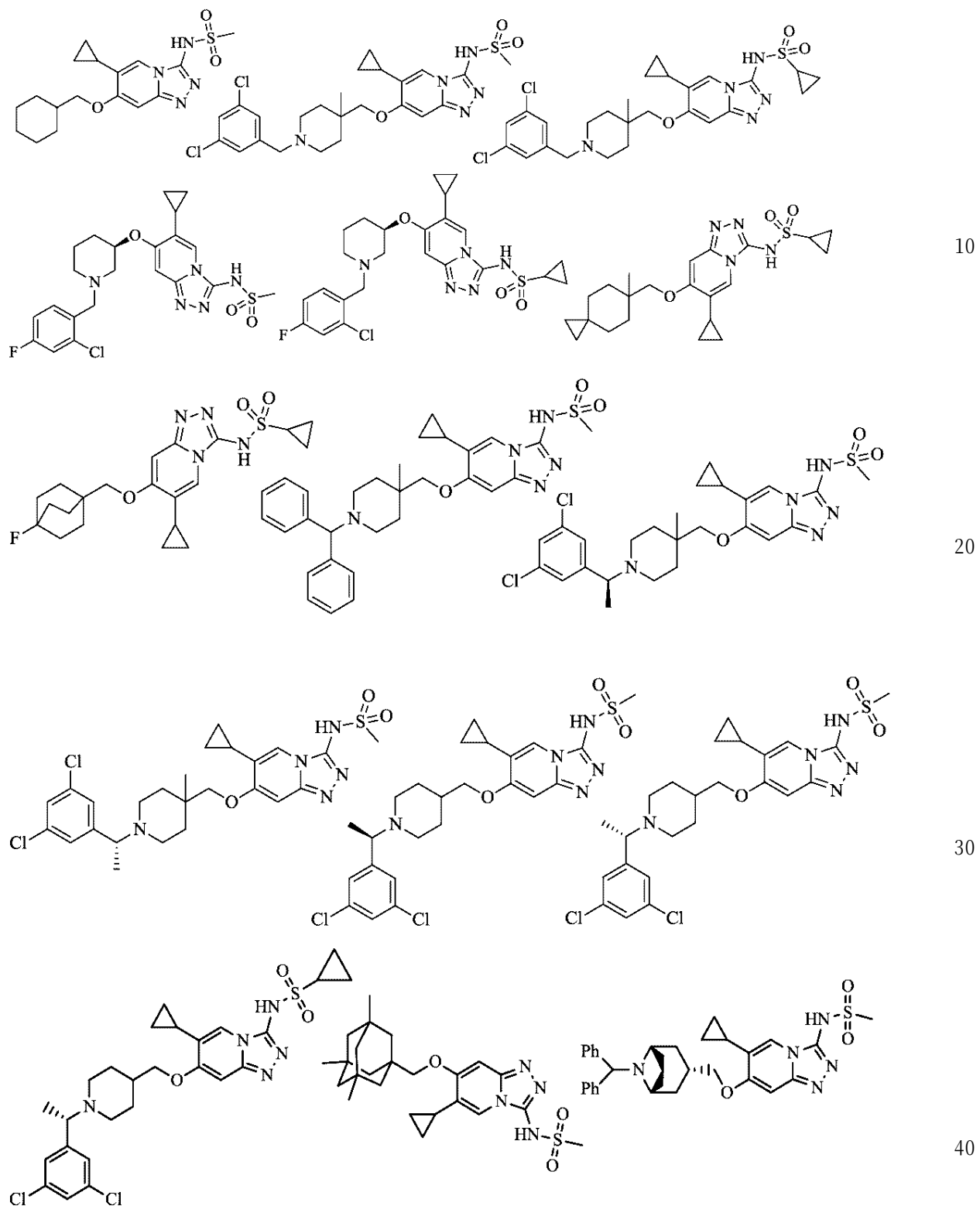
【化 2 6】



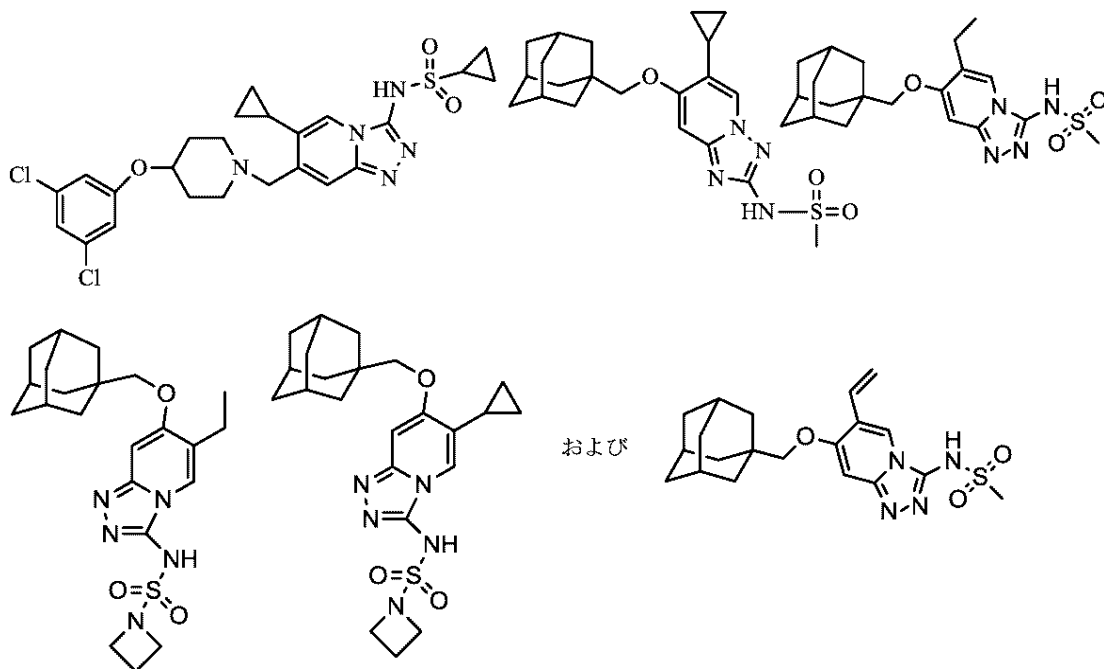
【化 27】



【化 28】



【化 2 9】



10

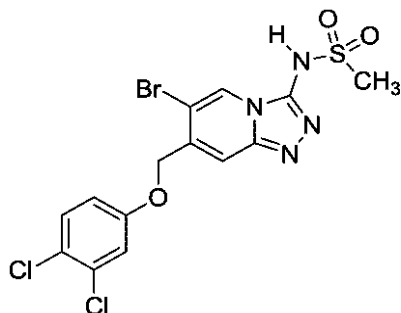
およびその塩。

20

【0057】

E 38 E 1 の化合物、

【化 3 0】



30

またはその塩。

【0058】

E 39 E 1、E 2、E 3、E 4、または E 5 の化合物であって、R<sup>4</sup> は、F、Cl、Br、I、-CN、C<sub>1</sub>-8 アルキル、C<sub>1</sub>-8 ハロアルキル、C<sub>1</sub>-8 アルコキシまたは C<sub>3</sub>-8 炭素環である、E 1、E 2、E 3、E 4、または E 5 の化合物。

【0059】

別の態様では、本発明は、式 I またはその任意の実施形態の化合物を含む医薬組成物または薬学的に許容できる賦形剤の提供する。

40

【0060】

本発明の別の態様では、本発明は、疼痛、うつ病、心血管疾患、呼吸器疾患、精神疾患、それらの組み合わせから成る群から選択される哺乳動物の疾患または病態の治療法を提供し、当該疾患または病態として、神経因性疼痛、炎症性疼痛、内臓痛、癌性疼痛、化学療法による疼痛、外傷による疼痛、手術の痛み、手術後の痛み、出産の痛み、陣痛、神経因性膀胱、潰瘍性大腸炎、慢性的疼痛、持続性疼痛、末梢神経を介した疼痛、中枢神経を介した疼痛、慢性頭痛、片頭痛、副鼻腔炎性頭痛、緊張型頭痛、幻肢痛、歯痛、末梢神経損傷またはそれらの組み合わせを挙げることができる。このような疾患や病態として、HIV に関連した疼痛、HIV 治療による神経障害、三叉神経痛、帯状疱疹後神経痛、ユー

50

s)、過敏性腸症候群、クローン病、多発性硬化症(MS)に関連した疼痛、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、糖尿病性神経障害、末梢神経障害、関節炎、関節リウマチ、変形性関節症、アテローム性動脈硬化症、発作性ジストニア、筋無力症候群、筋緊張症、悪性高熱症、嚢胞性線維症、偽アルドステロン症、横紋筋融解症、甲状腺機能低下症、双極性うつ病、不安症、統合失調症、ナトリウムチャンネル毒関連疾病、家族性肢端紅痛症、原発性肢端紅痛症、家族性直腸痛、癌、てんかん、部分のおよび全般的強直性発作、むずむず脚症候群、不整脈、線維筋痛症、脳卒中または神経性外傷に起因する虚血性条件下での神経保護、頻脈性不整脈、心房細動および心室細動を挙げることができる。

#### 【0061】

本発明の別の態様では、本発明は、哺乳動物の電位依存性ナトリウムチャンネルを通るイオン流束を阻害することによって哺乳動物の疼痛を治療する方法を提供し、この方法は治療を必要とする哺乳動物に、治療有効量の式Iまたはその任意の実施形態の化合物を投与することを含む。

10

#### 【0062】

本発明の別の態様では、本発明は、哺乳動物の細胞内の電位依存性ナトリウムチャンネルを通るイオン流出を減少させる方法を提供し、この方法は、細胞に、式Iまたはその任意の実施形態の化合物を接触させることを含む。

#### 【0063】

本発明の別の態様では、本発明は哺乳動物のそう痒症の治療方法を提供し、この方法は、治療を必要とする哺乳動物に、式Iまたはその任意の実施形態の治療上有効量の化合物を投与することを含む。

20

#### 【0064】

本発明の別の態様では、本発明は哺乳動物の癌の治療方法を提供し、この方法は、治療を必要とする哺乳動物に、式Iまたはその任意の実施形態の治療上有効量の化合物を投与することを含む。

#### 【0065】

本発明の別の態様では、本発明は、哺乳動物の疼痛を予防するのではなく治療する方法を提供し、この方法は、治療を必要とする哺乳動物に、式Iまたはその任意の実施形態の治療上有効量の化合物を投与することを含む。当該方法では、疼痛として、神経因性疼痛、炎症性疼痛、内臓痛、癌性疼痛、化学療法による疼痛、外傷による疼痛、手術の痛み、手術後の痛み、出産の痛み、陣痛、神経因性膀胱、潰瘍性大腸炎、慢性的疼痛、持続性疼痛、末梢神経を介した疼痛、中枢神経を介した疼痛、慢性頭痛、片頭痛、副鼻腔炎性頭痛、緊張型頭痛、幻肢痛、歯痛、末梢神経損傷、急性疼痛またはその組み合わせを挙げることができる。当該方法では、疼痛として、HIV、HIV治療による神経障害、三叉神経痛、带状疱疹後神経痛、ユーゲニア(eudynia)、熱感受性、トサルコイドシス(tosarcoidosis)、過敏性腸症候群、クローン病、多発性硬化症(MS)に関連した疼痛、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、糖尿病性神経障害、末梢神経障害、関節炎、関節リウマチ、変形性関節症、アテローム性動脈硬化症、発作性ジストニア、筋無力症候群、筋緊張症、悪性高熱症、嚢胞性線維症、偽アルドステロン症、横紋筋融解症、甲状腺機能低下症、双極性うつ病、不安症、統合失調症、ナトリウムチャンネル毒関連疾病、家族性肢端紅痛症、原発性肢端紅痛症、家族性直腸痛、癌、てんかん、部分のおよび全般的強直性発作、むずむず脚症候群、不整脈、線維筋痛症、脳卒中や神経外傷に起因する虚血性条件下での神経保護、頻脈性不整脈、心房細動、および心室細動から成る群から選択される疾患または病態に関連する疼痛を挙げることができる。

30

40

#### 【0066】

本発明の別の態様では、本発明は、疼痛、うつ病、心血管疾患、呼吸器疾患、精神疾患、それらの組み合わせを治療または予防する方法を提供し、この方法は、式Iまたはその任意の実施形態の治療上有効量の化合物を投与することを含む。

#### 【0067】

本発明の別の態様では、本発明は、式Iまたはその任意の実施形態または疼痛、うつ病

50



、心血管疾患、呼吸器疾患、精神疾患、またはそれらの組み合わせから成る群から選択される疾患および障害の治療のための薬物としての使用を提供する。

【0068】

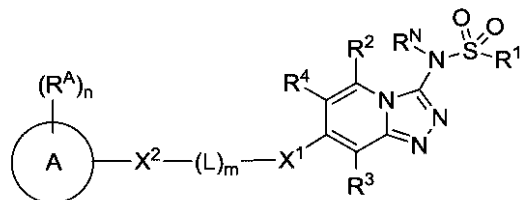
本発明の別の態様では、本発明は、疼痛、うつ病、心血管疾患、呼吸器疾患、および精神疾患、またはそれらの組み合わせから成る群から選択される疾患および障害の治療のための医薬品の製造するための式 I またはその実施形態のいずれかの化合物の使用を提供する。

本発明は、例えば、以下の項目も提供する。

(項目 1)

式 I の化合物、

【化 601】



(I)

またはその薬学的に許容可能な塩であり、式中、

$R^1$  は、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{1-8}$  アルコキシ、 $C_{3-12}$  炭素環、C 結合  $C_{2-11}$  複素環、または  $-NR^{1A}R^{1B}$  であり、ここで、 $R^{1A}$  および  $R^{1B}$  はそれぞれ独立して、水素、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  アルコキシ、(6~10 員アリール)  $-(X^{R1})_{0-1}-$ 、(5~10 員ヘテロアリール)  $-(X^{R1})_{0-1}-$  から成る群から選択され、ここで、 $R^{1A}$  および  $R^{1B}$  は、結合されて、環の頂点として N、O および S から選択される 1 つの追加のヘテロ原子を含んでもよい 3~8 員複素環式環を形成し、それと縮合してベンゼンまたはピリジン環であってもよく、 $X^{R1}$  は  $C_{1-4}$  アルキレン、 $C_{1-4}$  ヘテロアルキレン、 $C_{2-4}$  アルケニレン、 $C_{2-4}$  アルキニレンから成る群から選択され、ここで、 $R^1$  の脂肪族および芳香族部分は、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、オキソ (=O)、F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、 $-(X^{1R})_{0-1}NR^{1a}R^{1b}$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}OR^{1a}$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}SR^{1a}$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}N(R^{1a})C(=O)OR^{1c}$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}OC(=O)N(R^{1a})(R^{1b})$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}N(R^{1a})C(=O)N(R^{1a})(R^{1b})$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}C(=O)N(R^{1a})(R^{1b})$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}N(R^{1a})C(=O)R^{1b}$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}C(=O)OR^{1a}$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}OC(=O)R^{1a}$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}-P(=O)(OR^{1a})(OR^{1b})$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}S(O)_{1-2}R^{1c}$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}S(O)_{1-2}N(R^{1a})(R^{1b})$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}N(R^{1a})S(O)_{1-2}N(R^{1a})(R^{1b})$  および  $-(X^{1R})_{0-1}N(R^{1a})S(O)_{1-2}(R^{1c})$  から成る群から選択される 1~5 個の  $R^{R1}$  置換基で置換されてもよく、ここで、 $X^{1R}$  は  $C_{1-4}$  アルキレン、 $C_{1-4}$  ヘテロアルキレン、 $C_{2-4}$  アルケニレンおよび  $C_{2-4}$  アルキニレンから成る群から選択され、ここで、 $R^{1a}$  および  $R^{1b}$  は独立して水素、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{3-8}$  炭素環、フェニル、ベンジル、 $C_{5-6}$  ヘテロアリールおよび  $C_{2-7}$  複素環から成る群から選択され、 $R^{1c}$  は、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{3-8}$  炭素環、フェニル、ベンジル、 $C_{5-6}$  ヘテロアリールおよび  $C_{2-7}$  複素環から成る群から選択され、

$R^N$  は水素、 $C_{1-4}$  アルキルまたは  $C_{1-4}$  ハロアルキルであり、

$R^2$  および  $R^3$  はそれぞれ独立して H、F、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキルおよび  $C_{1-8}$  アルコキシから成る群から選択され、

$R^4$  は、H、F、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{1-8}$  アルコキシ、 $C_{3-8}$  炭素環、 $C_{2-7}$  複素環、フェニルおよび N、O および S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5～6 員ヘテロアリアルから成る群から選択され、ここで、前記 5～6 員ヘテロアリアルは、F、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキルおよび  $C_{1-4}$  アルコキシから選択される 1～3 個の  $R^5$  置換基でさらに置換されてもよく、L は  $C_{1-4}$  アルキレン、 $C_{2-4}$  アルケニレン、 $C_{2-4}$  アルキニレン、および  $C_{1-4}$  ヘテロアルキレンから成る群から選択されるリンカーであり、ここで、L は  $=\text{O}$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキルおよび  $C_{1-4}$  アシルから成る群から選択される 1～3 個の  $R^L$  置換基で置換されてもよく、

下付き文字 m は、整数 0 または 1 を表し、

$X^1$  および  $X^2$  はそれぞれ独立して、存在しない、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$  および  $-\text{N}(\text{R}^X)-$  から成る群から独立して選択され、ここで、 $R^X$  は、H、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  アシルまたは  $-\text{S}(\text{O})_2(C_{1-8} \text{ アルキル})$  であり、そしてここで、下付き文字 m が 0 である場合、 $X^1$  または  $X^2$  の 1 つは存在せず、

下付き文字 n は 0～5 の整数であり、

A は、水素、 $C_3-C_{20}$  炭素環、 $C_2-C_{20}$  複素環、アリアル、およびヘテロアリアルから成る群から選択され、ここで、A が水素である場合、下付き文字 n は 0 であり、

ならびに

$R^A$  は  $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、F、Cl、Br、I、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、炭素環、複素環、ヘテロアリアル、 $-(X^{RA})_{0-1}NR^{A1}R^{A2}$ 、 $-(X^{RA})_{0-1}OR^{A1}$ 、 $-(X^{RA})_{0-1}SR^{A1}$ 、 $-(X^{RA})_{0-1}N(R^{A1})C(=O)OR^{A3}$ 、 $-(X^{RA})_{0-1}OC(=O)N(R^{A1})(R^{A2})$ 、 $-(X^{RA})_{0-1}N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})(R^{A2})$ 、 $-(X^{RA})_{0-1}C(=O)N(R^{A1})(R^{A2})$ 、 $-(X^{RA})_{0-1}N(R^{A1})C(=O)R^{A2}$ 、 $-(X^{RA})_{0-1}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-(X^{RA})_{0-1}OC(=O)R^{A1}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(OR^{A1})(OR^{A2})$ 、 $-(X^{RA})_{0-1}S(\text{O})_{1-2}R^{A3}$ 、 $-(X^{RA})_{0-1}S(\text{O})_{1-2}N(R^{A1})(R^{A2})$ 、 $-(X^{RA})_{0-1}N(R^{A1})S(\text{O})_{1-2}N(R^{A1})(R^{A2})$  および  $-(X^{RA})_{0-1}N(R^{A1})S(\text{O})_{1-2}(R^{A3})$  から成る群から選択され、ここで、 $X^{RA}$  は  $C_{1-4}$  アルキレン、 $C_{1-4}$  ヘテロアルキレン、 $C_{2-4}$  アルケニレンおよび  $C_{2-4}$  アルキニレンから成る群から選択され、 $R^{A1}$  および  $R^{A2}$  は独立して水素、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{3-8}$  炭素環、テトラヒドロナフタレン、フェニル、ベンジル、 $C_{5-6}$  ヘテロアリアルおよび  $C_{2-7}$  複素環から成る群から選択され、 $R^{A3}$  は  $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{3-8}$  炭素環、テトラヒドロナフタレン、フェニル、ベンジル、 $C_{5-6}$  ヘテロアリアルおよび  $C_{2-7}$  複素環から成る群から選択され、ここで、 $R^A$  置換基の脂肪族および芳香族部分は、 $R^{A4}$ 、F、Cl、Br、I、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  (ハロ) アルキル- $\text{C}(=\text{O})-$ 、 $C_{1-4}$  (ハロ) アルキル- $\text{S}(\text{O})_{0-2}-$ 、 $C_{1-4}$  (ハロ) アルキル- $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})-$ 、 $C_{1-4}$  (ハロ) アルキル- $\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $((\text{ハロ}) \text{アルキル})_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $C_{1-4}$  (ハロ) アルキル- $\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{H})-$ 、 $C_{1-4}$  (ハロ) アルキル- $\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{H})-$ 、 $((\text{ハロ}) \text{アルキル})_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $C_{1-4}$  アルキルアミノ、および  $C_{1-4}$  ジアルキルアミノから選択される 1～5 個の  $R^{RA}$  置換基で置換されてもよく、 $R^{A4}$  はそれぞれ独立して  $C_{3-6}$  炭素環、 $C_{3-6}$  炭素環オキシ、 $C_{2-5}$  複素環オキシ、およびアリアルから選択され、ここで、 $C_{3-6}$  炭素環、 $C_{3-6}$  炭素環オキシ、 $C_{2-5}$  複素環オキシ、およびアリアルは F、Cl、Br、I、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、

C<sub>1</sub> - 4 ハロアルキル、および C<sub>1</sub> - 4 アルコキシから独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換されてもよい、化合物、または薬学的にその許容可能な塩。

(項目 2)

項目 1 に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、

R<sup>1</sup> は、C<sub>1</sub> - 8 アルキル、C<sub>2</sub> - 8 アルケニル、C<sub>1</sub> - 8 ハロアルキル、C<sub>1</sub> - 8 アルコキシ、C<sub>3</sub> - 1<sub>2</sub> 炭素環、C 結合 C<sub>2</sub> - 1<sub>1</sub> 複素環、または -NR<sup>1A</sup>R<sup>1B</sup> であり、ここで、R<sup>1A</sup> および R<sup>1B</sup> はそれぞれ独立して水素、C<sub>1</sub> - 8 アルキル、C<sub>1</sub> - 8 アルコキシ、(6 ~ 10 員アリール) - (X<sup>R1</sup>)<sub>0</sub> - 1 -、(5 ~ 10 員ヘテロアリール) - (X<sup>R1</sup>)<sub>0</sub> - 1 - から成る群から選択され、ここで、R<sup>1A</sup> および R<sup>1B</sup> は、結合され、環の頂点として N、O および S から選択される 1 つの追加のヘテロ原子を含んでもよい 3 ~ 8 員複素環式環を形成してもよく、X<sup>R1</sup> は、C<sub>1</sub> - 4 アルキレン、C<sub>1</sub> - 4 ヘテロアルキレン、C<sub>2</sub> - 4 アルケニレン、C<sub>2</sub> - 4 アルキニレンから成る群から選択され、ここで、R<sup>1</sup> の脂肪族および芳香族部分は、C<sub>1</sub> - 8 アルキル、C<sub>1</sub> - 8 ハロアルキル、オキソ (=O)、F、Cl、Br、I、-OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、- (X<sup>1R</sup>)<sub>0</sub> - 1 NR<sup>R1a</sup>R<sup>R1b</sup>、- (X<sup>1R</sup>)<sub>0</sub> - 1 OR<sup>R1a</sup>、- (X<sup>1R</sup>)<sub>0</sub> - 1 SR<sup>R1a</sup>、- (X<sup>1R</sup>)<sub>0</sub> - 1 N (R<sup>R1a</sup>) C (=O) OR<sup>R1c</sup>、- (X<sup>1R</sup>)<sub>0</sub> - 1 OC (=O) N (R<sup>R1a</sup>) (R<sup>R1b</sup>)、- (X<sup>1R</sup>)<sub>0</sub> - 1 N (R<sup>R1a</sup>) C (=O) N (R<sup>R1a</sup>) (R<sup>R1b</sup>)、- (X<sup>1R</sup>)<sub>0</sub> - 1 C (=O) N (R<sup>R1a</sup>) (R<sup>R1b</sup>)、- (X<sup>1R</sup>)<sub>0</sub> - 1 N (R<sup>R1a</sup>) C (=O) R<sup>R1b</sup>、- (X<sup>1R</sup>)<sub>0</sub> - 1 C (=O) O R<sup>R1a</sup>、- (X<sup>1R</sup>)<sub>0</sub> - 1 OC (=O) R<sup>R1a</sup>、- (X<sup>1R</sup>)<sub>0</sub> - 1 - P (=O) (OR<sup>R1a</sup>) (OR<sup>R1b</sup>)、- (X<sup>1R</sup>)<sub>0</sub> - 1 S (O)<sub>1</sub> - 2 R<sup>R1c</sup>、- (X<sup>1R</sup>)<sub>0</sub> - 1 S (O)<sub>1</sub> - 2 N (R<sup>R1a</sup>) (R<sup>R1b</sup>)、- (X<sup>1R</sup>)<sub>0</sub> - 1 N (R<sup>R1a</sup>) S (O)<sub>1</sub> - 2 N (R<sup>R1a</sup>) (R<sup>R1b</sup>) および - (X<sup>1R</sup>)<sub>0</sub> - 1 N (R<sup>R1a</sup>) S (O)<sub>1</sub> - 2 (R<sup>R1c</sup>) から成る群から選択される 1 ~ 5 個の R<sup>R1</sup> 置換基で置換されてもよく、ここで、X<sup>1R</sup> は C<sub>1</sub> - 4 アルキレン、C<sub>1</sub> - 4 ヘテロアルキレン、C<sub>2</sub> - 4 アルケニレンおよび C<sub>2</sub> - 4 アルキニレンから成る群から選択され、ここで、R<sup>R1a</sup> および R<sup>R1b</sup> は独立して水素、C<sub>1</sub> - 8 アルキル、C<sub>1</sub> - 8 ハロアルキル、C<sub>3</sub> - 8 炭素環、フェニル、ベンジル、C<sub>5</sub> - 6 ヘテロアリールおよび C<sub>2</sub> - 7 複素環から成る群から選択され、R<sup>R1c</sup> は C<sub>1</sub> - 8 アルキル、C<sub>1</sub> - 8 ハロアルキル、C<sub>3</sub> - 8 炭素環、フェニル、ベンジル、C<sub>5</sub> - 6 ヘテロアリールおよび C<sub>2</sub> - 7 複素環から成る群から選択され、

R<sup>N</sup> は水素、C<sub>1</sub> - 4 アルキルまたは C<sub>1</sub> - 4 ハロアルキルであり、

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> はそれぞれ独立して H、F、Cl、Br、I、-CN、C<sub>1</sub> - 8 アルキル、C<sub>1</sub> - 8 ハロアルキルおよび C<sub>1</sub> - 8 アルコキシから成る群から選択され、

R<sup>4</sup> は、H、F、Cl、Br、I、-CN、C<sub>1</sub> - 8 アルキル、C<sub>2</sub> - 8 アルケニル、C<sub>1</sub> - 8 ハロアルキル、C<sub>1</sub> - 8 アルコキシ、C<sub>3</sub> - 8 炭素環、C<sub>2</sub> - 7 複素環、フェニル、および N、O および S から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 6 員ヘテロアリールから成る群から選択され、ここで、前記 5 ~ 6 員ヘテロアリールは、F、Cl、Br、I、-CN、C<sub>1</sub> - 4 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 ハロアルキルおよび C<sub>1</sub> - 4 アルコキシから選択される 1 ~ 3 個の R<sup>5</sup> 置換基でさらに置換されてもよく、

L は、C<sub>1</sub> - 4 アルキレン、C<sub>2</sub> - 4 アルケニレン、C<sub>2</sub> - 4 アルキニレン、および C<sub>1</sub> - 4 ヘテロアルキレンから成る群から選択されるリンカーであり、ここで、L は、=O、C<sub>1</sub> - 4 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 ハロアルキルおよび C<sub>1</sub> - 4 アシルから成る群から選択される 1 から 3 個の R<sup>L</sup> 置換基で置換されてもよく、

下付き文字 m は、整数 0 または 1 を表し、

X<sup>1</sup> および X<sup>2</sup> はそれぞれ独立して、存在しない、-O-、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>- および -N(R<sup>X</sup>)- から成る群から選択され、ここで、R<sup>X</sup> は H、C<sub>1</sub> - 8 アルキル、C<sub>1</sub> - 8 アシルまたは -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub> - 8 アルキル) であり、そしてここで、下付き文字 m が 0 である場合、X<sup>1</sup> または X<sup>2</sup> の 1 つは存在せず、

下付き文字 n は 0 ~ 5 の整数であり、

10

20

30

40

50

Aは、水素、 $C_3 - C_{20}$ 炭素環、 $C_3 - C_{20}$ 複素環、アリール、およびヘテロアリールから成る群から選択され、ここで、Aが水素である場合、下付き文字nは0であり、ならびに

$R^A$ は、 $C_1 - 8$ アルキル、 $C_1 - 8$ ハロアルキル、F、Cl、Br、I、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、炭素環、複素環、ヘテロアリール、 $-(X^{R^A})_{0-1}NR^{A1}R^{A2}$ 、 $-(X^{R^A})_{0-1}OR^{A1}$ 、 $-(X^{R^A})_{0-1}SR^{A1}$ 、 $-(X^{R^A})_{0-1}N(R^{A1})C(=O)OR^{A3}$ 、 $-(X^{R^A})_{0-1}OC(=O)N(R^{A1})(R^{A2})$ 、 $-(X^{R^A})_{0-1}N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})(R^{A2})$ 、 $-(X^{R^A})_{0-1}C(=O)N(R^{A1})(R^{A2})$ 、 $-(X^{R^A})_{0-1}N(R^{A1})C(=O)R^{A2}$ 、 $-(X^{R^A})_{0-1}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-(X^{R^A})_{0-1}OC(=O)R^{A1}$ 、 $-P(=O)(OR^{A1})(OR^{A2})$ 、 $-(X^{R^A})_{0-1}S(O)_{1-2}R^{A3}$ 、 $-(X^{R^A})_{0-1}S(O)_{1-2}N(R^{A1})(R^{A2})$ 、 $-(X^{R^A})_{0-1}N(R^{A1})S(O)_{1-2}N(R^{A1})(R^{A2})$ および $-(X^{R^A})_{0-1}N(R^{A1})S(O)_{1-2}(R^{A3})$ から成る群から選択され、ここで、 $X^{R^A}$ は $C_1 - 4$ アルキレン、 $C_1 - 4$ ヘテロアルキレン、 $C_2 - 4$ アルケニレンおよび $C_2 - 4$ アルキニレンから成る群から選択され、ここで、 $R^{A1}$ および $R^{A2}$ は独立して水素、 $C_1 - 8$ アルキル、 $C_1 - 8$ ハロアルキル、 $C_3 - 8$ 炭素環、テトラヒドロナフタレン、フェニル、ベンジル、 $C_5 - 6$ ヘテロアリールおよび $C_2 - 7$ 複素環から成る群から選択され、 $R^{A3}$ は $C_1 - 8$ アルキル、 $C_1 - 8$ ハロアルキル、 $C_3 - 8$ 炭素環、テトラヒドロナフタレン、フェニル、ベンジル、 $C_5 - 6$ ヘテロアリールおよび $C_2 - 7$ 複素環から成る群から選択され、そしてここで、 $R^A$ 置換基の脂肪族および芳香族部分は、F、Cl、Br、I、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ ハロアルキル、 $C_1 - 4$ アルコキシ、 $C_1 - 4$ (ハロ)アルキル- $C(=O)-$ 、 $C_1 - 4$ (ハロ)アルキル- $S(O)_{0-2}-$ 、 $C_1 - 4$ (ハロ)アルキル- $C(=O)N(H)-$ 、 $C_1 - 4$ (ハロ)アルキル- $N(H)-C(=O)-$ 、 $(C_1 - 4$ (ハロ)アルキル) $_2N-C(=O)-$ 、 $C_1 - 4$ (ハロ)アルキル- $OC(=O)N(H)-$ 、 $C_1 - 4$ (ハロ)アルキル- $OC(=O)N(H)-$ 、 $(C_1 - 4$ (ハロ)アルキル) $_2N-C(=O)O-$ 、 $C_1 - 4$ アルキルアミノ、 $C_1 - 4$ ジアルキルアミノ、 $C_3 - 6$ 炭素環、 $C_3 - 6$ 炭素環オキシ、 $C_2 - 5$ 複素環オキシおよびテトラヒドロナフタレンから選択される1~5個の $R^{RA}$ 置換基で置換されてもよい、化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目3)

項目1または2に記載の化合物であり、

$R^1$ は $C_1 - 8$ アルキル、 $C_1 - 8$ ハロアルキル、 $C_1 - 8$ アルコキシ、 $C_3 - 12$ 炭素環、 $C$ 結合 $C_2 - 11$ 複素環、または $-NR^{1A}R^{1B}$ であり、ここで、 $R^{1A}$ および $R^{1B}$ はそれぞれ独立して水素、 $C_1 - 8$ アルキル、 $C_1 - 8$ アルコキシ、(6~10員アリール) $-(X^{R^1})_{0-1}-$ 、(5~10員ヘテロアリール) $-(X^{R^1})_{0-1}-$ から成る群から選択され、ここで、 $R^{1A}$ および $R^{1B}$ は結合されて、環の頂点としてN、OおよびSから選択される1つの追加のヘテロ原子を含んでもよい3~8員複素環式環を形成してもよく、それと縮合してベンゼンまたはピリジン環であってもよく、 $X^{R^1}$ は、 $C_1 - 4$ アルキレン、 $C_1 - 4$ ヘテロアルキレン、 $C_2 - 4$ アルケニレン、 $C_2 - 4$ アルキニレンから成る群から選択され、そしてここで、 $R^1$ の脂肪族および芳香族部分は $C_1 - 8$ アルキル、 $C_1 - 8$ ハロアルキル、オキソ( $=O$ )、F、Cl、Br、I、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}NR^{1a}R^{1b}$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}OR^{1a}$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}SR^{1a}$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}N(R^{1a})C(=O)OR^{1c}$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}OC(=O)N(R^{1a})(R^{1b})$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}N(R^{1a})C(=O)N(R^{1a})(R^{1b})$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}C(=O)N(R^{1a})(R^{1b})$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}N(R^{1a})C(=O)R^{1b}$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}C(=O)OR^{1a}$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}OC(=O)R^{1a}$ 、 $-(X^{1R})_{0-1}-P(=O)(OR^{1a})(OR^{1b})$ 、 $-(X^{1R})$

$0-1$  S(O) $_{1-2}$  R<sup>R1c</sup>、 $-(X^{1R})_{0-1}$  S(O) $_{1-2}$  N(R<sup>R1a</sup>)(R<sup>R1b</sup>)、 $-(X^{1R})_{0-1}$  N(R<sup>R1a</sup>) S(O) $_{1-2}$  N(R<sup>R1a</sup>)(R<sup>R1b</sup>) および  $-(X^{1R})_{0-1}$  N(R<sup>R1a</sup>) S(O) $_{1-2}$  (R<sup>R1c</sup>) から成る群から選択される 1~5 個の R<sup>R1</sup> 置換基で置換されてもよく、ここで、X<sup>1R</sup> は C<sub>1-4</sub> アルキレン、C<sub>1-4</sub> ヘテロアルキレン、C<sub>2-4</sub> アルケニレンおよび C<sub>2-4</sub> アルキニレンから成る群から選択され、ここで、R<sup>R1a</sup> および R<sup>R1b</sup> は独立して水素、C<sub>1-8</sub> アルキル、C<sub>1-8</sub> ハロアルキル、C<sub>3-8</sub> 炭素環、フェニル、ベンジル、C<sub>5-6</sub> ヘテロアリールおよび C<sub>2-7</sub> 複素環から成る群から選択され、R<sup>R1c</sup> は C<sub>1-8</sub> アルキル、C<sub>1-8</sub> ハロアルキル、C<sub>3-8</sub> 炭素環、フェニル、ベンジル、C<sub>5-6</sub> ヘテロアリールおよび C<sub>2-7</sub> 複素環から成る群から独立して選択され、ならびに

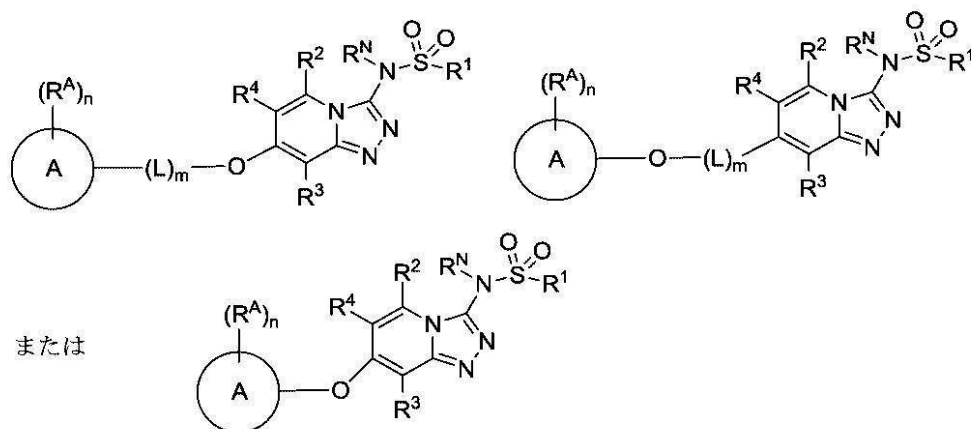
10

R<sup>4</sup> は、H、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、C<sub>1-8</sub> アルキル、C<sub>1-8</sub> ハロアルキル、C<sub>1-8</sub> アルコキシ、C<sub>3-8</sub> 炭素環、C<sub>2-7</sub> 複素環、フェニルおよび N、O および S から選択される 1~3 個のヘテロ原子を含む 5~6 員ヘテロアリールから成る群から選択され、ここで、前記 5~6 員ヘテロアリールはさらに、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> ハロアルキルおよび C<sub>1-4</sub> アルコキシから選択される 1~3 個の R<sup>5</sup> 置換基でさらに置換されてもよい、化合物。

(項目 4)

以下の式を有する項目 1、2、または 3 に記載の化合物：

【化 602】



20

30

。

(項目 5)

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> はそれぞれ H である項目 1、2、3 または 4 に記載の化合物。

(項目 6)

R<sup>4</sup> は、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、C<sub>1-8</sub> アルキル、C<sub>2-8</sub> アルケニル、C<sub>1-8</sub> ハロアルキル、C<sub>1-8</sub> アルコキシ、または C<sub>3-8</sub> 炭素環である項目 1、2、3、4 または 5 に記載の化合物。

40

(項目 7)

R<sup>4</sup> は Cl または C<sub>3-8</sub> 炭素環である項目 1、2、3、4 または 5 に記載の化合物。

(項目 8)

R<sup>4</sup> は Cl または シクロプロピル である項目 1、2、3、4 または 5 に記載の化合物。

(項目 9)

R<sup>1</sup> は C<sub>1-8</sub> アルキル、C<sub>2-8</sub> アルケニル、または C<sub>3-12</sub> 炭素環であり、ここで、R<sup>1</sup> の脂肪族部分は 1~5 個の R<sup>R1</sup> 置換基で置換されてもよい、項目 1、2、3、4、5、6、7、または 8 に記載の化合物

(項目 10)

R<sup>1</sup> の脂肪族部分は  $-(X^{1R})_{0-1} OR^{R1a}$  で置換されてもよい項目 9 に記載の

50

化合物。

(項目 1 1)

R<sup>1</sup> は、メチル、シクロプロピル、1-アゼチジニル、1-メチルシクロプロパー1-イル、ジフルオロメチル、N-メチルアミノ、エチル、モルホリノ、ピロリジノ、および3-フルオロアゼチジニ-1-イルである項目9に記載の化合物。

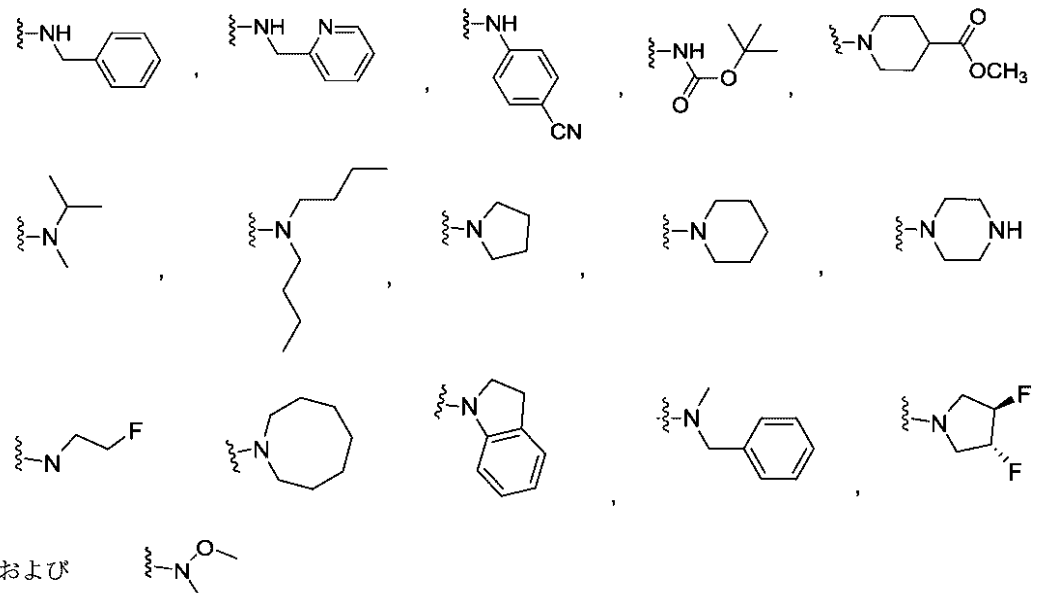
(項目 1 2)

R<sup>1</sup> はメチル、シクロプロピル、または2-メトキシエチルである項目9に記載の化合物。

(項目 1 3)

R<sup>1</sup> は、-NH(CH<sub>3</sub>)、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、

【化 6 0 3】



および

から成る群から選択される項目1、2、3、4、5、6、7または8に記載の化合物。

(項目 1 4)

X<sup>1</sup> は-O-または-N(H)-であり、X<sup>2</sup> は存在せず、下付き文字mは1であり、-(L)-はC<sub>1-4</sub>アルキレン、C<sub>2-4</sub>アルケニレンまたはC<sub>2-4</sub>アルキニレンから成る群から選択される任意に置換される基である、項目1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12または13に記載の化合物。

(項目 1 5)

X<sup>1</sup> は-O-または-N(H)-であり、X<sup>2</sup> は存在せず、下付き文字mは1であり、-(L)-は-CH<sub>2</sub>-, -C(=O)-, -C(H)(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-C(H)(CH<sub>3</sub>)-, -C(H)(CH<sub>3</sub>)-C(H<sub>2</sub>)-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-C(H)(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-または-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-から成る群から選択される、項目1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12または13に記載の化合物。

(項目 1 6)

X<sup>1</sup> は-O-であり、下付き文字mは1であり、および-(L)-は-CH<sub>2</sub>-または-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-である項目15に記載の化合物。

(項目 1 7)

X<sup>1</sup> は存在せず、X<sup>2</sup> は-O-または-N(H)-であり、下付き文字mは1であり、-(L)-は-C(H)<sub>2</sub>-, -C(=O)-, -C(H)(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-C(H)(CH<sub>3</sub>)-, -C(H)(CH<sub>3</sub>)-C(H<sub>2</sub>)-, -C

10

20

30

40

50

$\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ から成る群から選択される、項目1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12または13に記載の化合物。

(項目18)

$\text{X}^1$  および  $\text{X}^2$  は存在せず、下付き文字  $m$  は 1 であり、 $-(\text{L})-$  は  $-\text{C}(\text{H})_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{H}_2)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$  または  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  から成る群から選択される項目1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12または13に記載の化合物。

10

(項目19)

$\text{X}^1$  および  $\text{X}^2$  は存在せず、下付き文字  $m$  は 1 であり、 $-(\text{L})-$  は任意に置換される  $\text{C}_1-4$  ヘテロアルキレンである項目1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12または13に記載の化合物。

(項目20)

$m$  は 0 であり、 $\text{X}^1$  は  $-\text{O}-$  および  $-\text{N}(\text{H})-$  から選択され、 $\text{X}^2$  は存在しない、項目1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、または13に記載の化合物。

(項目21)

A は、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、アダマンタン、ビスクロ[2.1.1]ヘキサン、ビスクロ[2.2.2]オクタン、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスクロ[3.1.1]ヘプタン、ビスクロ[3.2.1]オクタン、ビスクロ[4.1.1]オクタン、ビスクロ[3.3.1]ノナンおよび1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノナフタレン、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、キュバン、スピロ[2,5]オクタン、テトラヒドロナフタレン、およびクロマンから成る群から選択される任意に置換される環である、項目1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20に記載の化合物。

20

(項目22)

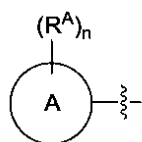
環Aは、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、アダマンタン、キュバン、ビスクロ[2.2.2]オクタン、ビスクロ[3.1.1]ヘプタン、ビスクロ[2.2.1.]ヘプタン、スピロ[2,5]オクタン、テトラヒドロナフタレンおよびクロマンからなる群から選択される任意に置換される環である、項目21に記載の化合物。

30

(項目23)

項目1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20に記載の化合物であって、

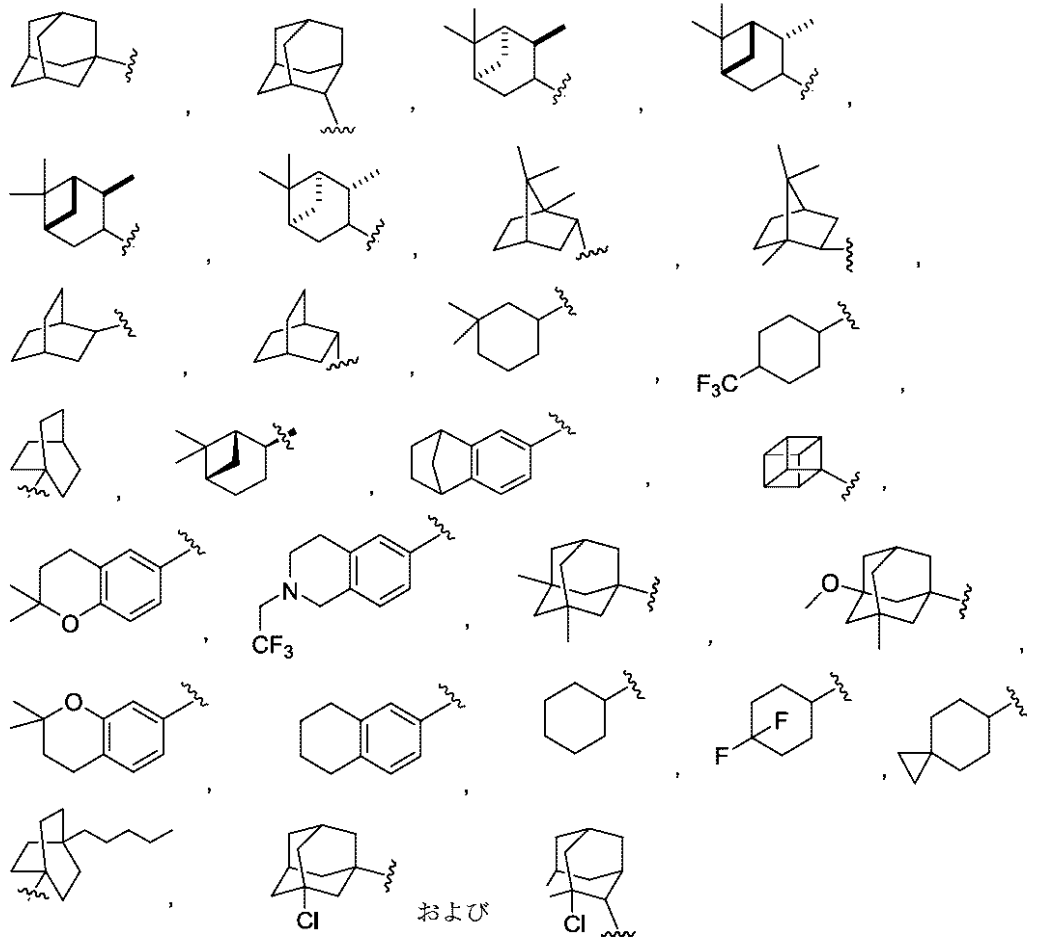
【化604】



40

は、

## 【化 6 0 5】



10

20

から選択される、化合物。

(項目 2 4)

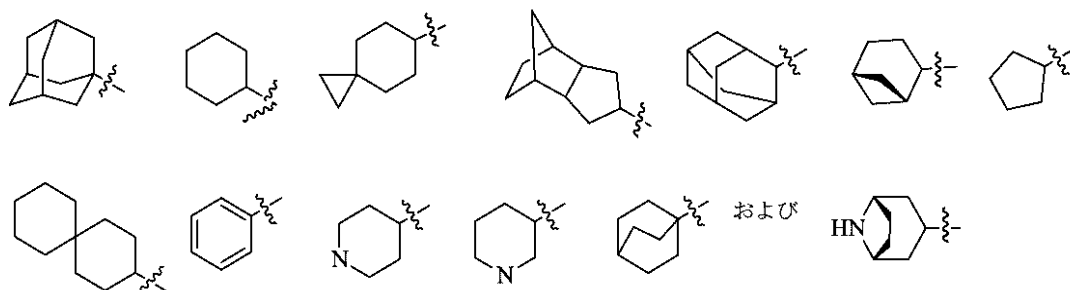
30

環 A は、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ホモピペリジン、(1R, 5S) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン、3 - オキサー 9 - アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン、(1s, 4s) - 7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、(1R, 4S) - 5 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン、およびキヌクリジンから成る群から選択される任意に置換される環である、項目 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または 20 に記載の化合物。

(項目 2 5)

環 A は、以下

## 【化 6 0 6】



40

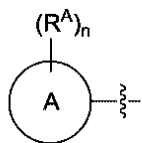
50



から成る群から選択される任意に置換される環である項目 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または 20 に記載の化合物。

(項目 26)

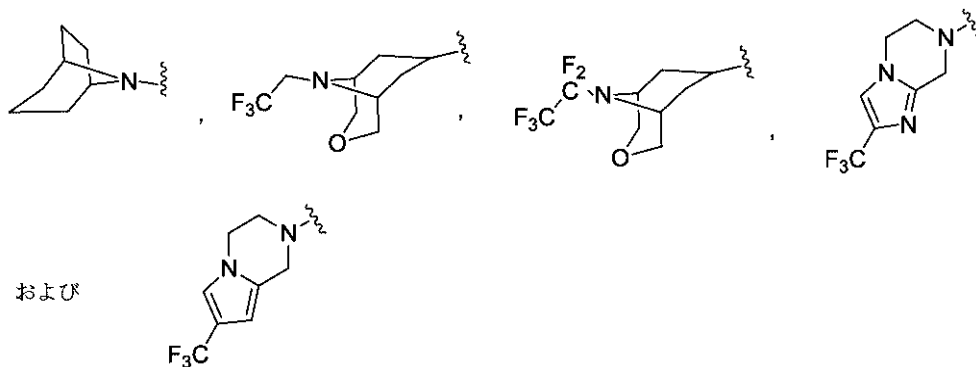
項目 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または 20 に記載の化合物であって、  
【化 607】



10

は、

【化 608】



20

から選択される化合物。

(項目 27)

$R^A$  は、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{3-5}$  炭素環、 $C_{2-4}$  複素環、F、Cl、Br、I、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $-C(=O)-N(R^{A1})(R^{A2})$  および  $-N(R^{A1})(R^{A2})$  から成る群から選択される、項目 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、または 26 に記載の化合物。

(項目 28)

$R^A$  はメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、モノフルオロメチル、エチル、ペンタフルオロエチル、シクロプロピル、 $-F$ 、Cl、 $-OH$ 、 $-NH_2$  または  $-CN$  である、項目 27 に記載の化合物。

40

(項目 29)

A は、ベンゼン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ベンゾチアゾール、インドール、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、ベンゾオキサザロール、ベンズイミダゾール、ピロロピリジン、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロインデン、およびインドリンから成る群から選択される、項目 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または 20 に記載の化合物。

(項目 30)

$R^A$  は  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{3-5}$  炭素環、3~5 員複素環、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、F、Cl、Br、I、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $-(X^{RA})_{0-1}OR^{A1}$ 、 $-C(=O)-N(R^{A1})(R^A$

50

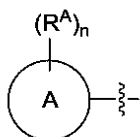
<sup>2</sup>) および  $-N(R^{A1})(R^{A2})$  から成る群から選択され、ここで  $R^A$  の脂肪族部分は、F、Cl、Br および I から選択される 1～5 個の  $R^{RA}$  置換基で置換されてもよい、項目 29 に記載の化合物。

(項目 31)

$R^A$  はメチル、トリフルロメチル、ジフルオロメチル、モノフルオロメチル、エチル、ペンタフルオロエチル、シクロプロピル、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*sec*-ブチルオキシ、*n*-ブチルオキシ、*tert*-ブチルオキシ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$  または  $-CN$  である項目 30 に記載の化合物。

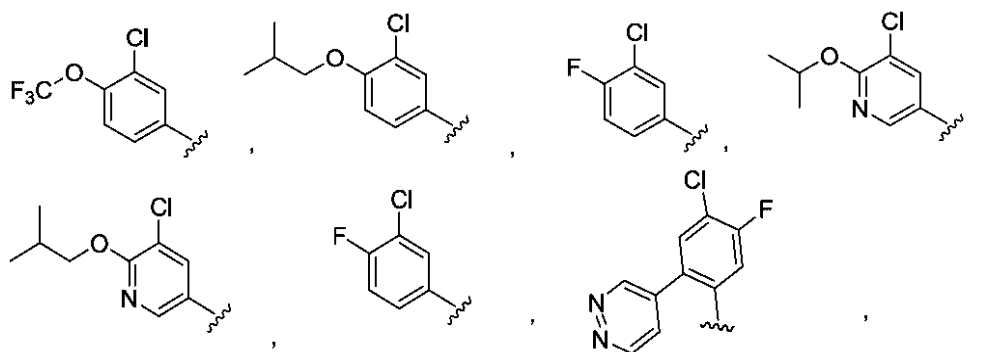
(項目 32)

項目 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または 20 に記載の化合物であって、  
【化 609】



は、

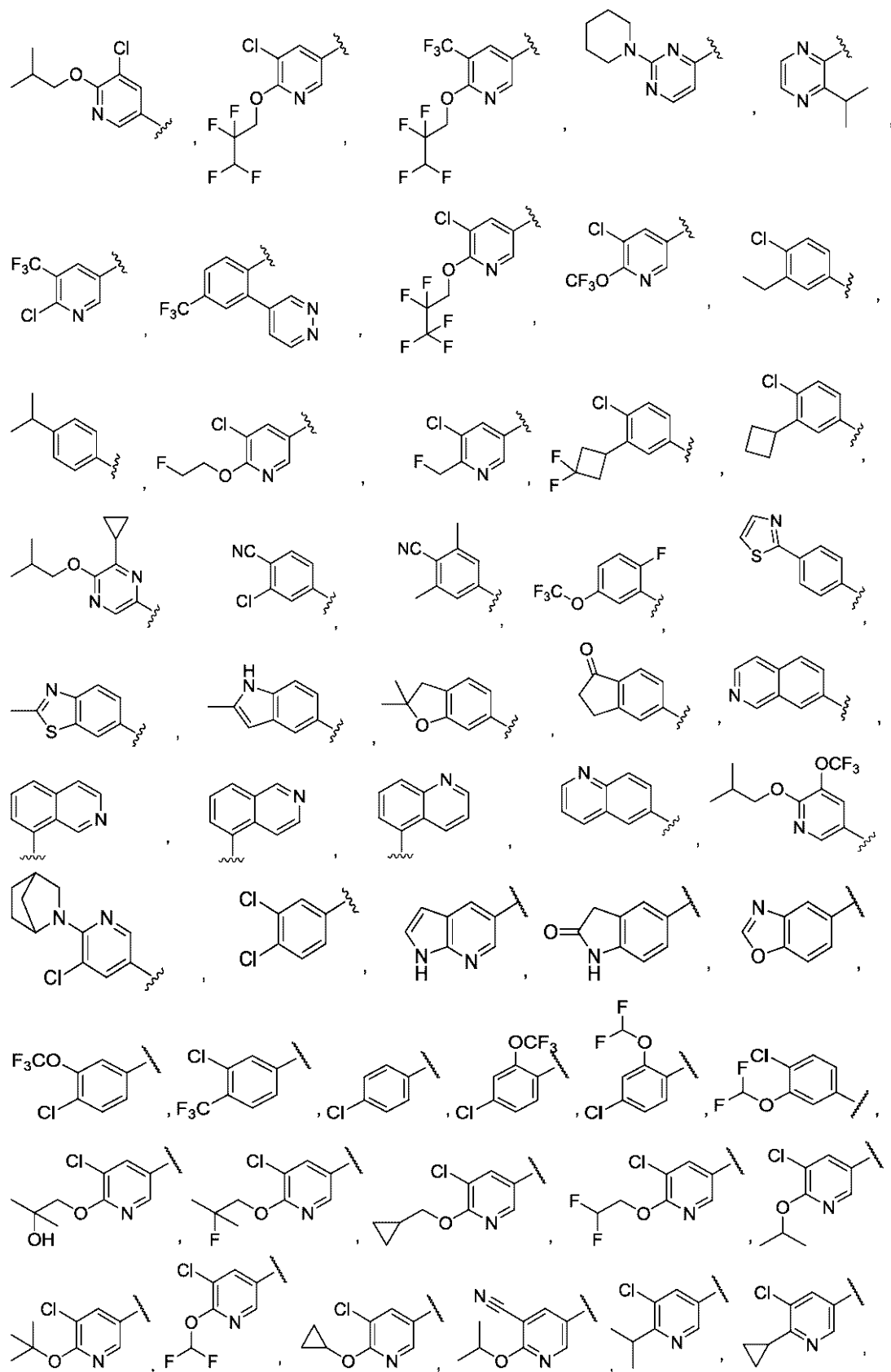
【化 610】



20

30

【化 6 1 1】



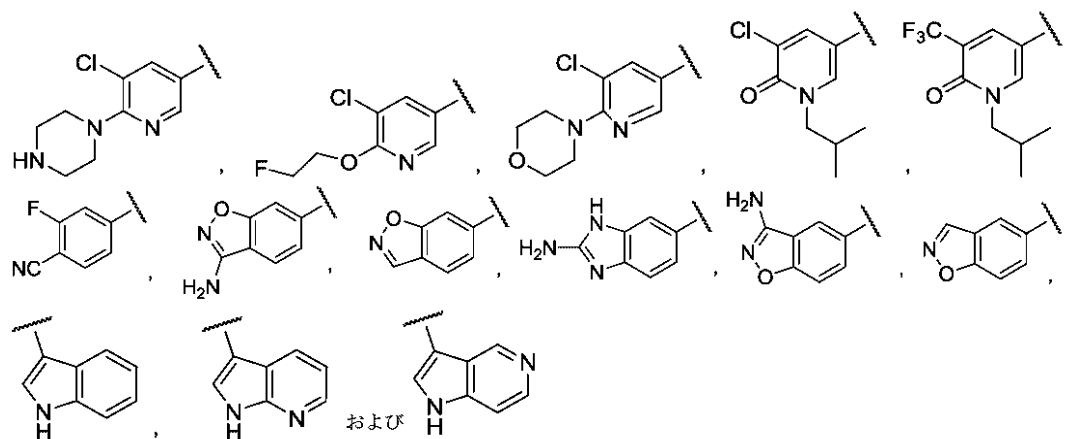
10

20

30

40

【化 6 1 2】



10

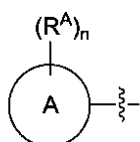
から選択される化合物。

(項目 3 3)

項目 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または 20 に記載の化合物であって、

【化 6 1 3】

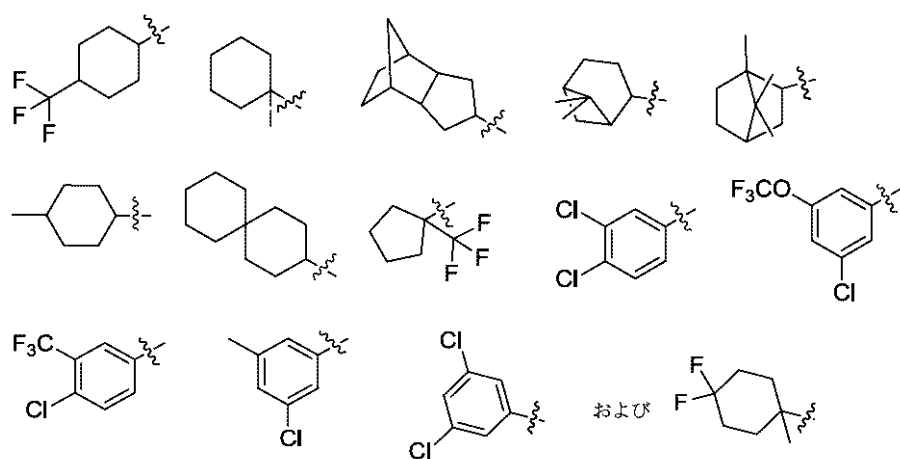
20



は、

【化 6 1 4】

30



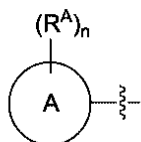
40

から選択される化合物。

(項目 3 4)

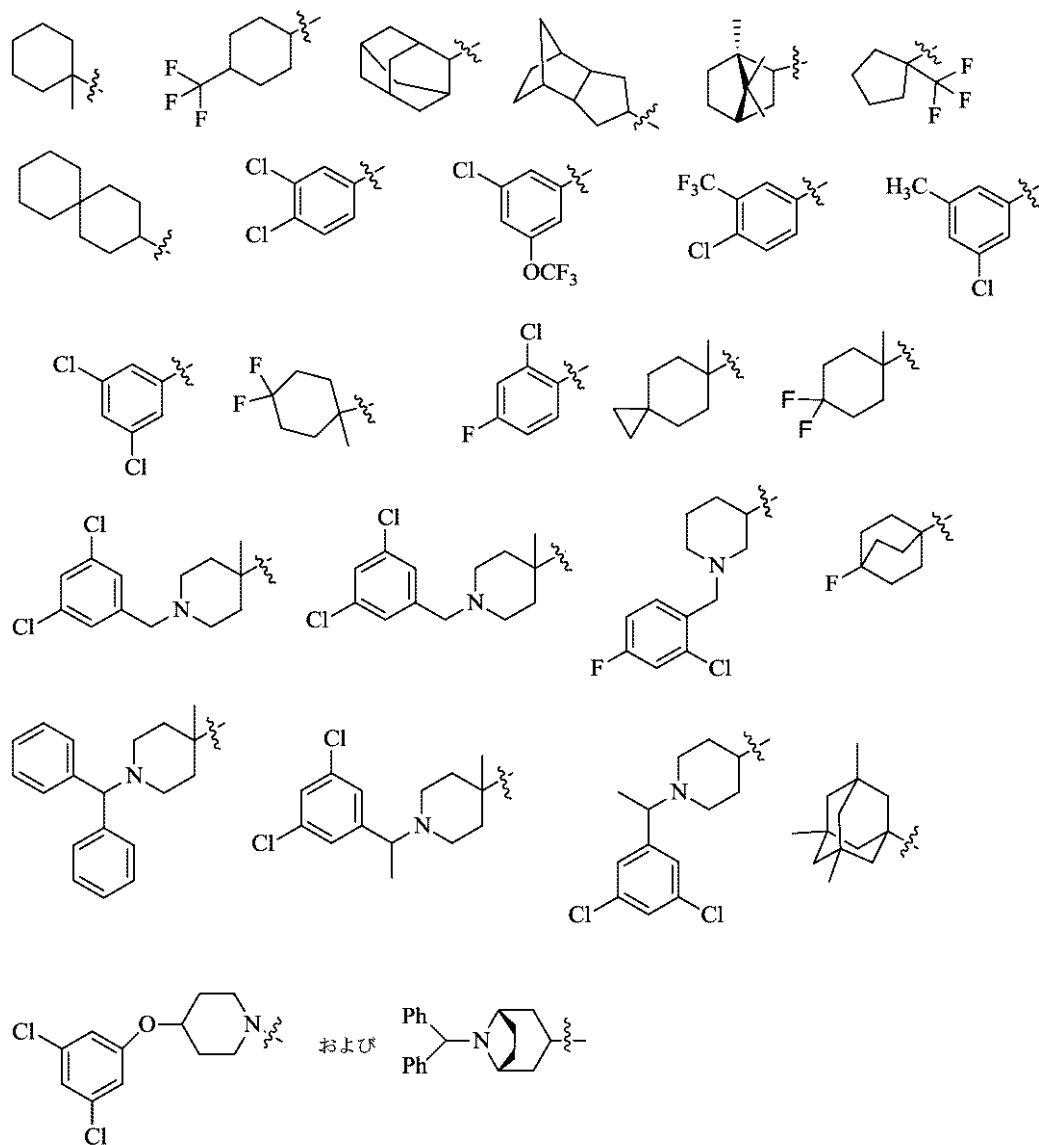
項目 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または 20 に記載の化合物であって、

【化 6 1 5】



は、

【化 6 1 6】



から選択される化合物。

(項目 3 5)

項目 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 または 12 に記載の化合物であって、

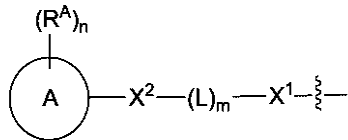
10

20

30

40

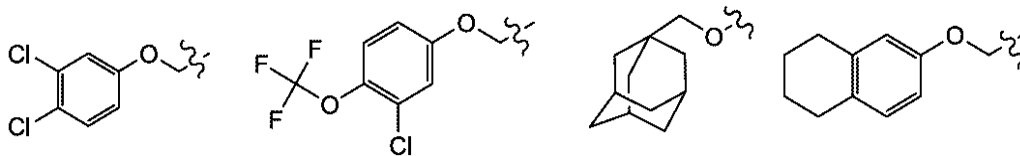
【化 6 1 7】



は、

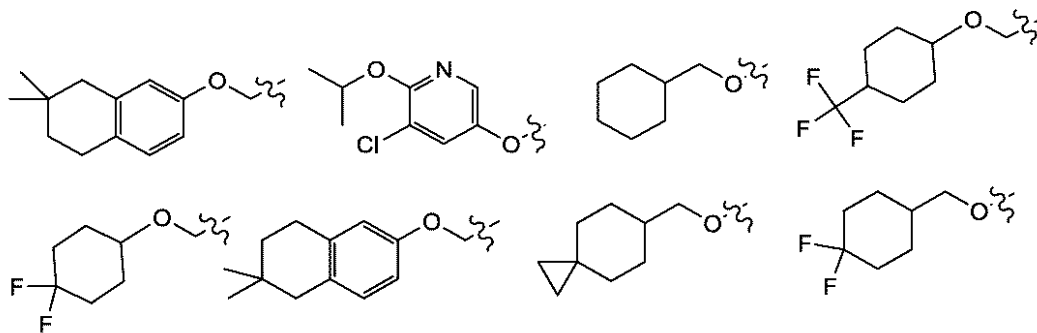
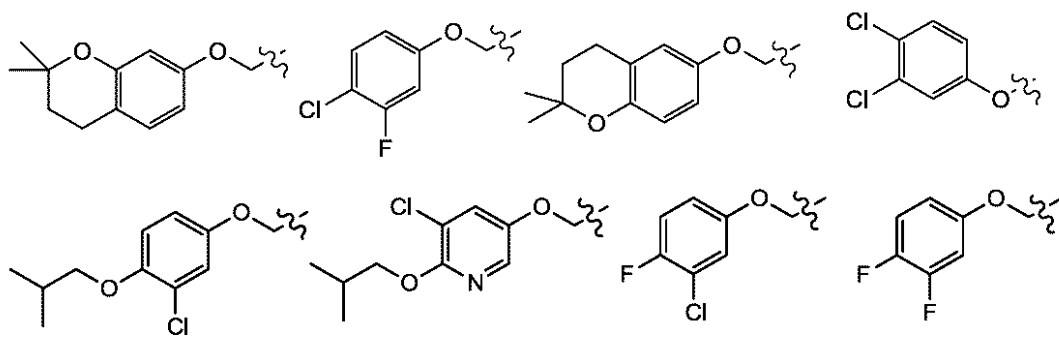
【化 6 1 8】

10

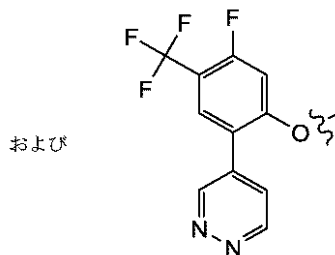


【化 6 1 9】

20



30



40

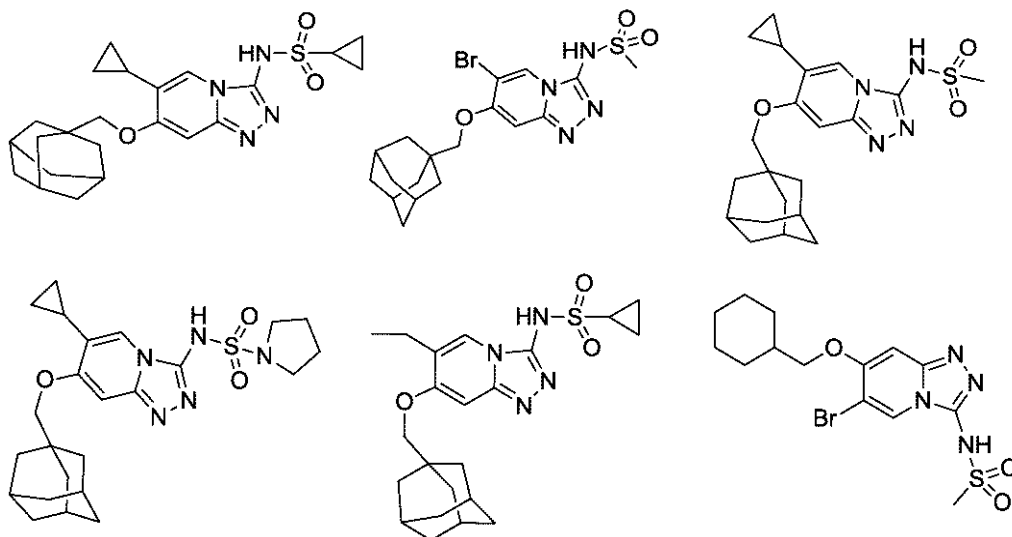
から選択される化合物。

(項目 3 6)

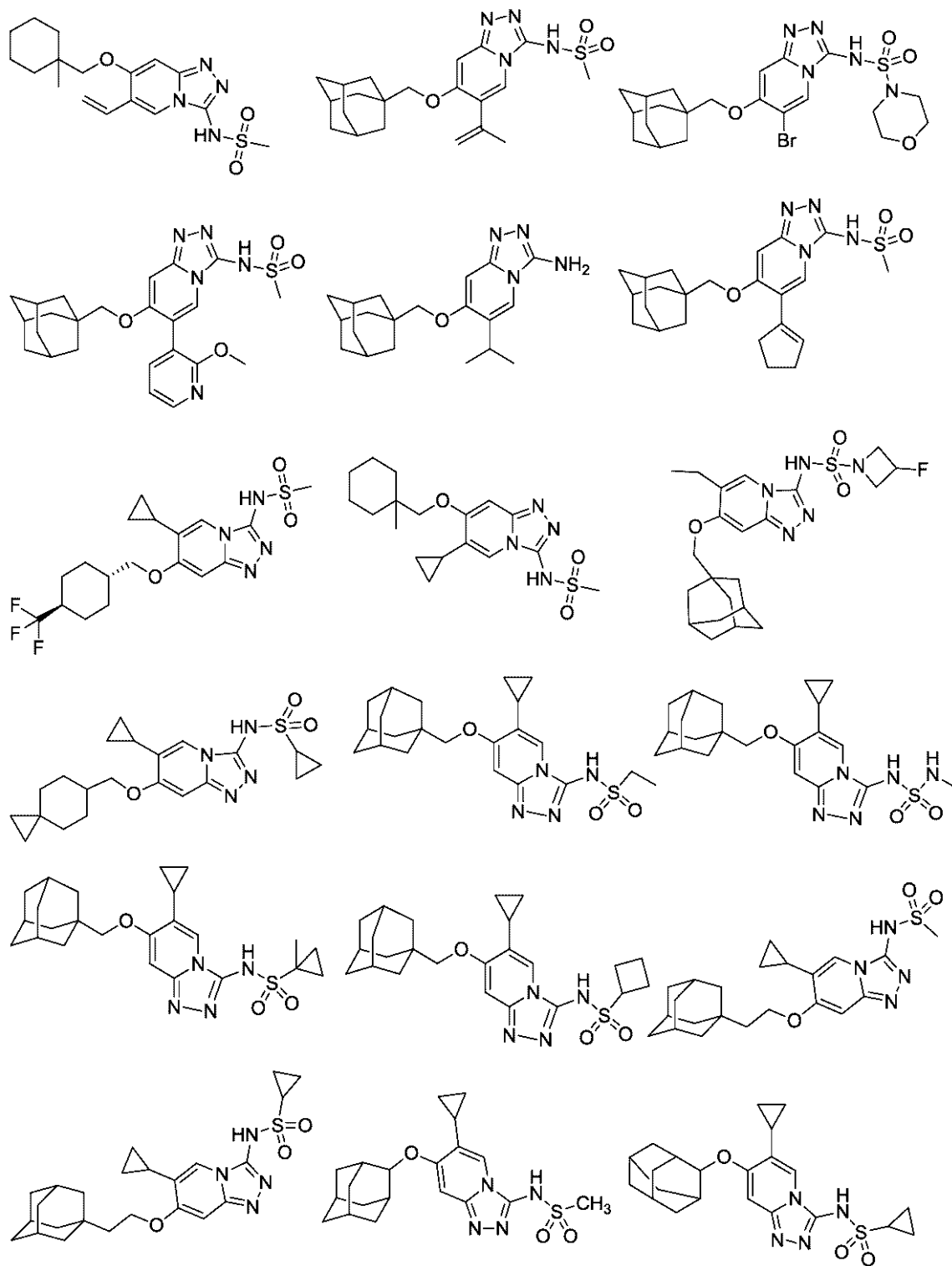
以下から選択される、項目 1 に記載の化合物

50

【化 6 2 0】

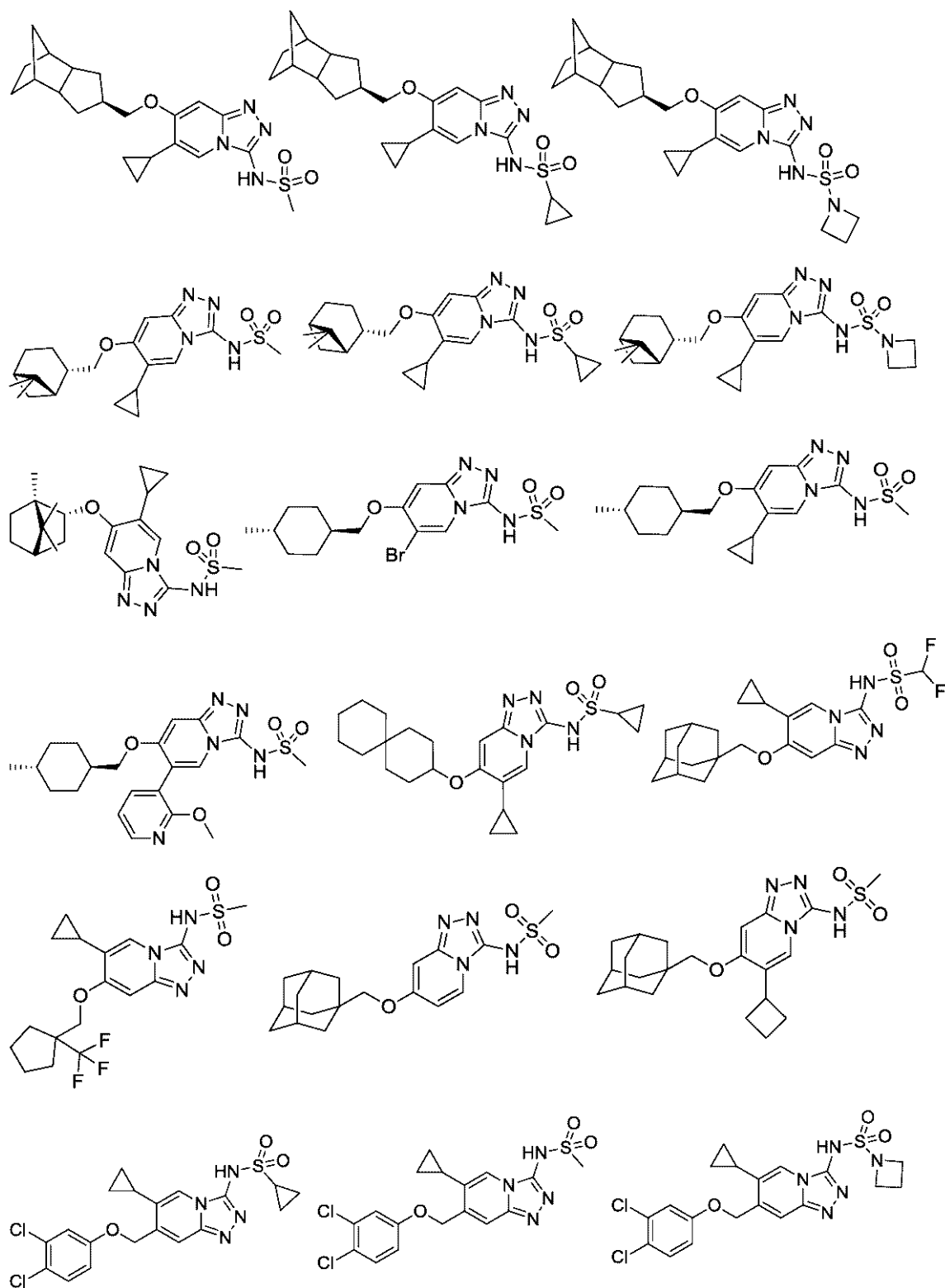


【化 6 2 1】





【化 6 2 2】

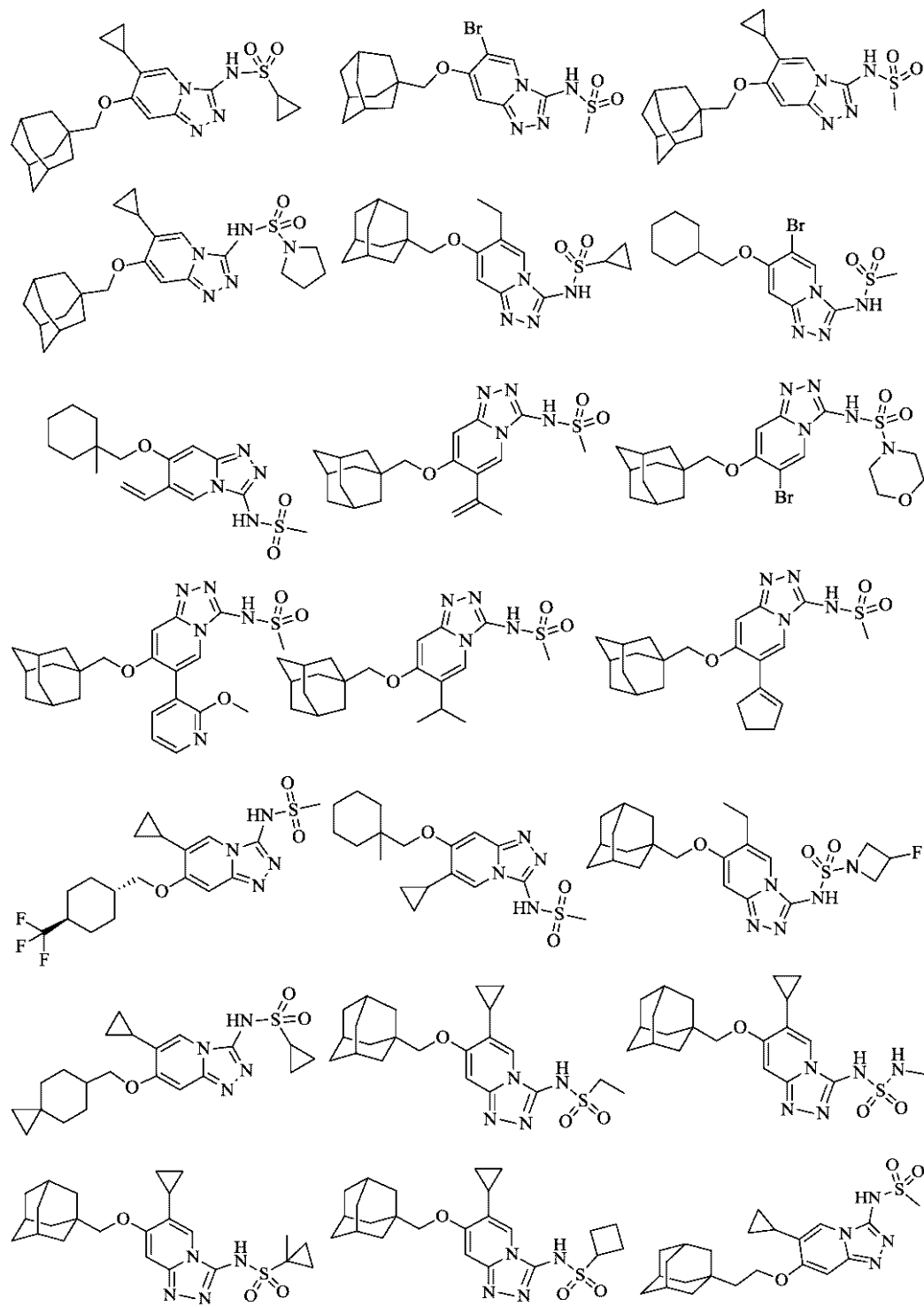


Chemical structures of various compounds, including substituted pyrimidines, pyrazoles, and sulfonamides, with various functional groups like trifluoromethyl, chloro, and cyclopropyl.

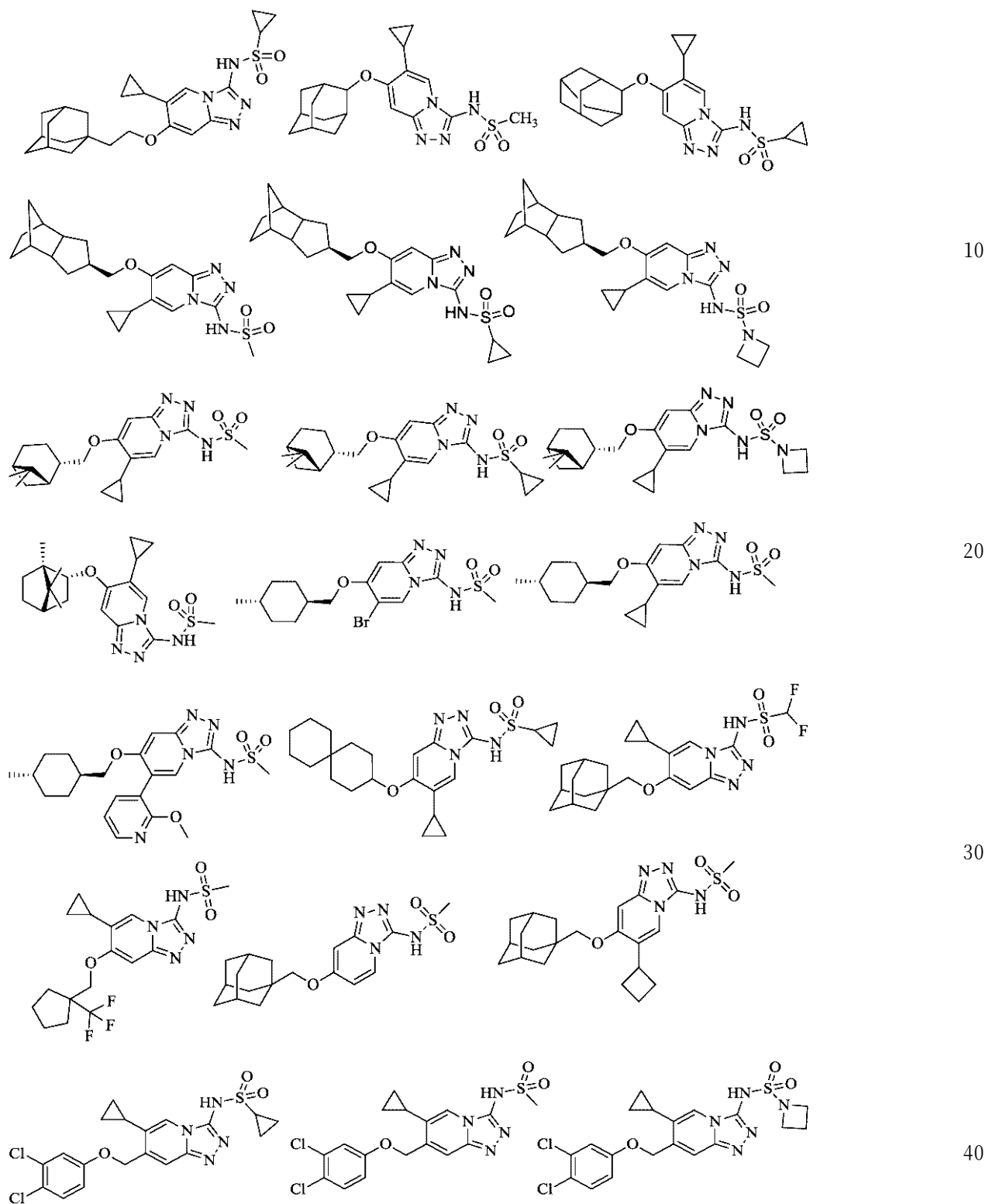
(項目 3 7)

40

【化 6 2 4】



【化 6 2 5】

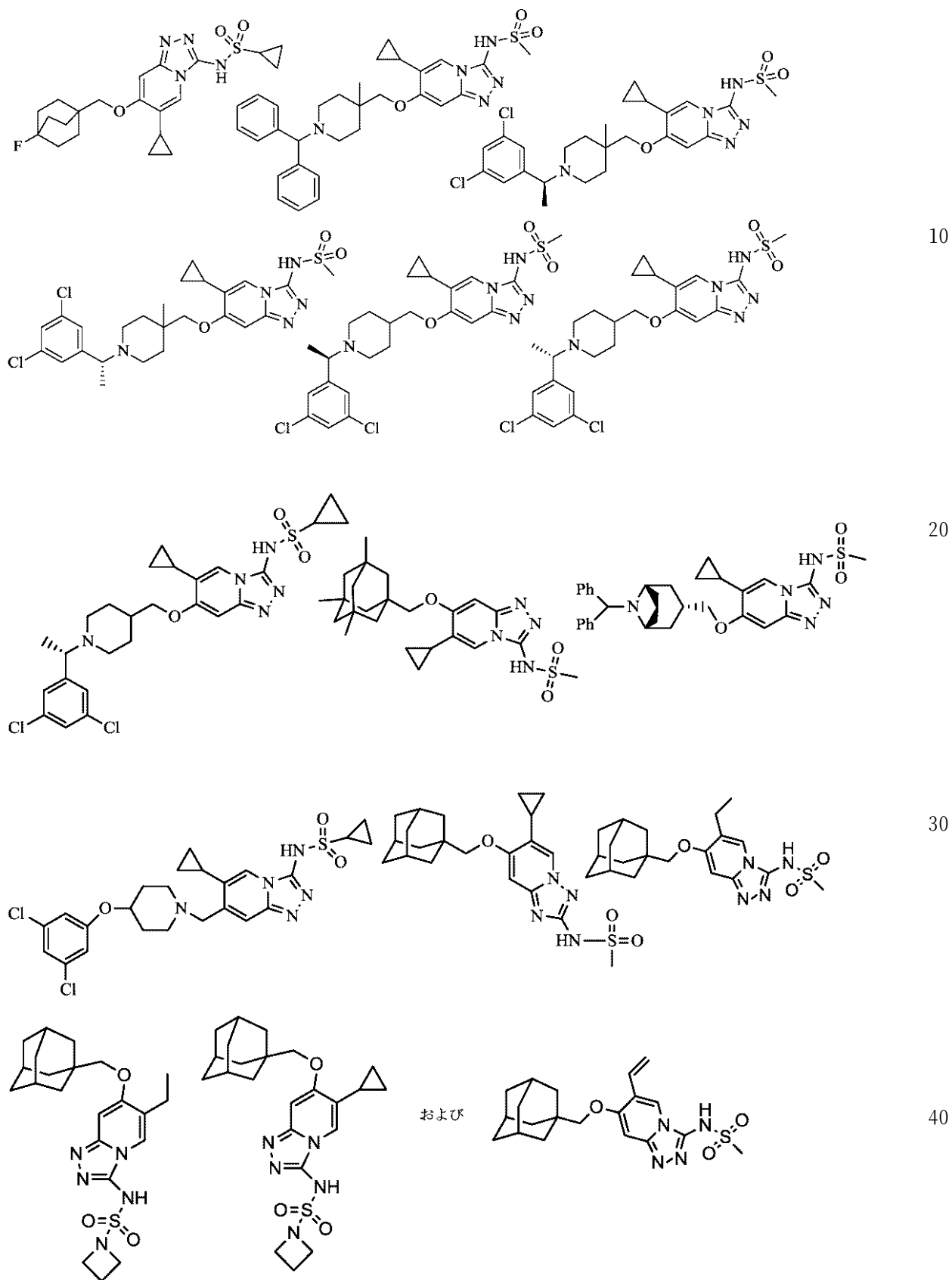


The figure displays 15 chemical structures, labeled 1a through 1o, arranged in a grid. Each structure features a 1,2,4-triazole ring substituted with a cyclopropylmethyl group and a sulfonamide group (NH-SO<sub>2</sub>-R). The triazole ring is linked via an ether bond to various aromatic and heterocyclic systems. The substituents on these systems include trifluoromethyl (F<sub>3</sub>CO-), chlorine (Cl), methyl (CH<sub>3</sub>), and cyclopropylmethyl groups. The structures are as follows:

- 1a:** 1,2,4-triazole ring substituted with a cyclopropylmethyl group and a sulfonamide group, linked via an ether bond to a 4-(trifluoromethoxy)-3-chlorophenyl group.
- 1b:** 1,2,4-triazole ring substituted with a cyclopropylmethyl group and a sulfonamide group, linked via an ether bond to a 4-(trifluoromethoxy)-3-chlorophenyl group.
- 1c:** 1,2,4-triazole ring substituted with a cyclopropylmethyl group and a sulfonamide group, linked via an ether bond to a 4-(trifluoromethoxy)-3-chlorophenyl group.
- 1d:** 1,2,4-triazole ring substituted with a cyclopropylmethyl group and a sulfonamide group, linked via an ether bond to a 4-(trifluoromethyl)-3-chlorophenyl group.
- 1e:** 1,2,4-triazole ring substituted with a cyclopropylmethyl group and a sulfonamide group, linked via an ether bond to a 4-(trifluoromethyl)-3-chlorophenyl group.
- 1f:** 1,2,4-triazole ring substituted with a cyclopropylmethyl group and a sulfonamide group, linked via an ether bond to a 4-chlorophenyl group.
- 1g:** 1,2,4-triazole ring substituted with a cyclopropylmethyl group and a sulfonamide group, linked via an ether bond to a 4-chlorophenyl group.
- 1h:** 1,2,4-triazole ring substituted with a cyclopropylmethyl group and a sulfonamide group, linked via an ether bond to a 4-chlorophenyl group.
- 1i:** 1,2,4-triazole ring substituted with a cyclopropylmethyl group and a sulfonamide group, linked via an ether bond to a 4-chlorophenyl group.
- 1j:** 1,2,4-triazole ring substituted with a cyclopropylmethyl group and a sulfonamide group, linked via an ether bond to a 4-chlorophenyl group.
- 1k:** 1,2,4-triazole ring substituted with a cyclopropylmethyl group and a sulfonamide group, linked via an ether bond to a 4-chlorophenyl group.
- 1l:** 1,2,4-triazole ring substituted with a cyclopropylmethyl group and a sulfonamide group, linked via an ether bond to a 4-chlorophenyl group.
- 1m:** 1,2,4-triazole ring substituted with a cyclopropylmethyl group and a sulfonamide group, linked via an ether bond to a 4-chlorophenyl group.
- 1n:** 1,2,4-triazole ring substituted with a cyclopropylmethyl group and a sulfonamide group, linked via an ether bond to a 4-chlorophenyl group.
- 1o:** 1,2,4-triazole ring substituted with a cyclopropylmethyl group and a sulfonamide group, linked via an ether bond to a 4-chlorophenyl group.

40

【化 6 2 7】



およびその塩。

(項目 3 8)

項目 1 ～ 3 7 のいずれか 1 項に記載される式 I の化合物、またはその薬学的に許容され

50

る塩、および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

(項目 3 9)

疼痛、うつ病、心血管疾患、呼吸器疾患、および精神疾患ならびにそれらの組み合わせからなる群から選択される哺乳動物の疾患または病態を治療する方法であって、前記方法は、それを必要とする前記哺乳動物に、項目 1～37 のいずれか 1 項に記載の治療有効量の式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩を、投与することを含む方法。

(項目 4 0)

前記疾患または病態は、神経因性疼痛、炎症性疼痛、内臓痛、癌性疼痛、化学療法による疼痛、外傷による疼痛、手術の痛み、手術後の痛み、出産の痛み、陣痛、神経因性膀胱、潰瘍性大腸炎、慢性的疼痛、持続性疼痛、末梢神経を介した疼痛、中枢神経を介した疼痛、慢性頭痛、片頭痛、副鼻腔炎性頭痛、緊張型頭痛、幻肢痛、歯痛、末梢神経損傷、またはそれらの組み合わせから成る群から選択される項目 3 9 に記載の方法。

10

(項目 4 1)

前記疾患または病態は、H I V に関連した疼痛、H I V 治療による神経障害、三叉神経痛、帯状疱疹後神経痛、ユージニア (e u d y n i a)、熱感受性、トサルコイドーシス (t o s a r c o i d o s i s)、過敏性腸症候群、クローン病、多発性硬化症 (M S) に関連した疼痛、筋萎縮性側索硬化症 (A L S)、糖尿病性神経障害、末梢神経障害、関節炎、関節リウマチ、変形性関節症、アテローム性動脈硬化症、発作性ジストニア、筋無力症候群、筋緊張症、悪性高熱症、嚢胞性線維症、偽アルドステロン症、横紋筋融解症、甲状腺機能低下症、双極性うつ病、不安症、統合失調症、ナトリウムチャンネル毒関連疾病、家族性肢端紅痛症、原発性肢端紅痛症、家族性直腸痛、癌、てんかん、部分的小および全般的強直性発作、むずむず脚症候群、不整脈、線維筋痛症、脳卒中または神経外傷に起因する虚血性条件下での神経保護、頻脈性不整脈、心房細動および心室細動から成る群から選択される、項目 3 9 に記載の方法。

20

(項目 4 2)

哺乳動物における電位依存性ナトリウムチャンネルを通るイオン流出を阻害することによって前記哺乳動物の疼痛を治療する方法であって、前記方法は、それを必要とする前記哺乳動物に、治療有効量の項目 1～37 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩を、投与することを含む方法。

(項目 4 3)

哺乳動物の細胞内の電位依存性ナトリウムチャンネルを通るイオン流出を減少させる方法であって、前記方法は、前記細胞を、項目 1～37 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩と接触させることを含む方法。

30

(項目 4 4)

哺乳動物のそう痒症を治療する方法であって、前記方法は、それを必要とする前記哺乳動物に、治療有効量の項目 1～37 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩を、投与することを含む方法。

(項目 4 5)

哺乳動物の癌を治療する方法であって、前記方法は、それを必要とする前記哺乳動物に、治療有効量の項目 1～37 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩を、投与することを含む方法。

40

(項目 4 6)

哺乳動物の疼痛を予防するのではなく治療する方法であって、前記方法は、それを必要とする前記哺乳動物に、治療有効量の項目 1～37 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩を、投与することを含む方法。

(項目 4 7)

前記疼痛は、神経因性疼痛、炎症性疼痛、内臓痛、癌性疼痛、化学療法による疼痛、外傷による疼痛、手術の痛み、手術後の痛み、出産の痛み、陣痛、神経因性膀胱、潰瘍性大腸炎、慢性的疼痛、持続性疼痛、末梢神経を介した疼痛、中枢神経を介した疼痛、慢性頭痛、片頭痛、副鼻腔炎性頭痛、緊張型頭痛、幻肢痛、歯痛、末梢神経損傷、急性疼痛、ま

50

たはそれらの組み合わせから成る群から選択される、項目46に記載の方法。

(項目48)

前記疼痛は急性疼痛、癌性疼痛、化学療法による疼痛、手術の痛み、手術後の痛み、および歯痛から成る群から選択される、項目46に記載の方法。

(項目49)

前記疼痛はHIV、HIV治療による神経障害、三叉神経痛、帯状疱疹後神経痛、ユージニア(eudynia)、熱感受性、トサルコイドーシス(tosarcoidosis)、過敏性腸症候群、クローン病、多発性硬化症(MS)に関連した疼痛、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、糖尿病性神経障害、末梢神経障害、関節炎、関節リウマチ、変形性関節症、アテローム性動脈硬化症、発作性ジストニア、筋無力症候群、筋緊張症、悪性高熱症、嚢胞性線維症、偽アルドステロン症、横紋筋融解症、甲状腺機能低下症、双極性うつ病、不安症、統合失調症、ナトリウムチャンネル毒関連疾病、家族性肢端紅痛症、原発性肢端紅痛症、家族性直腸痛、癌、てんかん、部分的および全般的強直性発作、むずむず脚症候群、不整脈、線維筋痛症、脳卒中または神経外傷に起因する虚血性条件下での神経保護、頻脈性不整脈、心房細動および心室細動から成る群から選択される疾患または病態に関連する、項目46に記載の方法。

(項目50)

動物における疼痛、うつ病、心血管疾患、呼吸器疾患、若しくは精神疾患またはこれらの組み合わせを治療または予防する方法であって、有効量の項目1~37のいずれか1項に記載の式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法。

(項目51)

疼痛、うつ病、心血管疾患、呼吸器疾患、および精神疾患、またはそれらの組み合わせから成る群から選択される疾患および障害を治療するための医薬品として使用される項目1~37のいずれか1項に記載の化合物。

(項目52)

疼痛、うつ病、心血管疾患、呼吸器疾患、および精神疾患、またはそれらの組み合わせから成る群から選択される疾患および障害の治療するための医薬品を製造するための項目1~37のいずれか1つの化合物の使用。

(項目53)

本明細書に前述の発明。

【発明を実施するための形態】

【0069】

定義

本明細書で使用される用語「アルキル」は、それ自体または別の置換基の部分として、他に明記されていない限り、指定された炭素原子の数を有する直鎖または分岐鎖炭化水素ラジカルを意味する(すなわち、C<sub>1-8</sub>は1~8個の炭素を意味する)。アルキル基の例として、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル等が挙げられる。用語「アルケニル」は1つ以上の二重結合を有する不飽和アルキルラジカルを指す。同様に、「アルキニル」という用語は、1つ以上の三重結合を有する不飽和のアルキルラジカルを指す。当該不飽和アルキル基の例として、ビニル、2-プロペニル、クロチル、2-イソペンテニル、2-(ブタジエニル)、2,4-ペンタジエニル、3-(1,4-ペンタジエニル)、エチニル、1-および3-プロピニル、3-ブチニル、ならびに高級同族体および異性体が挙げられる。

【0070】

用語「ヘテロアルキル」は、それ自体または別の用語と組み合わせで、他に明記されていない限り、安定した直鎖または分岐鎖炭化水素ラジカルを意味し、規定数の炭素原子およびO、N、Si、およびSから成る群から選択される1~3個のヘテロ原子から成り、窒素および硫黄原子は酸化されてもよく、窒素ヘテロ原子は四級化されてもよい。ヘテロ原子O、N、Sは、ヘテロアルキル基の任意の内部の位置に配置することができる。ヘテ



ロ原子 S i は、アルキル基が分子の残りの部分に結合される位置を含むヘテロアルキル基の任意の位置に配置することができる。「ヘテロアルキル」は、最大 3 単位の不飽和を含むことができ、モノおよびポリハロゲン化変異体、またはその組み合わせも含む。例として、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 、および  $-\text{CH}=\text{CH}=\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$  が挙げられる。例えば、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$  および  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$  等、最大 2 つのヘテロ原子が連続することができる。

#### 【0071】

10

用語「アルキレン」は、それ自体または別の置換基の一部として、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  および  $-\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2-$  によって例示されるように、アルカン（分岐アルカンを含む）から派生した 2 価のラジカルを意味する。典型的には、アルキル（またはアルキレン）基は、1～24 個の炭素原子を有し、これらの基は、本発明に好ましい 10 個以下の炭素原子を有する。「アルケニレン」および「アルキニレン」は、それぞれ二重または三重結合を有する「アルキレン」の不飽和形態を指す。「アルキレン」、「アルケニレン」、「アルキニレン」は、モノおよびポリハロゲン化変異体を含むことも意味する。

#### 【0072】

20

用語「ヘテロアルキレン」は、それ自体、または別の置換基の一部として、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  および  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{H})\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$  および  $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$  によって例示されるように、ヘテロアルキルから派生する、飽和または不飽和または多価不飽和の二価ラジカルを意味する。ヘテロアルキレン基について、ヘテロ原子は、鎖末端のいずれかまたは両方を占有することもできる（例えば、アルキレンオキシ、アルキレンジオキシ、アルキレンアミノ、アルキレンジアミノ等）。用語「ヘテロアルキレン」はまた、モノおよびポリハロゲン化変異体を含むことも意味する。

#### 【0073】

用語「アルコキシ」、「アルキルアミノ」および「アルキルチオ」は、その従来の意味で使用され、酸素原子（「オキシ」）、アミノ基（「アミノ」）またはチオ基を介して、分子の残り部分に結合されるアルキル基を指し、さらにそのモノーおよびポリーハロゲン化変異体を含む。さらに、ジアルキルアミノ基について、アルキル部分は、同じであっても異なってもよい。

30

#### 【0074】

用語「ハロ」または「ハロゲン」は、それ自体または別の置換基の一部として、他に明記されない限り、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子を意味する。用語「（ハロ）アルキル」は、「アルキル」と「ハロアルキル」置換基の両方を含むことを意味する。さらに、用語「ハロアルキル」は、モノハロアルキルとポリハロアルキルを含むことを意味する。例えば、用語「 $\text{C}_{1-4}$  ハロアルキル」は、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、4-クロロブチル、3-ブロモプロピル、ジフルオロメチル等を含むことを意味する。

40

#### 【0075】

用語「アリール」は、本明細書で使用する時、単一の全炭素芳香族環または複数縮合された全炭素環系を指し、環の少なくとも 1 つは芳香族である。例えば、ある特定の実施形態では、アリール基は 6～20 個の炭素原子、6～14 個の炭素原子、または 6～12 個の炭素原子を有する。アリールはフェニルラジカルを含む。アリールはまた、約 9 個～20 個の炭素原子を有する複数縮合多環系（例えば、2、3 または 4 個の環を含有する環系）を含み、少なくとも 1 つの環は芳香族であり、他の環は、芳香族であっても芳香族でなくてもよい（すなわち、炭素環）。当該複数縮合環系は、複数縮合環系の任意の炭素環の部分で、1 つまたは複数（例えば、1、2 または 3 個）のオキシ基で置換されてもよい

50

。複数縮合環系の環は、原子価要件によって許容される場合、縮合、スピロおよび架橋結合を介して互いに結合することができる。複数縮合環系の結合点は、上で定義したように、環の芳香族または炭素環部分を含む環系の任意の位置にあることができることを理解されたい。アリール基の非制限的な例として、限定されないが、フェニル、インデニル、ナフチル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル、アントラセニル等が挙げられる。

#### 【0076】

用語「炭素環」または「カルボシクリル」は、3～7個の炭素原子（すなわち、 $C_3$  -  $C_7$ ）炭素環）を有する、単一の飽和された（すなわち、シクロアルキル）または単一の部分不飽和された（例えば、シクロアルケニル、シクロアルカジエニル等）の全炭素環を指す。用語「炭素環」または「カルボシクリル」は、複数縮合された、飽和および部分的な不飽和の全炭素環系（例えば、2, 3または4個の炭素環を含む環系）も含む。したがって、炭素環は、二環式炭素環（例えば、ビスクロ[3, 1, 0]ヘキサンおよびビスクロ[2, 1, 1]ヘキサン等の約6～12個の炭素原子を有する二環式炭素環）等の多環式炭素環、および多環式炭素環（例えば、最大約20の炭素原子を有する三環式、四環式炭素環）を含む。複数縮合環系の環は、原子価要件によって許容される場合、縮合、スピロおよび架橋結合を介して互いに結合することができる。例えば、多環式炭素環は、1つの炭素原子を介して互いに結合してスピロ結合を形成し（例えば、スピロペンタン、スピロ[4, 5]デカン等）、2つの隣接する炭素原子を介して互いに結合して縮合結合を形成し（例えば、デカヒドロナフタレン、ノルサビナン、ノルカラン等の炭素環）、または2つの非隣接炭素原子を介して互いに結合して架橋結合を形成する（例えば、ノルボルナン、ビスクロ[2, 2, 2]オクタン等）。「炭素環」または「カルボシクリル」は、また、1つ以上（例えば、1, 2または3）のオキシ基で置換されてもよい。一実施形態では、用語、炭素環は $C_3 - 12$ 炭素環を含む。一実施形態では、用語、炭素環は $C_3 - 8$ 炭素環を含む。一実施形態では、用語、炭素環は $C_3 - 6$ 炭素環を含む。一実施形態では、用語、炭素環は $C_3 - 5$ 炭素環を含む。炭素環の非限定的な例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペンター1-エニル、1-シクロペンター2-エニル、1-シクロペンター3-エニル、シクロヘキシル、1-シクロヘキサ-1-エニル、1-シクロヘキサ-2-エニル、ビスクロ[2, 2, 1]ヘプタン、ピナン、アダマンタン、ノルボレン（norbornene）、スピロ環式 $C_5 - 12$ アルカン、および1-シクロヘキサ-3-エニルが挙げられる。

#### 【0077】

用語「ヘテロアリール」は本明細書で使用する時、環の中に炭素以外の少なくとも1つの原子を有する単一の芳香族環を指し、原子は、酸素、窒素および硫黄から成る群から選択され、「ヘテロアリール」は、また、少なくとも1つの当該芳香環を有する複数縮合環系を含み、複数縮合環系をさらに以下に記載する。したがって、「ヘテロアリール」は、約1～6個の炭素原子および酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される約1～4個のヘテロ原子の単一の芳香環を含む。硫黄および窒素原子は、環が芳香族である場合に、酸化型で存在することもあり得る。例示的なヘテロアリール環系として、限定されないが、ピリジル、ピリミジニル、オキサゾリルまたはフリルが挙げられる。「ヘテロアリール」は、また、複数縮合環系（例えば、2, 3または4個の環を含む環系）を含み、上で定義したように、ヘテロアリール基は、ヘテロアリール（例えば、1, 8-ナフチリジニル等のナフチリジニルを形成する）、複素環（例えば、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジニル等の1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチリジニルを形成する）、炭素環（例えば、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリルを形成する）、およびアリール（例えば、インダゾリルを形成する）から選択される1つ以上の環と縮合し、複数縮合環系を形成する。したがって、ヘテロアリール（単一の芳香族環または複数縮合環系）は、ヘテロアリール環の中に、約1～20個の炭素原子および1～6個のヘテロ原子を有する。当該複数縮合環系は、縮合環の炭素環または複素環部分に、1つ以上（例えば、1, 2, 3または4個）のオキシ基で置換されてもよい。複数縮合環系の環は、原子価要件によって許容される場合、縮合、スピロおよび架橋結合を介して互いに結合することができ

る。複数縮合環系の個々の環が、互いに対して任意の順序で結合され得ることを理解されたい。また、複数縮合環系（ヘテロアリールについて上に定義したように）の結合点は、複数縮合環系のヘテロアリール、複素環、アリールまたは炭素環部分を含む複数縮合環系の任意の位置にあることができることも理解されたい。また、ヘテロアリールまたはヘテロアリールの複数縮合環系の結合点は、炭素原子およびヘテロ原子（例えば、窒素）を含むヘテロアリールまたはヘテロアリール縮合環系の任意の適切な原子にあることができることも理解されたい。例示的なヘテロアリールとして、限定されないが、ピリジル、ピロリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、チエニル、インドリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、フリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、キノリル、イソキノリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、インダゾリル、キノキサリル、キナゾリル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、チアナフテニル、ピロロ[2, 3-b]ピリジニル、キナゾリニル-4(3H)-オン、トリアゾリル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾールおよび3b, 4, 4a, 5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3, 4]シクロペンタ[1, 2-c]ピラゾールが挙げられる。

#### 【0078】

用語「ヘテロシクリル」または「複素環」は、本明細書で使用する時、環の中に炭素以外の少なくとも1つの原子を有する単一の飽和または部分的に不飽和の環を指し、原子は、酸素、窒素および硫黄から成る群から選択され、その用語は、少なくとも1つの当該飽和または部分的に不飽和の環を有する複数縮合環系も含み、さらに、複数縮合環系を以下に記載する。したがって、用語は、環の中に約1～6個の炭素原子および酸素、窒素および硫黄から選択される約1～3個のヘテロ原子を有する単一の飽和または部分的に不飽和の環（例えば、3, 4, 5, 6または7員の環）を含む。環は、1つ以上（例えば、1, 2または3）のオキシ基で置換されてもよく、また、硫黄と窒素原子は酸化の形態で存在してもよい。例示的な複素環として、限定されないが、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニルが挙げられる。用語「複素環」は、また、複数縮合環系（例えば、2, 3または4個の環を含む環系）を含み、単一の複素環式環は（前述のように）、複素環（例えば、1, 8-デカヒドロナプチリジニルを形成する）、炭素環（例えば、デカヒドロキノリルを形成する）およびアリールから選択される1つ以上の基と縮合して、複数縮合環系を形成する。したがって、複素環（単一の飽和されたまたは単一の部分的に不飽和の環または複数縮合環系）は、複素環式環の中に、約2～20個の炭素原子および1～6個のヘテロ原子を有する。当該複数縮合環系は、複数縮合環の炭素環または複素環部分に、1つ以上（例えば、1, 2, 3または4個）のオキシ基で置換されてもよい。複数縮合環系の環は、原子価要件によって許容される場合、縮合、スピロおよび架橋結合を介して互いに結合することができる。複数縮合環系の個々の環が、互いに対して任意の順序で結合され得ることを理解されたい。また、複数縮合環系（複素環について上に定義したように）の結合点は、環の複素環、アリールおよび炭素環部分を含む複数縮合環系の任意の位置にあることができることも理解されたい。また、複素環または複素環の環縮合環系の結合点は、炭素原子およびヘテロ原子（例えば、窒素）を含む複素環または複素環の複数縮合環系の任意の適切な原子にあることができることも理解されたい。一実施形態では、用語、複素環はC<sub>2-20</sub>複素環を含む。一実施形態では、用語、複素環はC<sub>2-7</sub>複素環を含む。一実施形態では、用語、複素環はC<sub>2-5</sub>複素環を含む。一実施形態では、用語、複素環はC<sub>2-4</sub>複素環を含む。例示的な複素環として、限定されないが、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロオキサゾリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル、ベンゾオキサジニル、ジヒドロオキサゾリル、クロマニル、1, 2-ジヒドロピリジニル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、1, 3-ベンゾジオキサリル、1, 4-ベンゾジオキサニル、スピロ[シクロプロパン-1, 1'-イソインドリニル]-3'-オン、イソインドリニル-1-オン、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、イミダ

10

20

30

40

50

ゾリジン-2-オンN-メチルピペリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ブチロラクタム、バレロラクタム、イミダゾリジノン、ヒダントイン、ジオキサラン、フタルイミド、1,4-ジオキサン、チオモルホリン、チオモルホリン-S-オキシド、チオモルホリン-S, S-オキシド、ピラン、3-ピロリン、チオピラン、ピロン、テトルヒドロチオフエン、キヌクリジン、トロパン、2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン、(1R, 5S)-3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン、(1s, 4s)-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン、(1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタンおよびピロリジン-2-オンが挙げられる。

#### 【0079】

用語「C<sub>3-6</sub>炭素環オキシ」は本明細書で使用する時、基(C<sub>3-6</sub>炭素環)-O-を指し、C<sub>3-6</sub>炭素環は本明細書に定義される任意の値を有する。

10

#### 【0080】

用語「C<sub>2-5</sub>複素環オキシ」は、本明細書で使用する時、基(C<sub>2-5</sub>複素環)-O-を指し、C<sub>2-5</sub>複素環は、本明細書に定義される任意の値を有する。

#### 【0081】

上述の用語(例えば、「アルキル」、「アリール」および「ヘテロアリール」)は、いくつかの実施形態では、示されているラジカル置換と非置換の両方の形態が含まれる。ラジカルの種類ごとの好ましい置換基を以下に示す。

#### 【0082】

アルキルラジカル(しばしばアルキレン、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、炭素環、およびヘテロシクリルと呼ばれる基を含む)の置換基は、0~(2m'+1)の範囲の数で、限定されないが、-ハロゲン、-OR', -NR'R'', -SR', -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR'R'C(O)R', -NR'R'C(O)NR'R'', -NR'R'C(O)<sub>2</sub>R', -NHC(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR'C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NHC(NH<sub>2</sub>)=NR', -NR'R'C(NR'R'')=N-CN, -NR'R'C(NR'R'')=NOR', -NHC(NH<sub>2</sub>)=NR', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R'', -NR'S(O)<sub>2</sub>R'', -NR'R'S(O)<sub>2</sub>NR'R'', -CN, -NO<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-OR', -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-NR'R'', -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-SR', -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-SiR'R''R''', -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-OC(O)R', -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-C(O)R', -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-CO<sub>2</sub>R', -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-CONR'R''を含む様々な基であることができ、ここでm'は、当該基の炭素原子の総数である。R', R''およびR'''はそれぞれ独立して、とりわけ、例えば、水素、非置換C<sub>1-6</sub>アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換アリール、1~3ハロゲンで置換されるアリール、非置換C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシまたはC<sub>1-6</sub>チオアルコキシ基、または非置換アリール-C<sub>1-4</sub>アルキル基、非置換ヘテロアリール、置換ヘテロアリールを含む基を指す。R'とR''が同じ窒素原子に結合される場合、それらは窒素原子と結合して、3員、4員、5員、6員、または7員の環を形成することができる。例えば、-NR'R''は、1-ピロリジニルおよび4-モルホリニルを含むことを意味する。ヘテロアルキル、アルキレンを含むアルキルラジカルその他の置換基として、例えば、=O、=NR', =N-OR', =N-CN, =NHが挙げられ、R'は上述の置換基を含む。

20

30

40

#### 【0083】

同様に、アリールおよびヘテロアリール基の置換基は様々あり、0から芳香族環系の開放原子価の総数の範囲の数で、一般的に、限定されないが、-ハロゲン、-OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR'R'C(O)R', -NR'R'C(O)<sub>2</sub>R', -NR'R'C(O)NR'R'R''', -NHC(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR'C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NHC(NH<sub>2</sub>)=NR', -S(O)R

50

、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NR'S(O)_2R''$ 、 $-N_3$ 、ペルフルオロ- $C_{1-4}$ アルコキシ、およびペルフルオロ- $C_{1-4}$ アルキル、 $-(CH_2)_{1-4}-OR'$ 、 $-(CH_2)_{1-4}-NR'R''$ 、 $-(CH_2)_{1-4}-SR'$ 、 $-(CH_2)_{1-4}-SiR'R''R'''$ 、 $-(CH_2)_{1-4}-OC(O)R'$ 、 $-(CH_2)_{1-4}-C(O)R'$ 、 $-(CH_2)_{1-4}-CO_2R'$ 、 $-(CH_2)_{1-4}-CONR'R''$ を含む基から選択され、ここで、 $R'$ 、 $R''$ および $R'''$ は独立して、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-6}$ 炭素環、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、非置換アリールおよびヘテロアリール、(非置換アリール)- $C_{1-4}$ アルキル、および非置換アリールオキシ- $C_{1-4}$ アルキルから選択される。その他の適切な置換基として、1～4個の炭素原子のアルキレンテザーによって環原子に結合されている上記のアリール置換基のそれぞれが挙げられる。アリールまたはヘテロアリール基の置換基がアルキレンリンカー（例えば、 $-(CH_2)_{1-4}-NR'R''$ ）を含む場合、アルキレンリンカーはハロ変異体も含む。例えば、リンカー「 $-(CH_2)_{1-4}-$ 」は、置換基の一部として使用される場合、ジフルオロメチレン、1, 2-ジフルオロエチレン等を含むことを意味する。

10

## 【0084】

本明細書で使用する時、用語「ヘテロ原子」は酸素（O）、窒素（N）、硫黄（S）、およびシリコン（Si）を含むことを意味する。

## 【0085】

本明細書で使用する時、用語「キラル」は鏡像パートナーの非重畳可能性の特性を有する分子を指し、用語「アキラル」は鏡像パートナーに重畳可能な分子を指す。

20

## 【0086】

本明細書で使用する時、用語「立体異性体」は同一の化学構造を有するが、空間内の原子または基の配置が異なる化合物を指す。

## 【0087】

本明細書で使用する時、化学構造の中の結合を交差する波線

## 【化30-2】

「」

30

は、化学構造の中の波線の結合が分子の残りと交差する結合点を示す。

## 【0088】

本明細書で使用する時、用語「C結合された」は、その用語が記述する基が、環炭素原子によって分子の残りの部分と結合されることを意味する。

## 【0089】

本明細書で使用する時、用語「N結合された」は、その用語が記述する基が、環窒素原子によって分子の残りの部分と結合されることを意味する。

## 【0090】

「ジアステレオマー」は、2つ以上のキラリティーの中心を持つ立体異性体を指し、その分子は互いの鏡像ではない。ジアステレオマーは、例えば、融点、沸点、スペクトル特性、および反応性といった異なる物理的特性を有する。ジアステレオマーの混合物は、電気泳動およびクロマトグラフィー等の高解像度分析法の下で分けることができる。

40

## 【0091】

「エナンチオマー」は、互いに重畳することできない鏡像である化合物の2つの立体異性体を指す。

## 【0092】

本明細書で 사용되는立体化学の定義および規則は、一般的に、S. P. Parker、Ed.、McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company、New York; および Eliel, E. および Wilen, S.、' ' Stereochem

50

istry of Organic Compounds', John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994に従っている。本発明の化合物は、不斉またはキラル中心を含み得、したがって、異なる立体異性体の形態で存在することができる。限定されないが、ジアステレオマー、エナンチオマー、およびアトロプ異性体ならびにラセミ混合物等のその混合物を含む本発明の化合物の全ての立体異性体の形態は、本発明の一部を形成する。多くの有機化合物は、光学活性な形態、すなわち、平面偏光面を回転させる能力を有する。光学活性化合物を記述する場合、接頭辞DとL、またはRとSは、そのキラル中心の周りでの、分子の絶対配置を示すために使用される。接頭辞dおよびlまたは(+)および(−)は、化合物による平面偏光の回転の符号を指定するために使用され、(−)またはlは、化合物が左旋性であることを意味する。(+)またはdを接頭辞に持つ化合物は右旋性である。所与の化学構造について、これらの立体異性体は、それらが互いの鏡像であることを除いて同一である。特定の立体異性体は、エナンチオマーと呼ぶこともでき、当該異性体の混合物はエナンチオマー混合物と呼ぶことが多い。エナンチオマーの50:50の混合物は、ラセミ混合物またはラセミ体であることを指し、化学反応またはプロセスで立体選択または立体特異性のない場所で起こる可能性がある。用語「ラセミ混合物」および「ラセミ体」は、光学活性を欠いている、2つのエナンチオマー種の等モル混合物を指す。

10

#### 【0093】

本明細書で使用する時、用語「互変異性体」または「互変異性体形態」は、低エネルギーの障壁を介して相互転換できる異なるエネルギーの構造異性体を指す。例えば、プロトン互変異性体（プロトトロピー互変異性体としても知られている）は、ケト-エノールおよびイミン-エナミン異性化反応等のプロトンの移行を介した相互変換を含む。原子価互変異性体は、結合性電子のいくつかの再編成によって、相互変換を含む。

20

#### 【0094】

本明細書で使用する時、用語「溶媒和物」は、1つ以上の溶媒分子と本発明の化合物の会合または複合体を指す。溶媒和物を形成する溶媒の例として、限定されないが、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、DMSO、酢酸エチル、酢酸、およびエタノールアミンが挙げられる。用語「水和物」が溶媒分子が水である複合体を指す。

#### 【0095】

本明細書で使用する時、用語「保護基」は、化合物上の特定の官能基をブロックまたは保護するために使用されることが多い置換基を指す。例えば、「アミノ保護基」は、化合物内のアミノ官能性をブロックまたは保護するアミノ基に結合される置換基である。適切なアミノ保護基として、アセチル、トリフルオロアセチル、t-ブトキシカルボニル（BOC）、ベンジルオキシカルボニル（CBZ）、および9-フルオレニルメチレノキシカルボニル（Fmoc）が挙げられる。同様に、「ヒドロキシ保護基」は、ヒドロキシ官能性をブロックまたは保護するヒドロキシ基の置換基を指す。適切な保護基として、アセチルとシリルが挙げられる。「カルボキシ保護基」は、カルボキシ官能性をブロックまたは保護するカルボキシ基の置換基を指す。共通のカルボキシ保護基として、フェニルスルホニルエチル、シアノエチル、2-（トリメチルシリル）エチル、2-（トリメチルシリル）エトキシメチル、2-（p-トルエンスルホニル）エチル、2-（p-ニトロフェニルスルフェニル）エチル、2-（ジフェニルホスフィノ）-エチル、ニトロエチル等が挙げられる。保護基およびその使用の一般的な説明については、P. G. M. WutsおよびT. W. Greene、Greene's Protective Groups in Organic Synthesis 4<sup>th</sup> edition、Wiley-Interscience、New York、2006を参照されたい。

30

40

#### 【0096】

本明細書で使用する時、用語「哺乳動物」は、限定されないが、ヒト、マウス、ラット、モルモット、サル、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタ、およびヒツジを含む。

#### 【0097】

本明細書で使用する時、「薬学的に許容される塩」は、本明細書に記載の化合物に認

50

められる特定の置換基に依存して、比較的、無毒の酸または塩基で調製される活性化合物の塩を含むことを意味する。本発明の化合物が、比較的、酸性の官能性を含む場合、塩基付加塩は、当該化合物の中性の形態を、そのまままたは適切な不活溶媒中のいずれかで、十分な量の所望の塩基と接触させることによって、得ることができる。薬学的に許容される無機塩基に由来する塩の例として、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、三価マンガン、二価マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛等が挙げられる。薬学的に許容される有機塩基から由来する塩として、アルギニン、ペタイン、カフェイン、コリン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミン等の置換アミン、環状アミン、天然に存在するアミン等を含む、一級、二級および三級アミンの塩が挙げられる。本発明の化合物は、比較的、塩基性の官能性を含む場合、酸付加塩は、当該化合物の中性形態を、そのまままたは適切な不活溶媒中のいずれかで、十分な量の所望の酸と接触させることによって、得ることができる。薬学的に許容される酸付加塩の例として、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、モノヒドロゲン炭酸、リン酸、モノヒドロゲンリン酸、ジヒドロゲンリン酸、硫酸、モノヒドロゲン硫酸、ヨウ化水素酸、または亜リン酸等の無機酸に由来するもの、ならびに酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸等の比較的無毒の有機酸に由来する塩等が挙げられる。また、アルギン酸塩等のアミノ酸の塩、およびグルクロン酸またはガラクトノリ酸 (galactunoric acid) 等の有機酸の塩も挙げられる (例えば、Berge, S. M. ら、"Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science、1977、66、1-19を参照のこと)。本発明のある特定の化合物は、化合物を塩基付加塩または酸付加塩のいずれかに変換することを可能にする塩基性および酸性官能基の両方を含む。

#### 【0098】

化合物の中性形態は、塩を塩基または酸と接触させ、従来の方法で親化合物を単離することによって再生することができる。化合物の親形態は、極性溶媒中の溶解度等のある特定の物理特性において様々な塩形態と異なるが、その他の点では、塩は、本発明の目的のための化合物の親形態と同等である。

#### 【0099】

塩形態の他に、本発明は、プロドラッグ形態である化合物を提供する。本明細書で使用される用語「プロドラッグ」は、本発明の化合物を提供するために、生理学的条件下で容易に化学変化する化合物を指す。さらに、プロドラッグは、ex vivo環境において化学的または生化学的方法により本発明の化合物に変換することができる。例えば、適切な酵素または化学試薬と共に経皮パッチリザーバ内に配置されたとき、プロドラッグはゆっくりと本発明の化合物に変換することができる。

#### 【0100】

本発明のプロドラッグは、アミノ酸残基、または二つ以上 (例えば2つ、3つまたは4つ) のアミノ酸残基のポリペプチド鎖が、アミドまたはエステル結合を介して、本発明の化合物の遊離アミノ、ヒドロキシまたはカルボン酸基に共有結合的に結合される化合物を含む。アミノ酸残基として、限定されないが、一般に3文字の記号によって指定される20個の天然に存在するアミノ酸が挙げられ、また、ホスホセリン、ホスホトレオニン、ホスホチロシン、4-ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリジン、デモシン、イソデモシン、ガンマーカルボキシグルタミン酸塩、馬尿酸、オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、スタチン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸、ペニシラミ

ン、オルニチン、3-メチルヒスチジン、ノルバリン、 $\beta$ -アラニン、 $\gamma$ -アミノ酪酸、シトルリン、ホモシステイン、ホモセリン、メチルーアラニン、パラ-ベンゾイルフェニルアラニン、フェニルグリシン、プロパルギルグリシン、サルコシン、メチオニンスルホンおよびtert-ブチルグリシンも挙げられる。

#### 【0101】

プロドラッグの追加の種類もまた包含される。例えば、本発明の化合物の遊離カルボキシル基は、アミドまたはアルキルエステルとして誘導体化することができる。別の例として、遊離ヒドロキシ基を含む本発明の化合物は、限定されないが、リン酸エステル、ヘミスクシネート、ジメチルアミノ酢酸、またはホスホリルオキシメチルオキシカルボニル基等の基にヒドロキシ基を変換することによってプロドラッグとして誘導体化することができる、このことはFleisher, D. ら、(1996) Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs Advanced Drug Delivery Reviews、19:115に概説されている。ヒドロキシ基のカルバミン酸プロドラッグ、スルホン酸エステルおよび硫酸エステルが含まれるように、ヒドロキシおよびアミノ基のカルバメートプロドラッグも含まれる。(アシルオキシ)メチルおよび(アシルオキシ)エチルエーテルとしてのヒドロキシ基の誘導体化であって、アシル基が、限定されないが、エーテル、アミンおよびカルボン酸官能基を含む基で置換されてもよいアルキルエステルであることができ、またはアシル基が上記のようにアミノ酸エステルである、誘導体化が包含される。この種類のプロドラッグは、J. Med. Chem.、(1996)、39:10に記載されている。より具体的な例として、( $C_{1-6}$ )アルカノイルオキシメチル、1-( $(C_{1-6})$ アルカノイルオキシ)エチル、1-メチルー1-( $(C_{1-6})$ アルカノイルオキシ)エチル、( $C_{1-6}$ )アルコキシカルボニルオキシメチル、N-( $C_{1-6}$ )アルコキシカルボニルアミノメチル、スクシノイル、( $C_{1-6}$ )アルカノイル、 $\alpha$ -アミノ( $C_{1-4}$ )アルカノイル、アリールアシルおよび $\alpha$ -アミノアシル、または $\alpha$ -アミノアシル- $\alpha$ -アミノアシル等の基で、アルコール基の水素原子を置換することが挙げられ、各 $\alpha$ -アミノアシル基は、独立して天然に存在するL-アミノ酸、P(O)(OH)<sub>2</sub>、-P(O)(O( $C_{1-6}$ )アルキル)<sub>2</sub>またはグリコシルから選択される(炭水化物のヘミアセタール形態のヒドロキシ基の除去から生じるラジカル)。

#### 【0102】

プロドラッグ誘導体の追加の例については、a) Design of Prodrugs、H. Bundgaard編、(Elsevier、1985)およびMethods in Enzymology、Vol. 42、p. 309-396、K. Widderら編(Academic Press、1985)、b) A Textbook of Drug Design and Development、Krogsgaard-LarsenおよびH. Bundgaard編、Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs," by H. Bundgaard p. 113-191 (1991)、c) H. Bundgaard、Advanced Drug Delivery Reviews、8:1-38 (1992); d) H. Bundgaardら、Journal of Pharmaceutical Sciences、77:285 (1988)、ならびにe) N. Kakeyaら、Chem. Pharm. Bull.、32:692 (1984)を参照されたく、それぞれ参照により本明細書に具体的に組み込まれる。

#### 【0103】

さらに、本発明は、本発明の化合物の代謝産物を提供する。本明細書で使用するとき、「代謝産物」は、特定の化合物またはその塩で、代謝により生成される生成物を指す。当該生成物は、例えば、投与される化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、脱アミド化、エステル化、脱エステル化、酵素的切断等から生じることができる。

#### 【0104】



代謝産物は、典型的には、本発明の化合物の放射性標識（例えば、 $^{14}\text{C}$ または $^3\text{H}$ ）同位体を調製し、例えばラット、マウス、モルモット、サル等の動物またはヒトに、（例えば、約 $0.5\text{ mg/kg}$ を超える）検出可能な用量で非経口的に投与し、代謝が生じるのに十分な時間（典型的には約30秒～30時間）を与え、変換産物を尿、血液または他の生体試料から単離することによって識別される。これらの産物は、標識されているため、容易に単離される（他は代謝産物中で生存するエピトープを結合することができる抗体を使用することによって単離される）。代謝産物の構造は、従来の方法、例えば、MS、LC/MSまたはNMR分析により決定される。一般に、代謝産物の分析は、当業者に周知の従来の薬物代謝研究と同じ方法で行われる。代謝産物は、*in vivo*で別段認められない限り、本発明の化合物の治療投薬のための診断アッセイに有用である。

10

**【0105】**

本発明のある特定の化合物は、非溶媒和形態ならびに溶媒和形態で存在することができ、水和形態を含む。一般に、溶媒和形態は非溶媒和形態と同等であり、本発明の範囲内に包含されるものとする。本発明のある特定の化合物は、複数の結晶または非晶質形態で存在することができる。一般に、すべての物理的形態は、本発明によって企図される使用について等価であり、本発明の範囲内であることが意図される。

**【0106】**

本発明のある特定の化合物は、不斉炭素原子（光学中心）または二重結合を有し、ラセミ体、ジアステレオマー、幾何異性体、位置異性体および個々の異性体（例えば、別々のエナンチオマー）は全て本発明の範囲内に包含されるものとする。

20

**【0107】**

本発明の化合物はまた、当該化合物を構成する一つ以上の原子で原子同位体の不自然な比率を含むことができる。例えば、本発明はまた、本発明の同位体標識された変異体を包含し、通常自然界で原子に認められる優勢な原子質量または質量数と異なる原子質量または質量数を有する原子によって、1つ以上の原子が置換されるという事実以外は、本明細書に記載されたものと同等である。指定された任意の特定の原子または元素の同位体はすべて、本発明の化合物、およびその使用の範囲内であることが企図される。本発明の化合物に組み込むことができる例示的な同位体として、 $^2\text{H}$ （「D」）、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{33}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、 $^{123}\text{I}$ および $^{125}\text{I}$ 等の水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、ヨウ素の同位体が挙げられる。本発明のある特定の同位体標識化合物（例えば、 $^3\text{H}$ または $^{14}\text{C}$ で標識されたもの）は、化合物および／または基質組織分布アッセイに有用である。トリチウム化（ $^3\text{H}$ ）および炭素-14（ $^{14}\text{C}$ ）同位体は、調製および検出が容易であるため有用である。重水素（すなわち、 $^2\text{H}$ ）等のより重い同位体でさらに置換することによって、より大きい代謝安定性から得られるある特定の治療上の利点をもたらすことができ（例えば、*in vivo*半減期の延長または必要な投与量の減少）、したがって、いくつかの状況で好ましいことがある。 $^{15}\text{O}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、および $^{18}\text{F}$ 等の陽電子放出同位体は、基質受容体占有率を調べるために、陽電子放出断層撮影（PET）試験に有用である。本発明の同位体標識化合物は一般に、非同位体標識試薬を同位体標識試薬に置き換えることによって、本明細書の以下のスキームおよび／または実施例に開示されたものと類似の手順に従うことによって調製することができる。

30

40

**【0108】**

用語「治療する」および「治療」は、治療処置および／または予防処置または防止対策の両方を指し、その目的は、例えば、癌の発症または広がり等の望ましくない生理学的変化または障害を予防するまたは緩徐化（軽減）することである。本発明の目的のために、有益または望ましい臨床結果として、限定されないが、症状の緩和、疾患もしくは障害の程度の減少、疾患または障害の安定した（すなわち、悪化していない）状態、疾患の進行の遅延または減速、病状および障害の回復または緩和、および寛解（部分的または完全）が挙げられる。「治療」はまた、治療を受けない場合に予想される生存と比較して生存期間を延長することを意味することもある。治療を必要とする者として、すでに疾患もし

50

くは障害を患っている者、ならびに疾患もしくは障害を有する傾向にある者、または疾患もしくは障害を予防すべき状態にある者が挙げられる。

【0109】

語句「治療有効量」または「有効量」は、(i) 特定の疾患、病態、または障害を治療または予防し、(ii) 特定の疾患、病態、または障害の1つ以上の症状を軽減し、緩和または除去し、または(iii) 本明細書に記載の特定の疾患、病態、または障害の1つ以上の症状の発現を予防または遅延させる本発明の化合物の量を意味する。癌治療について、効果は、例えば、疾患の進行までの期間(TTP)を評価し、および/または応答速度(RR)を決定することによって測定することができる。

【0110】

用語「生物学的利用能」は、患者に投与された一定量の薬物の全身の有効性(すなわち、血液/血漿レベル)を指す。生物学的利用能は、投与された剤形から全身循環に到達する薬物の時間(速度)と総量(程度)の両方の測定値を示す絶対値である。

【0111】

A. 化合物

【0112】

別の実施形態では、化合物は、本明細書の実施例に記載される式Iの化合物およびその塩から選択される。

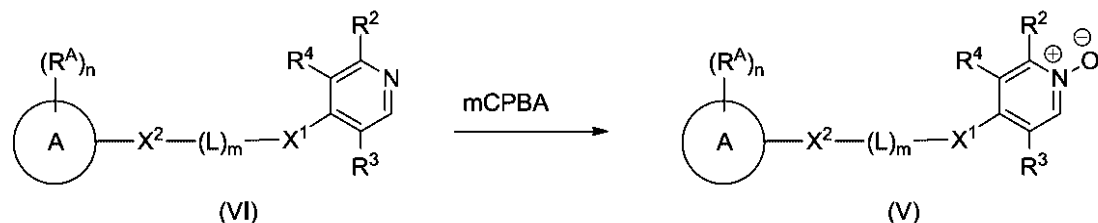
【0113】

化合物の合成

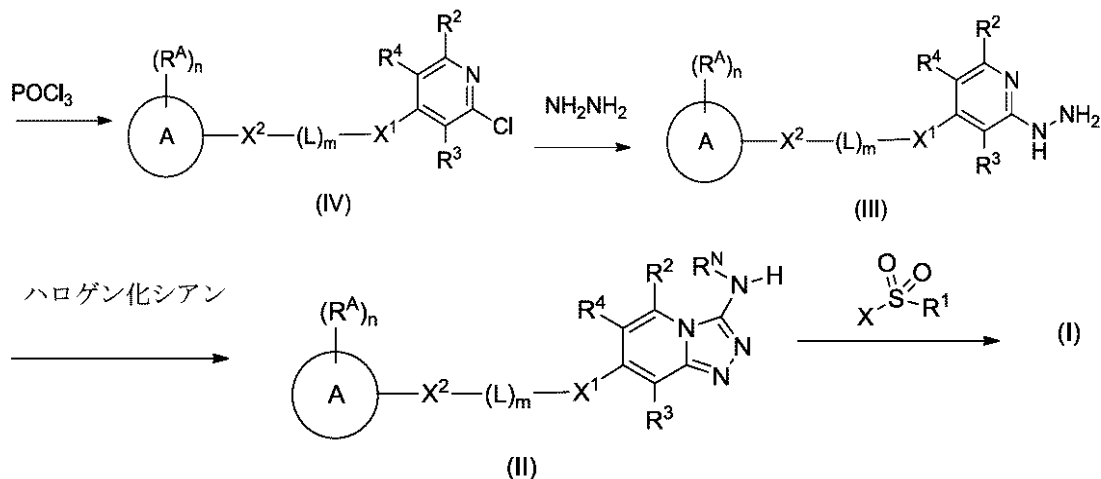
式(I)の化合物は、スキーム1に示す方法によって調製することができる。

【化31】

スキーム1



【化32】



【0114】

スキーム1に示すように、式VIのピリジン化合物は、例えば、mCPBAの酸化条件下で処理すると、式Vの化合物に変換される。式Vの化合物は、ハロゲン化試薬(例えば、POCl<sub>3</sub>)で処理すると、式(IV)のクロロ化合物に変換することができる。式(IV)のハロゲン化物は、ヒドラジンで処理すると、置換され、式(III)のヒドラジンを提供し、ハロゲン化シアンで処理すると、環化され、R<sup>N</sup>がHである化合物(II) 50

のトリアゾロピリジンを産生することができる。

【0115】

式 I の化合物は、式 I I のアミンを、スルホニル化試薬、例えば、式  $X-SO_2-R^1$  の試薬で処理することによって調製することができ、ここで X は、クロロ等の適当な脱離基であり、式 I の化合物を提供する。したがって、本発明はまた、式 I I の新規アミンも提供し、対応する式 I のスルホンアミドを調製するために有用な中間体である。本発明は対応する式 I I のアミンを、対応するスルホニル化試薬で処理することを含む式 I の化合物の調製方法も提供する。

【0116】

B. 医薬組成物および投与

10

【0117】

上に提供した 1 つ以上の化合物（またはその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝産物、同位体、薬学的に許容される塩、またはプロドラッグ）の他に、本発明はまた、式 I の化合物またはその実施形態および少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体、希釈剤または賦形剤を含む組成物および医薬を提供する。本発明の組成物は、患者（例えば、ヒト）の NaV1.7 を選択的に阻害するために使用することができる。

【0118】

本明細書で使用される用語「組成物」は、特定の成分を特定の量で含む生成物、ならびに特定の量の特定の成分の組合せから、直接的または間接的に生じる任意の生成物を包含することが意図される。「薬学的に許容される」とは、担体、希釈剤または賦形剤が、製剤の他の成分と適合しなければならず、そのレシピエントに有害であってはならないことを意味する。

20

【0119】

一実施形態において、本発明は、式 I の化合物またはその実施形態（またはその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝産物、同位体、薬学的に許容される塩、またはそのプロドラッグ）および薬学的に許容される担体、希釈剤または賦形剤を含む医薬組成物（または医薬品）を提供する。別の実施形態では、本発明は、本発明の化合物を含む組成物（または医薬品）を調製することを提供する。別の実施形態では、本発明は、式 I の化合物またはその実施形態、および式 I の化合物またはその実施形態を含む組成物をそれを必要とする患者（例えば、ヒトの患者）に投与することを提供する。

30

【0120】

組成物は、医学的実用性に合わせた様式で処方され、投薬され、投与される。ここで考慮する要因として、治療される特定の障害、治療される特定の哺乳動物、個々の患者の臨床条件、障害の原因、薬剤の送達部位、投与方法、投与スケジュール、および医師に周知の他の要因が挙げられる。投与される化合物の有効量は、このような考慮によって影響され、例えば、疼痛等の望ましくない疾患または障害を予防または治療するために、必要に応じて NaV1.7 の活性を阻害するのに必要な最小量である。例えば、当該量は、正常細胞、または全体として哺乳動物に対して毒性がある量以下であることができる。

【0121】

一例では、用量当たりの非経口投与される本発明の化合物の治療有効量は、一日あたり、患者の体重の約  $0.01 \sim 100 \text{ mg/kg}$ 、あるいは例えば  $0.1 \sim 20 \text{ mg/kg}$  の範囲であり、使用される化合物の典型的な初期範囲は  $0.3 \sim 15 \text{ mg/kg/日}$  である。ある特定の実施形態では、一日量は、単一の一日量として、または 1 日 2 ～ 6 回の分割された用量、または持続放出形態で投与される。70 kg の成人の場合、一日量の合計は、一般に約  $7 \text{ mg} \sim 1,400 \text{ mg}$  である。この投与計画は、最適な治療反応を提供するように調整することができる。化合物は、好ましくは、1 日あたり 1 ～ 4 回の投与計画、好ましくは 1 日に 1 回または 2 回投与してもよい。

40

【0122】

本発明の化合物は、例えば、錠剤、散剤、カプセル剤、溶液、分散液、懸濁液、シロップ、スプレー、坐薬、ゲル、エマルション、パッチ等の任意の便利な投与可能形態で投与

50

されてもよい。当該組成物は、薬剤に、従来の成分、例えば希釈剤、担体、pH調整剤、甘味料、増量剤、およびさらなる活性剤を含んでもよい。

#### 【0123】

本発明の化合物は、経口、局所（口腔および舌下を含む）、直腸、腔内、経皮、非経口、皮下、腹腔内、肺内、皮内、髄腔内および硬膜外および鼻腔内、ならびに所望であれば局所治療については、病巣内投与を含む、任意の適切な手段によって投与してもよい。非経口注入として、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内、脳内、眼内、病巣内または皮下投与が挙げられる。

#### 【0124】

式Iの化合物またはその実施形態を含む組成物は、医薬組成物として標準的な薬務に従って通常は処方される。典型的な製剤は、本発明の化合物および希釈剤、担体または賦形剤を混合することによって調製される。適切な希釈剤、担体および賦形剤は、当業者に周知であり、例えば、Ansel, Howard C. ら、Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R. ら Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; および Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005に詳細に記載されている。製剤はまた、1つ以上の緩衝剤、安定化剤、界面活性剤、湿潤剤、潤滑剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、抗酸化剤、不透明化剤、流動促進剤、加工助剤、着色剤、甘味剤、芳香剤、香味剤、希釈剤およびその他の周知の添加剤を含み、薬物（すなわち、本発明の化合物またはその医薬組成物）の見栄えを良くし、または医薬品（すなわち薬剤）の製造を補助することができる。

#### 【0125】

適切な担体、希釈剤および賦形剤は当業者に周知であり、炭水化物、ワックス、水溶性および／または膨潤性ポリマー、親水性または疎水性材料、ゼラチン、油、溶媒、水等の材料を含む。使用される特定の担体、希釈剤または賦形剤は、本発明の化合物が適用される手段および目的に依存する。溶媒は、一般的に哺乳動物に投与するために、安全（GRAS）であると当業者によって認識される溶媒に基づいて選択される。一般に、安全な溶媒は、水および水に可溶性または混和性である他の非毒性溶媒等の非毒性水性溶媒である。適切な水性溶媒として、水、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール（例えば、PEG 400、PEG 300）等およびこれらの混合物が挙げられる。製剤はまた、1つ以上の緩衝剤、安定化剤、界面活性剤、湿潤剤、潤滑剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、抗酸化剤、不透明化剤、流動促進剤、加工助剤、着色剤、甘味剤、芳香剤、香味剤、およびその他の周知の添加剤を含み、薬物（すなわち、本発明の化合物またはその医薬組成物）の見栄えを良くし、または医薬品（すなわち薬剤）の製造を補助することができる。

#### 【0126】

許容可能な希釈剤、担体、賦形剤、安定剤は、使用される投与量と濃度でレシピエントにとって無害であり、リン酸、クエン酸、その他有機酸等の緩衝液、アスコルビン酸およびメチオニンを含む酸化防止剤、（塩化アンモニウムオクタデシルジメチルベンジル、塩化ヘキサメトニウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、フェノール、ブチルまたはベンジルアルコール、メチル、プロピルパラベン等のアルキルパラベン、カテコール、レゾルシノール、シクロヘキサノール、3-ペンタノール、m-クレゾール等の）保存剤、低分子量（約10残基未満）のポリペプチド、血清アルブミン、ゼラチン、または免疫グロブリン等のタンパク質、ポリビニルピロリドン等の親水性ポリマー、グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニンまたはリジン等のアミノ酸、単糖類、二糖類、およびグルコース、マンノース、またはデキストリンを含む他の炭水化物、E

D T A等のキレート剤、ショ糖、マンニトール、トレハロースまたはソルビトール等の糖類、ナトリウム等の造塩対イオン、金属錯体（例えば、亜鉛-タンパク質複合体）、および／またはT W E E N（商標）、P L U R O N I C S（商標）、ポリエチレングリコール（P E G）等の非イオン性界面活性剤が挙げられる。本発明の活性医薬成分（例えば、式Iの化合物またはその実施形態）はまた、例えば、コアセルベーション技術または界面重合によって調製されたマイクロカプセルに（例えば、それぞれ、ヒドロキシメチルセルロースまたはゼラチン-マイクロカプセルおよびポリ（メチルメタシレート）マイクロカプセルに）、コロイド状薬物送達系（例えば、リポソーム、アルブミンミクロスフェア、マイクロ乳剤、ナノ粒子およびナノカプセル）に、またはマクロ乳剤中に、捕捉することもできる。当該技術は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy: Remington the Science and Practice of Pharmacy (2005) 21<sup>st</sup> Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PAに開示されている。

10

#### 【0127】

本発明の化合物（例えば、式Iの化合物またはその実施形態）の徐放性調製物を調製することができる。徐放性調製物の適切な例として、式Iの化合物またはその実施形態を含む固体疎水性ポリマーの半透性マトリックスが挙げられ、マトリックスは造形品、例えばフィルム、またはマイクロカプセルの形態である。徐放性マトリックスの例として、ポリエステル、ヒドロゲル（例えば、ポリ（2-ヒドロキシエチルメタクリレート）、またはポリ（ビニルアルコール））、ポリラクチド（米国特許第3,773,919号）、L-グルタミン酸とγ-エチル-L-グルタメートの共重合体（Sidmanら、Biopolymers 22:547、1983）、非分解性エチレン-ビニルアセテート（Langerら、J. Biomed. Mater. Res. 15:167、1981）、LUPRON DEPOT（商標）等の分解性乳酸-グリコール酸コポリマー（乳酸-グリコール酸コポリマーおよび酢酸ロイプロリドから構成される注射可能なミクロスフィア）およびポリ-D-（-）-3-ヒドロキシ酪酸（EP 133,988A）が挙げられる。徐放性組成物は、リポソームに捕捉された化合物も含み、それ自体周知の方法により調製することができる（Epsteinら、Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 82:3688、1985；Hwangら、Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 77:4030、1980；米国特許第4,485,045号および同第4,544,545号、およびEP102,324A）。通常、リポソームは、脂質含量が約30mol%コレステロール超である小さな（約200~800オングストローム）単層型であり、最適な治療のために、選択される比率は調節される。

20

30

#### 【0128】

製剤は、本明細書に詳述の投与経路に適したものを含む。製剤は、好都合に単位剤形で提供することができ、薬学の分野に周知の任意の方法によって調製することができる。技術および製剤は、概して、Remington: The Science and Practice of Pharmacy: Remington the Science and Practice of Pharmacy (2005) 21<sup>st</sup> Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PAに認められる。当該方法は、活性成分を、1つ以上の補助成分を構成する担体と会合させるステップを含む。

40

#### 【0129】

一般に、製剤は、活性成分を、液体担体、希釈剤または賦形剤または微粉化した固体担体、希釈剤または賦形剤、またはその両方と均一かつ密接に会合させ、必要であれば生成物を成形することによって調製される。典型的な製剤は、本発明の化合物および希釈剤、担体または賦形剤を混合することによって調製される。製剤は、従来の溶解および混合手順を使用して調製することができる。例えば、バルク薬物物質（すなわち、本発明の化合物または化合物の安定化形態（例えば、シクロデキストリン誘導体または他の周知の錯化

50

剤との複合体)は、上述の1つ以上の賦形剤の存在下で、適当な溶媒に溶解させる。本発明の化合物は、典型的には、医薬剤形に製剤化され、容易に制御可能な薬物用量を提供し、所定のレジメンで患者コンプライアンスを可能にする。

#### 【0130】

一例では、式Iの化合物またはその実施形態は、周囲温度で、適切なpHで、および所望の純度で、生理学的に許容される担体、すなわち、使用される用量および濃度でレシピエントに無毒な担体を混合することによって、生薬の投与形態に製剤化してもよい。製剤のpHは、化合物の特定の用途および濃度に主に依存するが、好ましくは、約3~約8の範囲である。一例では、式Iの化合物(またはその実施形態)は、pH5で、酢酸塩緩衝液中に製剤化される。別の実施形態では、式Iの化合物またはその実施形態は無菌である。化合物は、例えば、固体または非晶質の組成物として、凍結乾燥製剤として、または水溶液として、保存されてもよい。

10

#### 【0131】

経口投与に適した本発明の化合物(例えば、式Iの化合物またはその実施形態)の製剤は、丸剤、カプセル剤、カシェ剤または錠剤等の個別の単位として調製することができ、それぞれ、所定量の本発明の化合物を含有する。

#### 【0132】

圧縮錠剤は、適切な機械で、必要に応じて結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤、保存剤、界面活性剤または分散剤等と混合して、粉末または顆粒等の自由流動形態に活性成分を圧縮することによって、調製することができる。成形錠剤は、適切な機械で、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末の活性成分の混合物を成形することによって作製することができる。錠剤は、そこから活性成分を徐放または制御放出するために、コーティングまたは分割し、製剤化してもよい。

20

#### 【0133】

錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性もしくは油性懸濁液、分散性粉末または顆粒、乳剤、硬もしくは軟カプセル剤、例えばゼラチンカプセル、シロップまたはエリキシル剤は、経口使用のために調製することができる。経口使用を意図する本発明の化合物(例えば、式Iの化合物またはその実施形態)は、医薬組成物の製造のために、当該技術分野に周知の方法にしたがって調製することができ、当該組成物は、口当たりのよい製剤を提供するために、甘味剤、香味剤、着色剤および保存剤を含む1つ以上の薬剤を含むことができる。錠剤の製造に適した非毒性の薬学的に許容される賦形剤と混合した活性成分を含有する錠剤は、許容可能である。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム等の不活性希釈剤、トウモロコシデンプン、またはアルギン酸等の粒剤および崩壊剤、デンプン、ゼラチンまたはアカシア等の結合剤、およびステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルク等の潤滑剤であってもよい。錠剤はコーティングされていなくても、消化管での崩壊および吸収を遅らせるためにマイクロカプセル化を含む周知の技術によってコーティングされてもよく、それによって、より長い期間にわたって持続作用を提供する。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリル等の時間遅延材料を、単独でまたはワックスと共に用いることができる。

30

40

#### 【0134】

適切な経口投与形態の例は、約90~30mgの無水ラクトース、約5~40mgのクロスカルメロースナトリウム、約5~30mgのポリビニルピロリドン(PVP)K30、および約1~10mgのステアリン酸マグネシウムと調合された、約1mg、5mg、10mg、25mg、30mg、50mg、80mg、100mg、150mg、250mg、300mgおよび500mgの本発明の化合物を含有する錠剤である。粉末成分は、最初に一緒に混合し、次にPVPの溶液と混合する。得られた組成物は、乾燥させ、ステアリン酸マグネシウムと混合し、造粒し、ステアリン酸マグネシウムと混合し、従来の装置を使用して錠剤の形態に圧縮することができる。エアロゾル製剤の例は、適切な緩衝液、例えばリン酸緩衝液に、例えば、5~400mgの本発明の化合物を溶解し、必要に

50

応じて等張化剤、例えば、塩化ナトリウム等の塩を添加することによって調製することができる。溶液は、不純物および汚染物質を除去するために、例えば、0.2ミクロンのフィルターを使用して、濾過することができる。

#### 【0135】

眼または他の外部組織、例えば口および皮膚の治療のために、製剤は、好ましくは、例えば、0.075%~20%w/wの量の活性成分を含有する局所軟膏またはクリームとして適用される。軟膏に製剤する場合、活性成分はパラフィン系または水混和性軟膏基剤と共に用いることができる。あるいは、活性成分は、水中油型クリーム基剤と共にクリームに製剤化することができる。所望であれば、クリーム基剤の水相は、多価アルコール、すなわち、プロピレングリコール、ブタン-1,3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロールおよびポリエチレングリコール（PEG 400を含む）およびその混合物等の2つ以上のヒドロキシル基を有するアルコールを含むことができる。局所製剤は、望ましくは、皮膚または他の患部を通して活性成分の吸収または浸透を増強する化合物を含むことができる。当該皮膚浸透促進剤の例として、ジメチルスルホキシドおよび関連の類似体が含まれる。

10

#### 【0136】

本発明の乳剤の油相は、周知の方法で周知の成分から構成することができる。相は単に乳剤を含み得るが、望ましくは、脂肪もしくは油または脂肪と油の両方と、少なくとも一つの乳剤の混合物を含む。好ましくは、親水性乳剤は、安定剤として作用する親油性乳剤と一緒に含まれる。また、油と脂肪の両方を含むことが好ましい。一緒に、安定剤を伴うまたは伴わない乳剤は、いわゆる乳化ワックスを構成し、油および脂肪と一緒にワックスは、クリーム製剤の油性分散相を形成するいわゆる乳化軟膏基剤を構成する。本発明の製剤に使用するのに適した乳化剤および乳化安定剤として、Tween（登録商標）60、Span（登録商標）80、セトステアリルアルコール、ベンジルアルコール、ミリスチルアルコール、グリセリルモノステアレートおよびラウリル硫酸ナトリウムが挙げられる。

20

#### 【0137】

局所適用の一態様では、例えば、治療されるべき末梢ニューロンに隣接している皮膚表面、粘膜等の標的領域に、有効量の本発明の医薬組成物を投与することが望ましい。この量は、一般的に治療されるべき領域、使用が診断用、予防用または治療用であるかどうか、症状の重症度、および使用される局所ビヒクルの性質に依存して、適用ごとに、約0.0001mg~約1gの本発明の化合物の範囲である。好ましい局所製剤は軟膏であり、約0.001~約50mgの活性成分が、軟膏基剤の1ccあたりに使用される。医薬組成物は、経皮組成物または経皮送達デバイス（「パッチ」）として処方することができる。当該組成物は、例えば、バッキング、活性化合物リザーバ、制御膜、ライナーおよび接触接着剤を含む。当該経皮パッチは、所望される本発明の化合物の連続的拍動またはオンデマンド送達を提供するために使用してもよい。

30

#### 【0138】

本発明の化合物の水性懸濁液（例えば、式Iの化合物またはその実施形態）は、水性懸濁液の製造に適した賦形剤と混合して活性物質を含む。当該賦形剤として、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クロスカルメロース、ポビドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴムおよびアカシアゴム等の懸濁化剤、および天然に存在するホスファチド（例えば、レシチン）等の分散剤または湿潤剤、脂肪酸とアルキレンオキシドの縮合生成物（例えば、ステアリン酸ポリオキシエチレン）、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールの縮合生成物（例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール）、脂肪酸およびヘキシトール無水物に由来する部分エステルとエチレンオキシドの縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート）が挙げられる。水性懸濁液はまた、エチルまたはn-プロピルp-ヒドロキシベンゾエート等の1つ以上の保存剤、1つ以上の着色剤、1つ以上の香味剤およびスクロースまたはサッカリン等の1つ以上の甘味剤を含むことができ

40

50

る。

#### 【0139】

本発明の化合物（例えば、式 I の化合物またはその実施形態）の製剤は、滅菌注射用水性または油性懸濁液等の滅菌注射用製剤の形態であってもよい。当該懸濁液は、上述した適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を用いて、当該技術分野に従って配合することができる。滅菌注射用製剤はまた、1, 3-ブタンジオール中溶液等の、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌の注射可能な溶液または懸濁液であってもよく、または凍結乾燥粉末として調製されてもよい。使用することができる許容されるビヒクルおよび溶媒の中には、水、リンゲル液および等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌固定油は、溶媒または懸濁媒体として通常使用することができる。この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の無刺激固定油を使用することができる。さらに、オレイン酸等の脂肪酸も同様に注射剤の調製に使用することができる。

10

#### 【0140】

単一剤形を作製するために担体材料と組み合わせることができる活性成分の量は、治療される宿主および特定の投与様式に依存して変化する。例えば、ヒトへの経口投与を意図した徐放性製剤は、適切で都合の良い量の担体物質と配合された約 1 ~ 1000 mg の活性物質を含むことができ、全組成物の約 5 ~ 約 95 % に変化させることができる（重量：重量）。医薬組成物は、投与のために容易に測定可能な量を提供するように調製することができる。例えば、静脈内注入のために意図された水溶液は、約 30 mL / 時間の速度で適切な体積の注入が起こり得るように、溶液 1 mL あたり約 3 ~ 500 µg の活性成分を含むことができる。

20

#### 【0141】

非経口投与に適した製剤は、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤および意図するレシピエントの血液と等張にする溶質を含むことができる非水性滅菌注射溶液、ならびに懸濁化剤および増粘剤を含んでいてもよい水性および非水性滅菌注射溶液を含む。

#### 【0142】

眼への局所投与に適した製剤はまた、活性成分が適切な担体、特に活性成分のための水性溶媒中に溶解または懸濁された点眼剤を含む。活性成分は、好ましくは、約 0.5 ~ 20 % w / w、例えば約 0.5 ~ 10 % w / w、例えば、約 1.5 % w / w の濃度で、当該製剤中に存在する。

30

#### 【0143】

口内の局所投与に適した製剤には、風味付け基材、通常はスクロースおよびアカシアまたはトラガカントに活性成分を含むトローチ剤、ゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアカシア等の不活性基剤に活性成分を含む錠剤、ならびに適切な液体担体中に活性成分を含む洗口剤を含む。

#### 【0144】

直腸投与のための製剤は、例えばココアバターまたはサリチル酸塩を含む適切な基材を有する坐薬として提示することができる。

#### 【0145】

肺内または経鼻投与に適した製剤は、粒径が例えば、0.1 ~ 500 ミクロン（0.5、1、30 ミクロン、35 ミクロン等の増分ミクロンで 0.1 ~ 500 ミクロンの範囲の粒径を含む）であり、肺胞嚢に達するように、鼻腔を通して急速に吸入または口を通して吸入することによって投与される。適当な製剤は、活性成分の水性または油性溶液を含む。エアロゾルまたは乾燥粉末の投与に適した製剤は、従来の方法に従って調製することができる。例えば、下記の障害の治療に使用される化合物等の他の治療剤と共に送達することができる。

40

#### 【0146】

製剤は、単位用量または複数回の用量容器、例えば密封アンプルおよびバイアルに包装することができ、注射用に使用直前に、滅菌液体担体、例えば水だけを添加すればよいフリーズドライ（凍結乾燥）状態で保存することができる。即席の注射溶液および懸濁液を

50



、前述した種類の滅菌粉末、顆粒および錠剤から調製する。好ましい単位投与製剤は、活性成分の本明細書に上記した一日用量または一日単位の副用量、またはその適切な画分を含むものである。

#### 【0147】

結合標的が脳に位置する場合、本発明のある特定の実施形態は、血液脳関門を横断する式 I の化合物（またはその実施形態）を提供する。ある神経変性疾患は、式 I の化合物（またはその実施形態）が容易に脳に導入することができるように、血液脳関門の透過性の増大と関連している。血液脳関門が無傷のままである場合には、いくつかの当該技術分野で周知の手法が、それを横切って分子を輸送するために存在し、限定されないが、物理的方法、脂質に基づく方法、ならびに受容体およびチャネルに基づく方法が挙げられる。

10

#### 【0148】

血液脳関門を横切って、式 I の化合物（またはその実施形態）を輸送する物理的方法は、限定されないが、完全に血液脳関門を回避する、または血液脳関門に開口部を作成することが挙げられる。

#### 【0149】

回避方法として、限定されないが、脳への直接注射（例えば、Papanastassiouら、Gene Therapy 9:398-406、2002を参照）、間質性注入／対流増加送達（例えば、Boboら、Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 91:2076-2080、1994を参照）、および脳に送達デバイスを移植すること（例えば、Gillら、Nature Med. 9:589-595、2003；およびGliadel Wafers（商標）、Guildford Pharmaceuticalを参照）が挙げられる。関門の開口部を作成する方法として、限定されないが、超音波（例えば、米国特許出願公開第2002/0038086号）、浸透圧（例えば、高張マンニトールの投与による（Neuwelt, E. A.、Implication of the Blood-Brain Barrier and its Manipulation, Volumes 1 and 2, Plenum Press, N. Y.、1989））、および、例えば、ブラジキニンまたは透過剤A-7による透過化（例えば、米国特許第5,112,596号、同第5,268,164号、同第5,506,206号、および同第5,686,416号を参照）が挙げられる。

20

#### 【0150】

血液脳関門を横切って、式 I の化合物（またはその実施形態）を輸送する脂質ベースの方法として、限定されないが、血液脳関門の血管内皮上の受容体に結合する抗体結合フラグメントに結合されたりリポソーム中に式 I の化合物（またはその実施形態）をカプセル化すること（例えば、米国特許出願公開第2002/0025313号を参照）、および低密度リポタンパク質粒子（例えば、米国特許出願公開第2004/0204354号を参照）中にまたはアポリポタンパク質E（例えば、米国特許出願公開第2004/0131692号を参照）中に式 I の化合物（またはその実施形態）をコーティングすることが挙げられる。

30

#### 【0151】

血液脳関門を横切って式 I の化合物（またはその実施形態）を輸送する受容体およびチャネルに基づく方法として、限定されないが、血液脳関門の透過性を増加させる糖質コルチコイド遮断剤を使用すること（例えば、米国特許出願公開第2002/0065259、同第2003/0162695号、および同第2005/0124533号を参照）、カリウムチャネルを活性化すること（例えば、米国特許出願公開第2005/0089473号を参照）、ABC薬物トランスポーターの阻害（例えば、米国特許出願公開第2003/0073713号を参照）、式 I の化合物（またはその実施形態）をトランスフェリンでコーティングし、一つ以上のトランスフェリン受容体の活性を調節すること（例えば、米国特許出願公開第2003/0129186号を参照）、ならびに抗体のカチオン化（例えば、米国特許第5,004,697号を参照）が挙げられる。

40

#### 【0152】

50

脳内使用のために、ある特定の実施形態では、化合物は、ボーラス注射が許容可能であり得るが、CNSの流体リザーバに注入することによって連続的に投与することができる。障害剤は、脳の脳室に投与することができ、またはさもなければCNSもしくは髄液内に導入することができる。投与は、留置カテーテル、ポンプ等の連続的な投与方法を用いて行うことができ、または、例えば、持続放出ビヒクルの脳内注入等の注入によって投与することができる。より具体的には、障害剤は、慢性的に移植カニューレを通して注入され得るか、または浸透圧ミニポンプの助けを借りて慢性的に注入することができる。脳室に小さな管を通してタンパク質を送達する皮下ポンプが利用できる。極めて精巧なポンプは、皮膚を介して補充することができ、その送達速度は外科的介入なしに設定することができる。皮下ポンプ装置または完全に埋め込まれた薬物送達系によって連続的な脳室内注入を伴う好適な投与プロトコルおよび送達系の例は、Harbaugh, J. Neural Transm Suppl. 24: 271, 1987; および DeYebenesら、Mov. Disord. 2: 143, 1987に記述があるように、アルツハイマー病患者、パーキンソン病の動物モデルに、ドーパミン、ドーパミンアゴニストおよびコリン作動性アゴニストを投与するために使用されているものである。

10

**【0153】**

本発明で使用される式Iの化合物（またはその実施形態）は、医学的実用性に合わせた様式で製剤化され、投薬され、投与される。ここで考慮する要因として、治療される特定の障害、治療される特定の哺乳動物、個々の患者の臨床条件、障害の原因、薬剤の送達部位、投与方法、投与スケジュール、および医師に周知の他の要因が挙げられる。式Iの化合物（またはその実施形態）は、問題の障害を予防または治療するために現在使用されている1つ以上の薬剤と共に製剤化してもよいが、そうする必要はない。当該他の薬剤の有効量は、製剤に存在する本発明の化合物の量、障害または治療の種類、および上述のその他の要因に依存する。

20

**【0154】**

これらは、一般的に、同じ用量および本明細書に記載の投与経路、本明細書に記載の約1～99%の用量、または任意の用量で、経験的／臨床的に適切であると判断された任意の経路で使用される。

**【0155】**

疾患の予防または治療のために、式Iの化合物（またはその実施形態）の好適な用量は（単独で、または他の薬剤と組み合わせて使用される場合）、治療される疾患の種類、化合物の特性、疾患の重症度および経過、化合物は予防または治療目的で投与されるのか、以前の治療、患者の病歴および化合物に対する反応、および主治医の裁量に依存する。化合物は、患者に、一回でまたは一連の治療にわたって患者に適切に投与される。疾患の種類および重症度に応じて、約 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ ～ $15\text{mg}/\text{kg}$ （例えば、 $0.1\text{mg}/\text{kg}$ ～ $10\text{mg}/\text{kg}$ ）の化合物を、例えば、1回または複数の別個の投与による、または連続注入による、患者への投与の最初の候補用量とすることができる。1つの典型的な一日の投与量は、上記の要因に応じて、約 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ ～ $100\text{mg}/\text{kg}$ 以上の範囲にある。数日間以上にわたる繰り返し投与について、疾患の症状に望まれる抑制が生じるまで、条件に応じて、治療が一般的に持続される。式Iの化合物（またはその実施形態）の一つの例示的な用量は、約 $0.05\text{mg}/\text{kg}$ ～ $10\text{mg}/\text{kg}$ の範囲にある。したがって、約 $0.5\text{mg}/\text{kg}$ 、 $2.0\text{mg}/\text{kg}$ 、 $4.0\text{mg}/\text{kg}$ 、または $10\text{mg}/\text{kg}$ （またはそれらの任意の組み合わせ）の一つ以上の用量を患者に投与してもよい。当該用量は、（例えば、化合物を約2～約20回、または例えば6回、患者に投与するように）例えば、毎週または3週間毎に間欠的に投与することができる。最初のより高い負荷用量の投与後に1回以上の低用量を投与してもよい。典型的な投与計画は、約 $4\text{mg}/\text{kg}$ の初期負荷用量を投与し、次に毎週の維持用量の約 $2\text{mg}/\text{kg}$ の化合物を投与することを含む。しかし、他の投薬レジメンも有用であり得る。この治療の進行は従来の技術およびアッセイによって容易にモニターされる。

30

40

**【0156】**

50

他の典型的な一日用量は、上記の要因に応じて、例えば、約  $1\text{ g/k g}$  ～最大  $100\text{ mg/k g}$  以上（例えば、約  $1\text{ }\mu\text{ g/k g}$  ～ $1\text{ mg/k g}$ 、約  $1\text{ }\mu\text{ g/k g}$  ～約  $5\text{ mg/k g}$ 、約  $1\text{ mg/k g}$  ～ $10\text{ mg/k g}$ 、約  $5\text{ mg/k g}$  ～約  $200\text{ mg/k g}$ 、約  $50\text{ mg/k g}$  ～約  $150\text{ mg/mg}$ 、約  $100\text{ mg/k g}$  ～約  $500\text{ mg/k g}$ 、約  $100\text{ mg/k g}$  ～約  $400\text{ mg/k g}$ 、および約  $200\text{ mg/k g}$  ～約  $400\text{ mg/k g}$ ）の範囲にあってもよい。典型的には、投与によって治療される疾患または病態の1つ以上の症状が改善される、または最適には取り除かれるまで、臨床医が化合物を投与する。この治療の進行は、従来のアッセイによって容易にモニターされる。本明細書に提供される1つ以上の薬剤を、一緒にまたは異なる時間に投与されてもよい（例えば、1つの薬剤は、第二の薬剤の投与前に投与される）。1つ以上の薬剤が、異なる技術を用いて対象に投与されてもよい（例えば、1つの薬剤は経口投与され、第二の薬剤は、筋肉内注射または鼻腔内に投与される）。1つ以上の薬剤が対象に同時に薬理学的効果を有するように、1つ以上の薬剤を投与することができる。あるいは、1つ以上の第二の投与剤（例えば、1、2、3、または4つの第二の投与される薬剤）の投与の前に、最初に投与された薬剤の薬理学的活性が切れているように、1つ以上の薬剤を投与することができる。

10

【0157】

D. 適応症と治療法

【0158】

本発明の化合物は、哺乳動物（例えば、ヒト）の電位依存性ナトリウムチャネルを通るイオン流出を制御し、好ましくは、阻害する。任意の当該制御は、イオン流出を部分的または完全に阻害または予防するかにかかわらず、本明細書では、「ブロッキング」を指すことがあり、対応する化合物が「遮断薬」または「阻害剤」を指すことがある。一般に、本発明の化合物は、ナトリウムチャネルの電位依存性活性を阻害することによって、ナトリウムチャネルの活性を下方に調節し、および／またはイオン流出等のナトリウムチャネル活性を防ぐことによって、細胞膜を横切るナトリウムイオンの流出を低減または防ぐ。

20

【0159】

本発明の化合物は、電位依存性ナトリウムチャネルを通るイオン流出を阻害する。一態様では、化合物は、ナトリウムチャネルの状態または周波数に依存した調整剤であり、静止／閉状態については低い親和性を、不活性状態については高い親和性を有する。いかなる特定の理論に拘束されるものではないが、これらの化合物は、他の状態依存性ナトリウムチャネル遮断薬について記載されたもの（Cestele, S. ら、前掲）と同様のチャネルのナトリウムが伝導している孔の内部空洞に位置する重畳領域と相互作用する可能性があることが考えられる。これらの化合物はまた、内部空洞の外側の部位と相互作用し、チャネルの孔を通るナトリウムイオン伝導性にアロステリックな効果を有する可能性も高い。

30

【0160】

これらの結果のいずれかは、最終的に、これらの化合物により提供される全体的な治療上の利益に貢献し得る。

【0161】

したがって、本発明の化合物は、ナトリウムチャネル遮断薬であり、異常な電位依存性ナトリウムチャネルの生物学的活性の結果であり、または電位依存性ナトリウムチャネルの生物学的活性の調節によって改善され得るすべての疾患を含む、哺乳動物、例えばヒト、およびその他の生物の疾患および病態を治療するのに有用である。特に、本発明の化合物、すなわち、式（I）の化合物および実施形態（またはその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝産物、同位体、薬学的に許容される塩、またはプロドラッグ）は、哺乳動物、例えばヒトの疾患および病態の治療に有用であり、当該疾患および病態は異常な電位依存  $\text{NaV}1.7$  生物活性の結果であり、または  $\text{NaV}1.7$  生物活性を調整、好ましくは阻害することによって、改善され得る。ある特定の態様では、本発明の化合物は、 $\text{NaV}1.5$  より  $\text{NaV}1.7$  を選択的に阻害する。

40

【0162】

50

本明細書で定義されるように、ナトリウムチャンネル媒介性疾患または病態は、哺乳動物、好ましくはヒトの疾患または病態を指し、ナトリウムチャンネルの調節時に改善され、それらには、限定されないが、疼痛、てんかん、不安症、うつ病および双極性疾患等の中枢神経の病態、不整脈、心房細動および心室細動等の心血管の病態、むずむず脚症候群および筋肉の麻痺または破傷風等の神経筋の病態、脳卒中、神経外傷および多発性硬化症に対する神経保護、肢端紅痛症（erythromyalgia）および家族性直腸痛症候群等のチャンネル病が挙げられる。

#### 【0163】

一態様では、本発明は、治療を必要とする哺乳動物、例えばヒトに、有効量のナトリウムチャンネル遮断薬、特に阻害剤を投与することによって、哺乳動物、好ましくはヒトのナトリウムチャンネル媒介性疾患、好ましくは、疼痛、てんかん、不安症、うつ病および双極性疾患等の中枢神経病態、不整脈、心房細動および心室細動等の心血管の病態、むずむず脚症候群および筋肉の麻痺または破傷風等の神経筋の病態、脳卒中、神経外傷および多発性硬化症に対する神経保護、ならびに肢端紅痛症（erythromyalgia）および家族性直腸痛症候群等のチャンネル病に関係する疾患および病態を治療するための化合物、医薬組成物および化合物および医薬組成物の使用方法に関する。

#### 【0164】

ナトリウムチャンネルを媒介する疾患または病態として、HIVに関連した疼痛、HIV治療による神経障害、三叉神経痛、舌咽神経痛、転移性浸潤に続発する神経障害、有痛脂肪症、視床病変、高血圧、自己免疫疾患、喘息、薬物中毒（例えば、あへん剤、ベンゾジアゼピン、アンフェタミン、コカイン、アルコール、ブタン吸入）、アルツハイマー病、認知症、加齢に伴う記憶障害、コルサコフ症候群、再狭窄、排尿障害、尿失禁、パーキンソン病、脳虚血、神経症、胃腸の疾患、鎌状赤血球貧血、移植拒絶反応、心不全、心筋梗塞、再灌流障害、間欠性跛行、狭心症、痙攣、呼吸障害、脳や心筋性虚血、QT延長症候群、カテコラミン作動性（Catecholaminergic）多形性心室頻拍、眼疾患、痙性、痙性対麻痺、筋障害、重症筋無力症、先天性異常筋強直症、高カリウム性周期性四肢麻痺、低カリウム性周期性四肢麻痺、脱毛症、不安障害、精神病性障害、躁病、妄想病、季節性情動障害、パニック障害、強迫性障害（OCD）、恐怖症、自閉症、アスペルガー症候群、レット症候群、崩壊性障害、注意欠陥障害、攻撃性、衝動制御障害、血栓症、子癇前症（preclampsia）、うっ血性心不全、心停止、フリードライヒ失調症、脊髄小脳失調症、脊髄症、神経根障害、全身性エリテマトーデス、肉芽腫性疾患、オリブ橋小脳変性症、脊髄小脳失調、発作性運動失調症、筋波動症、進行性淡蒼球萎縮症、進行性核上性麻痺および痙攣、脳外傷、脳浮腫、水頭症損傷（hydrocephalus injury）、脊髄損傷、神経性無食欲症、過食症、プラダー・ウィリー症候群、肥満症、視神経炎、白内障、網膜出血、虚血性網膜症、網膜色素変性症、急性および慢性緑内障、黄斑変性症、網膜動脈閉塞症、舞蹈病、ハンチントン舞蹈病、脳浮腫、直腸炎、带状疱疹後神経痛、ユージニア（eudynia）、熱感受性、サルコイドーシス、過敏性大腸症候群、トゥーレット症候群、レッシュ・ナイハン症候群、ブルガダ（Brugada）症候群、リドル症候群、クローン病、多発性硬化症および多発性硬化症（MS）に関連した疼痛、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、散在性硬化症、糖尿病性神経障害、末梢神経障害、シャルコー-マリー-トゥース症候群、関節炎、関節リウマチ、変形性関節症、軟骨石灰症、アテローム性動脈硬化症、発作性ジストニア、筋無力症候群、筋緊張症、筋強直性ジストロフィー、筋ジストロフィー、悪性高熱症、嚢胞性線維症、偽アルドステロン症、横紋筋融解症、精神障害、甲状腺機能低下症、双極性うつ病、不安症、統合失調症、ナトリウムチャンネル毒関連疾病、家族性肢端紅痛症、原発性肢端紅痛症、直腸痛、癌、てんかん、部分的および全般的強直性発作、熱性痙攣、欠神発作（小発作）、筋けいれん、脱力発作、間代発作、レノックス・ガストー（Lennox Gastaut）、ウェスト症候群（點頭てんかん）、多耐性発作（multiresistant seizure）、発作予防（抗てんかん）、家族性地中海熱、痛風、むずむず脚症候群、不整脈、線維筋痛症、脳卒中または神経性外傷に起因する虚血性条件下での神経保護、頻脈

10

20

30

40

50

性不整脈、心房細動および心室細動および全般的または局所的麻酔薬も挙げられる。

【0165】

本明細書で使用される用語「疼痛」はすべてのカテゴリの痛みを指し、限定されないが、神経因性疼痛、炎症性疼痛、侵害受容性疼痛、特発性の痛み、神経痛様疼痛、口腔顔面痛（orofacial pain）、やけどの痛み、口腔灼熱症候群、体の痛み、内臓痛、口腔顔面痛（myofacial pain）、歯痛、癌性疼痛、化学療法による疼痛、外傷による疼痛、手術の痛み、手術後の痛み、出産の痛み、陣痛、慢性局所疼痛症候群（CRPS）、反射性交感神経性ジストロフィー、腕神経叢引き抜き、神経因性膀胱、急性疼痛（筋骨格系と術後の痛み等）、慢性的疼痛、持続性疼痛、末梢神経を介した疼痛、中枢神経を介した疼痛、慢性頭痛、片頭痛、家族性片麻痺性片頭痛、頭部の痛みに関連付けられる状態、副鼻腔炎性頭痛、緊張型頭痛、幻肢痛、末梢神経損傷、発作後の痛み、視床病変、神経根障害、HIVの痛み、帯状疱疹後疼痛、非心臓性胸痛、過敏性腸症候群、腸疾患および消化不良に関連付けられる疼痛、およびこれらの組み合わせが挙げられる。

10

【0166】

さらに、ナトリウムチャンネル遮断薬は、疼痛の他に、臨床用途を有する。したがって、本発明はまた、化合物、医薬組成物、および、癌およびそう痒症（かゆみ）等の疾患または病態を治療するための化合物および医薬組成物の使用方法に関する。

【0167】

一般的にかゆみとして知られているそう痒症は、一般的な皮膚病態である。そう痒症の正確な原因は複雑であり、完全には理解されていないが、長い間、かゆみは、疼痛を媒介するものと同様の感覚ニューロン、特にC線維が関与しているという証拠があった（Schmelz, M. ら、J. Neurosci. (1997)、17:8003-8）。特に、電位開口型ナトリウムチャンネルを通るナトリウム流入は、皮膚からのかゆみの感覚の伝播に必須であると考えられている。かゆみの刺激の伝達が、結果として、掻きたい欲求または反射作用を生み出す不快な感覚となる。

20

【0168】

かゆみを誘発する複数の原因と電気経路が知られている。ヒトでは、そう痒症は、異なる集団のC線維を活性化するムクナイン（mucunain）等のヒスタミンまたはPAR-2アゴニストによって誘発される可能性がある（Namer, B. ら、J. Neurophysiol. (2008)、100:2062-9）。多様な神経栄養ペプチドが動物モデルにおいてかゆみを媒介することが知られている（Wang, H. およびYosipovitch, G.、International Journal of Dermatology (2010)、49:1:11）。かゆみはまた、オピオイドによっても誘発される可能性があり、疼痛反応とは異なる薬理学の証拠である。

30

【0169】

皮膚からの重複感覚入力から部分的に生じるかゆみと痛みの反応との間に複雑な相互作用が存在し（Ikoma, A. ら、Arch. Dermatol. (2003)、139:1475-8）、このかゆみと痛みの反応は痛みやかゆみの両方の多様な病因からも生じる。疼痛反応は、中枢性感作を増強することによってかゆみを悪化させる可能性があるか、痛みを伴う引掻きの抑制につながる可能性がある。特に、帯状疱疹後かゆみの場合のように、疼痛反応が不在の場合に慢性的なかゆみの重症の形態が発生する（Oaklander, A. L. ら、Pain (2002)、96:9:12）。

40

【0170】

本発明の化合物はまた、そう痒症の治療に有用であり得る。電位開口型ナトリウムチャンネル、特にNav1.7の阻害剤でかゆみを治療するための理論的根拠は以下である。

【0171】

そう痒作動性（pruritic）刺激物質を感知するC線維の電氣的活動の伝播は、電位開口型ナトリウムチャンネルを通してナトリウムが入る必要がある。

【0172】

50

NaV1. 7はC線維およびヒトの皮膚のケラチノサイト (keratinocyte) に発現する (Zhao, P. ら、Pain (2008)、139:90-105)。

【0173】

肢端紅痛症を引き起こすNaV1. 7 (L858F) の機能獲得型変異は、また、慢性的なかゆみも引き起こす (Li, Y. ら、Clinical and Experimental Dermatology (2009)、34:e313-e4)。

【0174】

局所麻酔薬リドカイン等のナトリウムチャネル遮断薬による治療で、慢性的なかゆみを軽減することができる (Oaklander, A. L. ら、Pain (2002)、96:9-12; Villamil, A. G. ら、The American Journal of Medicine (2005)、118:1160-3)。これらの報告では、リドカインは静脈内投与または局所に投与すると有効であった (リドダームパッチ)。リドカインは、達成、全身投与したときに達成される血漿中濃度で複数の作用を有することができるが、局所的に投与すると、血漿中濃度は約1  $\mu$ Mにしかない (Center for Drug Evaluation and Research NDA 20-612)。これらの濃度では、リドカインは、ナトリウムチャネルブロックに選択的であり、動物モデルのC線維の自発的電気活動および痛みの反応を阻害する (Xiao, W. H. および Bennett, G. J. . Pain (2008)、137:218-28)。かゆみまたは皮膚の炎症の種類として、限定されないが、

乾癬性そう痒症、血液透析によるかゆみ、水性 (aguagenic) そう痒症および皮膚障害によるかゆみ (例えば、接触性皮膚炎)、全身性障害、神経障害、心因性の要因またはその組み合わせ、

アレルギー反応、虫刺され、過敏症 (例えば、乾燥肌、にきび、湿疹、乾癬)、炎症性病態または傷害によるかゆみ、

外陰部前庭炎に関連するかゆみ、ならびに

例えば、抗生物質、抗ウイルス剤や抗ヒスタミン薬等別の治療薬の投与からの皮膚刺激や炎症作用が挙げられる。

【0175】

本発明の化合物は、また、哺乳類、好ましくはヒトの、前立腺癌 (腺癌)、乳癌、卵巣癌、精巣癌、および甲状腺腫瘍等の、ホルモン感受性癌等の、ある特定の癌の治療に有用である。電位開口型ナトリウムチャネルは、前立腺癌および乳癌細胞に発現されることが実証されている。新生児のNaV1. 5の増加は、ヒトの乳癌の転移プロセスの不可欠な部分として発生し、転移性の表現型の新規のマーカーと治療標的の両方として役立つことができる (Clin. Cancer Res. (2005)、Aug. 1; 11 (15): 5381-9)。電位開口型ナトリウムチャネル $\alpha$ -サブユニット、特にNaV1. 7の機能的発現は、in vitroの前立腺癌 (CaP) の強い転移能に関連する。電位開口型ナトリウムチャネル $\alpha$ -サブユニットの免疫染色は、ナトリウムチャネル $\alpha$ サブユニットに特異的な抗体を使用して、前立腺組織で明らかであり、非CaP患者に対しCaP患者で顕著に強かった (Prostate Cancer Prostatic Dis.、2005; 8 (3): 266-73)。Diss, J. K. J. ら、Mol. Cell Neurosci. (2008)、37: 537-547およびKis-Toth, K. ら、The Journal of Immunology (2011)、187: 1273-1280も参照。

【0176】

一実施形態では、上記を考慮して、本発明は、哺乳動物の、ナトリウムチャネルを媒介する疾患、特に疼痛の治療またはその発症から哺乳動物を保護する方法であって、その必要のある哺乳動物、特にヒトに、本発明の治療有効量の化合物または治療有効量の本発明の化合物を含む医薬組成物を投与することを含み、化合物は、1つ以上の電位依存性ナトリウムチャネルの活性を調節する、方法を提供する。

【0177】

10

20

30

40

50

本発明の別の実施形態では、哺乳動物、好ましくはヒトの疾患または病態を治療する方法であり、疾患または病態は、疼痛、うつ病、心血管疾患、呼吸器疾患、精神疾患、およびその組み合わせから成る群から選択され、方法は、治療を必要とする哺乳動物に、治療有効量の本発明の化合物の実施形態を、上述のように、その立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはその混合物として、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒もしくはプロドラッグとして投与すること、または治療有効量の本発明の化合物を、上述のように、その立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはその混合物として、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒もしくはプロドラッグとして含み、ならびに薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を投与することを含む。

**【0178】**

10

当該実施形態の1つの実施形態は、疾患または病態が、神経因性疼痛、炎症性疼痛、内臓痛、癌性疼痛、化学療法による疼痛、外傷による疼痛、手術の痛み、手術後の痛み、出産の痛み、陣痛、神経因性膀胱、潰瘍性大腸炎、慢性的疼痛、持続性疼痛、末梢神経を介した疼痛、中枢神経を介した疼痛、慢性頭痛、片頭痛、副鼻腔炎性頭痛、緊張型頭痛、幻肢痛、末梢神経損傷、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される。

**【0179】**

当該実施形態の別の実施形態は、疾患または病態は、HIVに関連した疼痛、HIV治療による神経障害、三叉神経痛、帯状疱疹後神経痛、ユージニア (*eudynia*)、熱感受性、トサルコイドーシス (*tosarcoidosis*)、過敏性腸症候群、クローン病、多発性硬化症 (MS) に関連した疼痛、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、糖尿病性神経障害、末梢神経障害、関節炎、関節リウマチ、変形性関節症、アテローム性動脈硬化症、発作性ジストニア、筋無力症候群、筋緊張症、悪性高熱症、嚢胞性線維症、偽アルドステロン症、横紋筋融解症、甲状腺機能低下症、双極性うつ病、不安症、統合失調症、ナトリウムチャンネル毒関連疾病、家族性肢端紅痛症、原発性肢端紅痛症、家族性直腸痛、癌、てんかん、部分的小よび全般的強直性発作、むずむず脚症候群、不整脈、線維筋痛症、脳卒中または神経外傷に起因する虚血性条件下での神経保護、頻脈性不整脈、心房細動および心室細動から成る群から選択される。

20

**【0180】**

本発明の別の実施形態は、哺乳動物の疼痛を予防するのではなく治療する方法であり、方法は、治療を必要とする哺乳動物に、治療有効量の本発明の化合物を、上述のように、その立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはその混合物として、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒またはプロドラッグとして投与すること、または治療有効量の本発明の化合物を、上述のように、その立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはその混合物として、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒またはプロドラッグとして含み、ならびに薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を投与することを含む。

30

**【0181】**

当該実施形態の一実施形態は、疼痛は、神経因性疼痛、炎症性疼痛、内臓痛、癌性疼痛、化学療法による疼痛、外傷による疼痛、手術の痛み、手術後の痛み、出産の痛み、陣痛、歯痛、慢性的疼痛、持続性疼痛、末梢神経を介した疼痛、中枢神経を介した疼痛、慢性頭痛、片頭痛、副鼻腔炎性頭痛、緊張型頭痛、幻肢痛、末梢神経障害、三叉神経痛、帯状疱疹後神経痛、ユージニア (*eudynia*)、家族性肢端紅痛症、原発性肢端紅痛症、家族性直腸痛または線維筋痛症、およびこれらの組み合わせから成る群から選択される。

40

**【0182】**

当該実施形態の別の実施形態は、方法であって、疼痛はHIV、HIV治療による神経障害、熱感受性、トサルコイドーシス (*tosarcoidosis*)、過敏性腸症候群、クローン病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、糖尿病性神経障害、末梢神経障害、関節リウマチ、変形性関節症、アテローム性動脈硬化症、発作性ジストニア、筋無力症候群、筋緊張症、悪性高熱症、嚢胞性線維症、偽アルドステロン症、横紋筋融解症、甲状腺機能低下症、双極性うつ病、不安症、統合失調症、ナトリウムチャンネル毒関連疾病、神経

50

因性膀胱、潰瘍性大腸炎、癌、てんかん、部分のおよび全般的強直性発作、むずむず脚症候群、不整脈、脳卒中または神経外傷に起因する虚血条件下での神経保護、頻脈性不整脈、心房細動および心室細動から選択される疾患または病態に関連する、方法である。

**【0183】**

本発明の別の実施形態は、哺乳動物、好ましくはヒトの疼痛を、哺乳動物の電位依存性ナトリウムチャネルを通るイオン流束を阻害することによって治療する方法であり、方法は、治療を必要とする哺乳動物に、治療有効量の本発明の化合物の実施形態を、上述のように、その立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはその混合物として、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒またはプロドラッグとして投与すること、または治療有効量の本発明の化合物を、上述のように、その立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはその混合物として、またはその薬剂的に許容可能な塩、溶媒またはプロドラッグとして含み、ならびに薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を投与することを含む。

10

**【0184】**

本発明の別の実施形態は、哺乳動物、好ましくはヒトのそう痒症を治療する方法であり、方法は、治療を必要とする哺乳動物に、治療有効量の本発明の化合物の実施形態を、上述のように、その立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはその混合物として、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒またはプロドラッグとして投与すること、または治療有効量の本発明の化合物を、上述のように、その立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはその混合物として、またはその薬剂的に許容可能な塩、溶媒またはプロドラッグとして含み、ならびに薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を投与することを含む。

20

**【0185】**

本発明の別の実施形態は、哺乳動物、好ましくはヒトの癌を治療する方法であり、方法は、治療を必要とする哺乳動物に、上述のように、その立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはその混合物として、またはその薬剂的に許容可能な塩、溶媒またはプロドラッグとして投与すること、または治療有効量の本発明の化合物を、上述のように、その立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはその混合物として、またはその薬剂的に許容可能な塩、溶媒またはプロドラッグとして含み、ならびに薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を投与することを含む。

30

**【0186】**

本発明の別の実施形態は、哺乳動物の細胞内の電位依存型ナトリウムチャネルを通るイオン流出を減少させる方法であり、方法は、細胞を、本発明の化合物の実施形態であって、上述のように、その立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはその混合物、またはその薬剂的に許容可能な塩、溶媒またはプロドラッグとしての実施形態に接触させることを含む。

**【0187】**

本発明の別の実施形態は、哺乳動物の第二の電位開口型ナトリウムチャネルより、第一の電位開口型ナトリウムチャネルを選択的に阻害する方法であり、方法は、哺乳動物に、阻害量の式（I）の化合物、または式（I）の化合物の実施形態を投与することを含む。

40

**【0188】**

本発明の別の実施形態は、NaV1.5と比較して、哺乳動物または哺乳動物のNaV1.7を選択的に阻害する方法であり、方法は、それを必要とする哺乳動物に、阻害量の式（I）の化合物、またはその実施形態の実施形態を、投与することを含む。

**【0189】**

哺乳動物の疾患および病態の治療に関連して記載される上記実施形態のそれぞれについて、本発明は、また、当該疾患および病態の治療に医薬品として使用する式Iの化合物またはその実施形態に関連して企図する。

**【0190】**

哺乳動物の疾患および病態の治療に関連して記載される上記実施形態のそれぞれについ

50



て、本発明はまた、当該疾患および病態を治療する医薬品の製造のために、式 I の化合物またはその実施形態を関連して企図する。

#### 【0191】

本発明の別の実施形態は、電位依存性ナトリウムチャネルを調節する際に試験化合物の効果を決定するときに *in vitro* または *in vivo* アッセイの標準または対照として、式 (I) の化合物を使用する方法である。

#### 【0192】

本発明の別の実施形態は、式 (I) の化合物は、原子質量または質量数が異なる原子によって置き換えられる 1 つ以上の原子をその中に有することによって同位体標識される。当該同位体標識（すなわち、放射性標識）された式 (I) の化合物は、本発明の範囲内に  
10  
あるものとする。式 (I) の化合物に組み込むことができる同位体の例として、限定されないが、それぞれ、 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、および  $^{125}\text{I}$  等の水素、炭素、窒素、酸素、リン酸、硫黄、フッ素、塩素、およびヨウ素の同位体が挙げられる。これらの同位体標識化合物は、例えば、ナトリウムチャネルの活動部位または様式、またはナトリウムチャネル、特に  $\text{NaV1.7}$  の活動の薬理学的に重要な部位との結合親和性を特徴付けることによって、化合物の有効性の決定または測定を補助するのに有用である。例えば、放射性同位体を組み込む、ある特定の式 (I) の同位体標識化合物は、薬物および／または基質組織分布の研究に有用である。放射性同位元素トリチウム、  
20  
すなわち  $^3\text{H}$ 、および炭素-14、すなわち  $^{14}\text{C}$  は、組込みの容易さおよび検出法が既にあるという観点から、当該目的に特に有用である。

#### 【0193】

重水素、すなわち  $^2\text{H}$  等のより重い同位体での置換により、より大きい代謝安定性から生じるある特定の治療の利点を得ることができ、例えば、*in vivo* の半減期を増加し、または投与量要件を減少し、したがって、いくつかの状況で好ましいことがある。

#### 【0194】

$^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{15}\text{O}$  および  $^{13}\text{N}$  等の陽電子放出同位体での置換は、基質受容体占有率を調べるために陽電子放出断層撮影 (PET) に有用である。式 (I) の同位体標識化合物は、かつて採用した非標識の試薬の代わりに適切な同位体標識された試薬を使用して当業者に周知の従来の技術、または以下に述べる実施例に記載されるものに類似した方法によって、一般的に調製することができる。  
30

#### 【0195】

化合物の試験

#### 【0196】

特にナトリウムチャネルのイオン流出を媒介すること、特に阻害する場合に、本発明の化合物の評価は、以下に記載のアッセイを使用して決定することができる。あるいは、ヒトの病態および疾患を治療する化合物の評価は、疼痛を治療する化合物の有効性を示すために業界標準の動物モデルで確立することができる。ヒトの神経因性疼痛病態の動物モデルが開発されており、官能試験によって評価することができる持続時間にわたる再現可能な感覚消失（異痛症、痛覚過敏、および自発痛）になる。存在する、機械、化学、および  
40  
温度誘発性アロディニアおよび痛覚刺激の程度を確立することによって、ヒトに観察されるいくつかの生理病理学条件をモデル化し、薬物療法の評価を可能にすることができる。

#### 【0197】

末梢神経損傷のラットのモデルでは、損傷した神経の異所性活動は、疼痛の行動的兆候に対応する。これらのモデルでは、ナトリウムチャネル遮断薬および局所麻酔薬リドカインの静脈内の適用によって、異所性活動を抑制し、一般的な行動および運動機能に影響しない濃度で触覚異痛症を逆転させることができる (Mao, J. および Chen, L. L.、*Pain* (2000)、87: 7-17)。これらのラットモデルに有効な用量の相対スケーリングにより、ヒトに有効であることが示された類似の用量になる (Tanelian, D. L. および Brose, W. G.、*Anesthesiology* (1991)  
50

）、74（5）：949－951）。さらに、皮膚パッチの形で適用されるリドカインであるリドダーム（登録商標）は現在、帯状疱疹後神経痛の治療にFDAの認証を受けている（Devers, A. および Glaser, B. S., Clin. J. Pain（2000）、16（3）：205－8）。

#### 【0198】

本発明により、治療薬として有用なナトリウムチャネル調節剤を識別するためのさまざまな手段が簡単に得られる。ナトリウムチャネルのモジュレーターの識別は、様々な *in vitro* および *in vivo* アッセイ、例えば、電流測定、膜電位測定、イオン流出の測定（例えば、ナトリウムまたはグアニジニウム）、ナトリウム濃度の測定、第二のメッセンジャーおよび転写レベルの測定を使用して、ならびに例えば電位感受性色素、放射性トレーサーおよびパッチ・クランプの電気生理学を使用して評価することができる。

10

#### 【0199】

当該1つのプロトコルは、ナトリウムチャネルの活動を調節する能力について化学薬品をスクリーニングすることに関係し、それにより調節剤として識別する。

#### 【0200】

Beanら、J. General Physiology（1983）、83：613－642、および Leuwer, M. ら、Br. J. Pharmacol（2004）、141（1）：47－54に記載の典型的なアッセイは、パッチ・クランプ技術を使用してチャネルの行動を研究する。当該技術は、当業者に周知であり、現在の技術を使用して、ナトリウムチャネル遮断薬を調節する能力について、化合物を評価するための低または中程度のスループットアッセイに発展し得る。

20

#### 【0201】

試験混合物のスループットは、使用されるスクリーニングアッセイの選択に重要な考慮事項である。数十万の化合物を試験するいくつかの戦略では、低いスループット方法を使用することは望ましくない。いくつかの場合では、限られた数の化合物間の重要な差を識別するのに低スループットでも十分である。特定のナトリウムチャネル調節化合物を識別するために、いくつかのアッセイの種類を組み合わせることが必要であることが多いであろう。

#### 【0202】

パッチクランプ法を使用した電気生理学的アッセイは、Beanら、前掲および Leuwerら、前掲に記載のように、ナトリウムチャネル化合物の相互作用の詳細な特徴化のゴールドスタンダードとして受け入れられている。1日あたり2～10個の化合物を比較することができる手動の低スループットスクリーニング（LTS）方法、1日あたり20～50個のパッチ（すなわち化合物）の現在開発されている自動培地スループットスクリーニング（MTS）、および1日あたり1000～3000個のパッチ（すなわち化合物）の自動高スループットスクリーニング（HTS）を可能にするMolecular Devices Corporation（カリフォルニア州サニーベール）の技術がある。

30

#### 【0203】

ある自動パッチ・クランプシステムは、創薬を加速させる平面電極技術を使用する。平面電極は、高抵抗の細胞付着シール、次に従来の記録に匹敵する安定した低ノイズホールセル記録によって達成することができる。適切な計測器はPatchXpress 7000A（Axon Instruments Inc、カリフォルニア州ユニオンシティ）である。様々な細胞系および培養技術は、付着細胞ならびに懸濁液で自発的に成長する細胞を含み、シール成功率および安定性に位置している。高いレベルの関連するナトリウムイオンチャネルを安定的に発現する不死化細胞（例えばHEKおよびCHO）は、高密度の懸濁培養に適用することができる。

40

#### 【0204】

研究者が、開口状態、閉状態または静止状態等のチャネルの特定の状態をブロックする

50

、または開から閉へ、閉から静止もしくは静止から開への移行をブロックする化合物を同定することができるその他のアッセイを選択することができる。当業者は当該アッセイを一般的に知っている。

#### 【0205】

結合アッセイも利用可能である。伝統的な放射フィルターに基づく結合アッセイまたは Evotec OAI グループ会社（ドイツ、ハンブルグ）から市販されている共焦点に基づく蛍光システムが設計に含まれ、両方とも HTS である。

#### 【0206】

放射性流出アッセイを使用することもできる。当該アッセイでは、チャンネルを刺激して、ベラトリジンまたはアコニチンで開き、毒素で安定した開状態に保持し、チャンネル遮断薬を、そのイオン流出を防ぐ能力によって識別する。アッセイでは、放射性  $^{22}\text{Na}$  および  $^{14}\text{C}$  グアニジニウムイオンをトレーサーとして使用できる。生きている細胞の Flash Plate と Cytostar-T プレートは分離ステップを回避し、HTS に適している。シンチレーションプレート技術は、また、HTS 適合性に対して当該方法を向上させている。アッセイの機能的側面のため、情報量はますますである。

#### 【0207】

別の形式は、Molecular Dynamics (Amersham Biosciences) の一社、ニュージャージー州ピスカタウェイ) から市販されている FLIPR システム膜電位キット (HTS) を使用して、膜電位の再分布を測定する。当該方法は、遅い膜電位変化に限定される。化合物の蛍光バックグラウンドでいくつかの問題が生じる可能性がある。試験混合物は、細胞膜の流動性に直接影響を与え得、細胞内色素濃度の増加につながる。それでもアッセイの機能的側面のため、情報量はますますである。

#### 【0208】

ナトリウム染料を使用して、チャンネルを通るナトリウムイオン流入の速度または量を測定できる。当該タイプのアッセイは、潜在的なチャンネル遮断薬に関する非常に高度な情報量を提供する。アッセイは機能的で、 $\text{Na}^+$  流入を直接測定する。Corona Red、SBFI および／またはナトリウム緑 (Molecular Probes, Inc. オレゴン州ユーージーン) を使用して、 $\text{Na}$  の流入を測定することができ、すべて  $\text{Na}$  反応染料である。それらは FLIPR 計測器と組み合わせて使用できる。スクリーン内でのこれらの染料の使用は、以前は文献に記載されていない。カルシウム染料は、また、この

形式において可能性を有し得る。

#### 【0209】

別のアッセイでは、FRET に基づく電位センサーを使用して、試験化合物の  $\text{Na}$  流入を直接ブロックする能力を測定する。市販の HTS システムとして、VIPR (商標) ILI FRET システム (Life Technologies、または Aurora Biosciences Corporation、カリフォルニア州サンディエゴ、Vertex Pharmaceuticals, Inc. の一社) が挙げられ、同様に Aurora Biosciences から市販されている FRET 染料と組み合わせて使用することができる。当該アッセイは、電位変化に対する秒以下の応答を測定する。チャンネル機能の修飾因子についての要件はない。アッセイは、脱分極および過分極を測定し、定量化のためのレシオメトリック出力を提供する。当該アッセイのいくらか安価な MTS バージョンは、Aurora Biosciences の FRET 染料と組み合わせて、FLEXstation (商標) (Molecular Devices Corporation) を使用することができる。本明細書に開示された化合物を試験する他の方法もまた、当業者に容易に知られており、使用可能である。

#### 【0210】

痛み、特に慢性的疼痛や、最小限の有害事象で癌およびそう痒症 (かゆみ) 等の他の病態を緩和するかどうかを判断するために、そのように同定された調節剤に、その後、in vivo モデルの様々な試験を行う。生物学的アッセイの項で以下に記載のアッセイは、本発明の化合物の生物学的活性を評価するのに有用である。

## 【0211】

典型的には、本発明の化合物の有効性は、そのIC<sub>50</sub>値（「50%阻害濃度」）によって表され、特定の期間にわたって標的ナトリウムチャネルの活性の50%阻害を達成するのに必要な化合物の量の測定値である。例えば、本発明の代表的な化合物は、本明細書に記載のパッチ電位クランプNaV1.7の電気生理学アッセイで、100ナノモル未満～10マイクロモル未満のIC<sub>50</sub>の範囲を実証している。

## 【0212】

本発明の別の態様では、本発明の化合物はまた、または本明細書に開示される種々の疾患の治療または保護に有用でもある他の化合物を見出すために、比較する目的のための例示的な薬剤として、*in vitro*または*in vivo*試験に使用することができる。

10

## 【0213】

本発明の別の態様は、生体試料または哺乳動物、好ましくはヒトのNaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8、またはNaV1.9活性、好ましくは、NaV1.7活性を阻害することに関し、方法は、哺乳動物、好ましくはヒトに、式(I)の化合物または式Iの化合物を含む医薬組成物を投与すること、または生体試料をそれと接触させることを含む。本明細書で使用する用語「生体試料」は、限定されないが、細胞培養物またはその抽出物、哺乳動物から得られた生検材料またはその抽出物、血液、唾液、尿、糞便、精液、涙、または他の体液またはその抽出物を含む。

20

## 【0214】

生体試料のNaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8、またはNaV1.9活性の阻害は、当業者に周知の様々な目的のために有用である。当該目的の例として、限定されないが、生物学および病理学的現象でのナトリウムイオンチャネルの研究、および新しいナトリウムイオンチャネル阻害剤の比較評価が挙げられる。

## 【0215】

本発明の化合物（またはその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝産物、同位体、薬学的に許容される塩、またはプロドラッグ）および／または薬学的に許容される賦形剤および本発明の一つ以上の化合物を含む本明細書に記載の医薬組成物は、哺乳動物のナトリウムチャネル媒介性疾患または病態の治療のための医薬品の調製に使用することができる。

30

## 【0216】

E. 併用療法

## 【0217】

本発明の化合物は、ナトリウムチャネル媒介性の疾患および病態の治療で、本発明の1つ以上の他の化合物または1つ以上の他の治療薬またはそれらの任意の組み合わせと有用に併用してもよい。例えば、本発明の化合物は、限定されないが、以下を含む他の治療薬と併用して同時に、逐次的に、または別々に投与することができる：

麻薬性鎮痛薬、例えば、モルヒネ、ヘロイン、コカイン、オキシモルヒネ、レボルファノール、レバロルファン、オキシコドン、コデイン、ジヒドロコデイン、プロポキシフェン、ナルメフェン、フェンタニル、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、メリピジン（*meripidine*）、メタドン、ナロルフィン、ナロキソン、ナルトレキソン、ブプレノルフィン、ブトルファノール、ナルブフィンおよびペンタゾシン、

40

非麻薬性鎮痛薬、例えば、アセトメニフェン（*acetomeniphen*）およびサリチル酸塩（例えば、アスピリン）、

非ステロイド性抗炎症薬（*NSAID*）、例えば、イブプロフェン、ナプロキセン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、セレコキシブ、ジクロフェナク、ジフルシナル、エトドラク、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルフェニサル、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ケトロラク、メクロフェナム酸、メフ

50

エナム酸、メロキシカム、ナブメトン、ナプロキセン、ニメスリド、ニトロフルビプロフェン、オルサラジン、オキサプロジン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、スルファサラジン、スリンダク、トルメチンおよびゾメピラク、

抗けいれん薬、例えば、カルバマゼピン、オクスカルバゼピン、ラモトリジン、バルプロ酸、トピラメート、ガバペンチンおよびプレガバリン、

三環系抗うつ薬等の抗うつ薬、例えば、アミトリプチリン、クロミプラミン、デスプラミン (despramine)、イミプラミンおよびノルトリプチリン、

COX-2 選択的阻害剤、例えば、セレコキシブ、ロフェコキシブ、パレコキシブ、バルデコキシブ、デラコキシブ、エトリコキシブ、およびルミラコキシブ、

$\alpha$ -アドレナリン作動薬、例えば、ドキサゾシン、タムスロシン、クロニジン、グアンファシン、デクスメタトミジン (dexmetomidine)、モダフィニル、および 4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-(5-メタンスルホンアミド-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノール-2-イル)-5-(2-ピリジル)キナゾリン、

バルビツール酸系鎮静剤、例えば、アモバルビタール、アプロバルビタール、ブタバルビタール、ブタビタール (butabital)、メフォバルビタール、メタルビタール、メトヘキシタール、ペントバルビタール、フェノバルチタール (phenobarbital)、セコバルビタール、タルブタール、テアミラル (theamylal) およびチオペンタール、

タキキニン (NK) アンタゴニスト、特に NK-3、NK-2 または NK-1 アンタゴニスト、例えば、( $\alpha$ R, 9R)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-8,9,10,11-テトラヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-7H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]-ナフチリジン-6-13-ジオン (TAK-637)、5-[[2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-ビス(トリフルオロメチルフェニル)エトキシ]-3-(4-フルオロフェニル)-4-モルホリニル]-メチル]-1,2-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン (MK-869)、アプレピタント、ラネピタント、ダピタントおよび 3-[[2-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-メチルアミノ]-2-フェニルピペリジン (2S,3S)、

コールタール鎮痛剤、特にパラセタモール、

セロトニン再取り込み阻害剤、例えば、パロキセチン、セルトラリン、ノルフルオキセチン (フルオキセチンデスメチル代謝産物)、代謝産物デメチルセルトラリン、'3フルボキサミン、パロキセチン、シタロプラム、シタロプラム代謝産物デスメチルシタロプラム、エスシタロプラム、d,l-フェンフルアミン、フェモキセチン、イフォキセチン、シアノドチエピン、リトキセチン、ダボキセチン、ネファゾドン、セリクラミン、トラゾドンおよびフルオキセチン、

ノルアドレナリン (ノルエピネフリン) 再取り込み阻害剤、例えば、マプロチリン、ロフェプラミン、ミルタゼピン (mirtazepine)、オキサプロチリン、フェゾールアミン、トモキセチン、ミアンセリン、ブプロプリオン、ブプロプリオン代謝産物ヒドロキシブプロプリオン、ノミフェンシンおよびビロキサジン (Vivalan (登録商標))、特に、レボキセチン等の選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、特に (S,S)-レボキセチン、およびベンラファキシン、デュロキセチンの神経弛緩薬の鎮静剤/抗不安薬、

ベンラファキシン、ベンラファキシン代謝産物O-デスメチルベンラファキシン、クロミプラミン、クロミプラミン代謝産物デスメチルクロミプラミン、デュロキセチン、ミルナシプランおよびイミプラミン等のデュアルセロトニン-ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、

ドネペジル等のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤、

オンダンセトロン等の 5-HT<sub>3</sub> 拮抗薬、

代謝調節型グルタミン酸受容体 (mGluR) アンタゴニスト、

メキシレチンおよびリドカイン等の局所麻酔薬、

10

20

30

40

50

デキサメタゾン等のコルチコステロイド、  
抗不整脈薬、例えば、メキシレチンおよびフェニトイン、  
ムスカリンアンタゴニスト、例えば、トルテロジン、プロピペリン、塩化tトロブシウム、  
ダリフェナシン、ソリフェナシン、テミベリンおよびイプラトロピウム、  
カンナビノイド、  
バニロイド受容体アゴニスト（例えば、レシンフェラトキシシン（resiniferatoxin））またはアンタゴニスト（例えば、カプサゼピン）、  
鎮静剤、例えば、グルテチミド、メプロバメート、メタカロン、およびジクロラルフェナゾン、  
ベンゾジアゼピン等の抗不安薬、  
ミルタザピン等の抗うつ薬、  
局所薬（例えば、リドカイン、カプサシン（capsaicin）およびレシンフェロトキシシン（resiniferotoxin））、  
ベンゾジアゼピン、バクロフェン、カリソプロドール、クロルゾキサゾン、シクロベンザプリン、メトカルバモールおよびオルフェナジン（orphrenadine）等の筋弛緩薬、  
抗ヒスタミン薬またはH1アンタゴニスト、  
NMDA受容体アンタゴニスト、  
5-HT受容体アゴニスト／アンタゴニスト、  
PDEV阻害剤、  
Tramadol（登録商標）、  
コリン作動性（ニコチン性（nicotinic））鎮痛薬、  
α-2-デルタリガンド、  
プロスタグランジンE2サブタイプアンタゴニスト、  
ロイコトリエンB4アンタゴニスト、  
5-リポキシゲナーゼ阻害剤、ならびに  
5-HT3拮抗薬。

10

20

**【0218】**

当該組み合わせを用いて治療および／または予防することができるナトリウムチャネル媒介性の疾患および病態として、限定されないが、疼痛、中枢および末梢媒介、急性、慢性、神経障害性、ならびに関連する疼痛を有する他の疾患、てんかん、不安症、うつ病や双極性疾患等の他の中枢神経障害、または不整脈、心房細動や心室細動等の心血管障害、むずむず脚症候群および筋肉の麻痺または破傷風等の神経筋疾患、脳卒中、神経外傷および多発性硬化症に対する神経保護、肢端紅痛症および家族性直腸痛症候群等のチャネル病が挙げられる。

30

**【0219】**

本明細書で使用される「併用」は、本発明の1つ以上の化合物および本発明の他の1つ以上の化合物、または、1つ以上の追加の治療薬の任意の混合または順列を意味する。文脈によって他に明らかにしていない限り、「併用」は、1つ以上の治療薬と本発明の化合物の同時または逐次送達を含むことができる。文脈によって他に明らかにしていない限り、「併用」は、別の治療薬と本発明の化合物の剤形を含むことができる。文脈によって他に明らかにしていない限り、「併用」は、別の治療薬と本発明の化合物の投与の経路を含むことができる。文脈によって他に明らかにしていない限り、「併用」は、別の治療薬と本発明の化合物の製剤を含むことができる。剤形、投与経路および医薬組成物として、限定されないが、本明細書に記載のものが挙げられる。

40

**【0220】**

本発明は、以下の実施例を参照することによってもっと十分に理解される。しかしながら、それらは本発明の範囲を限定するものとして解釈されるものではない。

**【実施例】****【0221】**

50

これらの実施例は、本発明の化合物、組成物および方法を調製および使用するための、当業者への指針を提供するのに役に立つ。本発明の特定の実施形態が記載されているが、当業者は様々な変更および修正が、本発明の精神および範囲から逸脱することなくなされ得ることを理解する。

#### 【0222】

記載の実施例の化学反応は容易に、いくつかの本発明の他の化合物を調製するために容易に適合させることができ、本発明の化合物を調製するための代わりの方法は、本発明の範囲内であるものとする。当業者に明らかな修正、例えば、当該技術分野に周知のその他の適切な試薬を使用することにより干渉する (interfering) 基を適切に保護することによって、例えば、記載のもの以外の当該技術分野に周知の他の適切な試薬を使用することによって干渉する (interfering) 基を適切に保護することによって、および／または反応条件のルーチンの変更を行うことによって、本発明に記載の例示されていない化合物の合成に成功することができる。

10

#### 【0223】

特記しない限り、以下の実施例では、全ての温度は摂氏で記載する。市販の試薬は、Aldrich Chemical Company、Lancaster、TCIまたはMaybridge等の供給業者から購入し、特に断りのない限り、さらに精製することなく使用した。以下に記載する反応は、一般的に、無水溶媒中、(特に明記しない限り) 窒素またはアルゴンの正圧下または乾燥管を用いて行われ、反応フラスコは、典型的には、シリンジを介して基質および試薬を導入するためのゴム隔膜を取り付けた。ガラス製品はオープンで乾燥および／または加熱乾燥した。<sup>1</sup>H NMRスペクトルは、参照標準として、トリメチルシラン (TMS) または残留の非重水素化溶媒のピークを使用して、重水素化CDCl<sub>3</sub>、d<sub>6</sub>-DMSO、CH<sub>3</sub>ODまたはd<sub>6</sub>-アセトン溶媒溶液 (ppmで報告) 内に得た。ピーク多重度を報告する場合、以下の略記を使用する、s (一重線)、d (二重線)、t (三重線)、Q (四重線)、M (多重線、b r (幅広線)、d d (二重の二重線)、d t (三重の三重線)。カップリング定数は、与えられた時、Hz (ヘルツ) で報告する。

20

#### 【0224】

試薬、反応条件または機器を記述するために使用されるすべての略語は、「標準略記および頭字語のリスト」に記載された定義と一致するように意図される。本発明の個別の化合物の化学名は、ChemDraw命名プログラムの構造命名機能を使用して得た。

30

#### 【0225】

分析条件

#### 【0226】

LC/MS分析手法

#### 【0227】

最終的な化合物は、214 nmおよび254 nmのUV検出器モニタリングといくつかのLC/MSの条件、およびESI+イオン化モードの質量分析走査110~800原子質量単位 (amu) を使用して分析した。

#### 【0228】

LC/MS方法A: カラム: XBridge C18、4.6 X 50 mm、3.5 μm、移動相: 水 (10 mMの炭酸水素アンモニウム)、B CH<sub>3</sub>CN、勾配: 8.0分で5%~95% B、流速: 1.2 mL/分、オープン温度40℃。

40

#### 【0229】

LC/MS方法B: カラム: XBridge C18、4.6 X 50 mm、3.5 μm、移動相: 水 (0.1% アンモニア)、B CH<sub>3</sub>CN、勾配: 8.0分で5%~95% B、流速: 1.2 mL/分、オープン温度40℃。

#### 【0230】

LC/MS方法C: カラム: XBridge C18、4.6 X 50 mm、3.5 μm、移動相: 水 (0.1% TFA)、B CH<sub>3</sub>CN、勾配: 8.0分で5%~95% B、流

50

速：1.2 mL/分、オープン温度 40 °C。

略語

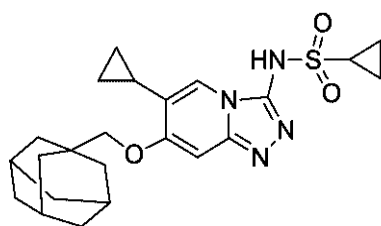
|                        |                                                  |    |
|------------------------|--------------------------------------------------|----|
| MeCN                   | アセトニトリル                                          |    |
| EtOAc                  | 酢酸エチル                                            |    |
| DCE                    | ジクロロエタン                                          |    |
| DCM                    | ジクロロメタン                                          |    |
| DIPEA                  | ジイソプロピルエチルアミン                                    |    |
| DME                    | エチレングリコールジメチルエーテル                                |    |
| DMF                    | N, N-ジメチルホルムアミド                                  |    |
| DMSO                   | ジメチルスルホキシド                                       | 10 |
| HCl                    | 塩酸                                               |    |
| HPLC                   | 高速液体クロマトグラフィー                                    |    |
| LCMS                   | 液体クロマトグラフィー質量分析                                  |    |
| MeOH                   | メタノール                                            |    |
| NMP                    | N-メチル-2-ピロリドン                                    |    |
| RPHPLC                 | 逆相高速液体クロマトグラフィー                                  |    |
| RT                     | 保持時間                                             |    |
| sat.                   | 飽和                                               |    |
| SGC                    | シリカゲルカラムクロマトグラフィー                                |    |
| SCX-2                  | 化学結合したプロピルスルホン酸官能基を有する Isolute (登録商標) シリカベースの吸着剤 | 20 |
| NH <sub>2</sub> カートリッジ | 化学結合したアミノプロピル官能基を有する Isolute (登録商標) シリカベースの吸着剤   |    |
| THF                    | テトラヒドロフラン                                        |    |

### 【0231】

#### 実施例 1

N-(7-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-エチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-ピリジン-3-イル)-シクロプロパンスルホンアミドの合成

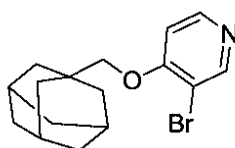
### 【化33】



### 【0232】

ステップ 1：4-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-3-ブロモピリジンの調製

### 【化34】



### 【0233】

無水ジメチルスルホキシド (800 mL) 中の 1-アダマンタンメタノール (87.6 g、527 mmol) の溶液に、カリウム tert-ブトキシド (59.4 g、529 mmol) を、周囲温度で添加した。反応混合物を 45 分間攪拌し、無水ジメチルスルホキシド (100 mL) 中の 3-ブロモ-4-クロロピリジン (101.3 g、527 mmol) の溶液を周囲温度で添加した。得られた混合物を 3 時間攪拌し、氷冷水 (2 L) に注



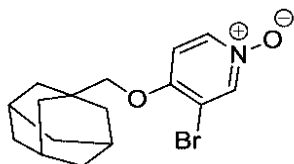
いだ。形成された沈殿物を濾過し、水（2 L）で洗浄し、ハウスバキューム下で乾燥させ、ベージュ色の固体として表題化合物を得た（159 g、収率94%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、CDCl<sub>3</sub>）δ 8.55（s、1H）、8.35（d、J = 5.6 Hz、1H）、6.77（d、J = 5.6 Hz、1H）、3.60（s、2H）、2.04（s、3H）、1.82–1.65（m、12H）；MS（ES+）m/z 322.1、324.1（M+1）。

【0234】

ステップ2：4-（アダマンタン-1-イルメトキシ）-3-ブロモピリジン1-オキシドの調製

【化35】

10



【0235】

ジクロロメタン（325 mL）中の4-（アダマンタン-1-イルメトキシ）-3-ブロモピリジン（50.0 g、156 mmol）の溶液中に、周囲温度で10分間にわたって、m-クロロペルオキシ安息香酸（29.6 g、171 mmol）を分けて添加した。得られた反応混合物を2時間攪拌し、さらにm-クロロペルオキシ安息香酸（10 g、58 mmol）を添加した。反応混合物をさらに1.5時間攪拌し続け、別のm-クロロペルオキシ安息香酸の一部（10 g、58 mmol）を添加した。このとき、全ての出発物質が消費された。反応物を0℃で1 N水酸化ナトリウム水溶液（300 mL）をゆっくり添加することによってクエンチし、ジエチルエーテル（200 mL）で希釈した。反応混合物を0℃で0.5時間攪拌し、無色の沈殿物を形成した。固体を濾過し、水（2 L）で洗浄し、ハウスバキューム下で乾燥させ、無色固体として表題化合物を得た（48.5 g、収率94%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、CDCl<sub>3</sub>）δ 8.35（d、J = 2.2 Hz、1H）、8.09（dd、J = 7.2、2.2 Hz、1H）、6.73（d、J = 7.2 Hz、1H）、3.58（s、2H）、2.09–1.99（m、3H）、1.82–1.64（m、12H）；MS（ES+）m/z 338.1、340.1（M+1）。

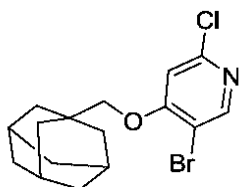
20

30

【0236】

ステップ3：4-（アダマンタン-1-イルメトキシ）-5-ブロモ-2-クロロピリジンの調製

【化36】



40

【0237】

オキシ塩化リン（225 mL）中の4-（アダマンタン-1-イルメトキシ）-3-ブロモピリジン1-オキシド（50.0 g、148 mmol）の黄色の溶液を3時間還流した。反応混合物を周囲温度に冷却し、真空濃縮した。残渣をトルエン（100 mL）に溶解し真空濃縮した。このプロセスを2回繰り返し、任意の残留したオキシ塩化リンを除去した。残渣に0℃の水（約1 L）を添加し、次に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（約300 mL）を添加した。固体を濾過し、水（約1 L）で洗浄し、ハウスバキューム下で乾燥させた。固体をトルエンから結晶化し、無色固体として表題化合物を得た（46.2 g

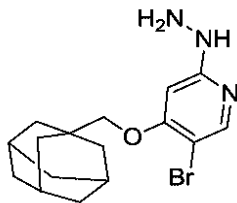
50

、収率 88%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.32 (s, 1H)、6.78 (s, 1H)、3.60 (s, 2H)、2.08–2.01 (m, 3H)、1.85–1.64 (m, 12H); MS (ES+) m/z 356.0、358.0 (M+1)。

【0238】

ステップ4：4-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-5-ブロモ-2-ヒドラジニルピリジンの調製

【化37】



10

【0239】

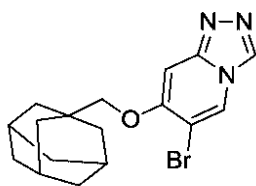
6つのマイクロ波バイアルに、4-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-5-ブロモ-2-クロロピリジン (3.55 g, 10 mmol)、ジオキサン (6 mL) およびヒドラジン-水和物 (4 mL) をそれぞれ添加した。各反応バイアルに蓋をし、160℃で3時間マイクロ波で別々に加熱した。各反応バイアルを氷冷水 (約 1 L) に注ぎ、0.5時間攪拌した。固体を濾過し、水 (約 1 L) で洗浄し、ハウスバキューム下で乾燥させ、無色固体として表題化合物を得た (19.5 g, 収率 92%)。MS (ES+) m/z 354.1、352.1 (M+1)。

20

【0240】

ステップ5：7-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンの調製

【化38】



30

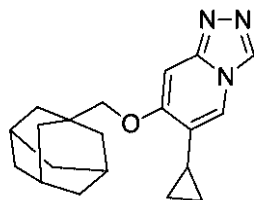
【0241】

オルトギ酸トリエチル (100 mL) 中の 4-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-5-ブロモ-2-ヒドラジニルピリジン (19.5 g, 55.6 mmol) の懸濁液を1時間還流した。反応混合物を0.5時間加熱すると透明な溶液になり、沈殿物を形成した。反応混合物を周囲温度に冷却し、固体を濾過した。残留物を冷たいジエチルエーテルで洗浄し、ベージュ色の固体として表題化合物を得た (16.8 g, 収率 84%)。MS (ES+) m/z 364.1、362.1 (M+1)。

【0242】

ステップ6：7-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンの調製

【化39】



40

【0243】

50

1, 4-ジオキサン (500 mL) 中、7-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ブロモ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン (26.1 g、72.2 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (37.8、434 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (16.7 g、14.5 mmol) および三リン酸カリウム (61.2 g、288 mmol) の混合物を10分間脱気した。反応混合物を7時間還流し、熱いうちに、珪藻土のパッドに通して濾過し、熱いジオキサンで洗浄した。溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲル (1 kg) に通して流し、酢酸エチル (約4 L) で洗浄し、非極性の不純物を除去し、ジクロロメタン中10%メタノールで溶出し、ベージュ色の固体として表題化合物を得た (24.4 g、収率64%)。MS (ES+) m/z 325.2、324.2 (M+1)。

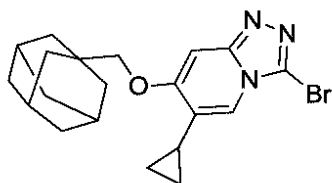
10

## 【0244】

ステップ7：7-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-3-ブロモ-6-シクロプロピル

[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンの調製

## 【化40】



20

## 【0245】

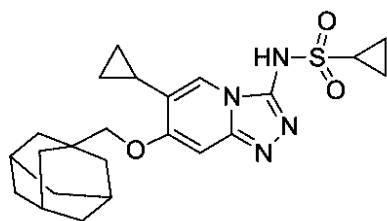
ジクロロメタン (500 mL) 中の7-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン (24.4 g、75.5 mmol) の透明な淡黄色の溶液に、N-ブロモスクシンイミド (14.8 g、83.0 mmol) を添加した。溶液を周囲温度で、2.5時間攪拌し、有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (100 mL を3回)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL を3回)、ブライン (300 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空濃縮し乾燥させた。残渣を酢酸エチルから結晶化し、淡黄色固体として表題化合物を得た (23.2 g、78%)。MS (ES+) m/z 402.1、404.1 (M+1)。

30

## 【0246】

ステップ8：N-(7-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-エチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)シクロプロパンスルホンアミドの調製

## 【化41】



40

## 【0247】

すべての固体が溶解するまで、トルエン (21 mL) およびジメチルスルホキシド (2 mL) 中のシクロプロパンスルホンアミド (1.52 g、12.5 mmol) を含むフラスコを攪拌した。これに、7-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-3-ブロモ-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン (4.2 g、10 mmol) および炭酸セシウム (7.45 g、22.9 mmol) を添加した。反応懸濁液を周囲温度で5分間攪拌し、トランス-N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジ

50

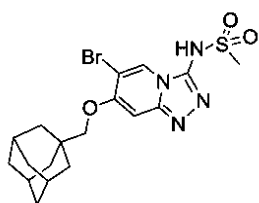
アミン (0.44 g、3.12 mmol) を添加した。反応フラスコを 5 分間脱気し、窒素を充填した。当該反応混合物に銅 (I) トリフルオロメタンスルホナートベンゼン錯体 (0.74 g、1.56 mmol) を添加し、フラスコを 5 分間脱気した。反応フラスコに窒素を充填し、反応混合物をさらに 10 分間、周囲温度で攪拌し続けた。反応混合物を、5 時間還流し、周囲温度に冷却し、水酸化アンモニウム (40 mL) およびトルエン (40 mL) を添加した。反応混合物を 20 分間周囲温度で攪拌し、水層を分離した。有機層をトルエン (100 mL) および 6 % の水性 EDTA (75 mL) で希釈し、溶液を周囲温度で 0.5 時間攪拌した。有機層をメタノール (20 mL) で希釈し、短いシリカカラムに通した。生成物をトルエン (300 mL) 中の 10 % メタノールで溶出した。濾液を沈殿するまで真空濃縮した。沈殿物を濾過し、無色固体として表題化合物を得た (3.90 g、収率 78 %)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.28 (s、1H)、7.42 (s、1H)、6.71 (s、1H)、3.68 (s、2H)、2.70–2.56 (m、1H)、2.04–1.95 (m、3H)、1.93–1.82 (m、1H)、1.80–1.55 (m、12H)、1.03–0.78 (m、6H)、0.71–0.62 (m、2H)；MS (ES+) m/z 443.2 (M+1)。

【0248】

#### 実施例 2

N-(7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ブロモ-[1, 2, 4]-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの合成

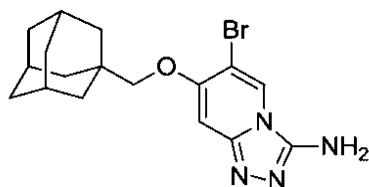
【化 4 2】



【0249】

ステップ 1: 7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ブロモ-[1, 2, 4]-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンの調製

【化 4 3】



【0250】

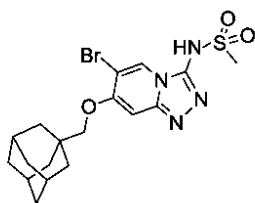
無水エタノール (60 mL) およびジクロロメタン (5 mL) 中の 4-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-5-ブロモ-2-ヒドラジニルピリジン (実施例 1、ステップ 4) (1.04 g、2.96 mmol) の混合物に、臭化シアン (0.33 g、3.0 mmol) を添加した。反応混合物を周囲温度で 1 時間攪拌し、15 分間還流した。反応混合物を周囲温度に冷却後、臭化シアンの別の一部 (0.063 g、0.59 mmol) を添加した。反応混合物を周囲温度で 1 時間攪拌し、0.5 時間還流した。反応混合物を周囲温度に冷却し、真空濃縮した。残渣をジエチルエーテル中で粉碎し、無色固体として表題化合物を得た (1.12 g、定量的収率)。MS (ES+) m/z 377.1、379.1 (M+1)。

【0251】

ステップ 2: N-(7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ブロモ-[1, 2, 4]-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)メタンスル

## ホンアミドの調製

## 【化 4 4】



## 【0 2 5 2】

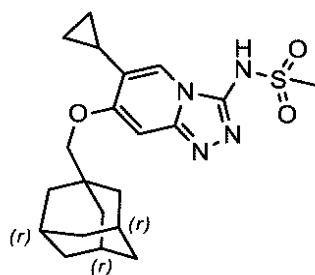
ジクロロメタン (13 mL) 中、7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ブロモ-[1, 2, 4]-トリアゾロ[4, 3a]ピリジン-3-アミン (0.25 g, 0.66 mmol) およびトリエチルアミン (0.28 mL, 2.0 mmol) の混合物に、塩化メタンスルホニル (0.08 mL, 1 mmol) を 0℃ で滴下した。反応混合物を周囲温度で 0.5 時間攪拌し、ジクロロメタン (50 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (15 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン (2 mL) に溶解し、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を添加した。反応混合物を周囲温度で 0.5 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 6 に酸性化し、酢酸エチル (80 mL) で希釈し、水 (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をジクロロメタン中 0%~5% のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色固体として表題化合物を得た (0.09 g, 収率 29%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.50 (s, 1H)、8.21 (s, 1H)、6.89 (s, 1H)、3.71 (s, 2H)、2.96 (s, 3H)、2.04-1.96 (m, 3H)、1.78-1.61 (m, 12H); MS (ES+) m/z 455.1、457.1 (M+1)。

## 【0 2 5 3】

## 実施例 3

N-(7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの合成

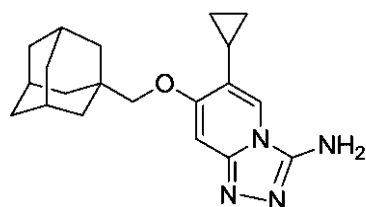
## 【化 4 5】



## 【0 2 5 4】

ステップ 1: 7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンの調製

## 【化 4 6】



## 【0 2 5 5】

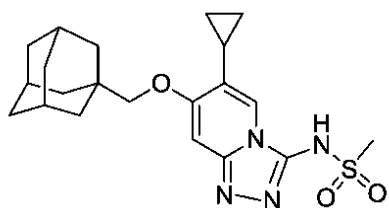
マイクロ波バイアルに、7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ブロモ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミン(実施例2、ステップ1)(0.40g、1.1mmol)、シクロプロピルボロン酸(0.55g、6.4mmol)、三リン酸カリウム(0.90g、4.2mmol)および1, 4-ジオキサン(7mL)を充填した。反応混合物を、アルゴンで10分間パージし、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.25g、0.22mmol)を添加した。反応混合物をマイクロ波で160℃で0.5時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、酢酸エチル(150mL)および飽和塩化アンモニウム水溶液(40mL)で希釈した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル(50mLを2回)で抽出した。1つに合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空濃縮した。残渣をジクロロメタン(2%トリエチルアミンを含む)中の10%メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡黄色の固体として表題化合物を得た(0.24g、収率67%)。MS(ES+) m/z 339.3(M+1)。

10

## 【0256】

ステップ2: N-(7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの調製

## 【化47】



20

## 【0257】

実施例2(ステップ2)に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ブロモ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミン7を7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た(0.13g、収率27%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.85(s, 1H)、7.50-7.45(m, 1H)、6.36-6.33(m, 1H)、3.56(s, 2H)、3.07(s, 3H)、2.09-2.01(m, 3H)、1.94-1.64(m, 13H)、1.01-0.91(m, 2H)、0.68-0.59(m, 2H); MS(ES+) m/z 417.3(M+1)。

30

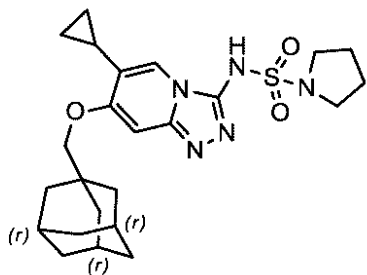
## 【0258】

## 実施例4

N-(7-((3r, 5r, 7R)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-スルホンアミドの合成

40

## 【化 4 8】



## 【0259】

10

実施例 1（ステップ 8）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、シクロプロパンスルホンアミドをピロリジン-1-スルホンアミドに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（0.13 g、収率 27%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、CDCl<sub>3</sub>）δ 10.63（s、1H）、7.47（s、1H）、6.32（s、1H）、3.54（s、2H）、3.34–3.20（m、4H）、2.11–1.94（m、4H）、1.91–1.83（m、3H）、1.80–1.57（m、12H）、1.31–1.22（m、1H）、0.97–0.88（m、2H）、0.64–0.55（m、2H）；MS（ES+）m/z 427.1（M+1）。

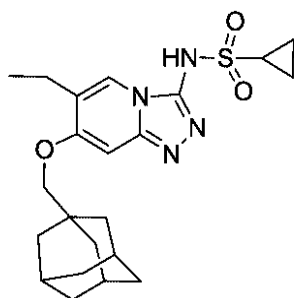
## 【0260】

20

## 実施例 5

N-（7-（（3r, 5r, 7r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-エチル-[1, 2, 4]-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル）シクロプロパンスルホンアミドの合成

## 【化 4 9】

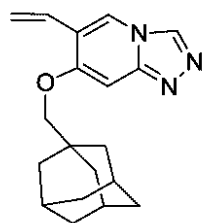


30

## 【0261】

ステップ 1：7-（（3r, 5r, 7r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-ビニル-[1, 2, 4]-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンの調製

## 【化 5 0】



40

## 【0262】

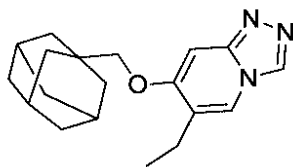
実施例 1（ステップ 6）に記載の方法に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、シクロプロピルボロン酸（1.5 当量）をビニルボロン酸ピナコールエステルに置き換え、三リン酸カリウムを 2 M 炭酸ナトリウム水溶液（8.9 mL）に置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（1.40 g、定量的収率）。MS（ES+）m/z 310.2（M+1）。

## 【0263】

50

ステップ2：7-（アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-エチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンの調製

【化51】



【0264】

10

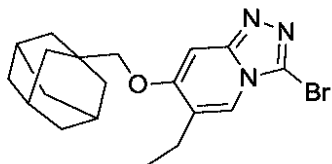
メタノール（60 mL）中の7-（-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-ビニル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン（1.80 g、5.80 mmol）の溶液を脱気し、1気圧の水素ガスを充填した。反応混合物を3時間攪拌し、HPLCは、出発物質が消費されたことを示した。溶液を濾過し、真空濃縮し、7-（-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-エチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンを得た。（1.0 g、収率55%）：MS（ES+）m/z 312.1（M+1）。

【0265】

ステップ3：7-（アダマンタン-1-イルメトキシ）-3-ブromo-6-エチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンの調製

【化52】

20



【0266】

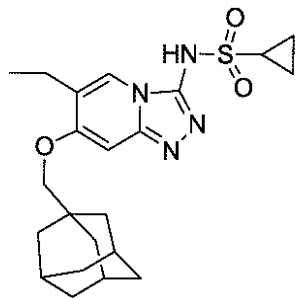
実施例1（ステップ7）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-シクロプロピル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンを7-（アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-エチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（1.30 g、収率75%）。MS（ES+）m/z 390.1、392.1（M+1）。

30

【0267】

ステップ4：N-（7-（（3r, 5r, 7r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-エチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル）シクロプロパンスルホンアミドの調製

【化53】



40

【0268】

実施例1（ステップ8）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（アダマンタン-1-イルメトキシ）-3-ブromo-6-シクロプロピル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンを7-（アダマンタン-1-イルメトキシ）-

50



3-ブロモ-6-エチル-[1, 2, 4]トリアゾロ-[4, 3-a]ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た(0.001g、収率1%)。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz、DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.63 (s、1H)、6.37 (s、1H)、3.52 (s、2H)、2.63-2.50 (m、3H)、2.08-1.97 (m、3H)、1.82-1.59 (m、12H)、1.28-1.15 (m、5H)、0.98-0.89 (m、2H)；MS (ES+)  $m/z$  497 (M+1)。

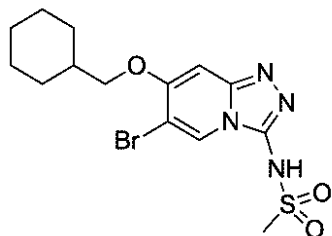
#### 【0269】

##### 実施例6

N-(6-ブロモ-7-(シクロヘキシルメトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド)の合成

10

#### 【化54】

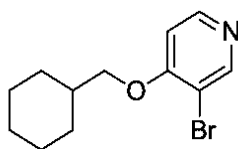


#### 【0270】

ステップ1：3-ブロモ-4-(シクロヘキシルメトキシ)ピリジンの調製

20

#### 【化55】



#### 【0271】

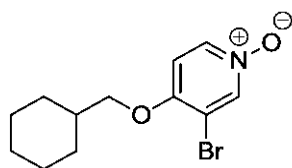
実施例1(ステップ1)に記載の方法に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、1-アダマンタンメタノールをシクロヘキシルメタノールに置き換え、3-ブロモ-4-クロロピリジンを3-ブロモ-4-フルオロピリジンに置き換えて、油状物として表題化合物を得た(0.77g、定量的収率)。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.53 (s、1H)、8.36-8.27 (m、1H)、6.74 (d、J=5.5 Hz、1H)、3.84 (d、J=5.9 Hz、2H)、1.92-1.60 (m、6H)、1.38-0.81 (m、5H)；MS (ES+)  $m/z$  270.0、272.0 (M+1)。

30

#### 【0272】

ステップ2：3-ブロモ-4-(シクロヘキシルメトキシ)ピリジン1-オキシドの調製

#### 【化56】



40

#### 【0273】

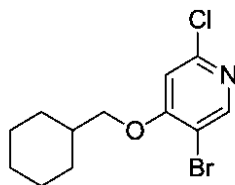
実施例1(ステップ2)に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-3-ブロモピリジンを3-ブロモ-4-(シクロヘキシルメトキシ)ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た(3.49g、定量的収率)。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.53-8.30 (m、1H)、8.10-8.04 (m、1H)、6.71 (d、J=7.3 Hz、1H)、3.82 (d、J=6.0 Hz、2H)、1.93-1.63 (m、6H)、1

50

. 37-0.97 (m, 5H); MS (ES+) m/z 286.0、288.0 (M+1)。

【0274】

ステップ3: 5-ブロモ-2-クロロ-4-(シクロヘキシルメトキシ)ピリジンの調製  
【化57】



10

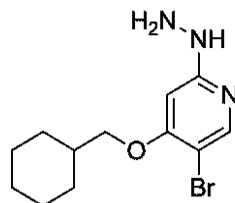
【0275】

実施例1 (ステップ3) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-3-ブロモピリジン1-オキシドを3-ブロモ-4-(シクロヘキシルメトキシ)ピリジン1-オキシドに置き換えて、油状物として表題化合物を得た (2.60g、収率70%)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 8.30 (s, 1H)、6.77 (s, 1H)、3.83 (d、J=6.1Hz、2H)、1.92-1.64 (m、6H)、1.38-0.99 (m、5H); MS (ES+) m/z 304.0、306.0 (M+1)。

【0276】

ステップ4: 5-ブロモ-4-(シクロヘキシルメトキシ)-2-ヒドラジニルピリジンの調製

【化58】



20

30

【0277】

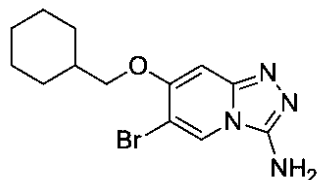
マイクロ波バイアルに、5-ブロモ-2-クロロ-4-(シクロヘキシルメトキシ)ピリジン (2.60g、8.54mmol)、1,4-ジオキサン (12mL) およびヒドラジン-水和物 (8.3mL、170.8mmol) を添加し、バイアルを密封した。得られた混合物をマイクロ波反応器中で160℃で1時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル (150mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100mLを2回)、ブライン (100mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空濃縮し、白色固体として表題化合物を得た (1.74g、収率68%)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.86 (s, 1H)、7.47 (s, 1H)、6.35 (s, 1H)、4.15 (br s, 2H)、3.79 (d、J=6.1Hz、2H)、1.83-1.55 (m、6H)、1.30-0.93 (m、5H); MS (ES+) m/z 300.1、302.1 (M+1)。

40

【0278】

ステップ5: 6-ブロモ-7-(シクロヘキシルメトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-アミンの調製

## 【化 5 9】



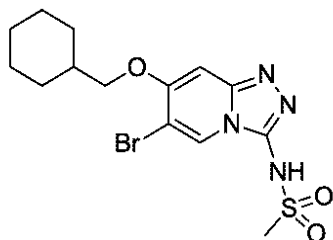
## 【0 2 7 9】

実施例 2（ステップ 1）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、  
4-（アダマンタン-1-イルメトキシ）5-ブロモ-2-ヒドラジニルピリジンを5-  
ブロモ-2-クロロ-4-（シクロヘキシルメトキシ）ピリジンに置き換えて、淡褐色の  
固体として表題化合物を得た（2.04 g、収率 77%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz  
、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 8.41（s、1H）、6.79（s、1H）、6.28（s、  
2H）、3.82（d、J=5.8 Hz、2H）、1.83-1.53（m、6H）、1  
.29-0.91（m、5H）；MS（ES+）m/z 325.1、327.1（M+  
1）。

## 【0 2 8 0】

ステップ 6：N-（6-ブロモ-7-（シクロヘキシルメトキシ）-〔1, 2, 4〕トリ  
アゾロ〔4, 3-a〕ピリジン-3-イル）メタンスルホンアミドの調製

## 【化 6 0】



## 【0 2 8 1】

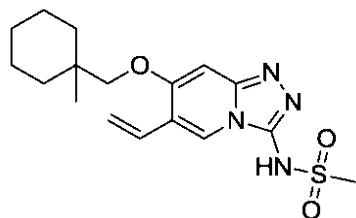
実施例 2（ステップ 2）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、  
7-（（3r, 5r, 7r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-ブロモ-〔1,  
2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジン-3-アミンを6-ブロモ-7-（シクロヘ  
キシルメトキシ）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジン-3-アミンに置  
き換えて、固体として表題化合物を得た（0.016 g、収率 3%）。<sup>1</sup>H NMR（3  
00 MHz、CDCl<sub>3</sub>）δ 11.16（br s、1H）、8.09（s、1H）、  
6.44（s、1H）、3.83（d、J=6.3 Hz、2H）、3.07（s、3H）  
、1.95-1.65（m、6H）、1.40-1.01（m、5H）；MS（ES+）  
m/z 403.0、405.0（M+1）。

## 【0 2 8 2】

実施例 7

N-（7-（（1-メチルシクロヘキシル）メトキシ）-6-ビニル-〔1, 2, 4〕-  
トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジン-3-イル）メタンスルホンアミドの合成

## 【化 6 1】



## 【0 2 8 3】

10

20

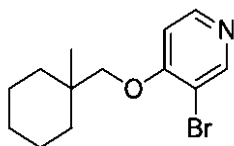
30

40

50

ステップ 1：3-ブロモ-4-((1-メチルシクロヘキシル)メトキシ)ピリジンの調製

【化 6 2】



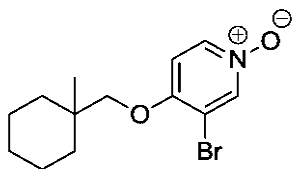
【0 2 8 4】

実施例 1（ステップ 1）の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、1-アダマンタンメタノールを（1-メチルシクロヘキシル）メタノールに置き換えて、無色油状物として表題化合物を得た（8.07 g、定量的収率）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、CDCl<sub>3</sub>）δ 8.52（s、1H）、8.31（d、J=5.4 Hz、1H）、6.74（d、J=5.5 Hz、1H）、3.71（s、2H）、1.54–1.17（m、10 H）、1.05（s、3H）；MS（ES+）m/z 284.2、286.2（M+1）。

【0 2 8 5】

ステップ 2：3-ブロモ-4-((1-メチルシクロヘキシル)メトキシ)ピリジン 1-オキシドの調製

【化 6 3】



【0 2 8 6】

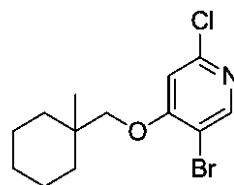
実施例 1（ステップ 2）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-((アダマンタン-1-イルメトキシ)-3-ブロモピリジン)を3-ブロモ-4-((1-メチルシクロヘキシル)メトキシ)ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（6.15 g、収率 72%）。MS（ES+）m/z 300.0、302.0（M+1）。

【0 2 8 7】

ステップ 3：5-ブロモ-2-クロロ-4-((1-メチルシクロヘキシル)メトキシ)ピリジンの調製

【0 2 8 8】

【化 6 4】



【0 2 8 9】

実施例 1（ステップ 3）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-((アダマンタン-1-イルメトキシ)-3-ブロモピリジン 1-オキシド)を3-ブロモ-4-((1-メチルシクロヘキシル)メトキシ)ピリジン 1-オキシドに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（5.86 g、収率 65%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、CDCl<sub>3</sub>）δ 8.29（s、1H）、6.77（s、1H）、3.72（s、2H）、1.57–1.26（m、10H）、1.06（s、3H）；MS（ES+）m

10

20

30

40

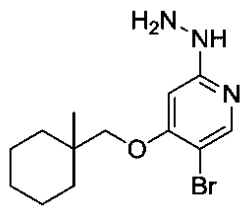
50

／z 318.0、320.0、322.0 (M+1)。

【0290】

ステップ4：5-ブロモ-2-ヒドラジニル-4-((1-メチルシクロヘキシル)メトキシ)ピリジンの調製

【化65】



10

【0291】

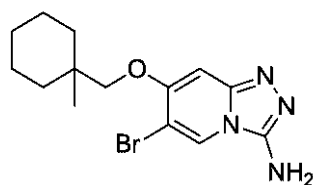
実施例6(ステップ4)に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、5-ブロモ-2-クロロ-4-シクロヘキシルメトキシ)ピリジンを5-ブロモ-2-クロロ-4-((1-メチルシクロヘキシル)メトキシ)ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た(2.67g、収率94%)。MS(ES+) m/z 314.1、316.1 (M+1)。

【0292】

ステップ5：6-ブロモ7-((1-メチルシクロヘキシル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-アミンの調製

20

【化66】



【0293】

実施例2(ステップ1)に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-5-ブロモ-2-ヒドラジニルピリジンを5-ブロモ-2-ヒドラジニル-4-((1-メチルシクロヘキシル)メトキシ)ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た(2.07g、収率62%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.39(s, 1H)、6.83(s, 1H)、6.25(s, 2H)、3.76(s, 2H)、1.53-1.17(m, 10H)、0.99(s, 3H); MS(ES+) m/z 339.1、341.1 (M+1)。

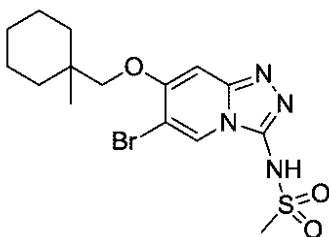
30

【0294】

ステップ6：N-(6-ブロモ-7-((1-メチルシクロヘキシル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの調製

【化67】

40



【0295】

実施例2(ステップ2)に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r,5r,7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ブロモ-[1,2

50

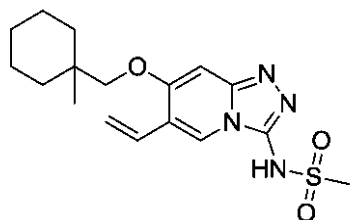
， 4] トリアゾロ [4， 3-a] ピリジン-3-アミンを 6-ブロモ-7-((1-メチルシクロヘキシル)メトキシ)-[1， 2， 4] トリアゾロ [4， 3-a] ピリジン-3-アミンに置き換え、逆相 HPLC によって精製して、無色固体として表題化合物を得た (0.17 g、収率 39%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 11.02 (br s、1H)、8.10 (s、1H)、6.45 (s、1H)、3.72 (s、2H)、3.07 (s、3H)、1.59-1.22 (m、10H)、1.07 (s、3H)；MS (ES+) m/z 417.0、419.0 (M+1)。

#### 【0296】

ステップ 7：N-(7-((1-メチルシクロヘキシル)メトキシ)-6-ビニル-[1， 2， 4] トリアゾロ [4， 3-a] -ピリジン-3-イル) メタンスルホンアミドの調製

10

#### 【化 68】



#### 【0297】

20

無水トルエン (12 mL) 中の N-(6-ブロモ-7-((1-メチルシクロヘキシル)メトキシ)-[1， 2， 4] -トリアゾロ [4， 3-a] ピリジン-3-イル) メタンスルホンアミド (0.17 g、0.41 mmol) およびトリブチル(ビニル)スタナン (0.30 mL、1.0 mmol) の脱気した混合物を、テトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム (0) (0.094 g、0.081 mmol) で処理した。得られた混合物を窒素下で 2 時間還流した。反応混合物を真空濃縮し、残渣をヘキサン中に粉碎した。残渣をさらに、逆相 HPLC により精製し、無色固体として表題化合物を得た (0.035 g、収率 24%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 10.87 (br s、1H)、7.93 (s、1H)、6.70 (dd、J=17.7、11.1 Hz、1H)、6.43 (s、1H)、5.79 (d、J=17.6 Hz、1H)、5.40 (d、J=11.2 Hz、1H)、3.71 (s、2H)、3.09 (s、3H)、1.60-1.34 (m、10H)、1.06 (s、3H)；MS (ES+) m/z 365.2 (M+H)。

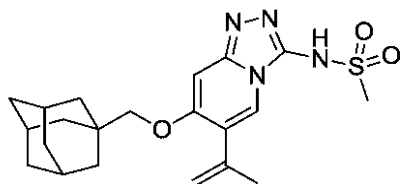
30

#### 【0298】

##### 実施例 8

N-(7-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-(プロパー-1-エン-2-イル)-[1， 2， 4] -トリアゾロ [4， 3-a] ピリジン-3-イル) メタンスルホンアミドの合成

#### 【化 69】

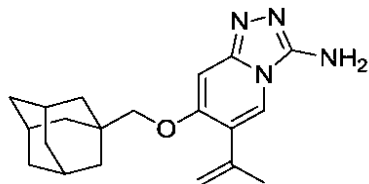


40

#### 【0299】

ステップ 1：7-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-(プロパー-1-エン-2-イル)-[1， 2， 4] トリアゾロ [4， 3-a] ピリジン-3-アミンの合成

## 【化 7 0】



## 【0 3 0 0】

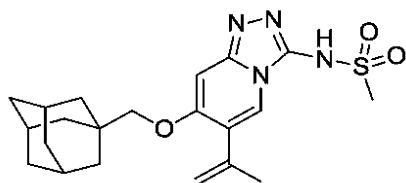
実施例 3（ステップ 1）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、シクロプロピルボロン酸を 2-イソプロペニルボロン酸、ピナコールエステルに置き換えて、黄色がかった固体として表題化合物を得た（0.35 g、収率 78%）。MS（ES+） $m/z$  339.3（M+1）。

10

## 【0 3 0 1】

ステップ 2：N-（7-（アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-（プロパー-1-エン-2-イル）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジン-3-イル）メタンスルホンアミドの調製

## 【化 7 1】



20

## 【0 3 0 2】

実施例 2（ステップ 2）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（（3r, 5r, 7r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-ブromo-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジン-3-アミンを 7-（アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-（プロパー-1-エン-2-イル）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジン-3-アミンに置き換え、粗物質を逆相 HPLC により精製して、無色固体として表題化合物を得た（0.050 g、28%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>） $\delta$  13.40（br s、1H）、7.57（s、1H）、6.74（s、1H）、5.21（s、1H）、5.15（s、1H）、3.64（s、2H）、2.92（s、3H）、2.05（s、3H）、1.99-1.91（m、3H）、1.74-1.53（m、12H）；MS（ES+） $m/z$  417.2（M+1）。

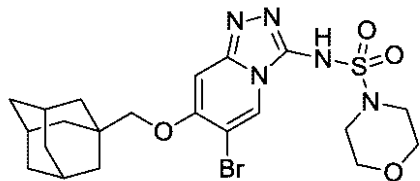
30

## 【0 3 0 3】

## 実施例 9

N-（7-（アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-ブromo-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕-ピリジン-3-イル）モルホリン-4-スルホンアミドの合成

## 【化 7 2】



40

## 【0 3 0 4】

窒素下、0℃の無水テトラヒドロフラン（20 mL）中の 4-（アダマンタン-1-イルメトキシ）-5-ブromo-2-ヒドラジニルピリジン（実施例 1、ステップ 4）（0.56 g、1.59 mmol）の溶液をイソシアン酸クロルスルホニル（0.15 mL、1.75 mmol）で処理した。得られた混合物を 0℃で 1 時間攪拌し、モルホリン（2.

50

0 mL、23 mmol) で処理した。得られた混合物を周囲温度で2時間攪拌した。反応混合物をテトラヒドロフラン (50 mL) および酢酸エチル (80 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 mL を2回)、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空濃縮した。残渣を逆相HPLCにより精製し、無色固体として表題化合物を得た (0.020 g、収率2%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.34 (br s、1H)、8.22 (s、1H)、6.83 (s、1H)、3.67 (s、2H)、3.63–3.54 (m、4H)、3.02–2.91 (m、4H)、2.01–1.92 (m、3H)、1.76–1.56 (m、12H)；MS (ES+) m/z 526.1、528.1 (M+1)。

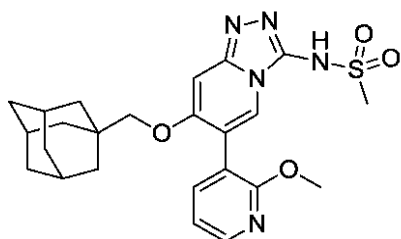
【0305】

10

#### 実施例10

N-(7-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-(2-メトキシピリジン-3-イル)-[1,2,4]-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの合成

【化73】



20

【0306】

マイクロ波バイアルに、1,4-ジオキサン (12 mL) 中の7-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-アミン (実施例2、ステップ1) (0.68 g、1.8 mmol)、(2-メトキシピリジン-3-イル)ボロン酸 (0.55 g、3.6 mmol)、2 M炭酸ナトリウム水溶液 (3.6 mL、7.20 mmol) の混合物を窒素で脱気した。当該反応混合物にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.21 g、0.18 mmol) を添加した。マイクロ波管を密封し、マイクロ波に130℃で、50分間加熱した。反応混合物を酢酸エチル (50 mL)、ジクロロメタン (50 mL) で希釈し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、珪藻土のパッドに通して真空濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン (60 mL) で溶解し、0℃に冷却し、2 M水酸化ナトリウム水溶液 (36.0 mL、72.0 mmol) および塩化メタンスルホン (1.39 mL、18.0 mmol) で処理した。得られた混合物を2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (60 mL) で希釈し、3 M塩酸 (75 mL)、ブライン (50 mL を2回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。溶媒を真空濃縮し乾燥させた。残渣を逆相HPLCにより精製し、無色固体として表題化合物を得た (0.15 g、収率17%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.46 (br s、1H)、8.21 (dd、J=5.1、1.9 Hz、1H)、7.77 (s、1H)、7.65 (dd、J=7.2、1.9 Hz、1H)、7.04 (dd、J=7.2、5.1 Hz、1H)、6.76 (s、1H)、3.77 (s、3H)、3.55 (s、2H)、2.92 (s、3H)、1.86–1.79 (m、3H)、1.64–1.55 (m、3H)、1.47–1.38 (m、3H)、1.35–1.28 (m、6H)；MS (ES+) m/z 484.2 (M+1)。

30

40

【0307】

#### 実施例11

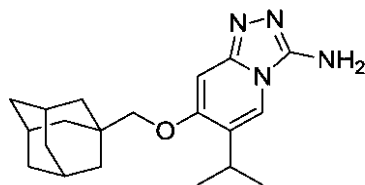
N-(7-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-イソプロピル-[1,2,4]-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの合成

【0308】

50



ステップ1：7-（アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-イソプロピル-[1, 2, 4]-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンの調製  
【化74】



## 【0309】

10

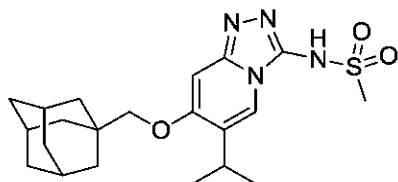
窒素下で10%のパラジウム炭（50%湿潤粉末、0.35 g、0.16 mmol）を含むフラスコを、テトラヒドロフラン（30 mL）、メタノール（30 mL）および酢酸（2 mL）中の7-（アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-（プロパー-1-エン-2-イル）-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミン（実施例8、ステップ1）（0.35 g、1.03 mmol）の脱気した溶液で処理した。水素ガスを混合物に通して1分間泡立て、反応物を水素ガス下1気圧で1.5時間攪拌した。反応混合物を窒素で脱気し、珪藻土のパッドに通して濾過した。濾液を真空濃縮し、油状物として表題化合物を得た（0.35 g、定量的収率）。MS（ES+）m/z 341.3（M+1）。

## 【0310】

20

ステップ2：N-（7-（アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-イソプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル）メタンスルホンアミドの調製

## 【化75】



30

## 【0311】

実施例2（ステップ2）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（（3r, 5r, 7r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-ブromo-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンを7-（アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-イソプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンに置き換え、逆相HPLCにより精製して、無色固体として表題化合物を得た（0.035 g、収率8%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ 7.59（s, 1H）、6.38（s, 1H）、3.53（s, 2H）、3.07（s, 3H）、2.09-1.99（m, 3H）、1.84-1.61（m, 13H）、1.23（s, 6H）（注記：N-Hは観察されず）、MS（ES+）m/z 419.2（M+1）。

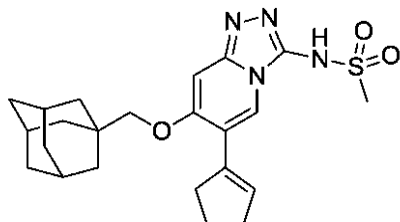
40

## 【0312】

## 実施例12

N-（7-（アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-（シクロペンター-1-エン-1-イル）-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル）メタンスルホンアミドの合成

## 【化 7 6】

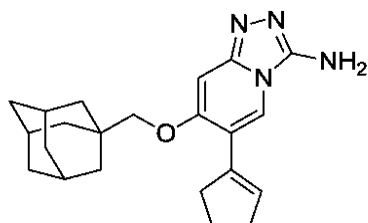


## 【0313】

ステップ1：7-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-(シクロペンター1-エン-1-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-アミンの調製

10

## 【化 7 7】



## 【0314】

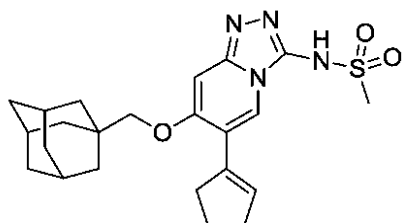
実施例3(ステップ1)に記載された手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、シクロプロピルボロン酸を2-(シクロペンター1-エン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2ジオキサボロランに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た(0.54g、収率69%)。MS(ES+)m/z 365.3(M+1)。

20

## 【0315】

ステップ2：N-(7-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-(シクロペンター1-エン-1-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの調製

## 【化 7 8】



30

## 【0316】

実施例2(ステップ2)に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r,5r,7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ブromo-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-アミンを7-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-(シクロペンター1-エン-1-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-アミンに置き換え、逆相HPLCにより精製して、無色固体として表題化合物を得た(0.020g、収率5%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>)δ 7.69(s,1H)、6.58-6.52(m,1H)、6.43(s,1H)、3.58(s,2H)、3.07(s,3H)、2.73-2.61(m,2H)、2.60-2.51(m,2H)、2.09-1.92(m,5H)、1.82-1.58(m,12H)(注記：N-Hは観察されず)、MS(ES+)m/z 443.2(M+1)。

40

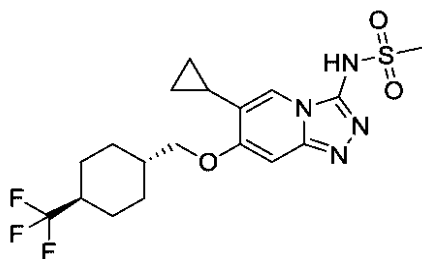
## 【0317】

50

## 実施例 13

N-（6-シクロプロピル-7-（（（トランス）-4-（トリフルオロメチル）シクロヘキシル）-メトキシ）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジン-3-イル）メタンスルホンアミドの合成

【化 79】

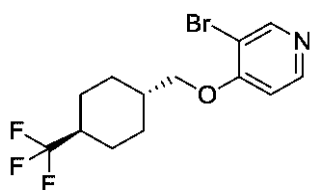


10

【0318】

ステップ1：3-ブromo-4-（（（トランス）-4-（トリフルオロメチル）シクロヘキシル）メトキシ）ピリジンの調製

【化 80】



20

【0319】

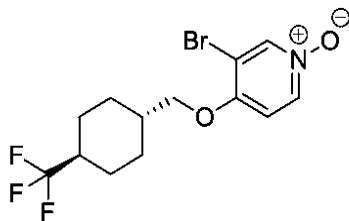
実施例1（ステップ1）に記載の方法に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、1-アダマンタンメタノールを（（（トランス）-4-（トリフルオロメチル）-シクロヘキシル）メタノールに置き換え、粗物をヘキサン中の30%酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、無色油状物として表題化合物を得た（5.52 g、収率55%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、CDCl<sub>3</sub>）δ 8.53（s、1H）、8.31（d、J=5.6 Hz、1H）、6.72（d、J=5.7 Hz、1H）、3.85（d、J=6.2 Hz、2H）、2.06-1.93（m、5H）、1.91-1.77（m、1H）、1.45-1.26（m、2H）、1.24-1.07（m、2H）；MS（ES+）m/z 338.1、340.1（M+1）。

30

【0320】

ステップ2：3-ブromo-4-（（（トランス）-4-（トリフルオロメチル）シクロヘキシル）メトキシ）ピリジン1-オキシドの調製

【化 81】



40

【0321】

実施例1（ステップ2）に記載した手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-（アダマンタン-1-イルメトキシ）-3-ブromoピリジンを、3-ブromo-4-（（（トランス）-4-（トリフルオロメチル）シクロヘキシル）メトキシ）ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（5.78 g、定量的収率）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、CDCl<sub>3</sub>）δ 8.35-8.31（m、1H）、8.11-8.07（m、1H）、7.85-7.81（m、1H）、7.65-7.61（m、1H）、7.45-7.41（m、1H）、7.25-7.21（m、1H）、7.05-7.01（m、1H）、6.85-6.81（m、1H）、6.65-6.61（m、1H）、6.45-6.41（m、1H）、6.25-6.21（m、1H）、6.05-6.01（m、1H）、5.85-5.81（m、1H）、5.65-5.61（m、1H）、5.45-5.41（m、1H）、5.25-5.21（m、1H）、5.05-5.01（m、1H）、4.85-4.81（m、1H）、4.65-4.61（m、1H）、4.45-4.41（m、1H）、4.25-4.21（m、1H）、4.05-4.01（m、1H）、3.85-3.81（m、1H）、3.65-3.61（m、1H）、3.45-3.41（m、1H）、3.25-3.21（m、1H）、3.05-3.01（m、1H）、2.85-2.81（m、1H）、2.65-2.61（m、1H）、2.45-2.41（m、1H）、2.25-2.21（m、1H）、2.05-2.01（m、1H）、1.85-1.81（m、1H）、1.65-1.61（m、1H）、1.45-1.41（m、1H）、1.25-1.21（m、1H）、1.05-1.01（m、1H）、0.85-0.81（m、1H）、0.65-0.61（m、1H）、0.45-0.41（m、1H）、0.25-0.21（m、1H）、0.05-0.01（m、1H）。

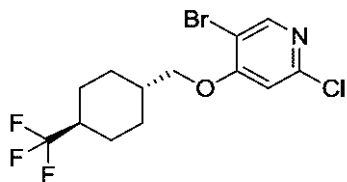
50

0.6 (m, 1H)、6.71 (d,  $J=7.1$  Hz, 1H)、3.86 (d,  $J=6.1$  Hz, 2H)、2.09–1.93 (m, 5H)、1.92–1.79 (m, 1H)、1.47–1.28 (m, 2H)、1.25–1.08 (m, 2H) ; MS (ES+)  $m/z$  354.0、356.0 ( $M+1$ )。

【0322】

ステップ3：5-ブロモ-2-クロロ-4-((トランス)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メトキシ)ピリジンの調製

【化82】



10

【0323】

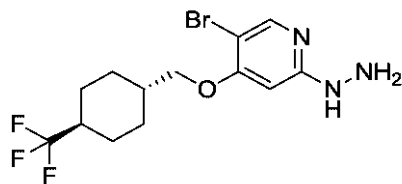
実施例1 (ステップ3) に記載した手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-3-ブロモピリジン1-オキシドを3-ブロモ-4-((トランス)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メトキシ)ピリジン1-オキシドに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た (2.34 g、収率63%)。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.31 (s, 1H)、6.76 (s, 1H)、3.88 (d,  $J=6.1$  Hz, 2H)、2.08–1.95 (m, 5H)、1.93–1.80 (m, 1H)、1.46–1.30 (m, 2H)、1.24–1.09 (m, 2H) ; MS (ES+)  $m/z$  372.0、374.0、376.0 ( $M+1$ )。

20

【0324】

ステップ4：5-ブロモ-2-ヒドラジニル-4-((トランス)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メトキシ)ピリジンの調製

【化83】



30

【0325】

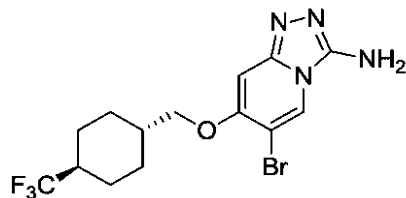
実施例6 (ステップ4) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、5-ブロモ-2-クロロ-4-(シクロヘキシルメトキシ)ピリジンを5-ブロモ-2-クロロ-4-((トランス)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メトキシ)ピリジンに置き換えて、固体として表題化合物を得た (1.83 g、収率79%)。MS (ES+)  $m/z$  368.1、370.1 ( $M+1$ )。

40

【0326】

ステップ5：6-ブロモ-7-((トランス)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンの調製

## 【化 8 4】



## 【0 3 2 7】

実施例 2（ステップ 1）に記載した手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-（アダマンタン-1-イルメトキシ）-5-ブロモ-2-ヒドラジニルピリジンを 5-ブロモ-2-ヒドラジニル-4-（（（トランス）-4-（トリフルオロメチル）シクロヘキシル）メトキシ）ピリジンに置き換えて、固体として表題化合物を得た（1.51 g、収率 77%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 8.93（s、1H）、7.78（br s、2H）、7.18（s、1H）、4.05（d、J=6.0 Hz、2H）、2.28-2.14（m、1H）、1.97-1.79（m、5H）、1.37-1.07（m、4H）；MS（ES+）m/z 393.1、395.1（M+1）。

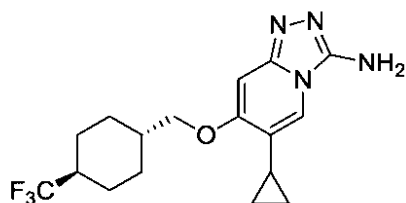
10

## 【0 3 2 8】

ステップ 6：6-シクロプロピル-7-（（（トランス）-4-（トリフルオロメチル）シクロヘキシル）メトキシ）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジン-3-アミンの調製

20

## 【化 8 5】



## 【0 3 2 9】

実施例 3（ステップ 1）に記載された手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（（3r, 5r, 7r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-ブロモ-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジン-3-アミンを 6-ブロモ 7-（（（トランス）-4-（トリフルオロメチル）シクロヘキシル）メトキシ）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジン-3-アミンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（0.57 g、収率 42%）。MS（ES+）m/z 355.2（M+1）。

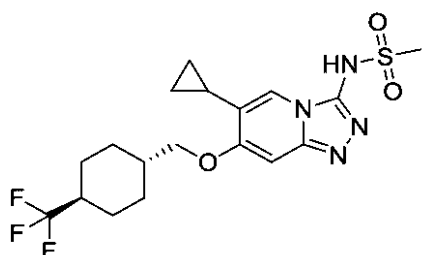
30

## 【0 3 3 0】

ステップ 7：N-（6-シクロプロピル-7-（（（トランス）-4-（トリフルオロメチル）シクロヘキシル）メトキシ）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジン-3-イル）メタンスルホンアミドの調製

40

## 【化 8 6】



## 【0 3 3 1】

50

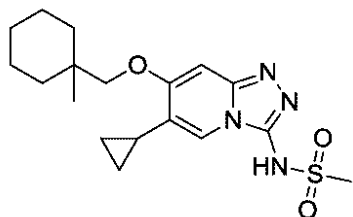
実施例 2 (ステップ 2) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ブロモ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンを、6-シクロプロピル-7-((トランス)-4-(トリフルオロメチル)-シクロヘキシル)メトキシ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンに置き換え、逆相 HPLC により精製して、無色固体として表題化合物を得た (0.20 g、収率 29%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.28 (br s、1H)、7.38 (s、1H)、6.73 (s、1H)、3.93 (d、J=5.7 Hz、2H)、2.91 (s、3H)、2.31-2.14 (m、1H)、1.95-1.77 (m、6H)、1.63-1.09 (m、4H)、0.91-0.82 (m、2H)、0.66-0.58 (m、2H)；MS (ES+) m/z 433.19 (M+1)。

10

## 【0332】

## 実施例 14

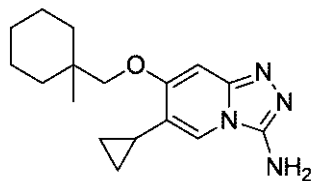
N-(6-シクロプロピル-7-((1-メチルシクロヘキシル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの合成  
【化 87】



20

## 【0333】

ステップ 1：6-シクロプロピル-7-((1-メチルシクロヘキシル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンの調製  
【化 88】



30

## 【0334】

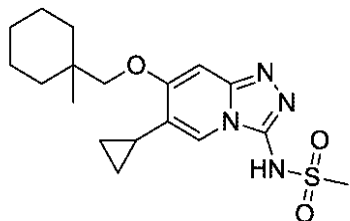
実施例 3 (ステップ 1) に記載した手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ブロモ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンを 6-ブロモ-7-((1-メチルシクロヘキシル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンに置き換え、粗物質を逆相 HPLC によって精製して、無色固体として表題の化合物を得た (0.088 g、収率 24%)。MS (ES+) m/z 301.2 (M+1)。

40

## 【0335】

ステップ 2：N-(6-シクロプロピル-7-((1-メチルシクロヘキシル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの調製

## 【化 8 9】



## 【0336】

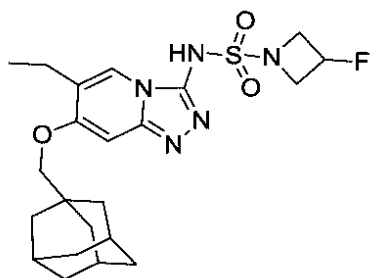
実施例 2 (ステップ 2) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ブromo-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンを6-シクロプロピル-7-((1-メチルシクロヘキシル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンに置き換え、粗物質を逆相HPLCにより精製して、無色固体として表題化合物を得た(0.008g、収率8%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49(s, 1H)、6.39(s, 1H)、3.70(s, 2H)、3.06(s, 3H)、1.90-1.79(m, 1H)、1.59-1.35(m, 10H)、1.07(s, 3H)、0.97-0.88(m, 2H)、0.65-0.57(m, 2H)(注記:N-Hスルホンアミドのピークは観察されず);MS(ES+)m/z 379.2(M+1)。

## 【0337】

## 実施例 15

N-((7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-エチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)-3-フルオロアゼチジン-1-スルホンアミドの合成

## 【化 9 0】



## 【0338】

実施例 1 (ステップ 8) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-3-ブromo-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンを7-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-エチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンに置き換え、シクロプロパンスルホンアミドを3-フルオロアゼチジン-1-スルホンアミドに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た(0.002g、収率1%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 10.70(br, s, 1H)、8.07(s, 1H)、7.63(s, 1H)、5.34-5.03(m, 1H)、4.20-3.90(m, 4H)、3.53(s, 2H)、2.64-2.50(m, 2H)、2.10-1.92(m, 3H)、1.84-1.52(m, 12H)、1.28-1.18(m, 3H);MS(ES+)m/z 464(M+1)。

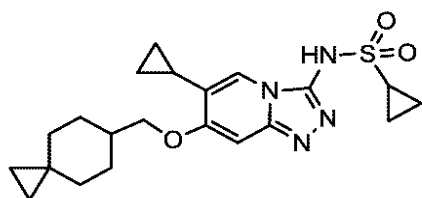
## 【0339】

## 実施例 16

N-((6-シクロプロピル-7-(スピロ[2.5]オクタン-6-イルメトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)シクロプロパンスルホンア

ミドの合成

【化 9 1】

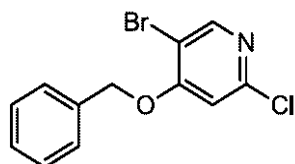


【0340】

ステップ 1：4-（ベンジルオキシ）-5-ブロモ-2-クロロピリジンの調製

10

【化 9 2】



【0341】

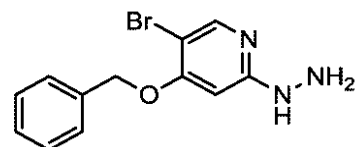
実施例 1（ステップ 1）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、1-アダマンタンメタノールをベンジルアルコールに置き換え、3-ブロモ-4-クロロピリジンを5-ブロモ-2, 4-ジクロロピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（9.31 g、収率78%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 8.46（s、1H）、7.49-4.38（m、5H）、5.36（s、2H）；MS（ES+）m/z 298.1、300.1（M+1）。

20

【0342】

ステップ 2：4-（ベンジルオキシ）-5-ブロモ-2-ヒドラジニルピリジンの調製

【化 9 3】



30

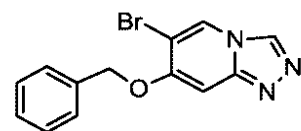
実施例 1（ステップ 4）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-（アダマンタン-1-イルメトキシ）-5-ブロモ-2-クロロピリジンを4-（ベンジルオキシ）-5-ブロモ-2-クロロピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（2.1 g、収率53%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 8.03（s、1H）、7.83（br、s、1H）、7.59（br、s、1H）、7.49-4.36（m、5H）、6.97（s、1H）、6.54（br、s、1H）、5.19（s、2H）；MS（ES+）m/z 296.1、294.1（M+1）。

【0343】

40

ステップ 3：7-（ベンジルオキシ）-6-ブロモ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンの調製

【化 9 4】



【0344】

実施例 1（ステップ 5）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4

50



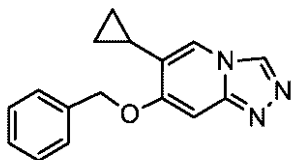
ー（アダマンタンー１－イルメトキシ）ー５－ブロモー２－ヒドラジニルピリジンを４－（ベンジルオキシ）ー５－ブロモー２－ヒドラジニルピリジンに置き換えて、固体として表題化合物を得た（４．２６ｇ、収率６６％）。<sup>1</sup>H NMR（３００MHz、CDCl<sub>3</sub>）δ ８．６３（s、１H）、８．３１（s、１H）、７．４６－７．３３（m、５H）、７．０３（s、１H）、５．１９（s、２H）；MS（ES+）m/z ３０６．０、３０４．０（M+１）。

【０３４５】

ステップ４：７－（ベンジルオキシ）ー６－シクロプロピルー〔１，２，４〕トリアゾロ〔４，３－a〕ピリジンの調製

【化９５】

10



【０３４６】

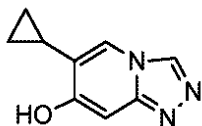
実施例１（ステップ６）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、７－（アダマンタンー１－イルメトキシ）ー６－ブロモー〔１，２，４〕トリアゾロ〔４，３－a〕ピリジンを７－（ベンジルオキシ）ー６－ブロモー〔１，２，４〕トリアゾロ〔４，３－a〕ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（０．６４ｇ、８０％）。MS（ES+）m/z ２６６．５（M+１）。

20

【０３４７】

ステップ５：６－シクロプロピルー〔１，２，４〕トリアゾロ〔４，３－a〕ピリジンー７－オールの調製

【化９６】



30

【０３４８】

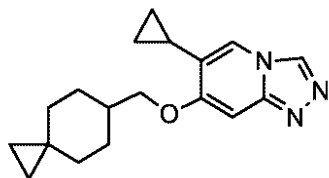
メタノール（１００mL）中の７－（ベンジルオキシ）ー６－シクロプロピルー〔１，２，４〕トリアゾロ〔４，３－a〕ピリジン（０．６４mg、２．４mmol）の溶液に、１０％Pd/C（０．２０g、０．１９mmol）を添加した。反応フラスコを窒素で流し、次に、１気圧で水素のバルーンを用いて充填した。反応混合物を周囲温度で１６時間攪拌し、固体を珪藻土のパットに通して濾過し、ろ液を真空濃縮し乾燥させた。残渣をアセトニトリルから結晶化し、無色固体として表題化合物を得た（０．４０g、収率９５％）。<sup>1</sup>H NMR（３００MHz、CDCl<sub>3</sub>）δ ８．７９（s、１H）、８．０４（s、１H）、６．７１（s、１H）、１．９０－１．７８（m、１H）、０．８９－０．７９（m、２H）、０．６６－０．４７（m、２H）；MS（ES+）m/z １７６．３（M+１）。

40

【０３４９】

ステップ６：６－シクロプロピルー７－（スピロ〔２．５〕オクタンー６－イルメトキシ）ー〔１，２，４〕トリアゾロ〔４，３－a〕ピリジンの調製

## 【化 9 7】



## 【0 3 5 0】

N, N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 中のスピロ [2. 5] オクタン-6-イルメ  
チルメタンスルホン酸 (0. 15 g、0. 69 mmol)、6-シクロプロピル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-7-オール (0. 12 g、0. 69 mmol) および炭酸カリウム (0. 095 g、0. 69 mmol) の混合物を 70℃ に 16 時間加熱した。反応混合物を水 (20 mL) で処理し、酢酸エチル (20 mL を 2 回) で抽出した。溶媒を真空濃縮し、残渣をヘキサン中の酢酸エチル、次にジクロロメタン中のメタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製し、無色固体として表題化合物を得た (0. 17 g、収率 83%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 8. 54 (s、1H)、7. 65 (s、1H)、6. 80 (s、1H)、3. 86 (d、J = 6. 1 Hz、2H)、1. 94–1. 66 (m、6H)、1. 37–1. 24 (m、2H)、0. 96–0. 83 (m、4H)、0. 62–0. 48 (m、2H)、0. 28–0. 11 (m、4H)；MS (ES+) m/z 298. 2 (M+1)。

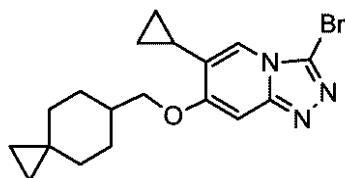
10

20

## 【0 3 5 1】

ステップ 7：3-ブロモ-6-シクロプロピル-7-(スピロ [2. 5] オクタン-6-イルメトキシ)- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンの調製

## 【化 9 8】



30

## 【0 3 5 2】

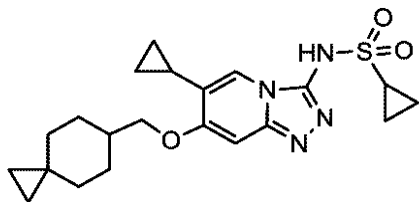
実施例 1 (ステップ 7) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-シクロプロピル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンを 6-シクロプロピル-7-(スピロ [2. 5] オクタン-6-イルメトキシ)- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た (0. 12 g、収率 56%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 7. 46 (s、1H)、6. 85 (s、1H)、3. 87 (d、J = 6. 1 Hz、2H)、2. 04–1. 63 (m、5H)、1. 39–1. 11 (m、3H)、1. 00–0. 81 (m、4H)、0. 66–0. 55 (m、2H)、0. 30–0. 05 (m、4H)；MS (ES+) m/z 378. 1、376. 1 (M+1)。

40

## 【0 3 5 3】

ステップ 8：N-(6-シクロプロピル-7-(スピロ [2. 5] オクタン-6-イルメトキシ)- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル) シクロプロパンスルホンアミドの調製

## 【化 9 9】



## 【0354】

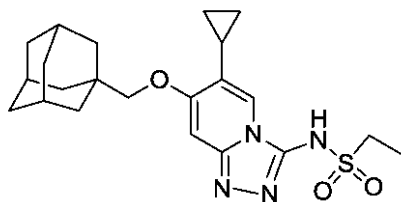
実施例 1（ステップ 8）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（アダマンタン-1-イルメトキシ）-3-ブロモ-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンを3-ブロモ-6-シクロプロピル-7-（スピロ[2.5]オクタン-6-イルメトキシ）-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（0.015 g、収率 11%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、CDCl<sub>3</sub>）δ 8.05（br s、1H）、7.91（s、1H）、6.98（s、1H）、4.00（d、J=6.1 Hz、2H）、2.02-1.70（m、5H）、1.43-1.18（m、5H）、1.11-0.87（m、7H）、0.76-0.66（m、2H）、0.35-0.14（m、4H）；MS（ES+）m/z 417.2（M+1）。

## 【0355】

## 実施例 17

N-（7-（（3r, 5r, 7r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル）エタンスルホンアミドの合成

## 【化 100】



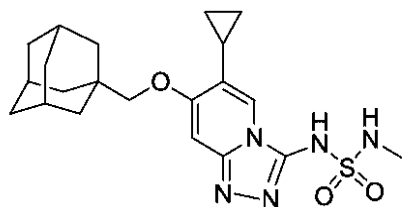
実施例 2（ステップ 2）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、塩化メタンスルホニルを塩化エタンスルホニルに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（0.076 g、20%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、CDCl<sub>3</sub>）δ 10.91（s、1H）、7.50-7.46（m、1H）、6.34（s、1H）、3.56（s、2H）、3.20-3.10（m、2H）、2.10-2.01（m、3H）、1.94-1.65（m、13H）、1.44-1.34（m、3H）、1.00-0.91（m、2H）、0.68-0.59（m、2H）；MS（ES+）m/z 431.2（M+1）。

## 【0356】

## 実施例 18

N-[6-シクロプロピル-7-（トリシクロ[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]デカ-1-イルメトキシ）[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル]-N'-メチル硫酸ジアミドの合成

## 【化 101】



## 【0357】

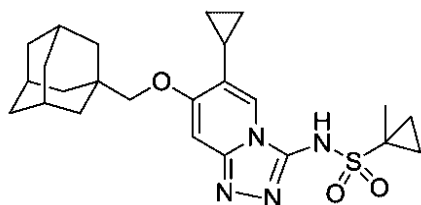
実施例 2（ステップ 6）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、塩化メタンスルホニルを塩化メチルスルファモイルに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（0.046 g、収率 12%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、CDCl<sub>3</sub>）δ 10.83（br s、1H）、7.59（s、1H）、6.44（s、1H）、5.30–5.27（m、1H）、3.57（s、2H）、2.75（s、3H）、2.03（s、3H）、1.93–1.63（m、12H）、1.01–0.89（m、2H）、0.70–0.59（m、2H）；MS（ES+）m/z 432.2（M+1）。

## 【0358】

## 実施例 19

N-（7-（（3r, 5r, 7r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル）-1-メチルシクロプロパン-1-スルホンアミドの合成

## 【化 102】



## 【0359】

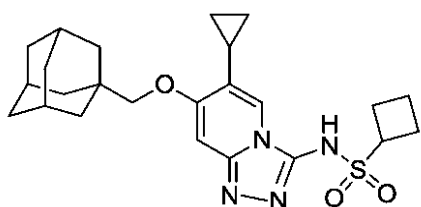
実施例 1（ステップ 8）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、シクロプロパンスルホンアミドを 1-メチルシクロプロパン-1-スルホンアミドに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（0.042 g、収率 19%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 13.15（s、1H）、7.42（s、1H）、6.69（s、1H）、3.67（s、2H）、2.00（s、3H）、1.94–1.82（m、1H）、1.79–1.60（m、12H）、1.42（s、3H）、1.26–1.17（m、2H）、0.96–0.86（m、2H）、0.74–0.62（m、4H）；MS（ES+）m/z 457.3（M+1）。

## 【0360】

## 実施例 20

N-（7-（（3r, 5r, 7r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル）シクロブタンスルホンアミドの合成

## 【化 103】



10

20

30

40

50

## 【0361】

実施例1（ステップ8）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、シクロプロパンスルホンアミドを塩化シクロブタンスルホニルに置き換えて（PCT国際出願、2008112851）、無色固体として表題化合物を得た（0.033g、収率12%）。<sup>1</sup>H NMR（300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 13.26（s、1H）、7.38（s、1H）、6.66（s、1H）、3.91–3.74（m、1H）、3.63（s、2H）、2.35–2.05（m、4H）、2.01–1.91（m、3H）、1.90–1.75（m、3H）、1.73–1.54（m、12H）、0.92–0.80（m、2H）、0.66–0.57（m、2H）；MS（ES+）m/z 457.3（M+1）。

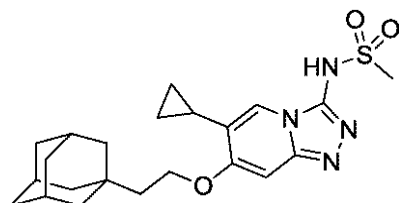
10

## 【0362】

## 実施例21

N-（7-（2-（アダマンタン-2-イル）エトキシ）-6-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル）メタンスルホンアミド7）の合成

## 【化104】

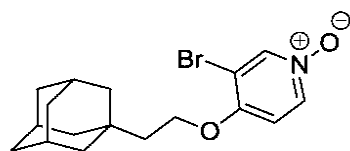


20

## 【0363】

ステップ1：4-（2-アダマンタン-1-イル）エトキシ）-3-ブロモピリジン-N-オキシドの調製

## 【化105】



30

## 【0364】

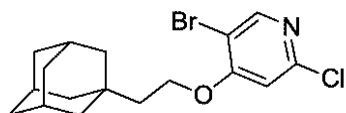
実施例1（ステップ1とステップ2）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、1-アダマンタンメタノールを2-アダマンタン-1-イル）エタノールに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（4.73g、2ステップで収率46%）。<sup>1</sup>H NMR（300MHz、CDCl<sub>3</sub>）δ 8.36（d、J=1.9Hz、1H）、8.12–8.09（m、1H）、6.76（d、J=7.4Hz、1H）、4.13（t、J=7.0Hz、2H）、1.98–1.52（m、17H）。

## 【0365】

ステップ2：4-（2-アダマンタン-1-イル）エトキシ）-5-ブロモ-2-クロロピリジンの調製

40

## 【化106】



## 【0366】

4-（2-アダマンタン-1-イル）エトキシ）-3-ブロモピリジン-N-オキシド（4.73g、13.4mmol）をオキシ塩化リン（200mL、2.15mol）にゆっくりと溶解し、反応混合物を4.5時間還流した。反応混合物を周囲温度に冷却し、

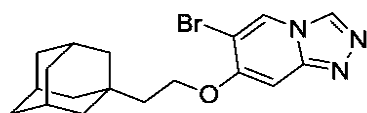
50

さらに16時間攪拌した。混合物を真空濃縮し、残渣をジクロロメタン(100mL)で希釈した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液(100mLを2回)、ブライン(100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をヘキサン中0~100%の酢酸エチルの勾配で溶出したカラムクロマトグラフィーによって精製し、無色固体として表題化合物を得た(3.15g、収率63%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 8.32(s、1H)、6.80(s、1H)、4.14(t、J=7.0Hz、2H)、2.01-1.96(m、2H)、1.75-1.59(m、15H)；MS(ES+) m/z 370.2、372.2(M+1)。

#### 【0367】

ステップ3：7-(2-アダマンタン-1-イル)エトキシ)-6-ブromo-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンの調製

#### 【化107】



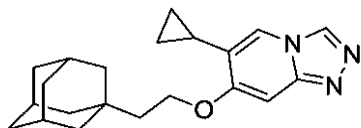
#### 【0368】

実施例(ステップ4とステップ5)に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-5-bromo-2-chloropyridineを4-(2-アダマンタン-1-イル)エトキシ)-5-bromo-2-chloropyridineに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た(0.78g、2ステップで収率25%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 8.61(s、1H)、8.27(s、1H)、6.97(s、1H)、4.16(t、J=6.9Hz、2H)、2.01-1.96(m、2H)、1.76-1.60(m、15H)。

#### 【0369】

ステップ4：7-(2-アダマンタン-1-イル)エトキシ)-6-cyclopropyl-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンの調製

#### 【化108】



#### 【0370】

実施例3(ステップ1)に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-bromo-[1, 2, 4]-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンを7-(2-アダマンタン-1-イル)エトキシ)-6-bromo-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た(0.40g、収率57%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 8.55(s、1H)、7.62(s、1H)、6.90(s、1H)、4.14(t、J=6.7Hz、2H)、2.01-1.96(m、3H)、1.76-1.61(m、15H)、0.99-0.93(m、2H)、0.64-0.58(m、2H)；MS(ES+) m/z 338.3(M+1)。

#### 【0371】

ステップ5：7-(2-アダマンタン-1-イル)エトキシ)-3-bromo-6-cyclopropyl-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンの調製

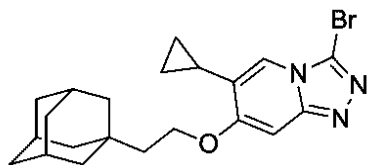
10

20

30

40

## 【化 109】



## 【0372】

実施例 1（ステップ 7）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-シクロプロピル-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジン（0.50 g、定量的収率）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、CDCl<sub>3</sub>）δ 7.47（s、1H）、6.86（s、1H）、4.14（t、J=6.7 Hz、2H）、2.02-1.96（m、3H）、1.76-1.61（m、15H）、1.02-0.96（m、2H）、0.69-0.63（m、2H）；MS（ES+）m/z 416.1、418.2（M+1）。

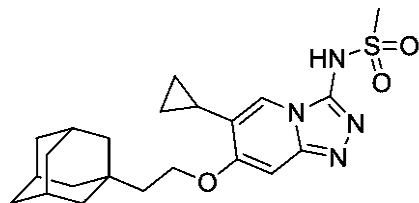
10

## 【0373】

ステップ 6：N-（7-（2-アダマンタン-1-イル）エトキシ）-6-シクロプロピル-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジン-3-イル）メタンスルホンアミドの調製

20

## 【化 110】



## 【0374】

マイクロ波バイアルに 7-（2-アダマンタン-1-イル）エトキシ-3-ブロモ-6-シクロプロピル〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジン（0.21 g、0.49 mmol）、炭酸セシウム（0.36 g、1.1 mmol）、メタンスルホンアミド（0.063 g、0.67 mmol）、トランス-N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン（0.027 g、0.19 mmol）および無水トルエン（5 mL）を充填した。懸濁液を 5 分間アルゴンで脱気し、銅（I）トリフルオロメタンスルホナートベンゼン複合体（0.049 g、0.098 mmol）を添加した。反応混合物を周囲温度で 15 分間攪拌し、110℃に 16 時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（50 mL）に注ぎ、ジクロロメタン（30 mL を 3 回）で抽出した。1 つに合わせた有機層を、5%のエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム塩水溶液（30 mL）、ブライン（30 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空濃縮した。残渣を逆相 HPLC により精製し、無色固体として表題化合物を得た（0.11 g、収率 50%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 13.35（br s、1H）、7.39（s、1H）、6.82（s、1H）、4.15（t、J=6.7 Hz、2H）、2.94（s、3H）、1.93-1.81（m、4H）、1.70-1.58（m、14H）、0.90-0.84（m、2H）、0.68-0.63（m、2H）；MS（ES+）m/z 431.2（M+1）。

30

40

## 【0375】

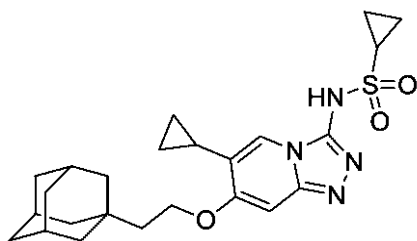
## 実施例 22

N-（7-（2-アダマンタン-1-イル）エトキシ）-6-シクロプロピル-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジン-3-イル）シクロプロパンスルホンアミド

50

の合成

【化 1 1 1】



【0 3 7 6】

10

実施例 2 1（ステップ 6）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、メタンスルホンアミドをシクロプロパンスルホンアミドに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（0.11 g、収率 47%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 1.3, 2.7 (br s, 1H)、7.39 (s, 1H)、6.80 (s, 1H)、4.15 (t, J=6.7 Hz, 2H)、2.68–2.60 (m, 1H)、1.93–1.81 (m, 4H)、1.70–1.58 (m, 14H)、0.99–0.79 (m, 6H)、0.69–0.64 (m, 2H)；MS (ES+) m/z 457.2 (M+1)。

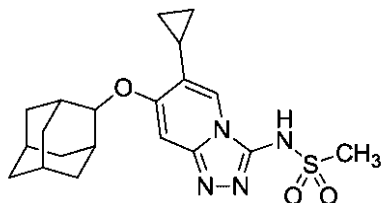
【0 3 7 7】

20

実施例 2 3

N-（7-アダマンタン-2-イルオキシ）-6-シクロプロピル-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕-ピリジン-3-イル）メタンスルホンアミドの合成

【化 1 1 2】

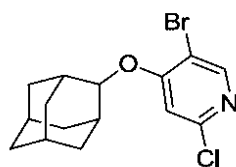


【0 3 7 8】

30

ステップ 1：4-（アダマンタン-2-イルオキシ）-5-ブロモ-2-クロロピリジンの調製

【化 1 1 3】



【0 3 7 9】

40

実施例 1（ステップ 1～ステップ 3）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、1-アダマンタンメタノールをアダマンタン-2-オールに置き換え、粗物質をヘキサン中 0～30%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、無色固体として表題化合物を得た（3.25 g、3つのステップで収率 53%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、CDCl<sub>3</sub>）δ 8.34 (s, 1H)、6.77 (s, 1H)、4.59–4.56 (m, 1H)、2.22–2.15 (m, 4H)、1.98–1.90 (m, 4H)、1.82–1.78 (m, 4H)、1.64–1.60 (m, 2H)；MS (ES+) m/z 342.2、344.1 (M+1)。

【0 3 8 0】

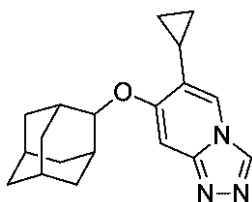
ステップ 2：7-（アダマンタン-2-イルオキシ）-6-シクロプロピル-〔1, 2,

50



## 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンの調製

【化 1 1 4】



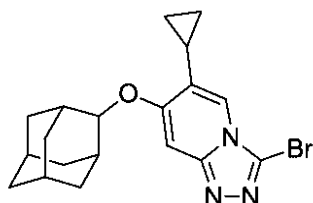
【0 3 8 1】

実施例 1 (ステップ 4 とステップ 5) および実施例 3 (ステップ 1) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-5-ブロモ-2-クロロピリジンを経由して、粗物質をジクロロメタン中 0~30% のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、無色固体として表題化合物を得た (0.76 g, 収率 55%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.54 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.61-4.56 (m, 1H), 2.31-2.26 (m, 2H), 2.15-2.11 (m, 2H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.86-1.79 (m, 3H), 1.71-1.58 (m, 6H), 1.02-0.96 (m, 2H), 0.67-0.61 (m, 2H); MS (ES+) m/z 310.3 (M+1)。

【0 3 8 2】

ステップ 3: 7-(アダマンタン-2-イルオキシ)-3-ブロモ-6-シクロプロピル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンの調製

【化 1 1 5】



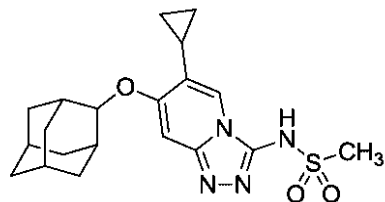
【0 3 8 3】

実施例 1 (ステップ 7) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンを 7-(アダマンタン-2-イルオキシ)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンに置き換え、粗物質をヘキサン中 0~100% の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して、無色固体として表題化合物を得た (0.67 g, 収率 71%)。MS (ES+) m/z 388.2, 390.2 (M+1)。

【0 3 8 4】

ステップ 4: N-(7-(アダマンタン-2-イルオキシ)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル) メタンサルホンアミドの調製

【化 1 1 6】



【0 3 8 5】

実施例 21 (ステップ 6) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い

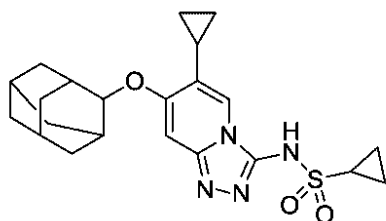
、7-(2-アダマンタン-1-イル)エトキシ)-3-ブロモ-6-シクロプロピル[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンを7-(アダマンタン-2-イルオキシ)-3-ブロモ-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た(0.19 g、収率52%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.46(s, 1H)、6.84(s, 1H)、4.81-4.77(m, 1H)、2.94(s, 3H)、2.20-2.14(m, 2H)、2.09-2.05(m, 2H)、1.98-1.85(m, 7H)、1.75-1.71(m, 2H)、1.59-1.55(m, 2H)、0.94-0.87(m, 2H)、0.70-0.65(m, 2H); MS(ES+) m/z 403.3(M+1)。

10

## 【0386】

## 実施例24

N-(7-(アダマンタン-2-イルオキシ)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)シクロプロパンスルホンアミドの合成  
【化117】



20

## 【0387】

実施例21(ステップ6)に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-(2-アダマンタン-1-イル)エトキシ)-3-ブロモ-6-シクロプロピル[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンを7-(アダマンタン-2-イルオキシ)-3-ブロモ-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンに置き換え、メタンスルホンアミドをシクロプロパンスルホンアミドに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た(0.056 g、29%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.25(br s, 1H)、7.45(s, 1H)、6.81(s, 1H)、4.80-4.76(m, 1H)、2.67-2.59(m, 1H)、2.18(br s, 2H)、2.09-2.05(m, 2H)、1.98-1.84(m, 7H)、1.74(br s, 2H)、1.59-1.55(m, 2H)、0.99-0.80(m, 6H)、0.71-0.66(m, 2H); MS(ES+) m/z: 429.3(M+1)。

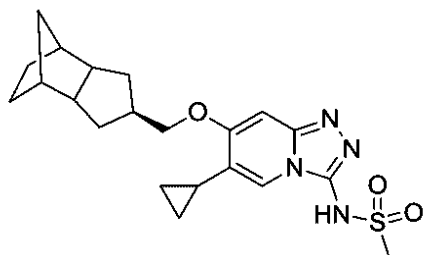
30

## 【0388】

## 実施例25

N-(6-シクロプロピル-7-(オクタヒドロ-1H-4,7-メタノインデン-2-イル)メトキシ)[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの合成  
【化118】

40

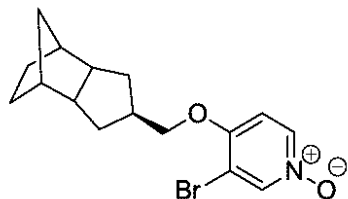


## 【0389】

50

ステップ1：3-ブロモ-4-(オクタヒドロ-1H-4,7-メタノインデン-2-イル)メトキシ)ピリジン1-オキシドの調製

【化119】



【0390】

10

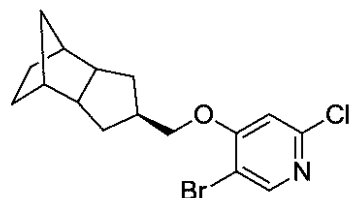
実施例1(ステップ1とステップ2)に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、1-アダマンタンメタノールをオクタヒドロ-1H-4,7-メタノインデン-2-イル)メタノールに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た(6.48g、(2ステップで収率64%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 8.36(s、1H)、8.11(d、J=7.3Hz、1H)、6.74(d、J=7.2Hz、1H)、3.98-3.74(m、2H)、2.54-2.14(m、5H)、1.69-1.61(m、7H)、1.54-1.47(m、3H)；MS(ES+) m/z 338.1、340.2(M+1)。

【0391】

ステップ2：5-ブロモ-2-クロロ-4-(オクタヒドロ-1H-4,7-メタノインデン-2-イル)メトキシ)ピリジンの調製

20

【化120】



【0392】

実施例21(ステップ2)に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-(2-アダマンタン-1-イル)エトキシ)-3-ブロモピリジン-N-オキシドを3-ブロモ-4-(オクタヒドロ-1H-4,7-メタノインデン-2-イル)メトキシ)ピリジン1-オキシド(6.47g、19.1mmol)に置き換えて、固体として表題化合物を得た(4.03g、収率59%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 8.32(s、1H)、6.78(s、1H)、3.92-3.76(m、2H)、2.55-2.09(m、6H)、1.69-1.43(m、9H)；MS(ES+) m/z 338.1、340.2(M+1)。

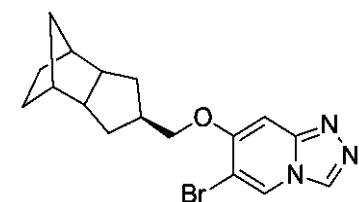
30

【0393】

ステップ3：6-ブロモ-7-(オクタヒドロ-1H-4,7-メタノインデン-2-イル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンの調製

40

【化121】



【0394】

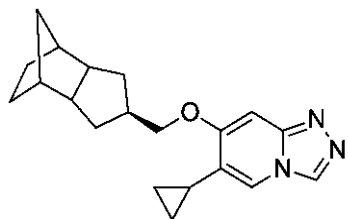
実施例1(ステップ4とステップ5)に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-5-ブロモ-2-クロロピリジ

50

ンを5-ブロモ-2-クロロ-4-(オクタヒドロ-1H-4,7-メタノインデン-2-イル)メトキシ)ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た(1.09 g、収率27%)。MS(ES+) m/z 362.2、364.2(M+1)。

#### 【0395】

ステップ4: 6-シクロプロピル-7-(オクタヒドロ-1H-4,7-メタノインデン-2-イル)-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンの調製【化122】



10

#### 【0396】

実施例3(ステップ1)に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r,5r,7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-アミンを6-ブロモ-7-(オクタヒドロ-1H-4,7-メタノインデン-2-イル)メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た(0.35 g、収率39%)。MS(ES+) m/z 324.3(M+1)。

20

#### 【0397】

ステップ5: 3-ブロモ-6-シクロプロピル-7-(オクタヒドロ-1H-4,7-メタノインデン-2-イル)メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンの調製

#### 【0398】

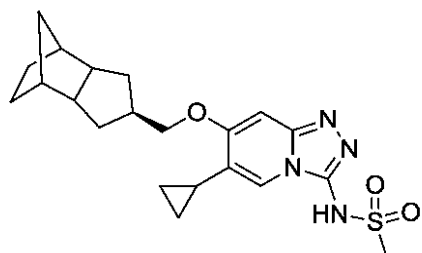
実施例1(ステップ7)に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンを6-シクロプロピル-7-(オクタヒドロ-1H-4,7-メタノインデン-2-イル)メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た(0.41 g、収率94%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50(s,1H)、6.85(s,1H)、3.91-3.74(m,2H)、2.57-2.13(m,5H)、2.04-1.89(m,2H)、1.73-1.60(m,9H)、1.03-0.95(m,2H)、0.70-0.65(m,2H); MS(ES+) m/z 402.2、404.2(M+1)。

30

#### 【0399】

ステップ6: N-(6-シクロプロピル-7-(オクタヒドロ-1H-4,7-メタノインデン-2-イル)メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの調製【化123】

40



#### 【0400】

50

実施例 2 1 (ステップ 6) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-(2-アダマンタン-1-イル)エトキシ)-3-ブロモ-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンを3-ブロモ-6-シクロプロピル-7-(オクタヒドロ-1H-4, 7-メタノインデン-2-イル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た(0.021 g、収率12%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.35 (br s、1H)、7.41 (s、1H)、6.73 (s、1H)、3.94-3.82 (m、2H)、2.93 (s、3H)、2.23-2.10 (m、3H)、1.93-1.80 (m、2H)、1.70-1.37 (m、9H)、1.27-1.20 (m、2H)、0.92-0.82 (m、2H)、0.71-0.62 (m、2H) ; MS (ES+) m/z 417.3 (M+1)。

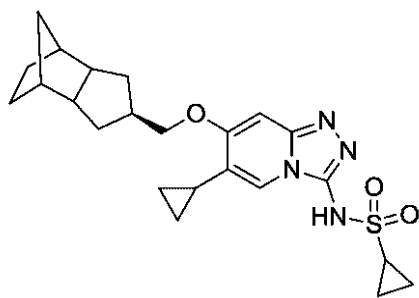
10

## 【0401】

## 実施例 2 6

N-(6-シクロプロピル-7-(オクタヒドロ-1H-4, 7-メタノインデン-2-イル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)シクロプロパンスルホンアミドの合成

## 【化124】



20

## 【0402】

実施例 2 1 (ステップ 6) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-(2-アダマンタン-1-イル)エトキシ)-3-ブロモ-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンを3-ブロモ-6-シクロプロピル-7-(オクタヒドロ-1H-4, 7-メタノインデン-2-イル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンに置き換え、メタンスルホンアミドをシクロプロパンスルホンアミドに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た(0.071 g、収率38%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.28 (br s、1H)、7.43 (s、1H)、6.73 (s、1H)、3.96-3.80 (m、2H)、2.31-2.06 (m、4H)、1.92-1.81 (m、1H)、1.77-1.30 (m、10H)、1.11-1.01 (m、1H)、1.00-0.79 (m、7H)、0.74-0.64 (m、2H) ; MS (ES+) m/z 443.3 (M+1)。

30

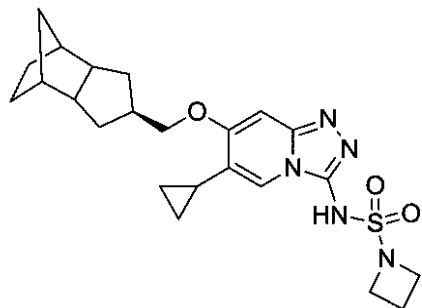
## 【0403】

## 実施例 2 7

N-(6-シクロプロピル-7-((2S, 3aR, 4S, 7R, 7aS)-オクタヒドロ-1H-4, 7-メタノインデン-2-イル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)アゼチジン-1-スルホンアミドの合成

40

## 【化 1 2 5】



10

## 【0 4 0 4】

実施例 21（ステップ 6）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（2-アダマンタン-1-イル）エトキシ-3-ブromo-6-シクロプロピル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン を 3-ブromo-6-シクロプロピル-7-（オクタヒドロ-1H-4, 7-メタノインデン-2-イル）メトキシ- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン に置き換え、メタンスルホンアミドをアゼチジン-1-スルホンアミドに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（0.005 g、収率 5%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 7.48（s、1H）、6.72（s、1H）、3.98-3.81（m、2H）、3.67（t、J=7.5 Hz、4H）、2.23-1.98（m、6H）、1.91-1.82（m、1H）、1.67-1.38（m、11H）、0.89-0.85（m、2H）、0.73-0.65（m、2H）；MS（ES+）m/z 456.4（M+1）。

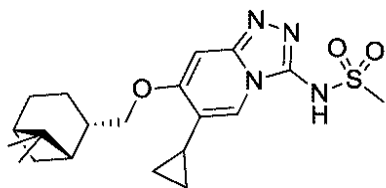
20

## 【0 4 0 5】

## 実施例 28

N-（6-シクロプロピル-7-（（（1S, 2S, 5S）-6, 6-ジメチルビシクロ [3.1.1] ヘプタン-2-イル）メトキシ）- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル）メタンスルホンアミドの合成

## 【化 1 2 6】

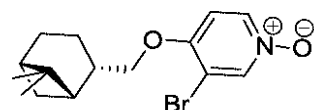


30

## 【0 4 0 6】

ステップ 1：3-ブromo-4-（（（1S, 2S, 5S）-6, 6-ジメチルビシクロ [3.1.1] ヘプタン-2-イル）メトキシ）ピリジン 1-オキシドの調製

## 【化 1 2 7】



40

## 【0 4 0 7】

実施例 1（ステップ 1 とステップ 2）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、1-アダマンタンメタノールを（（（1S, 2S, 5S）-6, 6-ジメチルビシクロ [3.1.1] ヘプタン-2-イル）メタノールに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（9.33 g、収率 77%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、CDCl<sub>3</sub>）δ 8.34（d、J=2.1 Hz、1H）、8.12-8.08（m、1H）、6.75（d、J=7.3 Hz、1H）、3.90-3.81（m、2H）、2.59-2

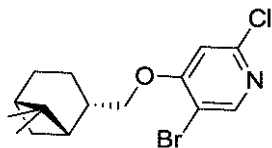
50

． 50 (m、1H)、2.17–2.09 (m、1H)、1.95–1.73 (m、5H)、1.46–1.38 (m、2H)、1.25 (s、3H)、0.89 (s、3H)。

【0408】

ステップ2：5-ブロモ-2-クロロ-4-((1S, 2S, 5S)-6, 6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタン-2-イル)メトキシ)ピリジンの調製

【化128】



10

【0409】

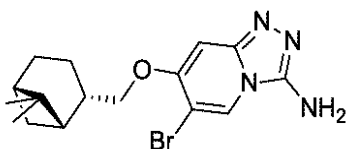
実施例21(ステップ2)に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-(2-アダマンタン-1-イル)エトキシ)-3-ブロモピリジン-N-オキシドを3-ブロモ-4-((1S, 2S, 5S)-6, 6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタン-2-イル)メトキシ)ピリジン1-オキシドに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た(6.68g、収率68%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 8.32 (s、1H)、6.79 (s、1H)、3.91–3.82 (m、2H)、2.60–2.50 (m、1H)、2.16–2.09 (m、1H)、1.97–1.72 (m、5H)、1.50–1.39 (m、2H)、1.25 (s、3H)、0.90 (s、3H)；MS(ES+) m/z 344.1、346.1(M+1)。

20

【0410】

ステップ3：6-ブロモ-7-((1S, 2S, 5S)-6, 6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタン-2-イル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンの調製

【化129】



30

【0411】

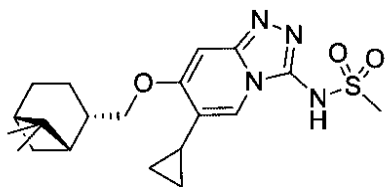
3つのマイクロ波バイアルに5-ブロモ-2-クロロ-4-((1S, 2S, 5S)-6, 6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタン-2-イル)メトキシ)ピリジン(1.07g、3.09mmol)、無水1, 4-ジオキササン(12mL)およびヒドラジン-水合物(6.00mL、124mmol)を添加した。各反応バイアルに蓋をし、マイクロ波で160℃で1時間加熱した。各反応のバイアルを、水(100mL)に注ぎ、水層を酢酸エチル(50mLを3回)で抽出した。1つに合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣を無水エタノール(200mL)に溶解し、臭化シアン(1.25g、11.8mmol)と共に、周囲温度で72時間攪拌した。溶媒を真空濃縮した。残渣をジエチルエーテル中に粉碎し、無色固体として表題化合物を得た(2.17g、2ステップで収率62%)。MS(ES+) m/z 365.1、367.1(M+1)。

40

【0412】

ステップ4：N-(6-シクロプロピル-7-((1S, 2S, 5S)-6, 6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタン-2-イル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)メタンシルホンアミドの調製

## 【化 1 3 0】



## 【0 4 1 3】

実施例 3（ステップ 1 とステップ 2）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（（3r, 5r, 7r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-ブ  
 10  
 ロモ-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジン-3-アミンを6-ブromo-7-  
 -（（（1S, 2S, 5S）-6, 6-ジメチル-ビシクロ〔3. 1. 1〕ヘプタン-2-  
 -イル）メトキシ）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジン-3-アミンに  
 置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（0. 020 g、2ステップで収率6%）。  
<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 13. 37（br s、1H）、  
 7. 40（s、1H）、6. 75（s、1H）、3. 98-3. 88（m、2H）、2. 93（s、3H）、  
 2. 12-2. 05（m、1H）、1. 96-1. 67（m、7H）、1. 55-1. 41（m、2H）、  
 1. 22（s、3H）、0. 91-0. 84（m、5H）、0. 67-0. 62（m、2H）；MS（ES+）m/z 405. 2（M+1）。

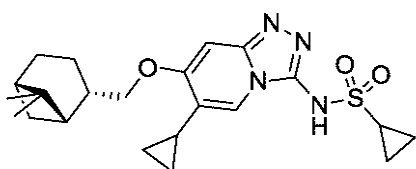
20

## 【0 4 1 4】

## 実施例 2 9

N-（6-シクロプロピル-7-（（（1S, 2S, 5S）-6, 6-ジメチルビシクロ  
 〔3. 1. 1〕-ヘプタン-2-イル）メトキシ）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-  
 -a〕ピリジン-3-イル）シクロプロパンスルホンアミドの合成

## 【化 1 3 1】

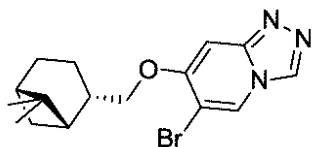


30

## 【0 4 1 5】

ステップ 1：6-ブromo-7-（（（1S, 2S, 5S）-6, 6-ジメチルビシクロ〔  
 3. 1. 1〕ヘプタン-2-イル）メトキシ）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a  
 〕ピリジンの調製

## 【化 1 3 2】



40

## 【0 4 1 6】

実施例 1（ステップ 4 とステップ 5）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない  
 変更を行い、4-（アダマンタン-1-イルメトキシ）-5-ブromo-2-クロロピリジ  
 ンを5-ブromo-2-クロロ-4-（（（1S, 2S, 5S）-6, 6-ジメチルビシクロ  
 〔3. 1. 1〕ヘプタン-2-イル）メトキシ）ピリジンに置き換え、オルトギ酸ト  
 リエチルをギ酸に置き換え、マイクロ波リアクターで180℃で11分間加熱して、無色  
 固体として表題化合物を得た（0. 87 g、2ステップで収率24%）。<sup>1</sup>H NMR（  
 300 MHz、CDCl<sub>3</sub>）δ 8. 60（s、1H）、8. 26（s、1H）、6. 9  
 50

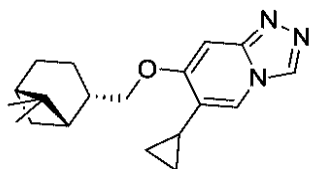


5 (s, 1H)、3.94–3.85 (m, 2H)、2.64–2.54 (m, 1H)、2.18–2.11 (m, 6H)、1.52–1.41 (m, 2H)、1.26 (s, 3H)、0.90 (s, 3H) ; MS (ES+) m/z 350.1、352.1 (M+1)。

【0417】

ステップ2：6-シクロプロピル-7-((1S, 2S, 5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタン-2-イル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンの調製

【化133】



10

【0418】

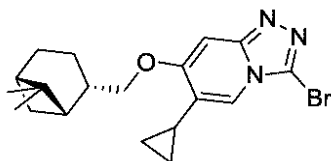
実施例3 (ステップ1)に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-アミンを6-ブロモ-7-((1S, 2S, 5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタン-2-イル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た(0.44g、収率57%)。MS (ES+) m/z 312.3 (M+1)。

20

【0419】

ステップ3：3-ブロモ-6-シクロプロピル-7-((1S, 2S, 5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタン-2-イル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンの調製

【化134】



30

【0420】

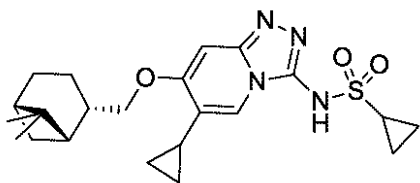
実施例1 (ステップ7)に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンを6-シクロプロピル-7-((1S, 2S, 5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタン-2-イル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た(0.40g、収率72%)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 (s, 1H)、6.87 (s, 1H)、3.93–3.83 (m, 2H)、2.62–2.53 (m, 1H)、2.18–2.11 (m, 1H)、1.99–1.75 (m, 6H)、1.51–1.42 (m, 2H)、1.25 (s, 3H)、1.03–0.97 (m, 2H)、0.90 (s, 3H)、0.69–0.64 (m, 2H) ; MS (ES+) m/z 390.1、392.2 (M+1)。

40

【0421】

ステップ4：N-(6-シクロプロピル-7-((1S, 2S, 5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタン-2-イル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)シクロプロパンスルホンアミドの調製

## 【化 1 3 5】



## 【0 4 2 2】

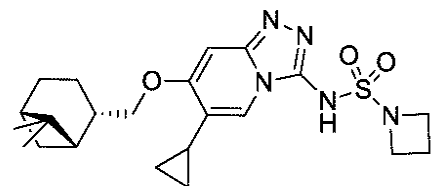
実施例 2 1 (ステップ 6) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-(2-アダマンタン-1-イル)エトキシ)-3-ブロモ-6-シクロプロピル[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンを3-ブロモ-6-シクロプロピル-7-(((1S, 2S, 5S)-6, 6-ジメチルビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-2-イル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンに置き換え、メタンスルホンアミドをシクロプロパンスルホンアミドに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た(0. 10 g、収率72%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13. 29 (br s、1H)、7. 41 (s、1H)、6. 74 (s、1H)、3. 98 (m、2H)、2. 74-2. 55 (m、2H)、2. 12-1. 69 (m、8H)、1. 52-1. 44 (m、2H)、1. 22 (s、3H)、0. 99-0. 93 (m、2H)、0. 90-0. 81 (m、6H)、0. 69-0. 64 (m、2H) ; MS (ES+) m/z 431. 3 (M+1)。

## 【0 4 2 3】

## 実施例 3 0

N-(6-シクロプロピル-7-(((1S, 2S, 5S)-6, 6-ジメチルビシクロ[3. 1. 1]-ヘプタン-2-イル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)アゼチジン-1-スルホンアミド)の合成

## 【化 1 3 6】



## 【0 4 2 4】

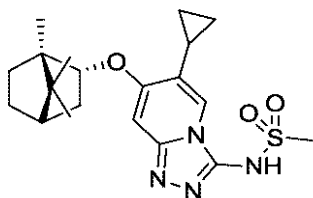
実施例 2 1 (ステップ 6) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-(2-アダマンタン-1-イル)エトキシ)-3-ブロモ-6-シクロプロピル[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンを3-ブロモ-6-シクロプロピル-7-(((1S, 2S, 5S)-6, 6-ジメチルビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-2-イル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンに置き換え、メタンスルホンアミドをアゼチジン-1-スルホンアミドに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た(0. 04 g、収率14%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13. 21 (br s、1H)、7. 46 (s、1H)、6. 73 (s、1H)、3. 97-3. 87 (m、2H)、3. 67 (t、J=7. 5 Hz、4H)、2. 15-1. 66 (m、10H)、1. 55-1. 42 (m、2H)、1. 22 (s、3H)、0. 87-0. 83 (m、5H)、0. 73-0. 62 (m、2H) ; MS (ES+) m/z 446. 3 (M+1)。

## 【0 4 2 5】

## 実施例 3 1

N-(6-シクロプロピル-7-(((1S, 2R, 4R)-1, 7, 7-トリメチルビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル)オキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの合成

## 【化 1 3 7】

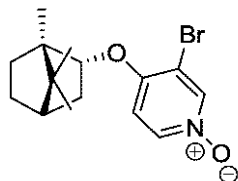


## 【0 4 2 6】

ステップ 1：3-ブロモ-4-((1S, 2R, 4R)-1, 7, 7-トリメチルビシクロ[2. 2. 1]-ヘプタン-2-イル)オキシ)ピリジン 1-オキシドの調製

10

## 【化 1 3 8】



## 【0 4 2 7】

実施例 1 (ステップ 1 とステップ 2) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、1-アダマンタンメタノールを (1S, 2R, 4R)-1, 7, 7-トリメチルビシクロ[2. 2. 1]-ヘプタン-2-オールに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た (8. 27 g、2 ステップで収率 67%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 8. 36 (d、J=2. 2 Hz、1H)、8. 10-8. 07 (m、1H)、6. 63 (d、J=7. 3 Hz、1H)、4. 40-4. 35 (m、1H)、2. 45-2. 23 (m、2H)、1. 85-1. 78 (m、2H)、1. 47-1. 37 (m、1H)、1. 33-1. 27 (m、1H)、1. 13-1. 08 (m、1H)、0. 97 (s、3H)、0. 94 (s、6H)；MS (ES+) m/z 326. 2、328. 1 (M+1)。

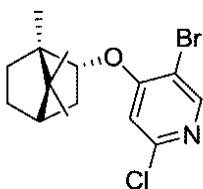
20

## 【0 4 2 8】

ステップ 2：5-ブロモ-2-クロロ-4-((1S, 2R, 4R)-1, 7, 7-トリメチルビシクロ[2. 2. 1]-ヘプタン-2-イル)オキシ)ピリジンの調製

30

## 【化 1 3 9】



## 【0 4 2 9】

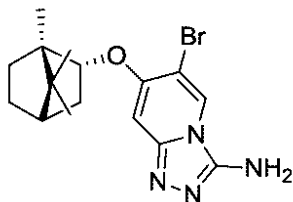
実施例 21 (ステップ 2) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-(2-アダマンタン-1-イル)エトキシ)-3-ブロモピリジン-N-オキシドを 3-ブロモ-4-((1S, 2R, 4R)-1, 7, 7-トリメチルビシクロ[2. 2. 1]-ヘプタン-2-イル)オキシ)ピリジン 1-オキシドに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た (5. 74 g、収率 66%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 8. 32 (s、1H)、6. 64 (s、1H)、4. 43-4. 38 (m、1H)、2. 48-2. 26 (m、2H)、1. 82-1. 78 (m、2H)、1. 46-1. 36 (m、1H)、1. 29-1. 22 (m、1H)、1. 12-1. 07 (m、1H)、0. 96 (s、6H)、0. 94 (s、3H)；MS (ES+) m/z 344. 1、346. 1 (M+1)。

40

## 【0 4 3 0】

50

ステップ3：6-ブロモ-7-((1S, 2R, 4R)-1, 7, 7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)オキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンの調製  
【化140】



10

## 【0431】

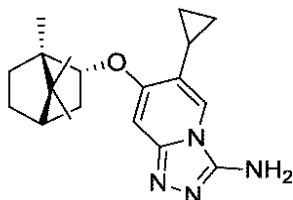
実施例28（ステップ3）に記載の順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、5-ブロモ-2-クロロ-4-((1S, 2S, 5S)-6, 6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタン-2-イル)メトキシ)ピリジンを5-ブロモ-2-クロロ-4-((1S, 2R, 4R)-1, 7, 7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)オキシ)ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（1.05 g、2ステップで収率35%）。MS（ES+）m/z 365.1、367.1（M+1）。

## 【0432】

ステップ4：6-シクロプロピル-7-((1S, 2R, 4R)-1, 7, 7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)オキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンの調製

20

## 【化141】



30

## 【0433】

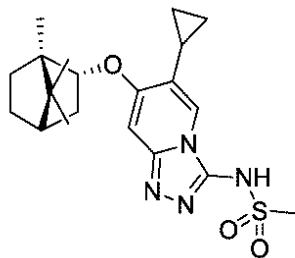
実施例3（ステップ1）に記載の順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ブロモ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンを6-ブロモ-7-((1S, 2R, 4R)-1, 7, 7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)オキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（0.57 g、収率58%）。MS（ES+）m/z 327.2（M+1）。

## 【0434】

ステップ5：N-(6-シクロプロピル-7-((1S, 2R, 4R)-1, 7, 7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)オキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの調製

40

## 【化 1 4 2】



## 【0 4 3 5】

10

実施例 3（ステップ 2）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（（3r, 5r, 7r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-ブロモ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンを6-シクロプロピル-7-（（1S, 2R, 4R）-1, 7, 7-トリメチルビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル）オキシ）-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンに置き換えて、固体として表題化合物を得た（0.11g、収率16%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 7.43（s、1H）、6.73（s、1H）、4.52-4.49（m、2H）、2.94（s、3H）、2.62-2.55（m、1H）、2.24-2.15（m、1H）、1.92-1.72（m、3H）、1.41-1.13（m、3H）、0.98（s、3H）、0.93（s、3H）、0.90-0.86（m、5H）、0.68-0.63（m、2H）；MS（ES+）m/z 405.2（M+1）。

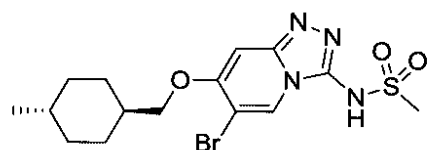
20

## 【0 4 3 6】

## 実施例 3 2

N-（6-ブロモ-7-（トランス-4-メチルシクロヘキシル）メトキシ）-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル）メタンスルホンアミドの合成

## 【化 1 4 3】

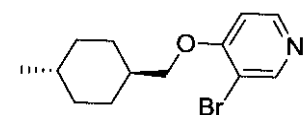


30

## 【0 4 3 7】

ステップ 1：3-ブロモ-4-（トランス-4-メチルシクロヘキシル）メトキシ）ピリジンの調製

## 【化 1 4 4】



40

## 【0 4 3 8】

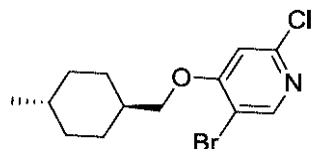
実施例 1（ステップ 1）の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、1-アダマンタンメタノールを（トランス-4-メチルシクロヘキシル）メタノールに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（15.1g、収率93%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、CDCl<sub>3</sub>）δ 8.30（s、1H）、6.76（s、1H）、3.85（d、J=6.1 Hz、2H）、1.88-1.72（m、5H）、1.41-1.25（m、1H）、1.16-0.88（m、8H）。

## 【0 4 3 9】

ステップ 2：5-ブロモ-2-クロロ-4-（トランス-4-メチルシクロヘキシル）メトキシ）ピリジンの調製

50

## 【化 1 4 5】



## 【0 4 4 0】

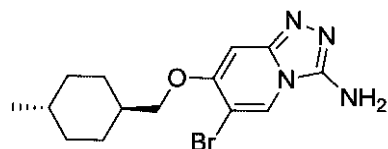
実施例 1（ステップ 2 とステップ 3）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-（アダマンタン-1-イルメトキシ）-3-ブロモピリジンと 3-ブロモ-4-（トランス-4-メチルシクロヘキシル）メトキシピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（6.21 g、収率 59%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、CDCl<sub>3</sub>）δ 8.32（s、1H）、6.79（s、1H）、3.87（d、J = 6.1 Hz、2H）、1.91-1.74（m、5H）、1.42-1.30（m、1H）、1.18-0.90（m、7H）；MS（ES+）m/z 318.1、320.1、322.1（M+1）。

10

## 【0 4 4 1】

ステップ 3：6-ブロモ-7-（トランス-4-メチルシクロヘキシル）メトキシ [1, 2, 4]-トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-アミンの調製

## 【化 1 4 6】



20

## 【0 4 4 2】

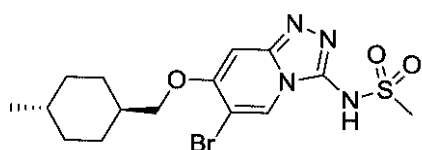
実施例 28（ステップ 3）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、5-ブロモ-2-クロロ-4-（（（1S, 2S, 5S）-6,6-ジメチルビシクロ [3.1.1] ヘプタン-2-イル）メトキシ）ピリジンと 5-ブロモ-2-クロロ-4-（トランス-4-メチルシクロヘキシル）メトキシピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（1.19 g、2 ステップで収率 40%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 8.93（s、1H）、7.77（br s、2H）、7.19（s、1H）、4.06（d、J = 6.0 Hz、2H）、1.86-1.70（m、5H）、1.38-1.26（m、1H）、1.19-0.87（m、7H）；MS（ES+）m/z 339.0、341.1（M+1）。

30

## 【0 4 4 3】

ステップ 4：N-（6-ブロモ-7-（トランス-4-メチルシクロヘキシル）メトキシ） [1, 2, 4]-トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル）メタンスルホンアミドの調製

## 【化 1 4 7】



40

## 【0 4 4 4】

実施例 3（ステップ 2）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（（3r, 5r, 7r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-ブロモ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-アミンと 6-ブロモ-7-（トランス-4-メチルシクロヘキシル）メトキシ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-アミンに置き換え、30%の水酸化アンモニウム水溶液を 1 M の水酸化ナト

50

リウム水溶液に置き換えて、無色固体として表題化合物を得た (0.07 g、収率6%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.52 (br s、1H)、8.21 (s、1H)、6.90 (s、1H)、3.95 (d、J=6.1 Hz、2H)、2.96 (s、3H)、1.85–1.70 (m、5H)、1.36–1.27 (m、1H)、1.18–0.87 (m、7H)；MS (ES+) m/z 417.0、419.0 (M+1)。

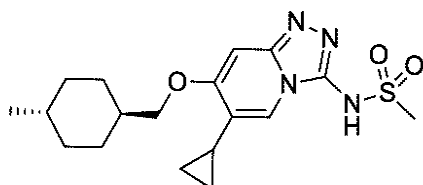
#### 【0445】

##### 実施例 33

N-(6-シクロプロピル-7-(トランス-4-メチルシクロヘキシル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)メタンルホンアミドの合成

10

#### 【化148】

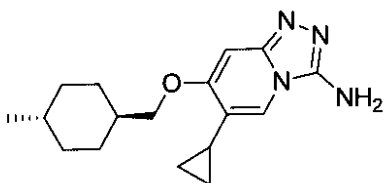


#### 【0446】

ステップ1：6-シクロプロピル-7-(トランス-4-メチルシクロヘキシル)メトキシ [1,2,4]-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-アミンの調製

20

#### 【化149】



#### 【0447】

実施例3 (ステップ1) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r,5r,7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-アミンを6-ブロモ-7-(トランス-4-メチルシクロヘキシル)メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-アミン (実施例32、ステップ3) に置き換えて、無色固体として表題化合物を得た (1.01 g、63%)。MS (ES+) m/z 301.3 (M+1)。

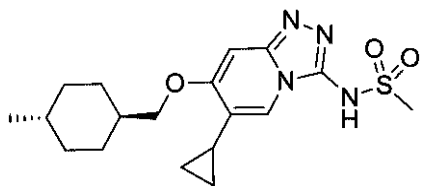
30

#### 【0448】

ステップ2：N-(6-シクロプロピル-7-(トランス-4-メチルシクロヘキシル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)メタンルホンアミドの調製

#### 【化150】

40



#### 【0449】

実施例3 (ステップ2) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r,5r,7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-アミンを6-シクロプロピル-7-(ト

50

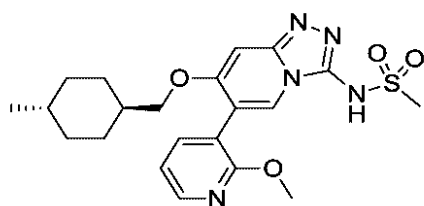
ランスー４－メチルシクロヘキシル)メトキシ)－[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3－a]ピリジン－３－アミンに置き換え、３０％の水酸化アンモニウム水溶液を１Ｍの水酸化ナトリウム水溶液に置き換えて、無色固体として表題化合物を得た(０．０４ｇ、収率１５％)。<sup>1</sup>H NMR(３００MHz、DMSO－d<sub>6</sub>) δ １３．４２(b r s、１H)、７．４１(s、１H)、６．７４(s、１H)、３．９４(d、J＝５．９Hz、２H)、２．９４(s、３H)、１．９０－１．７０(m、６H)、１．３８－１．２６(m、１H)、１．０１－０．８７(m、９H)、０．６９－０．６３(m、２H)；MS(ES－) m/z ３７９．２(M－１)。

#### 【０４５０】

##### 実施例３４

N－(６－(２－メトキシピリジン－３－イル)－７－(トランスー４－メチルシクロヘキシル)メトキシ)－[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3－a]ピリジン－３－イル)メタンシルホンアミド)の合成

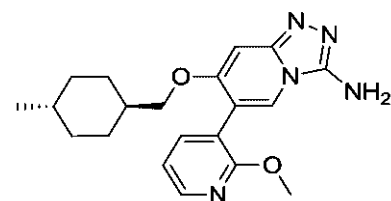
#### 【化１５１】



#### 【０４５１】

ステップ１：６－(２－メトキシピリジン－３－イル)－７－(トランスー４－メチルシクロヘキシル)－メトキシ)－[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3－a]ピリジン－３－アミンの調製

#### 【化１５２】



#### 【０４５２】

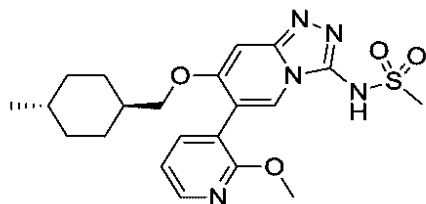
実施例３(ステップ１)に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、７－((3r, 5r, 7r)－アダマンタン－１－イルメトキシ)－６－ブromo[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3－a]ピリジン－３－アミンを６－ブromo－７－(トランスー４－メチルシクロヘキシル)メトキシ)－[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3－a]ピリジン－３－アミンに置き換え、シクロプロピルボロン酸を(２－メトキシピリジン－３－イル)ボロン酸に置き換えて、無色固体として化合物を得た(０．７９ｇ、収率７３％)。<sup>1</sup>H NMR(３００MHz、DMSO－d<sub>6</sub>) δ ８．２４－８．２１(m、１H)、７．９５(s、１H)、７．６８－７．６５(m、１H)、７．０９－７．０５(m、１H)、６．７４(s、１H)、６．１８(b r s、２H)、３．８０－３．７７(m、５H)、１．６２－１．５５(m、５H)、１．２３－１．１２(m、１H)、０．９７－０．７４(m、７H)；MS(ES+) m/z ３６８．３(M＋１)。

#### 【０４５３】

ステップ２：N－(６－(２－メトキシピリジン－３－イル)－７－(トランスー４－メチルシクロヘキシル)－メトキシ)－[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3－a]ピリジン－３－イル)メタンシルホンアミドの調製



## 【化 1 5 3】



## 【0 4 5 4】

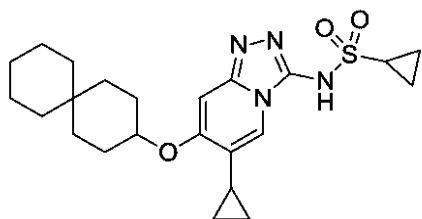
実施例 3（ステップ 2）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（（3r, 5r, 7r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-ブromo-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジン-3-アミンを6-（2-メトキシピリジン-3-イル）-7-（トランス-4-メチルシクロヘキシル）メトキシ-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジン-3-アミンに置き換え、30%の水酸化アンモニウム水溶液を1M水酸化ナトリウム水溶液に置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（0.07g、収率11%）。<sup>1</sup>H NMR（300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 8.24-8.22（m、1H）、7.78（s、1H）、7.69-7.66（m、1H）、7.09-7.05（m、1H）、6.82（s、1H）、3.86（d、J=5.6 Hz、2H）、3.80（s、3H）、2.95（s、3H）、1.62-1.51（m、5H）、1.23-1.09（m、1H）、0.99-0.81（m、7H）；MS（ES+）m/z 446.2（M+1）。

## 【0 4 5 5】

## 実施例 3 5

N-（6-シクロプロピル-7-（スピロ〔5.5〕ウンデカン-3-イルオキシ）-〔1, 2, 4〕トリアゾロー〔4, 3-a〕ピリジン-3-イル）シクロプロパンスルホンアミドの合成

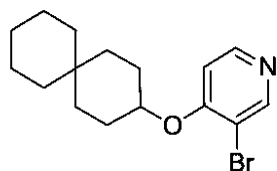
## 【化 1 5 4】



## 【0 4 5 6】

ステップ 1：3-ブromo-4-（スピロ〔5.5〕ウンデカン-3-イルオキシ）ピリジンの調製

## 【化 1 5 5】



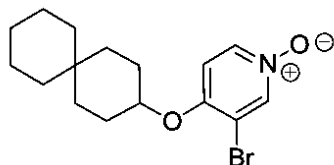
## 【0 4 5 7】

実施例 1（ステップ 1）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、1-アダマンタンメタノールをスピロ〔5.5〕ウンデカン-3-オール（2.0g、12mmol）に置き換え、粗物質をヘキサン中0~30%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、無色固体として表題化合物を得た（2.19g、収率56%）。MS（ES+）m/z 324.2、326.2（M+1）。

## 【0 4 5 8】

ステップ2：3-ブロモ-4-(スピロ[5.5]ウンデカン-3-イルオキシ)ピリジン1-オキシドの調製

【化156】



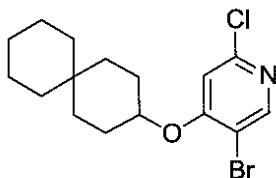
【0459】

ジクロロメタン(12 mL)中の3-ブロモ-4-(スピロ[5.5]ウンデカン-3-イルオキシ)ピリジン(2.19 g、6.75 mmol)の溶液に3-クロロ過安息香酸(2.17 g、純度約70%、8.78 mmol)を分けて添加した。混合物を周囲温度で2時間攪拌し、ジクロロメタン(100 mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100 mLを3回)で洗浄した。有機層をブライン(100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空濃縮した。残渣をジエチルエーテル中に粉碎し、無色固体として表題化合物を得た(2.05 g、89%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 8.40(d、J=2.0 Hz、1H)、8.16(dd、J=2.0、7.3 Hz、1H)、6.79(d、J=7.3 Hz、1H)、4.46-4.37(m、1H)、1.92-1.59(m、7H)、1.50-1.21(m、9H)；MS(ES+) m/z 340.2、342.2(M+1)。

【0460】

ステップ3：5-ブロモ-2-クロロ-4-(スピロ[5.5]ウンデカン-3-イルオキシ)ピリジンの調製

【化157】

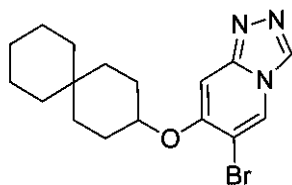


実施例21(ステップ2)に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-(2-アダマンタン-1-イル)エトキシ)-3-ブロモピリジン-N-オキシドを3-ブロモ-4-(スピロ[5.5]ウンデカン-3-イルオキシ)ピリジン1-オキシド(2.05 g、6.02 mmol)に置き換えて、無色固体として表題化合物を得た(1.32 g、収率61%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 8.33(s、1H)、6.78(s、1H)、4.49-4.39(m、1H)、1.92-1.62(m、6H)、1.50-1.23(m、12H)；MS(ES+) m/z 358.1、360.1(M+1)。

【0461】

ステップ4：6-ブロモ-7-(スピロ[5.5]ウンデカン-3-イルオキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンの調製

【化158】



【0462】

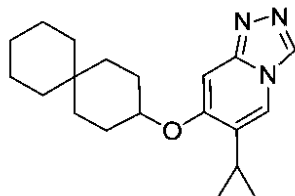
実施例1(ステップ4とステップ5)に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない

変更を行い、4-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-5-ブロモ-2-クロロピリジンを5-ブロモ-2-クロロ-4-(スピロ[5.5]ウンデカン-3-イルオキシ)ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た(0.40g、2ステップで55%)。MS(ES+) m/z 364.2、366.2(M+1)。

【0463】

ステップ5: 6-シクロプロピル-7-(スピロ[5.5]ウンデカン-3-イルオキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンの調製

【化159】



10

【0464】

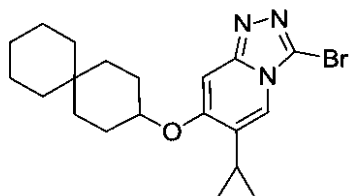
実施例3(ステップ1)に記載の順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r,5r,7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-アミンを6-ブロモ-7-(スピロ[5.5]ウンデカン-3-イルオキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た(0.22g、収率77%)。MS(ES+) m/z 326.3(M+1)。

20

【0465】

ステップ6: 3-ブロモ-6-シクロプロピル-7-(スピロ[5.5]ウンデカン-3-イルオキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンの調製

【化160】



30

【0466】

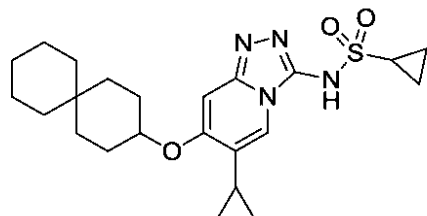
実施例1(ステップ7)に記載の順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンを6-シクロプロピル-7-(スピロ[5.5]ウンデカン-3-イルオキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン(0.14g、0.43mmol)に置き換えて、無色固体として表題化合物を得た(0.13g、収率76%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 7.51(s、1H)、6.84(s、1H)、4.48-4.41(m、1H)、2.01-1.72(m、6H)、1.71-1.59(m、2H)、1.43-1.26(m、11H)、1.01-0.95(m、2H)、0.68-0.63(m、2H); MS(ES+) m/z 404.2、406.2(M+1)。

40

【0467】

ステップ7: N-(6-シクロプロピル-7-(スピロ[5.5]ウンデカン-3-イルオキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)シクロプロパンスルホンアミドの調製

## 【化 1 6 1】



## 【0 4 6 8】

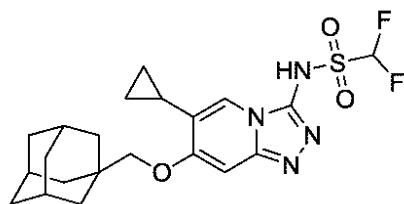
実施例 2 1（ステップ 6）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（2-アダマンタン-1-イル）エトキシ-3-ブromo-6-シクロプロピル[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンを3-ブromo-6-シクロプロピル-7-（スピロ[5. 5]ウンデカン-3-イルオキシ）-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンに置き換え、メタンスルホンアミドをシクロプロパンスルホンアミドに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（0. 036 g、収率51%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 7. 45（s、1H）、6. 81（s、1H）、4. 72-4. 62（m、1H）、2. 71-2. 56（m、1H）、1. 94-1. 74（m、3H）、1. 74-1. 60（m、2H）、1. 60-1. 47（m、2H）、1. 46-1. 21（m、12H）、1. 01-0. 92（m、2H）、0. 92-0. 78（m、4H）、0. 71-0. 63（m、2H）；MS（ES-）m/z 443. 3（M-1）。

## 【0 4 6 9】

## 実施例 3 6

N-（7-（アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ-[4, 3-a]ピリジン-3-イル）-1, 1-ジフルオロメタンスルホンアミドの合成

## 【化 1 6 2】



## 【0 4 7 0】

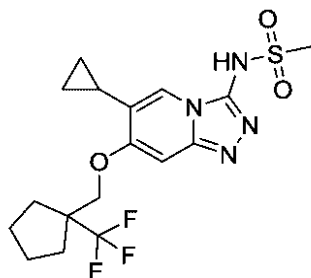
無水テトラヒドロフラン（5 mL）中の7（（3r, 5r, 7r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミン（実施例 3、ステップ 1）（0. 34 g、1. 0 mmol）とトリエチルアミン（0. 84 mL、6. 0 mmol）の混合物に、塩化ジフルオロメタンスルホンイル（0. 45 g、3. 0 mmol）を0℃で添加した。反応混合物を周囲温度に温め、5時間攪拌した。反応混合物に、1 N水酸化ナトリウム（10 mL）、およびメタノール（2 mL）を添加し、16時間攪拌し続けた。反応混合物を酢酸エチル（50 mL）で希釈し、1 N塩酸でpH 2~3に調整した。有機相をブライン（10 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空濃縮し、残渣を逆相HPLCによって精製し、オフホワイトの固体として表題化合物を得た（0. 041 g、収率9%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 7. 59（s、1H）、6. 91（s、1H）、6. 75（t、J<sub>H-F</sub> = 53. 8 Hz、1H）、3. 74（s、2H）、2. 05-1. 87（m、4H）、1. 80-1. 60（m、12H）、0. 99-0. 90（m、2H）、0. 74-0. 67（m、2H）、{NHは観察されず}；MS（ES-）m/z 451. 3（M-1）。

## 【0 4 7 1】

## 実施例 37

N-（6-シクロプロピル-7-（（1-（トリフルオロメチル）シクロペンチル）メトキシ）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジン-3-イル）メタンスルホンアミド）の合成

【化163】

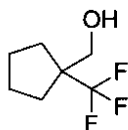


10

【0472】

ステップ1：（1-（トリフルオロメチル）シクロペンチル）メタノールの調製

【化164】



20

【0473】

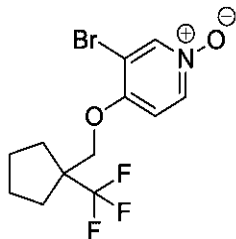
テトラヒドロフラン（200 mL）中の水素化アルミニウムリチウム（2.08 g、54.9 mmol）の懸濁液に、1-トリフルオロメチルシクロペンタンカルボン酸（5.0 g、28 mmol）を0℃で添加した。反応混合物を周囲温度に温め、16時間攪拌した。反応混合物に水（2.1 mL）を0℃で滴下し、10分間攪拌した。15%の水酸化ナトリウム（2.1 mL）をゆっくりと添加し、次に水（6.1 mL）を添加した。反応混合物を周囲温度で攪拌し、白色の懸濁液を形成した。反応混合物はジエチルエーテル（200 mL）で希釈し、有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空濃縮し、無色油状物として表題化合物を得た（3.94 g、収率85%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、CDCl<sub>3</sub>）δ 3.61（s、2H）、1.89–1.57（m、9H）；<sup>19</sup>F NMR（282 MHz、CDCl<sub>3</sub>）δ -73.0（s、1F）。

30

【0474】

ステップ2：3-ブromo-4-（（1-（トリフルオロメチル）シクロペンチル）メトキシ）ピリジン1-オキシドの調製

【化165】



40

【0475】

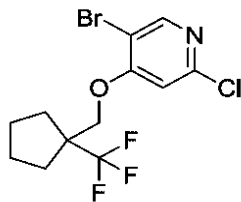
実施例1（ステップ1とステップ2）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、1-アダマンタンメタノールを1-（トリフルオロメチル）シクロペンチルメタノールに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（4.40 g、2ステップで収率55%）。MS（ES+）m/z 340.1、342.1（M+1）。

【0476】

50

ステップ 3：5-ブロモ-2-クロロ-4-((1-(トリフルオロメチル)シクロペンチル)-メトキシ)ピリジンの調製

【化 1 6 6】



【0 4 7 7】

10

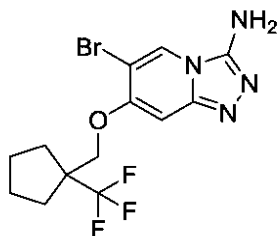
実施例 21 (ステップ 2) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-(2-アダマンタン-1-イル)エトキシ-3-ブロモピリジン-N-オキシドを3-ブロモ-4-((1-(トリフルオロメチル)シクロペンチル)メトキシ)ピリジン1-オキシドに置き換え、粗物質をヘキサン中0~30%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して、無色固体として表題化合物を得た(2.2 g、収率48%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 8.33 (s、1H)、6.79 (s、1H)、4.04 (s、2H)、2.08-1.67 (m、8H)；<sup>19</sup>F NMR (282 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ -73.9 (s、1F)；MS (ES+) m/z 358.1、360.1 (M+1)。

【0 4 7 8】

20

ステップ 4：6-ブロモ-7-((1-(トリフルオロメチル)シクロペンチル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンの調製

【化 1 6 7】



30

【0 4 7 9】

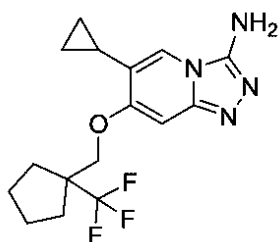
実施例 6 (ステップ 4) および実施例 2 (ステップ 1) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、5-ブロモ-2-クロロ-4-(シクロヘキシルメトキシ)ピリジンを5-ブロモ-2-クロロ-4-((1-(トリフルオロメチル)シクロペンチル)メトキシ)ピリジンに置き換えて、淡黄色固体として表題化合物を得た(0.59 g、定量的収率)。MS (ES+) m/z 379.1、381.1 (M+1)。

【0 4 8 0】

ステップ 5：6-シクロプロピル-7-((1-(トリフルオロメチル)シクロペンチル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンの調製

【化 1 6 8】

40



【0 4 8 1】

実施例 3 (ステップ 1) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、

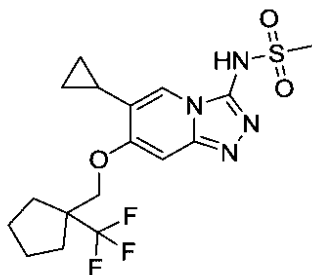
50

7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ブロモ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンを6-ブロモ-7-((1-(トリフルオロメチル)シクロペンチル)-メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンに置き換えて、淡褐色固体として表題化合物を得た(0.36g、収率68%)。MS(ES+) m/z 341.3 (M+1)。

#### 【0482】

ステップ6：N-(6-シクロプロピル-7-((1-(トリフルオロメチル)シクロペンチル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド)の合成

#### 【化169】



#### 【0483】

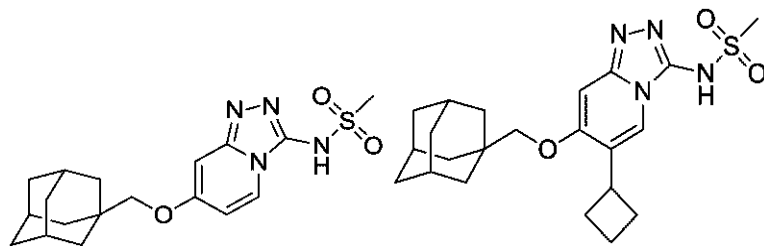
実施例36に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンを6-シクロプロピル-7-((1-(トリフルオロメチル)シクロペンチル)-メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンに置き換え、塩化ジフルオロメタンスルホン酸を塩化メタンスルホン酸に置き換えて、オフホワイトの固体として表題化合物を得た(64mg、収率15%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.44(b r s、1H)、7.43(s、1H)、6.89(s、1H)、4.16(s、2H)、2.95(s、3H)、1.97-1.63(m、9H)、0.91-0.82(m、2H)、0.69-0.62(m、2H)；MS(ES-) m/z 417.3 (M-1)。

#### 【0484】

##### 実施例38

N-(7-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドおよびN-(7-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-シクロブチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの合成

#### 【化170】



#### 【0485】

N-(7-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ブロモ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド(実施例2、ステップ2)(0.19g、0.41mmol)、酢酸パラジウム(II)(0.009g、0.004mmol)およびジシクロヘキシル(2', 6'-ジイソプロポキシ-[1, 1']

10

20

30

40

50

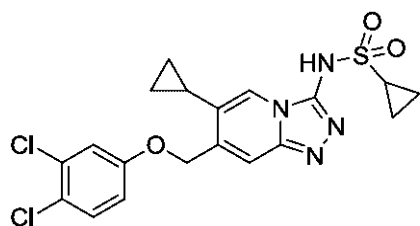
ービフェニル]ー2-イル)ホスフィン(RuPhos、0.039g、0.083mmol)の混合物に、テトラヒドロフラン(4.1mL、2.05mmol)中の0.5Mのシクロブチル亜鉛臭化物溶液を添加した。反応混合物を、周囲温度で1時間攪拌し、1N塩酸(5mL)で処理し、酢酸エチル(100mL)で希釈した。有機相をブライン(5mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。ろ液を真空濃縮し、残渣を逆相HPLCにより精製し、表題化合物を得た。最初に溶出した化合物、N-(7-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド)のデータ、オフホワイトの固体として得た(0.018g、収率12%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 7.76(d、J=7.7Hz、1H)、6.45(dd、J=7.7、2.2Hz、1H)、6.36(d、J=2.0Hz、1H)、3.51(s、2H)、3.06(s、3H)、2.07-1.97(m、3H)、1.80-1.59(m、12H)、{NHは観察されず}; MS(ES-) m/z 375.3(M-H)。二番目に溶出した化合物、N-(7-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-シクロブチル-[1,2,4]トリアゾロ[[4,3-a]ピリジン-3-イル]メタンスルホンアミド)のデータ、ベージュ色の固体として得た(0.010g、収率6%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 7.57(s、1H)、6.33(s、1H)、3.66-3.51(m、1H)、3.49(s、2H)、3.07(s、3H)、2.42-2.28(m、2H)、2.13-1.99(m、7H)、1.82-1.56(m、12H); {NHは観察されず}; MS(ES-) m/z 429.3(M-1)。

【0486】

実施例39

N-(6-シクロプロピル-7-((3,4-ジクロロフェノキシ)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)シクロプロパンスルホンアミド)の合成

【化171】



【0487】

ステップ1: メチル5-ブロモ-2-クロロイソニコチン酸塩の調製

【化172】



【0488】

メタノール(200mL)中、5-ブロモ-2-クロロイソニコチン酸(50.0g、211mmol)の溶液に、塩化チオニル(50mL)を0℃で添加した。反応物を周囲温度に温め、4時間還流した。周囲温度に冷却後、溶媒を真空濃縮した。残渣をジエチルエーテル(100mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50mLを3回)、ブライン(50mLを3回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空に置き、淡黄色の液体として表題化合物を得た(50.2g、収率95%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.55(s、1H)、7.59(s、1H)、3.93(s、1H); MS(ES+) m/z 249.5、251.4(M

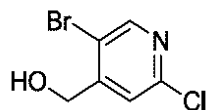


+1)。

【0489】

ステップ2：(5-ブロモ-2-クロロピリジン-4-イル)メタノールの調製

【化173】



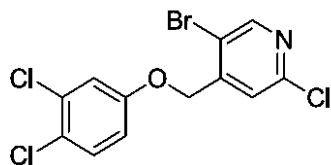
【0490】

テトラヒドロフラン(600 mL)中のメチル5-ブロモ-2-クロロイソニコチン酸(50.2 g、200 mmol)の溶液に、テトラヒドロフラン(62.5 mL、250 mmol)中のメタノール(10.1 mL、250 mmol)および水素化ホウ素リチウムの4 M溶液を0℃で添加した。反応溶液を周囲温度で4時間攪拌し、0℃でメタノール(200 mL)をゆっくり添加することによりクエンチした。反応混合物を酢酸エチル(200 mL)で希釈し、ブライン(100 mLを3回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空濃縮し、無色固体として表題化合物を得た(35.2 g、収率79%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.45(s、1H)、7.48(s、1H)、5.79(t、J=5.4 Hz、1H)、4.47(d、J=4.5 Hz、2H)；MS(ES+) m/z 222.1、224.2(M+1)。

【0491】

ステップ3：5-ブロモ-2-クロロ-4-((3,4-ジクロロフェノキシ)メチル)ピリジンの調製

【化174】



【0492】

無水テトラヒドロフラン(150 mL)中の(5-ブロモ-2-クロロピリジン-4-イル)メタノール(6.49 g、29.2 mmol)の溶液に、N,Nジイソプロピルエチルアミン(12.7 mL、72.9 mmol)、塩化メタンスルホニル(4.5 mL、58.0 mmol)を0℃で添加した。反応混合物を同温度で1.5時間攪拌し、酢酸エチル(300 mL)で希釈した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液と水(3:1比)の混合物で洗浄し(300 mLを2回)、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空濃縮した。残渣を無水酢酸エチルと無水N,N-ジメチルホルムアミド(1:1比、80 mL)の混合物に溶解し、その後、3,4-ジクロロフェノール(6.43 g、39.4 mmol)と炭酸カリウム(8.07 g、58.4 mmol)を添加した。反応混合物を周囲温度で17時間攪拌し、酢酸エチル(400 mL)で希釈した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と水(3:1)の混合物で洗浄し(400 mLを2回)、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空濃縮した。残渣をメタノール(70 mL)中に粉碎し、無色固体として表題化合物を得た(9.03 g、収率84%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 8.47(s、1H)、7.52(s、1H)、7.36(d、J=8.9 Hz、1H)、7.08(d、J=2.9 Hz、1H)、6.83(dd、J=2.9、8.9 Hz、1H)、5.01(s、2H)；MS(ES+) m/z 365.9、367.9、369.9(M+1)。

【0493】

ステップ4：5-ブロモ-4-((3,4-ジクロロフェノキシ)メチル)-2-ヒドラジニルピリジンの調製

10

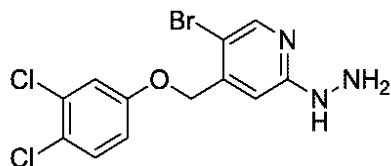
20

30

40

50

## 【化 1 7 5】



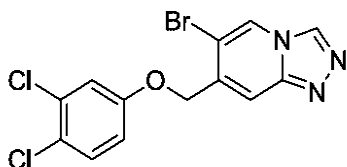
## 【0 4 9 4】

無水 1, 4-ジオキサン (30 mL) 中の 5-ブロモ-2-(3, 4-ジクロロフェノキシ) メチル) ピリジン (2. 03 g、5. 54 mmol) の溶液に、ヒ  
 10  
 ドラジン水和物 (20 mL) を添加した。反応混合物を 21 時間還流し、周囲温度に冷却  
 し、激しく攪拌しながらゆっくりと水 (200 mL) を添加した。得られたスラリーを濾  
 過し、固体を水 (100 mL) で洗浄し、無色固体として表題化合物を得た (1. 86 g  
 、収率 93%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8. 04 (s、1  
 H)、7. 73 (s、1H)、7. 52 (d、J=8. 9 Hz、1H)、7. 30 (d、  
 J=2. 9 Hz、1H)、6. 99 (dd、J=2. 9、8. 9 Hz、1H)、6. 86  
 (s、1H)、5. 03 (s、2H)、4. 14 (s、2H)；MS (ES+) m/z  
 361. 9、363. 9、365. 9 (M+1)。

## 【0 4 9 5】

ステップ 5：6-ブロモ-7-((3, 4-ジクロロフェノキシ) メチル) - [1, 2,  
 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンの調製

## 【化 1 7 6】



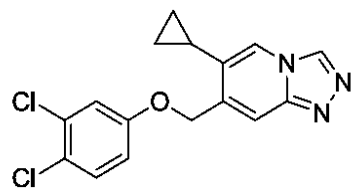
## 【0 4 9 6】

実施例 1 (ステップ 5) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4  
 - (アダマンタン-1-イルメトキシ) - 5-ブロモ-2-ヒドラジニルピリジン (5-  
 30  
 ブロモ-4-((3, 4-ジクロロフェノキシ) メチル) - 2-ヒドラジニルピリジンに  
 置き換えて、淡褐色固体として表題化合物を得た (2. 84 g、収率 75%)。<sup>1</sup>H N  
 MR (300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9. 16 (s、1H)、8. 99 (s、1H)  
 )、7. 99 (s、1H)、7. 54 (d、J=8. 9 Hz、1H)、7. 42 (d、J  
 =2. 9 Hz、1H)、7. 10 (dd、J=2. 9、8. 9 Hz、1H)、5. 17 (s、2H)；MS (ES+) m/z  
 372. 0、374. 0、376. 0 (M+1)。

## 【0 4 9 7】

ステップ 6：6-シクロプロピル-7-((3, 4-ジクロロフェノキシ) メチル) -  
 [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンの調製

## 【化 1 7 7】



## 【0 4 9 8】

実施例 3 (ステップ 1) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7  
 - ((3r, 5r, 7r) - アダマンタン-1-イルメトキシ) - 6-ブロモ- [1, 2,  
 , 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-アミンを 6-ブロモ-7-((3, 4-  
 50

10

20

30

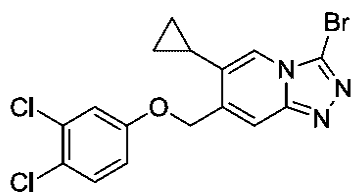
40

ジクロロフェノキシ)メチル)－[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンに置き換え、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)をビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)二塩化物に置き換えて、淡褐色の固体として表題化合物を得た(0.28 g、収率55%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.06(s、1H)、8.32(s、1H)、7.78(s、1H)、7.54(d、J=8.9 Hz、1H)、7.45(d、J=2.9 Hz、1H)、7.13(dd、J=2.9、8.9 Hz、1H)、5.34(s、2H)、2.00–1.90(m、1H)、0.92–0.85(m、2H)、0.68–0.63(m、2H)；MS(ES+) m/z 334.1、336.1(M+1)。

#### 【0499】

ステップ7：3-ブromo-6-シクロプロピル-7-((3, 4-ジクロロフェノキシ)メチル)－[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンの調製

#### 【化178】



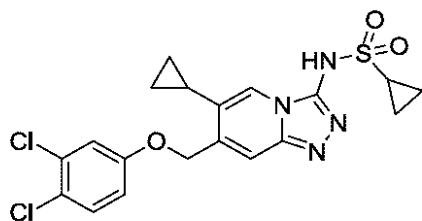
#### 【0500】

実施例1(ステップ7)に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンを6-シクロプロピル-7-((3, 4-ジクロロフェノキシ)メチル)－[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン(0.48 g、1.40 mmol)に置き換えて、黄色固体として表題化合物を得た(0.58 g、収率97%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.85(s、1H)、7.82(s、1H)、7.55(d、J=8.9 Hz、1H)、7.47(d、J=2.9 Hz、1H)、7.14(dd、J=2.9、8.9 Hz、1H)、5.37(s、2H)、2.04–1.95(m、1H)、0.94–0.88(m、2H)、0.79–0.74(m、2H)；MS(ES+) m/z 412.0、414.0、416.0(M+1)。

#### 【0501】

ステップ8：N-(6-シクロプロピル-7-((3, 4-ジクロロフェノキシ)メチル)－[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)シクロプロパンスルホンアミドの合成

#### 【化179】



#### 【0502】

実施例1(ステップ8)に記載の手順に従い、必要に応じて重要な変更を行い、7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-3-ブromo-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンを3-ブromo-6-シクロプロピル-7-((3, 4-ジクロロフェノキシ)メチル)－[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンに置き換え、粗物質をジクロロメタン中0～10%のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製し、次にジエチルエーテル中に粉

10

20

30

40

50

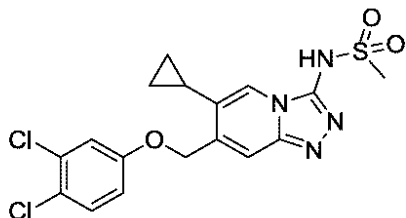
碎して、無色固体として表題化合物を得た (0.016 g、収率7%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.62 (br s、1H)、7.57–7.45 (m、4H)、7.13 (dd、J=2.8、8.9 Hz、1H)、5.31 (s、2H)、2.68–2.61 (m、1H)、1.95–1.86 (m、1H)、0.95–0.82 (m、6H)、0.70–0.65 (m、2H)；MS (ES-) m/z 451.2、453.2 (M-1)。

#### 【0503】

##### 実施例40

N-(6-シクロプロピル-7-((3,4-ジクロロフェノキシ)メチル)-[1,2,4]-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの合成  
【化180】

10



#### 【0504】

実施例1(ステップ8)に記載の手順に従い、必要に応じて重要な変更を行い、7-((3r,5r,7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-3-ブロモ-6-シクロプロピル-[1,2,4]-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)アゼチジン-1-スルホンアミドを3-ブロモ-6-シクロプロピル-7-((3,4-ジクロロフェノキシ)メチル)-[1,2,4]-トリアゾロ[4,3-a]ピリジンに置き換え、シクロプロパンスルホンアミドをメタンスルホンアミドに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た (0.026 g、収率12%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.71 (br s、1H)、7.57–7.45 (m、4H)、7.13 (dd、J=2.9、8.9 Hz、1H)、5.32 (s、2H)、2.94 (s、3H)、1.95–1.86 (m、1H)、0.91–0.85 (m、2H)、0.69–0.64 (m、2H)；MS (ES-) m/z 425.1、427.1 (M-1)。

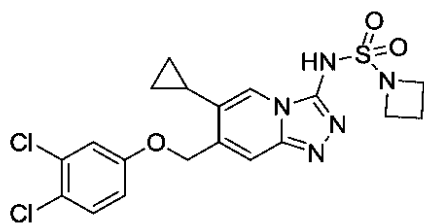
20

30

#### 【0505】

##### 実施例41

N-(6-シクロプロピル-7-((3,4-ジクロロフェノキシ)メチル)-[1,2,4]-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)アゼチジン-1-スルホンアミドの合成  
【化181】



40

#### 【0506】

実施例1(ステップ8)に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r,5r,7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-3-ブロモ-6-シクロプロピル-[1,2,4]-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)アゼチジン-1-スルホンアミドを3-ブロモ-6-シクロプロピル-7-((3,4-ジクロロフェノキシ)メチル)-[1,2,4]-トリアゾロ[4,3-a]ピリジンに置き換え、シクロプロパンスルホンアミドをアゼチジン-1-スルホンアミドに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た (0.038 g、収率

50

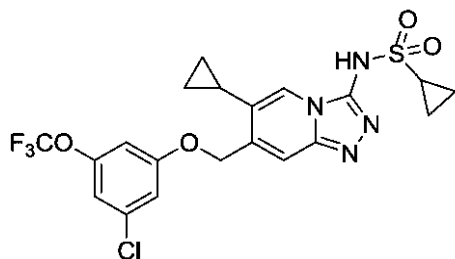
13%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.56 (br s、1H)、7.57–7.46 (m、4H)、7.14 (dd、J=2.9、9.0 Hz、1H)、5.32 (s、2H)、3.66 (t、J=7.5 Hz、4H)、2.06–1.87 (m、3H)、0.92–0.85 (m、2H)、0.72–0.67 (m、2H)；MS (ES-) m/z 466.2、468.2 (M-1)。

## 【0507】

## 実施例42

N-(7-((3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)メチル)-6-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)シクロプロパンスルホンアミドの合成

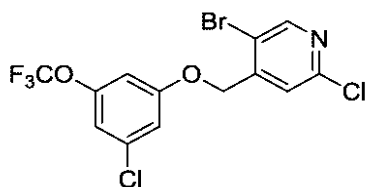
## 【化182】



## 【0508】

ステップ1：5-ブロモ-2-クロロ-4-((3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)メチル)ピリジンの調製

## 【化183】



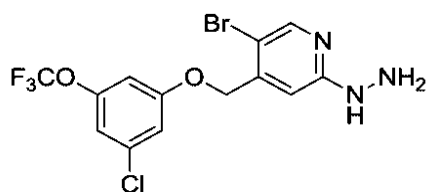
## 【0509】

実施例39 (ステップ3) に記載の手順に従い、必要に応じて重要な変更を行い、3,4-ジクロロフェノールを3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェノールに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た (1.17 g、収率77%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 8.50 (s、1H)、7.53 (s、1H)、6.93–6.92 (m、2H)、6.76 (s、1H)、5.03 (s、2H)；MS (ES+) m/z 415.9、417.9、419.9 (M+1)。

## 【0510】

ステップ2：5-ブロモ-4-((3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)メチル)-2-ヒドラジニルピリジンの調製

## 【化184】



## 【0511】

実施例1 (ステップ4) に記載の手順に従い、必要に応じて重要な変更を行い、4-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-5-ブロモ-2-クロロピリジンと5-ブロモ-2-クロロ-4-((3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)メチル)ピリ

10

20

30

40

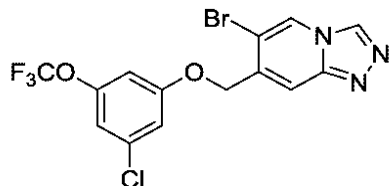
50

ジンに置き換えて、反応、無色固体として表題化合物を得た（1.04 g、収率91%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 8.05（s、1H）、7.75（s、1H）、7.20–7.18（m、1H）、7.13（br s、1H）、7.03（br s、1H）、6.88（s、1H）、5.08（s、2H）、4.16（s、2H）；<sup>19</sup>F NMR（282 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ –56.9（s、3F）；MS（ES+）m/z 411.9、413.9、415.8（M+1）。

#### 【0512】

ステップ3：6-ブロモ-7-（（3-クロロ-5-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）メチル）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジンの調製

#### 【化185】



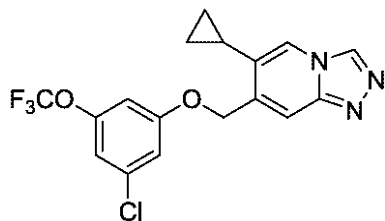
#### 【0513】

実施例1（ステップ5）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-（アダマンタン-1-イルメトキシ）-5-ブロモ-2-ヒドラジニルピリジンを5-ブロモ-4-（（3-クロロ-5-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）メチル）-2-ヒドラジニルピリジンに置き換えて、固体として表題化合物を得た（0.72 g、収率68%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 9.17（s、1H）、9.00（s、1H）、8.05（s、1H）、7.31（s、1H）、7.17–7.15（m、2H）、5.21（s、2H）；<sup>19</sup>F NMR（282 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ –56.9（s、3F）；MS（ES+）m/z 422.0、424.0、426.0（M+1）。

#### 【0514】

ステップ4：7-（（3-クロロ-5-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）メチル）-6-シクロプロピル-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジンの調製

#### 【化186】



#### 【0515】

実施例3（ステップ1）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（（3r, 5r, 7r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-ブロモ-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジン-3-アミンを6-ブロモ-7-（（3-クロロ-5-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）メチル）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジンに置き換え、テトラキス（トリフェニルホスフィン）-パラジウム（0）をビス（トリフェニルホスフィン）-パラジウム（II）二塩化物に置き換えて、淡褐色の固体として表題化合物を得た（0.43 g、収率69%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 9.07（s、1H）、8.33（s、1H）、7.83（s、1H）、7.34–7.33（m、1H）、7.19（br s、1H）、7.13（br s、1H）、5.37（s、2H）、2.00–1.92（m、1H）、0.92–0.86（m、2H）、0.68–0.63（m、2H）；<sup>19</sup>F NMR（282 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ –56.9（s、3F）；MS（ES+）m/z 3

10

20

30

40

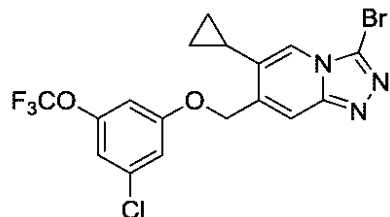
50

84. 1、386. 1 (M+1)。

【0516】

ステップ5：3-ブromo-7-((3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)メチル)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンの調製

【化187】



10

【0517】

実施例1(ステップ7)に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン)を7-((3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)メチル)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンに置き換えて、黄色固体として表題化合物を得た(0.55g、定量的収率)。<sup>1</sup>H

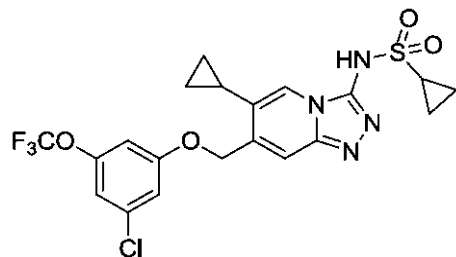
NMR(300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.91(s、1H)、7.83(s、1H)、7.36-7.35(m、1H)、7.21(br s、1H)、7.14(br s、1H)、5.41(s、2H)、2.04-1.96(m、1H)、0.95-0.89(m、2H)、0.79-0.74(m、2H)；<sup>19</sup>F NMR(282MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ -56.8(s、3F)；MS(ES+) m/z 461.9、463.9、465.9(M+1)。

20

【0518】

ステップ6：N-(7-((3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)メチル)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)シクロプロパンスルホンアミドの合成

【化188】



30

【0519】

実施例1(ステップ8)に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3-アダマンタン-1-イルメトキシ)-3-ブromo-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン)を3-ブromo-7-((3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)メチル)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た(0.032g、収率15%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.61(br s、1H)、7.57-7.51(m、2H)、7.35-7.34(m、1H)、7.20-7.14(m、2H)、5.35(s、2H)、2.66-2.59(m、1H)、1.96-1.87(m、1H)、0.95-0.82(m、6H)、0.70-0.65(m、2H)；<sup>19</sup>F NMR(282MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ -56.8(s、3F)；MS(ES-) m/z 501.0、503.0(M-1)。

40

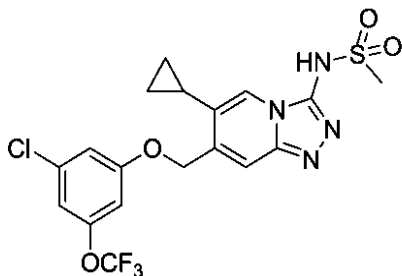
50

## 【0520】

## 実施例43

N-（7-（（3-クロロ-5-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）メチル）-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル）メタンスルホンアミドの合成

## 【化189】



10

## 【0521】

実施例1（ステップ8）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（（3r, 5r, 7r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-3-ブロモ-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル）メタンスルホンアミドを3-ブロモ-7-（（3-クロロ-5-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）メチル）-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンに置き換え、シクロプロパンスルホンアミドをメタンスルホンアミドに置き換え、粗物質を逆相HPLCによって精製して、無色固体として表題化合物を得た（0.16g、収率40%）。<sup>1</sup>H NMR（300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 13.71（br s, 1H）、7.57-7.50（m, 2H）、7.35-7.34（m, 1H）、7.20-7.14（m, 2H）、5.35（s, 2H）、2.94（s, 3H）、1.96-1.87（m, 1H）、0.92-0.85（m, 2H）、0.69-0.64（m, 2H）；<sup>19</sup>F NMR（282MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ -56.8（s, 3F）；MS（ESI）m/z 475.0、477.0（M-1）。

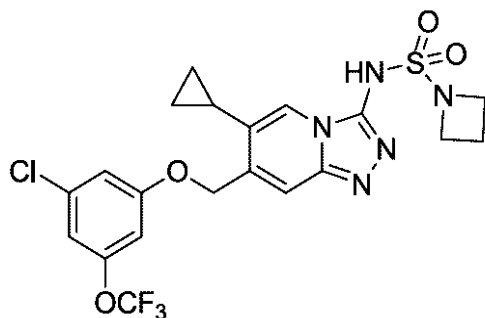
20

## 【0522】

## 実施例44

N-（7-（（3-クロロ-5-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）メチル）-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル）アゼチジン-1-スルホンアミドの合成

## 【化190】



40

## 【0523】

実施例1（ステップ8）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（（3r, 5r, 7r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-3-ブロモ-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル）メタンスルホンアミドを3-ブロモ-7-（（3-クロロ-5-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）メチル）-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンに置き換え、シクロプロパンスル

50



ホンアミドをアゼチジン-1-スルホンアミドに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た (0.026 g、収率15%)。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.58 (br s、1H)、7.57 (br s、2H)、7.36–7.34 (m、1H)、7.20 (br s、1H)、7.14 (br s、1H)、5.35 (s、2H)、3.66 (t、 $J=7.4\text{ Hz}$ 、4H)、2.07–1.88 (m、3H)、0.92–0.86 (m、2H)、0.72–0.67 (m、2H)； $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -56.8 (s、3F)；MS (ES-)  $m/z$  516.1、518.1 (M-1)。

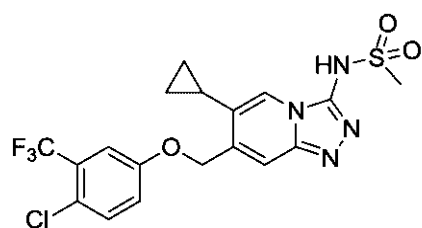
## 【0524】

## 実施例45

N-(7-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)-6-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)メタン

スルホンアミドの合成

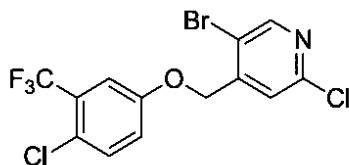
## 【化191】



## 【0525】

ステップ1：5-ブromo-2-クロロ-4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)ピリジンの調製

## 【化192】



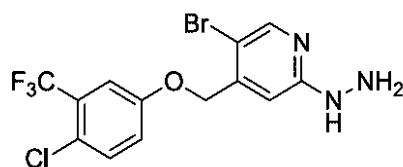
## 【0526】

実施例39 (ステップ3) に記載の手順に従い、重要な変更を行い、3,4-ジクロロフェノールを4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノールに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た (1.89 g、収率86%)。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.62 (s、1H)、7.75 (s、1H)、7.65 (d、 $J=8.9\text{ Hz}$ 、1H)、7.56 (d、 $J=3.0\text{ Hz}$ 、1H)、7.40 (dd、 $J=3.0$ 、8.9 Hz、1H)、5.23 (s、2H)； $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -61.4 (s、3F)；MS (ES+)  $m/z$  399.9、401.9、403.9 (M+1)。

## 【0527】

ステップ2：5-ブromo-4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)-2-ヒドラジニルピリジンの調製

## 【化193】



## 【0528】

10

20

30

40

50

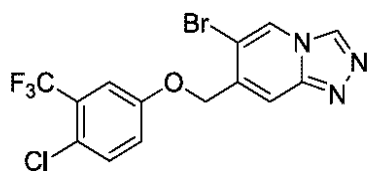
実施例 39 (ステップ 4) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、5-ブロモ-2-クロロ-4-((3, 4-ジクロロフェノキシ)メチル)ピリジンを経由して、5-ブロモ-2-クロロ-4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た (1.68 g、収率 91%)。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz、DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.05 (s、1H)、7.73 (s、1H)、7.63 (d、 $J=8.8$  Hz、1H)、7.41 (d、 $J=3.0$  Hz、1H)、7.30 (dd、 $J=3.0$ 、8.8 Hz、1H)、6.88 (s、1H)、5.10 (s、2H)、4.15 (s、2H)； $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz、DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -61.4 (s、3F)；MS (ES+)  $m/z$  396.0、398.0、399.9 (M+1)。

10

## 【0529】

ステップ 3：6-ブロモ-7-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンの合成

## 【化194】



20

## 【0530】

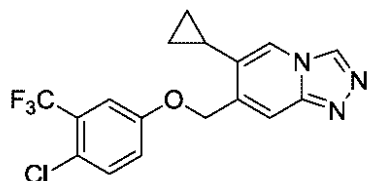
実施例 1 (ステップ 5) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-5-ブロモ-2-ヒドラジニルピリジンを経由して、4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)-2-ヒドラジニルピリジンに置き換えて、淡褐色の固体として表題化合物を得た (1.33 g、収率 77%)。MS (ES+)  $m/z$  406.0、408.0、409.9 (M+1)。

## 【0531】

ステップ 4：7-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンの調製

30

## 【化195】



## 【0532】

実施例 3 (ステップ 1) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ブロモ-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-アミンを経由して、6-ブロモ-7-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンに置き換え、テトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(0)をビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)二塩化物に置き換えて、黄色固体として表題化合物を得た (0.82 g、収率 69%)。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz、DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.07 (s、1H)、8.33 (s、1H)、7.83 (s、1H)、7.65 (d、 $J=8.9$  Hz、1H)、7.56 (d、 $J=2.9$  Hz、1H)、7.44 (dd、 $J=2.9$ 、8.9 Hz、1H)、5.40 (s、2H)、2.01-1.92 (m、1H)、0.92-0.85 (m、2H)、0.69-0.64 (m、2H)； $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz、DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -61.3 (s、3F)

40

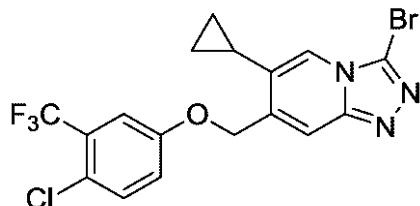
50

); MS (ES+) m/z 368.1、370.1 (M+1)。

【0533】

ステップ5: 3-ブromo-7-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンの調製

【化196】



10

【0534】

実施例1(ステップ7)に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンを7-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンに置き換えて、オレンジ色の固体として表題化合物を得た(0.98g、収率98%)。

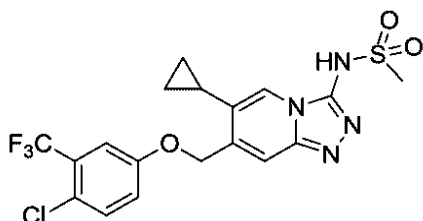
<sup>1</sup>H NMR(300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.91(s、1H)、7.83(s、1H)、7.66(d、J=8.9Hz、1H)、7.58(d、J=2.9Hz、1H)、7.45(dd、J=2.9、8.9Hz、1H)、5.44(s、2H)、2.05-1.96(m、1H)、0.94-0.88(m、2H)、0.80-0.74(m、2H); <sup>19</sup>F NMR(282MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ -61.3(s、3F); MS(ES+) m/z 446.0、448.0、450.0(M+1)。

20

【0535】

ステップ6: N-(7-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]1,3,5リアゾール[4, 3-a]1,3,5リアゾール-3-イル)メタンスルホンアミドの調製

【化197】



30

【0536】

実施例1、ステップ8に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-3-ブromo-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンを3-ブromo-7-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンに置き換え、シクロプロパンスルホンアミドをメタンスルホンアミドに置き換え、逆相HPLCによって精製して、無色固体として表題化合物を得た(0.031g、収率11%)。

40

<sup>1</sup>H NMR(300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.71(br s、1H)、7.66(d、J=8.9Hz、1H)、7.57-7.51(m、3H)、7.44(dd、J=2.9、8.9Hz、1H)、5.38(s、2H)、2.94(s、3H)、1.96-1.87(m、1H)、0.91-0.85(m、2H)、0.70-0.65(m、2H); <sup>19</sup>F NMR(282MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ -61.3(s、3F); MS(ES+) m/z 461.0、463

50

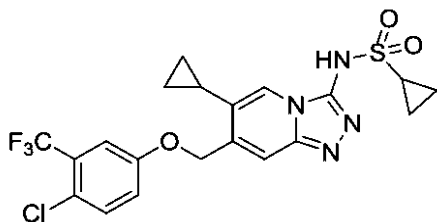
$$0 \quad (M+1) \quad 0$$

【 0 5 3 7 】

### 实施例 46

N-(7-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)シクロプロパンスルホンアミドの合成

【化 1 9 8】



【 0 5 3 8 】

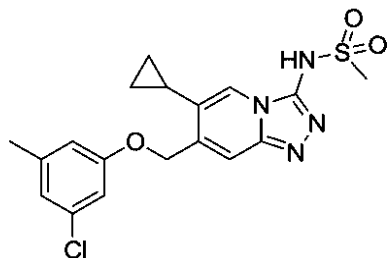
実施例 1（ステップ 8）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（（3r, 5r, 7r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-3-ブromo-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-ブromo-7-（（4-クロロ-3-（トリフルオロメチル）-フェノキシ）メチル）-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンに置き換え、逆相 HPLC によって精製して、オフホワイトの固体として表題化合物を得た（0.84 g、収率 29%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 13.62（br s、1H）、7.66（d、J=8.8 Hz、1H）、7.58-7.51（m、3H）、7.44（dd、J=2.9、8.9 Hz、1H）、5.38（s、2H）、2.65-2.59（m、1H）、1.96-1.87（m、1H）、0.98-0.82（m、6H）、0.71-0.66（m、2H）；<sup>19</sup>F NMR（282 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ -61.3（s、3F）；MS（ES-）m/z 485.2、487.2（M-1）。

【 0 5 3 9 】

### 实施例 47

N- (7- ((3-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル) メタンスルホンアミドの合成

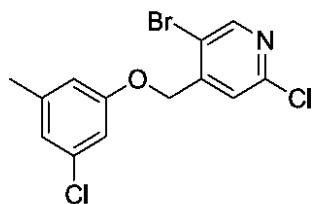
【化 1 9 9】



【 0 5 4 0 】

ステップ1：5-ブロモ-2-クロロ-4-((3-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル)ピリジンの調製

## 【化 2 0 0】



## 【0 5 4 1】

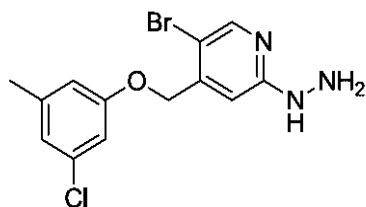
実施例 39（ステップ 3）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、3, 4-ジクロロフェノールを 3-クロロ-5-メチルフェノールに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（1. 36 g、収率 78%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 8. 60（s、1H）、7. 65（s、1H）、6. 97-6. 96（m、1H）、6. 88-6. 87（m、2H）、5. 11（s、2H）、2. 25（s、3H）；MS（ES+）m/z 346. 0、348. 0、350. 0（M+1）。

10

## 【0 5 4 2】

ステップ 2：5-ブロモ-4-（（3-クロロ-5-メチルフェノキシ）メチル）-2-ヒドラジニルピリジンの調製

## 【化 2 0 1】



20

## 【0 5 4 3】

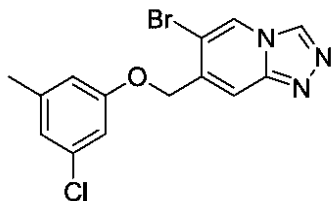
実施例 39（ステップ 4）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、5-ブロモ-2-クロロ-4-（（3, 4-ジクロロフェノキシ）メチル）ピリジンを 5-ブロモ-2-クロロ-4-（（3-クロロ-5-メチルフェノキシ）メチル）ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（1. 48 g、定量的収率）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 8. 04（s、1H）、7. 72（s、1H）、6. 87-6. 85（m、3H）、6. 79（br s、1H）、4. 99（s、2H）、4. 14（s、2H）、2. 25（s、3H）；MS（ES+）m/z 342. 0、344. 0、346. 0（M+1）。

30

## 【0 5 4 4】

ステップ 3：6-ブロモ 7-（（3-クロロ-5-メチルフェノキシ）メチル）- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンの調製

## 【化 2 0 2】



40

## 【0 5 4 5】

実施例 1（ステップ 5）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-（アダマンタン-1-イルメトキシ）-5-ブロモ-2-ヒドラジニルピリジンを 5-ブロモ-4-（（3-クロロ-5-メチルフェノキシ）メチル）-2-ヒドラジニルピリ

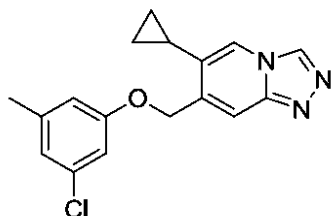
50

ジンに置き換えて、淡褐色の固体として表題化合物を得た（0.95 g、収率70%）。  
 $^1\text{H}$  NMR（300 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ ） $\delta$  9.16（s、1H）、8.99（s、1H）、7.96（s、1H）、6.98–6.97（m、1H）、6.88–6.87（m、2H）、5.13（s、2H）、2.26（s、3H）；MS（ES+） $m/z$  352.0、354.0、356.0（ $M+1$ ）。

#### 【0546】

ステップ4：7-（（3-クロロ-5-メチルフェノキシ）メチル）-6-シクロプロピル-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジンの調製

#### 【化203】



#### 【0547】

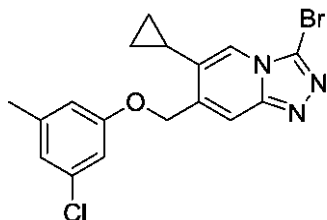
実施例3（ステップ1）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（（3r, 5r, 7r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-ブロモ-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジン-3-アミンを6-ブロモ-7-（（3-クロロ-5-メチルフェノキシ）メチル）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジンに置き換え、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）をビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）二塩化物に置き換えて、黄色固体として表題化合物を得た（0.58 g、収率71%）。

$^1\text{H}$  NMR（300 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ ） $\delta$  9.06（s、1H）、8.32（s、1H）、7.75（s、1H）、7.01–7.00（m、1H）、6.90（br s、1H）、6.86（br s、1H）、5.30（s、2H）、2.26（s、3H）、2.00–1.91（m、1H）、0.92–0.86（m、2H）、0.69–0.63（m、2H）；MS（ES+） $m/z$  314.8（ $M+1$ ）。

#### 【0548】

ステップ5：3-ブロモ-7-（（3-クロロ-5-メチルフェノキシ）メチル）-6-シクロプロピル-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジンの調製

#### 【化204】



#### 【0549】

実施例1（ステップ7）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-シクロプロピル-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジンを7-（（3-クロロ-5-メチルフェノキシ）メチル）-6-シクロプロピル-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジンに置き換えて、オレンジ色の固体として表題化合物を得た（0.89 g、定量的収率）。 $^1\text{H}$  NMR（300 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ ） $\delta$  7.83（s、2H）、7.02–7.01（m、1H）、6.92（s、1H）、6.87（s、1H）、5.34（s、2H）、2.26（s、3H）、2.05–1.96（m、1H）、0.95–0.89（m、2H）、0.80–0.74（m、2H）；MS（ES+） $m/z$  392.0、394.0、39

10

20

30

40

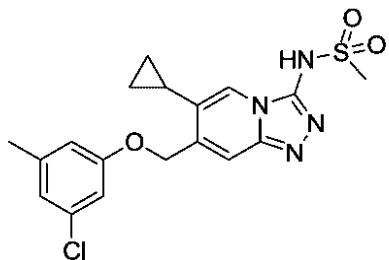
50

6. 0 (M+1)。

【0550】

ステップ6：N-（7-（（3-クロロ-5-メチルフェノキシ）メチル）-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル）メタンスルホンアミドの合成

【化205】



10

【0551】

実施例1、ステップ8に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（（3r, 5r, 7r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-3-ブロモ-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル）メタンスルホンアミドをメタンスルホンアミドに置き換え、逆相HPLCによって精製し、ジエチルエーテル（5mL）中に粉砕して、無色固体として表題化合物を得た（0.037g、収率13%）。<sup>1</sup>H NMR（300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 13.70（br s、1H）、7.51-7.49（m、2H）、7.01（s、1H）、6.91（s、1H）、6.87（s、1H）、5.28（s、2H）、2.94（s、3H）、2.26（s、3H）、1.96-1.87（m、1H）、0.92-0.85（m、2H）、0.70-0.64（m、2H）；MS（ES-）m/z 405.2、407.2（M-1）。

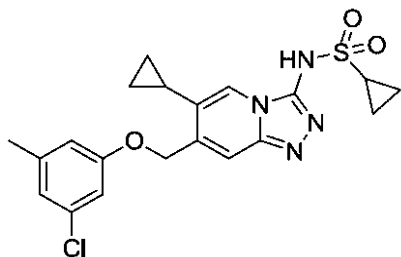
20

【0552】

実施例48

N-（7-（（3-クロロ-5-メチルフェノキシ）メチル）-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル）シクロプロパンスルホンアミドの合成

【化206】



40

【0553】

実施例1（ステップ8）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（（3r, 5r, 7r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-3-ブロモ-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル）メタンスルホンアミドを逆相HPLCによって精製して、無色固体として表題化合物を得た（0.014g、収率5%）。<sup>1</sup>H NMR（300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 13.62（br s、1H）、7.50-7.48（m、2H）、7.01（s、1H）、6.91（s、1H）、6.87（s、1H）、5.28（s、

50

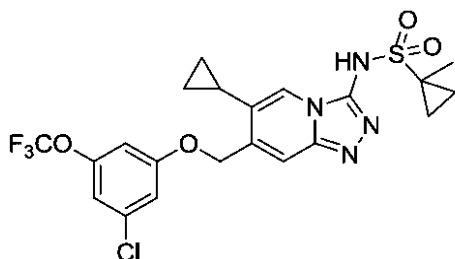
2 H)、2.69–2.58 (m、1 H)、2.26 (s、3 H)、1.95–1.87 (m、1 H)、0.95–0.82 (m、6 H)、0.70–0.65 (m、2 H) ; MS (ES-) m/z 431.2、433.2 (M–1)。

【0554】

実施例49

N–(7–((3–クロロ–5–(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)メチル)–6–シクロプロピル–[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3–a]ピリジン–3–イル)–1–メチルシクロプロパン–1–スルホンアミドの合成

【化207】



10

【0555】

実施例1 (ステップ8) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7–((3r, 5r, 7r)–アダマンタン–1–イルメトキシ)–3–ブromo–6–シクロプロピル–[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3–a]ピリジンに置き換え、シクロプロパンスルホンアミドを1–メチルシクロプロパン–1–スルホンアミドに置き換え、逆相HPLCによって精製して、無色固体として表題化合物を得た(0.10g、収率45%)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz、DMSO–d<sub>6</sub>) δ 13.51 (br s、1H)、7.56–7.51 (m、2H)、7.35–7.34 (m、1H)、7.20 (s、1H)、7.14 (s、1H)、5.34 (s、2H)、1.96–1.87 (m、1H)、1.41 (s、3H)、1.20–1.17 (m、2H)、0.92–0.86 (m、2H)、0.70–0.65 (m、4H) ; <sup>19</sup>F NMR (282MHz、DMSO–d<sub>6</sub>) δ –56.8 (s、3F) ; MS (ES-) m/z 515.2、517.2 (M–1)。

20

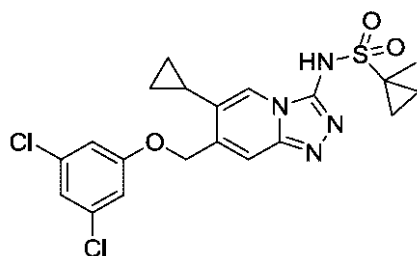
30

【0556】

実施例50

N–(6–シクロプロピル–7–((3, 5–ジクロロフェノキシ)メチル)–[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3–a]ピリジン–3–イル)–1–メチルシクロプロパン–1–スルホンアミドの合成

【化208】



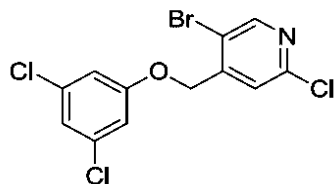
40

【0557】

ステップ1：5–ブromo–2–クロロ–4–((3, 5–ジクロロフェノキシ)メチル)ピリジンの調製



【化 2 0 9】



【0 5 5 8】

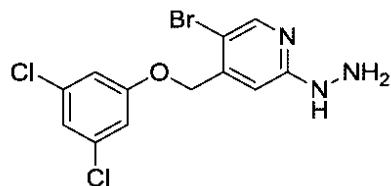
実施例 39（ステップ 3）に記載の手順に従い、重要ではない変更を行い、3, 4-ジクロロフェノールを 3, 5-ジクロロフェノールに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（7.40 g、収率 69%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 8.64（s、1H）、7.74（s、1H）、7.28–7.26（m、2H）、7.24–7.22（m、1H）、5.22；MS（ES+）m/z 365.0、367.1（M+1）。

10

【0 5 5 9】

ステップ 2：5-ブロモ-4-（（3, 5-ジクロロフェノキシ）メチル）-2-ヒドラジニルピリジン

【化 2 1 0】



20

【0 5 6 0】

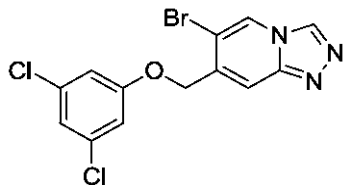
実施例 39（ステップ 4）に記載の手順に従い、重要ではない変更を行い、5-ブロモ-2-クロロ-4-（（3, 4-ジクロロフェノキシ）メチル）ピリジンを 5-ブロモ-2-クロロ-4-（（3, 5-ジクロロフェノキシ）メチル）ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（7.72 g、定量的収率）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 8.05（s、1H）、7.73（br、s、2H）、7.15（dd、J=1.7、1.7 Hz、1H）、7.07（d、J=1.7 Hz、2H）、6.88（br s、1H）、5.03（s、2H）；MS（ES+）m/z 362.1、364.0、366.0（M+1）。

30

【0 5 6 1】

ステップ 3：6-ブロモ-7-（（3, 5-ジクロロフェノキシ）メチル）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジンの調製

【化 2 1 1】



40

【0 5 6 2】

実施例 1（ステップ 5）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-（アダマンタン-1-イルメトキシ）-5-ブロモ-2-ヒドラジニルピリジンを 5-ブロモ-4-（（3, 5-ジクロロフェノキシ）メチル）-2-ヒドラジニルピリジンに置き換えて、淡褐色の固体として表題化合物を得た（5.10 g、収率 64%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 9.21（s、1H）、9.03（s、1H）、8.05（s、1H）、7.26（d、J=1.7 Hz、2H）、7.22（dd

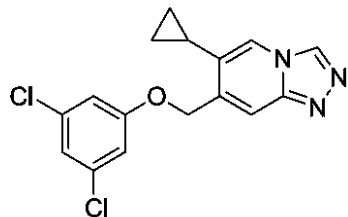
50

、 $J = 1.7, 1.7 \text{ Hz}$ 、 $1 \text{ H}$ ）、 $5.23 \text{ (s, 2 H)}$ ； $\text{MS (ES+)} m/z \quad 371.9, 373.9, 375.9 \text{ (M+1)}$ 。

【0563】

ステップ4：6-シクロプロピル-7-((3,5-ジクロロフェノキシ)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンの調製

【化212】



10

【0564】

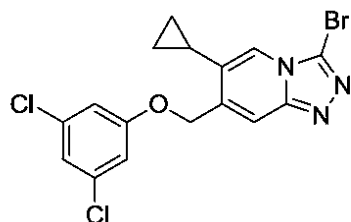
実施例3（ステップ1）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r,5r,7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-アミンを6-ブロモ-7-((3,5-ジクロロフェノキシ)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンに置き換え、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)をビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)二塩化物に置き換えて、固体として表題化合物を得た（ $0.76 \text{ g}$ 、収率 $65\%$ ）。 $\text{MS (ES+)} m/z \quad 334.2 \text{ (M+1)}$ 。

20

【0565】

ステップ5：3-ブロモ-6-シクロプロピル-7-((3,5-ジクロロフェノキシ)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンの調製

【化213】



30

【0566】

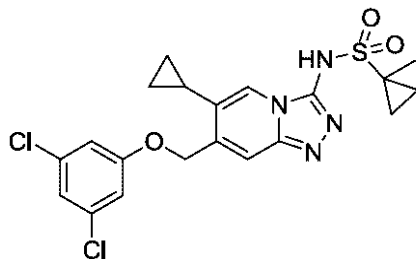
実施例1（ステップ7）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンを6-シクロプロピル-7-((3,5-ジクロロフェノキシ)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンに置き換えて、固体として表題化合物を得た（ $0.66 \text{ g}$ 、収率 $70\%$ ）。 $\text{MS (ES+)} m/z \quad 412.1, 414.1 \text{ (M+1)}$ 。

【0567】

ステップ6：N-(6-シクロプロピル-7-((3,5-ジクロロフェノキシ)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)-1-メチルシクロプロパン-1-スルホンアミドの合成

40

## 【化 2 1 4】



## 【0 5 6 8】

10

実施例 1（ステップ 8）に記載の手順に従い、重要ではない変更を行い、7-（（3 r, 5 r, 7 r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-3-ブロモ-6-シクロプロピル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン を 3-ブロモ-6-シクロプロピル-7-（（3, 5-ジクロロフェノキシ）メチル）-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン に置き換え、シクロプロパンスルホンアミドを 1-メチルシクロプロパン-1-スルホンアミドに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（0.025 g、収率 9%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 13.51（br s、1 H）、7.52-7.51（m、2 H）、7.26-7.25（m、2 H）、7.20-7.19（m、1 H）、5.33（s、2 H）、1.96-1.87（m、1 H）、1.41（s、3 H）、1.18-1.14（m、2 H）、0.92-0.86（m、2 H）、0.68-0.64（m、4 H）；MS（ES-）m/z 465.2、467.2（M-1）。

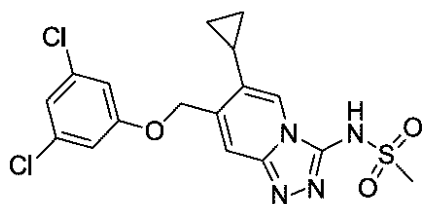
20

## 【0 5 6 9】

## 実施例 5 1

N-（6-シクロプロピル-7-（（3, 5-ジクロロフェノキシ）メチル）-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル）メタンスルホンアミドの合成

## 【化 2 1 5】



30

## 【0 5 7 0】

実施例 1（ステップ 8）に記載の手順に従い、重要ではない変更を行い、7-（（3 r, 5 r, 7 r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-3-ブロモ-6-シクロプロピル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン を 3-ブロモ-6-シクロプロピル-7-（（3, 5-ジクロロフェノキシ）メチル）-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン に置き換え、シクロプロパンスルホンアミドをメタンスルホンアミドに置き換えて、白色固体として表題化合物を得た（0.03 g、収率 10%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 13.75（s、1 H）、7.58-7.55（m、2 H）、7.30-7.30（m、2 H）、7.24-7.23（m、1 H）、5.37（s、2 H）、2.98（s、3 H）、1.99-1.91（m、1 H）、0.95-0.89（m、2 H）、0.73-0.67（m、2 H）；MS（ES+）m/z 427.0（M+1）。

40

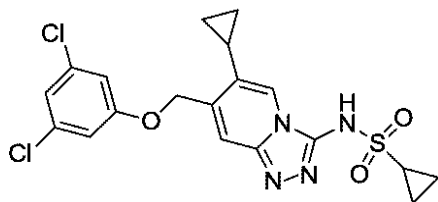
## 【0 5 7 1】

## 実施例 5 2

N-（6-シクロプロピル-7-（（3, 5-ジクロロフェノキシ）メチル）-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル）シクロプロパンスルホンアミドの合成

50

## 【化 2 1 6】



## 【0 5 7 2】

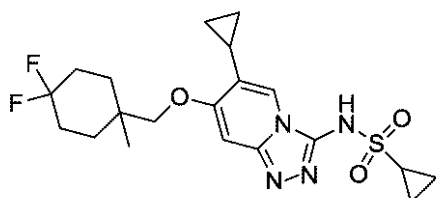
実施例 1（ステップ 8）に記載の手順に従い、重要ではない変更を行い、7-（（3 r，5 r，7 r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-3-ブロモ-6-シクロプロピル-  
[1，2，4] トリアゾロ [4，3-a] ピリジン  
7-（（3，5-ジクロロフェノキシ）メチル）-[1，2，4] トリアゾロ [4，3-a] ピリジンに置き換えて、白色固体として表題化合物を得た（0.02 g、収率 20 %）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、CDCl<sub>3</sub>）δ 13.70（br s、1H）、7.62-7.51（m、2H）、7.34-7.28（m、2H）、7.26-7.22（m、1H）、5.37（s、2H）、2.75-2.60（m、1H）、2.02-1.88（m、1H）、1.03-0.80（m、6H）、0.75-0.66（m、2H）；MS（ES+）m/z 454.0（M+1）。

## 【0 5 7 3】

実施例 5 3

N-（6-シクロプロピル-7-（（4，4-ジフルオロ-1-メチルシクロヘキシル）メトキシ）-[1，2，4] トリアゾロ [4，3-a] ピリジン-3-イル）シクロプロパンスルホンアミドの合成

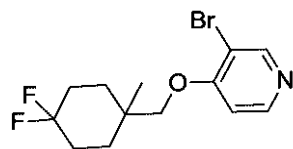
## 【化 2 1 7】



## 【0 5 7 4】

ステップ 1：3-ブロモ-4-（（4，4-ジフルオロ-1-メチルシクロヘキシル）メトキシ）ピリジンの調製

## 【化 2 1 8】



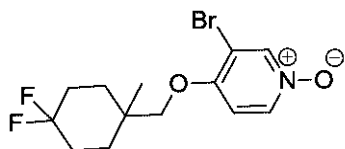
## 【0 5 7 5】

実施例 1（ステップ 1）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、1-アダマンタンメタノールを 4，4-ジフルオロ-1-メチルシクロヘキシル）-メタノールに置き換えて、黄色のゴムとして表題化合物を得た（6.86 g、94 %）。MS（ES+）m/z 320.07（M+1）。

## 【0 5 7 6】

ステップ 2：3-ブロモ-4-（（4，4-ジフルオロ-1-メチルシクロヘキシル）メトキシ）ピリジン 1-オキシドの調製

## 【化 2 1 9】



## 【0 5 7 7】

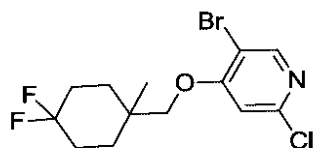
実施例 1（ステップ 2）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-（アダマンタン-1-イルメトキシ）-3-ブロモピリジン（4, 4-ジフルオロ-1-メチルシクロヘキシル）メトキシ）ピリジンに置き換えて、無色のゴムとして表題化合物を得た（5. 62 g、78%）。MS（ES+） $m/z$  336. 0、338. 0（M+1）。

10

## 【0 5 7 8】

ステップ 3：5-ブロモ-2-クロロ-4-（（4, 4-ジフルオロ-1-メチルシクロヘキシル）メトキシ）ピリジンの調製

## 【化 2 2 0】



20

## 【0 5 7 9】

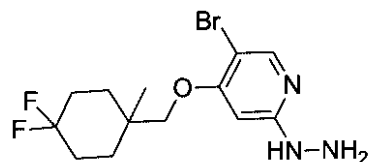
実施例 1（ステップ 3）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-（アダマンタン-1-イルメトキシ）-3-ブロモピリジン 1-オキシドを 3-ブロモ-4-（（4, 4-ジフルオロ-1-メチルシクロヘキシル）メトキシ）ピリジン 1-オキシドに置き換えて、固体として表題化合物を得た（0. 74 g、35%）。MS（ES） $m/z$ ：354. 0、356. 0（M+1）。

## 【0 5 8 0】

ステップ 4：5-ブロモ-4-（（4, 4-ジフルオロ-1-メチルシクロヘキシル）メトキシ）-2-ヒドラジニルピリジンの調製

30

## 【化 2 2 1】



## 【0 5 8 1】

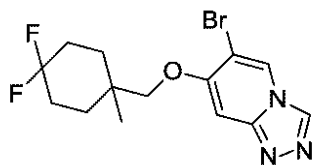
実施例 1（ステップ 4）に記載の手順に従い、必要に応じて重要な変更を行い、4-（アダマンタン-1-イルメトキシ）-5-ブロモ-2-クロロピリジン（4, 4-ジフルオロ-1-メチルシクロヘキシル）メトキシ）ピリジンに置き換えて、黄色のゴムとして表題化合物を得た（0. 67 g、92%）。MS（ES+） $m/z$  350. 1、352. 0（M+1）。

40

## 【0 5 8 2】

ステップ 5：6-ブロモ-7-（（4, 4-ジフルオロ-1-メチルシクロヘキシル）メトキシ）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジンの調製

## 【化 2 2 2】



## 【0 5 8 3】

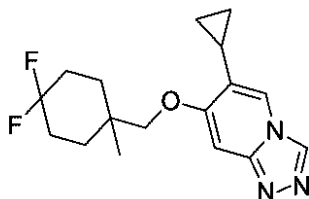
実施例 1（ステップ 5）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-（アダマンタン-1-イルメトキシ）-5-ブロモ-2-ヒドラジニルピリジンを5-ブロモ-4-（（4，4-ジフルオロ-1-メチルシクロヘキシル）メトキシ）-2-ヒドラジニルピリジンに置き換えて、ベージュ色の固体として表題化合物を得た（0.24 g、34%）。MS（ES+） $m/z$  360.1、362.1（M+1）。

10

## 【0 5 8 4】

ステップ 6：6-シクロプロピル-7-（（4，4-ジフルオロ-1-メチルシクロヘキシル）メトキシ）-〔1，2，4〕トリアゾロ〔4，3-a〕ピリジンの調製

## 【化 2 2 3】



20

## 【0 5 8 5】

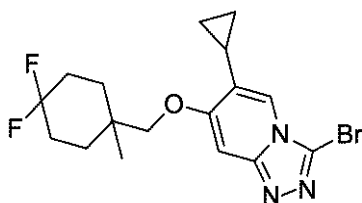
実施例 3（ステップ 1）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（（3r，5r，7r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-ブロモ-〔1，2，4〕トリアゾロ〔4，3-a〕ピリジン-3-アミンを6-ブロモ-7-（（4，4-ジフルオロ-1-メチルシクロヘキシル）メトキシ）-〔1，2，4〕トリアゾロ〔4，3-a〕ピリジンに置き換えて、黄色固体として、表題化合物を得た（0.074 g、83%）。MS（ES+） $m/z$  322.3（M+1）。

## 【0 5 8 6】

ステップ 7：3-ブロモ-6-シクロプロピル-7-（（4，4-ジフルオロ-1-メチルシクロヘキシル）メトキシ）-〔1，2，4〕トリアゾロ〔4，3-a〕ピリジンの調製

30

## 【化 2 2 4】



40

## 【0 5 8 7】

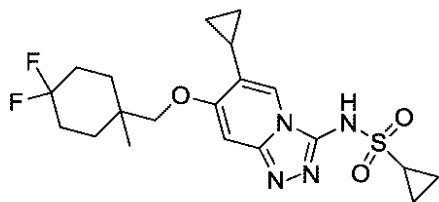
実施例 1（ステップ 7）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-シクロプロピル-〔1，2，4〕トリアゾロ〔4，3-a〕ピリジンを6-シクロプロピル-7-（（4，4-ジフルオロ-1-メチルシクロヘキシル）メトキシ）-〔1，2，4〕トリアゾロ〔4，3-a〕ピリジンに置き換えて、黄色固体として表題化合物を得た（0.111 g、65%）。MS（ES+） $m/z$  400.1、402.1（M+1）。

## 【0 5 8 8】

ステップ 8：N-（6-シクロプロピル-7-（（4，4-ジフルオロ-1-メチルシク

50

ロヘキシル)メトキシ)－[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)  
シクロプロパンスルホンアミドの調製  
【化225】



10

## 【0589】

実施例1(ステップ8)に記載の手順に従い、重要ではない変更を行い、7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-3-ブロモ-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンを3-ブロモ-6-シクロプロピル-7-((4, 4-ジフルオロ-1-メチルシクロヘキシル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た(0.020g、17%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.34(s、1H)、7.44(s、1H)、6.79(s、1H)、3.93(s、2H)、2.68-2.60(m、1H)、2.04-1.82(m、5H)、1.78-1.69(m、2H)、1.58-1.49(m、2H)、1.11(s、3H)、0.99-0.94(m、2H)、0.92-0.81(m、4H)、0.69-0.64(m、2H)；MS(ES+) m/z 441.1(M+1)。

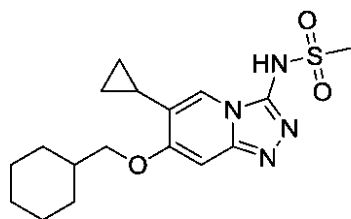
20

## 【0590】

## 実施例54

N-(7-(シクロヘキシルメトキシ)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]-ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの合成

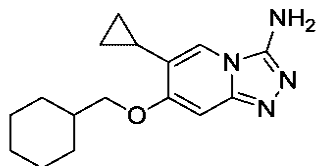
## 【化226】



30

ステップ1：7-(シクロヘキシルメトキシ)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンの合成

## 【化227】



40

## 【0591】

実施例3(ステップ1)に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ブロモ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンを6-ブロモ-7-(シクロヘキシルメトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミン(実施例6、ステップ5)に置き換えて、ベージュ色の固体として表題化合物を得た(0.76mg、収率43%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.66(

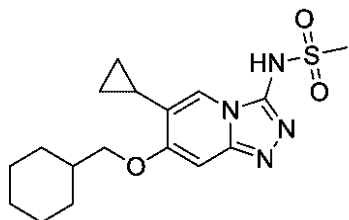
50

s、1H)、6.63 (s、1H)、6.10 (s、2H)、3.85 (d、J=5.4 Hz、2H)、1.91–1.59 (m、7H)、1.35–1.03 (m、5H)、0.90–0.81 (m、2H)、0.63–0.55 (m、2H) ; MS (ES+) m/z 287.3 (M+1)。

#### 【0592】

ステップ2：N-(7-(シクロヘキシルメトキシ)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの合成

#### 【化228】



10

#### 【0593】

実施例36に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンを7-(シクロヘキシルメトキシ)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンに置き換えて、ベージュ色の固体として表題化合物を得た(0.055mg、収率23%)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.33 (br s、1H)、7.41 (s、1H)、6.75 (s、1H)、3.93 (d、J=5.5 Hz、2H)、2.94 (s、3H)、1.93–1.59 (m、7H)、1.37–1.02 (m、5H)、0.93–0.84 (m、2H)、0.70–0.62 (m、2H) ; MS (ES-) m/z 363.3 (M-1)。

20

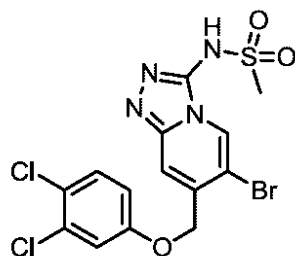
#### 【0594】

##### 実施例55

N-(6-ブロモ-7-((3,4-ジクロロフェノキシ)メチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの合成

30

#### 【化229】



#### 【0595】

ジクロロメタン(3mL)中の6-ブロモ-7-[(3,4-ジクロロフェノキシ)メチル]-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミン(53mg、0.136mmol、1.00当量)の懸濁液に、トリエチルアミン(0.047mL、0.3415mmol、2.5当量)を添加し、次に塩化メタンスルホン(0.013mL、0.1639mmol、1.2当量)を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物のLCMS分析は、所望の生成物の形成を示した。溶媒を除去し、残渣をDMF(0.5mL)で希釈し、rHPLCにより精製し、白色粉末として所望の生成物を得た(6.5mg、10%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.23 (s、1H)、7.70 (s、1H)、7.58 (d、J=8.6 Hz、1H)、7.45 (d、J=2.5 Hz、1H)、7.13 (dd、J=8.9、2.9 Hz、

40

50



1 H)、5.14 (s, 2 H)、2.98 (s, 3 H)。m/z: 466.9 [M]<sup>+</sup>。

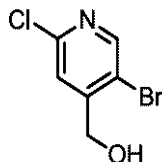
【0596】

中間体6-ブロモ-7-[(3,4-ジクロロフェノキシ)メチル]-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-アミンを以下のように調製した。

【0597】

ステップ1: (5-ブロモ-2-クロロピリジン-4-イル)メタノールの調製

【化230】



10

【0598】

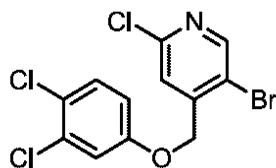
メタノール(20 mL、494 mmol、100質量%)中の5-ブロモ-2-クロロピリジン-4-カルバルデヒド(A、100質量%)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(1.00当量、9.75 mmol、100質量%)を添加した。反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。反応混合物のLCMS分析は出発物質を示さず、所望の生成物の形成を示した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をEtOAcとNH<sub>4</sub>Cl飽和水溶液とに分配して、酢酸エチルで3回抽出した。1つに合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、白色固体として所望の生成物を得た。粗混合物を、さらに精製することなく次のステップで使用した。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.51 (s, 1 H)、7.54 (s, 1 H)、5.79 (t, J=5.6 Hz, 1 H)、4.52 (d, J=4.8 Hz, 2 H)。m/z: 223.0 [M-H]<sup>+</sup>。

20

【0599】

ステップ2: 5-ブロモ-2-クロロ-4-((3,4-ジクロロフェノキシ)メチル)ピリジンの調製

【化231】



30

【0600】

0℃で、酢酸エチル(10 mL)中の(5-ブロモ-2-クロロ-4-ピリジル)メタノール(500 mg、2.25 mmol)の懸濁液に、トリエチルアミン(0.47 mL、3.37 mmol、1.50当量)を添加し、塩化メタンスルホン(0.19 mL、2.47 mmol、1.10当量)を添加した。反応混合物を0℃で2時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)で希釈し、次に、3,4-ジクロロフェノール(439 mg、2.6970 mmol、1.20当量)および炭酸カリウム(621 mg、4.49 mmol、2.00当量)を添加した。反応混合物を80℃に加熱し、一晚攪拌した。反応混合物のLCMS分析は、所望の生成物の形成を示した。反応混合物を水で希釈し、得られた沈殿物を濾過し、シリカゲル(0→20%のEtOAc/ヘプタン)で精製し、白色固体として所望の生成物を得た(658 mg、80%)。0。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、クロロホルム-d) δ 8.50 (s, 1 H)、7.54 (s, 1 H)、7.39 (d, J=8.8 Hz, 1 H)、7.11 (d, J=2.8 Hz, 1 H)、6.85 (dd, J=8.8, 2.9 Hz, 1 H)、5.04 (s, 2 H)。m/z: 368.0 [M-H]<sup>+</sup>。

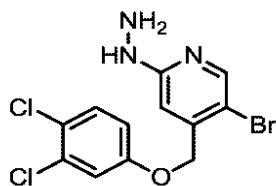
40

【0601】

50

ステップ 3：5-ブロモ-4-((3,4-ジクロロフェノキシ)メチル)-2-ヒドラジニルピリジンの調製

【化 2 3 2】



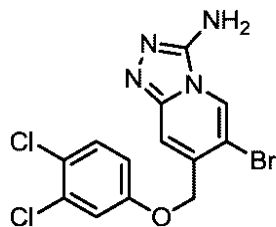
【0 6 0 2】

エタノール (8 mL) とヒドラジン-水和物 (8 mL) 中の 5-ブロモ-2-クロロ-4-[(3,4-ジクロロフェノキシ)メチル]ピリジン (175 mg、0.476 mmol) の懸濁液を 70 °C に 16 時間加熱した。反応混合物の LCMS 分析は、所望の生成物の形成を示した。溶媒を部分的に除去し、残渣を濾過し、水で洗浄し、高真空下で乾燥させた。<sup>1</sup>H NMR は、所望の生成物と未反応の出発物質の混合物を示し、さらに精製することなく次のステップで使用了。m/z : 223 [M]<sup>+</sup>。

【0 6 0 3】

ステップ 4：6-ブロモ-7-((3,4-ジクロロフェノキシ)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-アミンの調製

【化 2 3 3】



【0 6 0 4】

2-プロパノール (5 mL) 中の [5-ブロモ-4-[(3,4-ジクロロフェノキシ)メチル]-2-ピリジル]ヒドラジン (245 mg、0.674 mmol) の懸濁液に、ジクロロメタン (0.22 mL、0.674 mmol、1.00 当量) 中の臭化シアン (3 mol/L) を添加した。反応混合物を 70 °C に 3 時間加熱した。LCMS 分析は、出発物質と所望の生成物の混合物を示した。ジクロロメタン中の (3.37 mmol、5 当量) より多くの臭化シアン (3 mol/L) を添加し、反応混合物を 70 °C で 15 時間攪拌した。反応混合物の LCMS 分析は出発物質は示さず、所望の生成物への完全な転換を示した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲル (0→10%の MeOH/DCM) で精製し、淡黄色の固体 (55 mg、21%) として所望の生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.52 (s、1H)、7.69 (s、1H)、7.57 (d、J=8.7 Hz、1H)、7.42 (d、J=3.0 Hz、1H)、7.11 (dd、J=9.1、2.9 Hz、1H)、6.51 (br s、2H)、6.27 (s、1H)、5.11 (s、2H)。m/z : 389.0 [M-H]<sup>+</sup>。

【0 6 0 5】

実施例 56

N-(7-((1s,3s)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)シクロプロパンスルホンアミドの合成

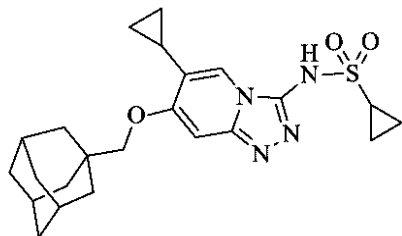
10

20

30

40

## 【化 2 3 4】

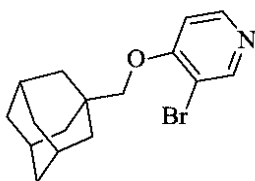


## 【0 6 0 6】

ステップ 1: 4-((1s, 3s)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-3-ブロモピリジンの調製

10

## 【化 2 3 5】



## 【0 6 0 7】

無水ジメチルスルホキシド (800 mL) 中の ((1s, 3s)-アダマンタン-1-イルメタノール (87.6 g, 527 mmol) の溶液に、カリウム *tert*-ブトキシド (59.4 g, 529 mmol) を、周囲温度で添加した。反応混合物を 45 分間攪拌し、無水ジメチルスルホキシド (100 mL) 中の 3-ブロモ-4-クロロピリジン (101.3 g, 527 mmol) の溶液を周囲温度で添加した。得られた混合物を 3 時間攪拌し、氷冷水 (2 L) に注いだ。形成された沈殿物を濾過し、水 (2 L) で洗浄し、ハウスバキューム下で乾燥させ、ベージュ色の固体として表題化合物を得た (159 g、収率 94%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.55 (s, 1H)、8.35 (d, J = 5.6 Hz, 1H)、6.77 (d, J = 5.6 Hz, 1H)、3.60 (s, 2H)、2.04 (s, 3H)、1.82–1.65 (m, 12H); MS (ES+) m/z 322.1、324.1 (M+1)。

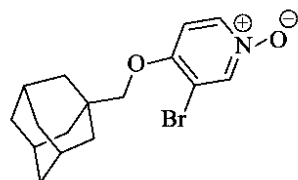
20

30

## 【0 6 0 8】

ステップ 2: 4-((1s, 3s)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-3-ブロモピリジン 1-オキシドの調製

## 【化 2 3 6】



40

## 【0 6 0 9】

ジクロロメタン (325 mL) 中の 4-((1s, 3s)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-3-ブロモピリジン (50.0 g, 156 mmol) の溶液に、周囲温度で 10 分間にわたって、*m*-クロロペルオキシ安息香酸 (29.6 g, 171 mmol) を分けて添加した。得られた反応混合物を 2 時間攪拌し、さらに *m*-クロロペルオキシ安息香酸の一部 (10 g, 58 mmol) を添加した。反応混合物をさらに 1.5 時間攪拌し続け、別の *m*-クロロペルオキシ安息香酸の一部 (10 g, 58 mmol) を添加した。このとき、全ての出発物質が消費された。反応物を 0℃ で 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (300 mL) をゆっくり添加することによってクエンチし、ジエチルエーテル (200 mL) で希釈した。反応混合物を 0℃ で 0.5 時間攪拌し、無色の沈殿物を形成した。固体を濾

50

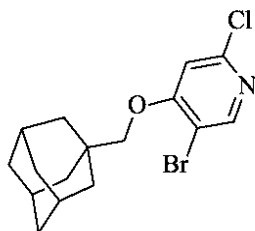
過し、水（2 L）で洗浄し、ハウスバキューム下で乾燥させ、無色固体として表題化合物を得た（48.5 g、収率94%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、CDCl<sub>3</sub>）δ 8.35（d、J=2.2 Hz、1H）、8.09（dd、J=7.2、2.2 Hz、1H）、6.73（d、J=7.2 Hz、1H）、3.58（s、2H）、2.09–1.99（m、3H）、1.82–1.64（m、12H）；MS（ES+）m/z 338.1、340.1（M+1）。

#### 【0610】

ステップ3：4-（（1S, 3S）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-5-ブロモ-2-クロロピリジンの調製

#### 【化237】

10



#### 【0611】

オキシ塩化リン（225 mL）中の4-（（1S, 3S）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-3-ブロモピリジン1-オキシド（50.0 g、148 mmol）の黄色溶液を3時間還流した。反応混合物を周囲温度に冷却し、真空濃縮した。残渣をトルエン（100 mL）に溶解し、真空濃縮した。このステップを2回繰り返し、残りのオキシ塩化リンを除去した。残渣に0℃の水（約1 L）を添加し、次に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（約300 mL）を添加した。固体を濾過し、水（約1 L）で洗浄し、ハウスバキューム下で乾燥させた。固体をトルエンから結晶化し、無色固体として表題化合物を得た（46.2 g、収率88%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、CDCl<sub>3</sub>）δ 8.32（s、1H）、6.78（s、1H）、3.60（s、2H）、2.08–2.01（m、3H）、1.85–1.64（m、12H）；MS（ES+）m/z 356.0、358.0（M+1）。

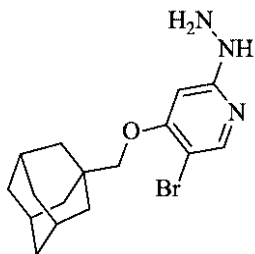
20

#### 【0612】

ステップ4：4-（（1S, 3S）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-5-ブロモ-2-ヒドラジニルピリジンの調製

#### 【化238】

30



40

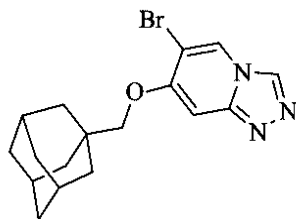
#### 【0613】

6つのマイクロ波バイアルに、4-（（1S, 3S）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-5-ブロモ-2-クロロピリジン（3.55 g、10 mmol）、ジオキサン（6 mL）およびヒドラジン-水和物（4 mL）をそれぞれ添加した。各反応バイアルに蓋をし、160℃で3時間マイクロ波で別々に加熱した。各反応バイアルを氷冷水（約1 L）に注ぎ、0.5時間攪拌した。固体を濾過し、水（約1 L）で洗浄し、ハウスバキューム下で乾燥させ、無色固体として表題化合物を得た（19.5 g、収率92%）。MS（ES+）m/z 354.1、352.1（M+1）。

#### 【0614】

50

ステップ5：7-((1s, 3s)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ブロモ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンの調製  
【化239】



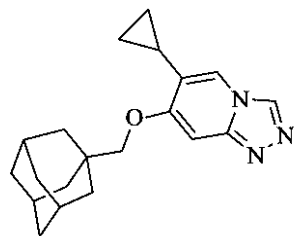
10

## 【0615】

オルトギ酸トリエチル(100mL)中の4-((1s, 3s)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-5-ブロモ-2-ヒドラジニルピリジン(19.5g、55.6mmol)の懸濁液を1時間還流した。反応混合物を0.5時間加熱すると透明な溶液になり、沈殿物を形成した。反応混合物を周囲温度に冷却し、固体を濾過した。残渣を冷たいジエチルエーテルで洗浄し、ベージュ色の固体として表題化合物を得た(16.8g、収率84%)。MS(ES+)m/z 364.1、362.1(M+1)。

## 【0616】

ステップ6：7-((1s, 3s)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-シクロプロピル[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンの調製  
【化240】



20

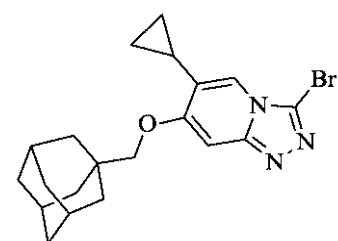
## 【0617】

1,4-ジオキサン(500mL)中の7-((1s, 3s)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ブロモ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン(26.1g、72.2mmol)、シクロプロピルボロン酸(37.8、434mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(0)(16.7g、14.5mmol)および三リン酸カリウム(61.2g、288mmol)の混合物を10分間脱気した。反応混合物を7時間還流し、熱いうちに、珪藻土のパッドに通して濾過し、熱いジオキサンで洗浄した。溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲル(1kg)のパッドに通して流し、酢酸エチル(約4L)で洗浄し、非極性の不純物を除去し、ジクロロメタン中10%メタノールで溶出し、ベージュ色の固体として表題化合物を得た(24.4g、収率64%)。MS(ES+)m/z 325.2、324.2(M+1)。

30

## 【0618】

ステップ7：7-((1s, 3s)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-3-ブロモ-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンの調製  
【化241】



40

50

## 【0619】

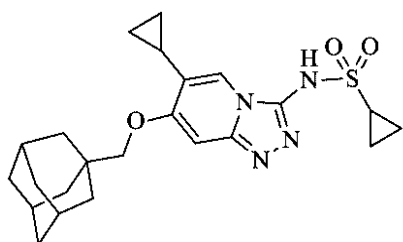
ジクロロメタン（500 mL）中の7-（（1s, 3s）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン（24.4 g、75.5 mmol）の透明な淡黄色の溶液にN-ブロモスクシンイミド（14.8 g、83.0 mmol）を添加した。溶液を周囲温度で2.5時間攪拌し、有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液（100 mLを3回）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（100 mLを3回）、ブライン（300 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空濃縮して乾固させた。残渣を酢酸エチルから結晶化し、淡黄色固体として表題化合物を得た（23.2 g、収率78%）。MS（ES+）m/z 402.1、404.1（M+1）

10

## 【0620】

ステップ8：N-（7-（（1s, 3s）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル）シクロプロパンスルホンアミドの調製

## 【化242】



20

## 【0621】

すべての固体が溶解するまで、トルエン（21 mL）およびジメチルスルホキシド（2 mL）中のシクロプロパンスルホンアミド（1.52 g、12.5 mmol）を含むフラスコを攪拌した。これに、7-（（1s, 3s）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-3-ブロモ-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン（4.2 g、10 mmol）および炭酸セシウム（7.45 g、22.9 mmol）を添加した。反応懸濁液を周囲温度で5分間攪拌し、トランス-N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン（0.44 g、3.12 mmol）を添加した。反応フラスコを5分間脱気し、窒素を充填した。

30

## 【0622】

当該反応混合物に銅（I）トリフルオロメタンスルホナートベンゼン錯体（0.74 g、1.56 mmol）を添加し、フラスコを5分間脱気した。反応フラスコに窒素を充填し、反応混合物をさらに10分間、周囲温度で攪拌し続けた。反応混合物を、5時間還流し、周囲温度に冷却し、水酸化アンモニウム（40 mL）およびトルエン（40 mL）を添加した。反応混合物を20分間周囲温度で攪拌し、水層を分離した。有機層をトルエン（100 mL）および6%のエチレンジアミン四酢酸ナトリウム水溶液（75 mL）で希釈し、溶液を周囲温度で0.5時間攪拌した。有機層をメタノール（20 mL）で希釈し、短いシリカカラムに通した。生成物をトルエン（300 mL）中の10%メタノールで溶出した。濾液を沈殿するまで真空濃縮した。沈殿物を濾過し、無色固体として表題化合物を得た（3.90 g、収率78%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 13.28（s、1H）、7.42（s、1H）、6.71（s、1H）、3.68（s、2H）、2.70-2.56（m、1H）、2.04-1.95（m、3H）、1.93-1.82（m、1H）、1.80-1.55（m、12H）、1.03-0.78（m、6H）、0.71-0.62（m、2H）；MS（ES+）m/z 443.2（M+1）。

40

## 【0623】

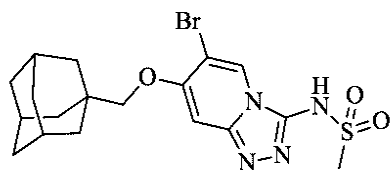
## 実施例57

N-（7-（（3r, 5r, 7r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-ブロモ-

50

[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル) メタンスルホンアミドの合成

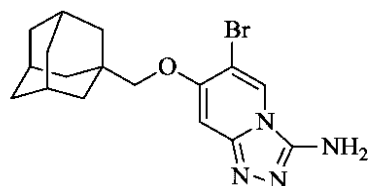
【化 2 4 3】



【0 6 2 4】

ステップ 1: 7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ブロモ-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-アミンの調製

【化 2 4 4】



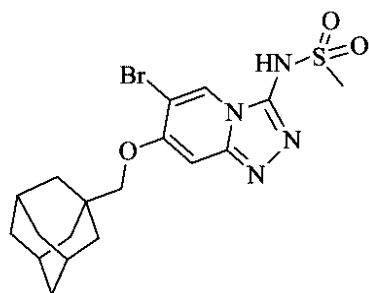
【0 6 2 5】

無水エタノール (60 mL) およびジクロロメタン (5 mL) 中の 4-((1s, 3s)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-5-ブロモ-2-ヒドラジニル (実施例 56、ステップ 4) (1.04 g、2.96 mmol) の混合物に、臭化シアン (0.33 g、3.0 mmol) を添加した。反応混合物を周囲温度で 1 時間攪拌し、15 分間還流した。反応混合物を周囲温度に冷却後、臭化シアンの別の一部 (0.063 g、0.59 mmol) を添加した。反応混合物を周囲温度で 1 時間攪拌し、0.5 時間還流した。反応混合物を周囲温度に冷却し、真空濃縮した。残渣をジエチルエーテル中で粉碎し、無色固体として表題化合物を得た (1.12 g、定量的収率)。MS (ES+) m/z 377.1、379.1 (M+1)。

【0 6 2 6】

ステップ 2: N-(7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ブロモ-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル) メタンスルホンアミドの調製

【化 2 4 5】



【0 6 2 7】

ジクロロメタン (13 mL) 中、7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ブロモ-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] -ピリジン-3-アミン (0.25 g、0.66 mmol) およびトリエチルアミン (0.28 mL、2.0 mmol) の混合物に、塩化メタンスルホニル (0.08 mL、1 mmol) を 0°C で滴下した。反応混合物を周囲温度で 0.5 時間攪拌し、ジクロロメタン (50 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (15 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水

10

20

30

40

50

硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン（2 mL）に溶解し、1 M水酸化ナトリウム水溶液（1 mL）を添加した。反応混合物を周囲温度で0.5時間攪拌し、1 M塩酸でpH 6に酸性化し、酢酸エチル（80 mL）で希釈し、水（20 mL）、ブライン（20 mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をジクロロメタン中0%～5%のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色固体として表題化合物を得た（0.09 g、収率29%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 13.50（s、1H）、8.21（s、1H）、6.89（s、1H）、3.71（s、2H）、2.96（s、3H）、2.04–1.96（m、3H）、1.78–1.61（m、12H）；MS（ES+）m/z 455.1、457.1（M+1）。

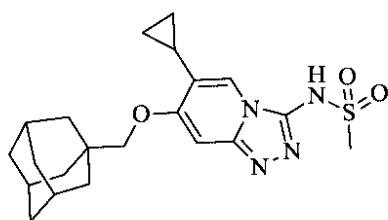
10

## 【0628】

## 実施例58

N-（7-（（3r, 5r, 7r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル）メタンスルホンアミドの合成

## 【化246】

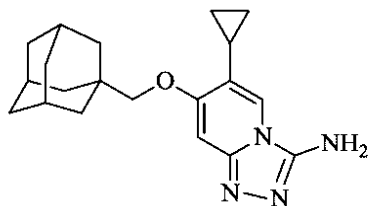


20

## 【0629】

ステップ1：7-（（3r, 5r, 7r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンの調製

## 【化247】



30

## 【0630】

マイクロ波バイアルに、7-（（3r, 5r, 7r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-ブロモ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミン（実施例57、ステップ1）（0.40 g、1.1 mmol）、シクロプロピル硼酸（0.55 g、6.4 mmol）、三リン酸カリウム（0.90 g、4.2 mmol）および1, 4-ジオキサン（7 mL）を充填した。反応混合物を、アルゴンで10分間パージし、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（0.25 g、0.22 mmol）を添加した。反応混合物をマイクロ波で160℃で0.5時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、酢酸エチル（150 mL）および飽和塩化アンモニウム水溶液（40 mL）で希釈した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル（50 mLを2回）で抽出した。1つに合わせた有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した。ろ液を真空濃縮した。残渣をジクロロメタン（2%トリエチルアミンを含む）中の10%メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡黄色の固体として表題化合物を得た（0.24 g、収率67%）。MS（ES+）m/z 339.3（M+1）。

40

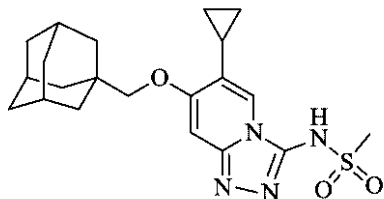
## 【0631】

50



ステップ2：N-（7-（（3r，5r，7r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-シクロプロピル-[1，2，4]トリアゾロ[4，3-a]ピリジン-3-イル）メタンスルホンアミドの調製

【化248】



10

【0632】

実施例57（ステップ2）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（（3r，5r，7r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-ブロモ-[1，2，4]トリアゾロ[4，3-a]ピリジン-3-アミンを7-（（3r，5r，7r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-シクロプロピル-[1，2，4]トリアゾロ[4，3-a]ピリジン-3-アミンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（0.13g、収率27%）。<sup>1</sup>H NMR（300MHz、CDCl<sub>3</sub>）δ 10.85（s、1H）、7.50-7.45（m、1H）、6.36-6.33（m、1H）、3.56（s、2H）、3.07（s、3H）、2.09-2.01（m、3H）、1.94-1.64（m、13H）、1.01-0.91（m、2H）、0.68-0.59（m、2H）；MS（ES+）m/z 417.3（M+1）。

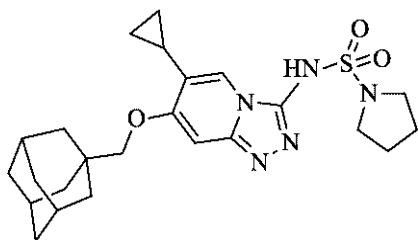
20

【0633】

実施例59

N-（7-（（3r，5r，7r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-シクロプロピル-[1，2，4]トリアゾロ[4，3-a]ピリジン-3-イル）ピロリジン-1-スルホンアミドの合成

【化249】



30

【0634】

実施例56（ステップ8）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、シクロプロパンスルホンアミドをピロリジン-1-スルホンアミドに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（0.13g、収率27%）。<sup>1</sup>H NMR（300MHz、CDCl<sub>3</sub>）δ 10.63（s、1H）、7.47（s、1H）、6.32（s、1H）、3.54（s、2H）、3.34-3.20（m、4H）、2.11-1.94（m、4H）、1.91-1.83（m、3H）、1.80-1.57（m、12H）、1.31-1.22（m、1H）、0.97-0.88（m、2H）、0.64-0.55（m、2H）；MS（ES+）m/z 427.1（M+1）。

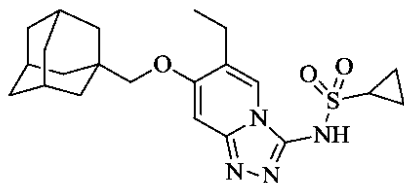
40

【0635】

実施例60

N-（7-（（3r，5r，7r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-エチル-[1，2，4]トリアゾロ[4，3-a]ピリジン-3-イル）シクロプロパンスルホンアミドの合成

## 【化 2 5 0】

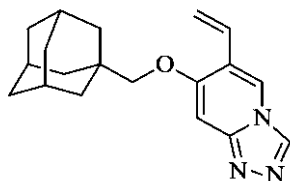


## 【0 6 3 6】

ステップ 1：7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ビニル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンの調製

10

## 【化 2 5 1】



## 【0 6 3 7】

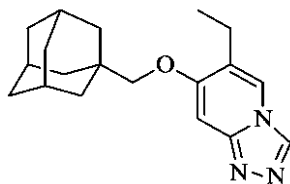
実施例 56 (ステップ 6) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、シクロプロピルボロン酸 (1.5 当量) をビニルボロン酸ピナコールエステルに置き換え、三リン酸カリウムを 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (8.9 mL) に置き換えて、無色固体として表題化合物を得た (1.40、定量的収率)。MS (ES+) m/z 310.2 (M+1)。

20

## 【0 6 3 8】

ステップ 2：7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-エチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンの調製

## 【化 2 5 2】



30

## 【0 6 3 9】

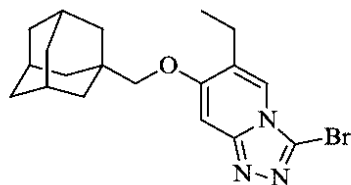
メタノール (60 mL) 中の 7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ビニル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン (1.80 g、5.80 mmol) を脱気し、1 気圧の水素ガスを充填した。反応混合物を 3 時間攪拌し、HPLC は、出発物質が消費されたことを示した。溶液を濾過し、真空濃縮し、7-((アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-エチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン (1.0 g、収率 55%) を得た。MS (ES+) m/z 312.1 (M+1)。

40

## 【0 6 4 0】

ステップ 3：7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-3-ブromo-6-エチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンの調製

## 【化 2 5 3】



## 【0 6 4 1】

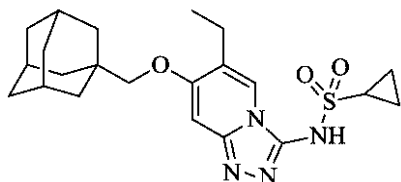
実施例 5 6（ステップ 7）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（（1 s，3 s）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-シクロプロピル-〔1，2，4〕トリアゾロ〔4，3-a〕ピリジンを7-（（3 r，5 r，7 r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-エチル-〔1，2，4〕-トリアゾロ〔4，3-a〕ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（1.30 g、収率 75%）。MS（ES+）m/z 390.1、392.1（M+1）。

10

## 【0 6 4 2】

ステップ 4：N-（7-（（3 r，5 r，7 r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-エチル-〔1，2，4〕トリアゾロ〔4，3-a〕ピリジン-3-イル）シクロプロパンスルホンアミドの調製

## 【化 2 5 4】



20

## 【0 6 4 3】

実施例 5 6（ステップ 8）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（（1 s，3 s）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-3-ブromo-6-シクロプロピル-〔1，2，4〕トリアゾロ〔4，3-a〕ピリジンを7-（（3 r，5 r，7 r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-3-ブromo-6-エチル-〔1，2，4〕トリアゾロ〔4，3-a〕ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（0.001 g、収率 1%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 7.63（s、1H）、6.37（s、1H）、3.52（s、2H）、2.63-2.50（m、3H）、2.08-1.97（m、3H）、1.82-1.59（m、12H）、1.28-1.15（m、5H）、0.98-0.89（m、2H）；MS（ES+）m/z 497（M+1）。

30

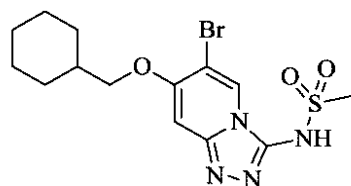
## 【0 6 4 4】

## 実施例 6 1

N-（6-ブromo-7-（シクロヘキシルメトキシ）-〔1，2，4〕トリアゾロ〔4，3-a〕ピリジン-3-イル）メタンスルホンアミドの合成

40

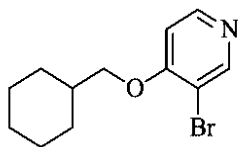
## 【化 2 5 5】



## 【0 6 4 5】

ステップ 1：3-ブromo-4-（シクロヘキシルメトキシ）ピリジンの調製

## 【化 2 5 6】



## 【0 6 4 6】

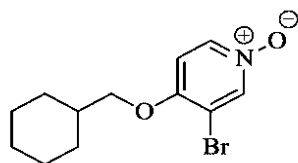
実施例 5 6（ステップ 1）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、（1 s, 3 s）-アダマンタン-1-イルメタノールをシクロヘキシルメタノールに置き換え、3-ブロモ-4-クロロピリジン（3-ブロモ-4-フルオロピリジン）に置き換えて、油状物として表題化合物を得た（0.77 g、定量的収率）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、CDCl<sub>3</sub>）δ 8.53（s、1H）、8.36-8.27（m、1H）、6.74（d、J = 5.5 Hz、1H）、3.84（d、J = 5.9 Hz、2H）、1.92-1.60（m、6H）、1.38-0.81（m、5H）；MS（ES+）m/z 270.0、272.0（M+1）。

10

## 【0 6 4 7】

ステップ 2：3-ブロモ-4-（シクロヘキシルメトキシ）ピリジン 1-オキシドの調製

## 【化 2 5 7】



20

## 【0 6 4 8】

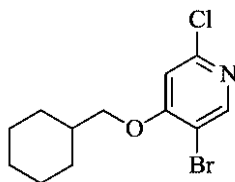
実施例 5 6（ステップ 2）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-（（1 s, 3 s）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-3-ブロモピリジン（3-ブロモ-4-（シクロヘキシルメトキシ）ピリジン）に置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（3.49 g、定量的収率）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、CDCl<sub>3</sub>）δ 8.53-8.30（m、1H）、8.10-8.04（m、1H）、6.71（d、J = 7.3 Hz、1H）、3.82（d、J = 6.0 Hz、2H）、1.93-1.63（m、6H）、1.37-0.97（m、5H）；MS（ES+）m/z 286.0、288.0（M+1）。

30

## 【0 6 4 9】

ステップ 3：5-ブロモ-2-クロロ-4-（シクロヘキシルメトキシ）ピリジンの調製

## 【化 2 5 8】



40

## 【0 6 5 0】

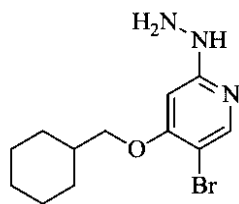
実施例 5 6（ステップ 3）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、-（（1 s, 3 s）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-3-ブロモピリジン 1-オキシドを 3-ブロモ-4-（シクロヘキシルメトキシ）ピリジン 1-オキシドに置き換えて、油状物として表題化合物を得た（2.60 g、収率 70%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、CDCl<sub>3</sub>）δ 8.30（s、1H）、6.77（s、1H）、3.83（d、J = 6.1 Hz、2H）、1.92-1.64（m、6H）、1.38-0.99（m、5H）；MS（ES+）m/z 304.0、306.0（M+1）。

## 【0 6 5 1】

50

ステップ4：5-ブロモ-4-(シクロヘキシルメトキシ)-2-ヒドラジニルピリジンの調製

【化259】



10

【0652】

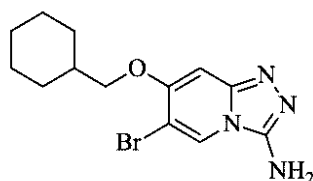
マイクロ波バイアルに、5-ブロモ-2-クロロ-4-(シクロヘキシルメトキシ)ピリジン (2.60 g、8.54 mmol)、1,4-ジオキサン (12 mL) およびヒドラジン-水和物 (8.3 mL、170.8 mmol) を添加し、バイアルを密封した。得られた混合物をマイクロ波反応器中で160℃で1時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル (150 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL を2回)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空濃縮し、無色固体として表題化合物を得た (1.74 g、収率68%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.86 (s、1H)、7.47 (s、1H)、6.35 (s、1H)、4.15 (br s、2H)、3.79 (d、J=6.1 Hz、2H)、1.83-1.55 (m、6H)、1.30-0.93 (m、5H)；MS (ES+) m/z 300.1、302.1 (M+1)。

20

【0653】

ステップ5：6-ブロモ-7-(シクロヘキシルメトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-アミンの調製

【化260】



30

【0654】

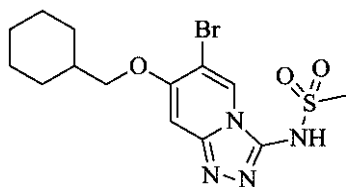
実施例57 (ステップ1) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-(1s, 3s)-アダマンタン-1-イルメトキシ) 5-ブロモ-2-ヒドラジニルピリジンを5-ブロモ-2-クロロ-4-(シクロヘキシルメトキシ)ピリジンに置き換えて、淡褐色の固体として表題化合物を得た (2.04 g、収率77%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.41 (s、1H)、6.79 (s、1H)、6.28 (s、2H)、3.82 (d、J=5.8 Hz、2H)、1.83-1.53 (m、6H)、1.29-0.91 (m、5H)；MS (ES+) m/z 325.1、327.1 (M+1)。

40

【0655】

ステップ6：N-(6-ブロモ-7-(シクロヘキシルメトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの調製

## 【化 2 6 1】



## 【0 6 5 6】

実施例 5 7 (ステップ 2) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、  
7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ブromo-[1, 2, 4]-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンを 6-ブromo-7-(シクロ  
ヘキシルメトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミン  
に置き換えて、固体として表題化合物を得た (0.016 g、収率 3%)。<sup>1</sup>H NMR  
(300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 11.16 (br s、1H)、8.09 (s、1H)、6.44 (s、1H)、3.83 (d、J=6.3 Hz、2H)、3.07 (s、3H)、1.95-1.65 (m、6H)、1.40-1.01 (m、5H)；MS (ES+)  
m/z 403.0、405.0 (M+1)。

10

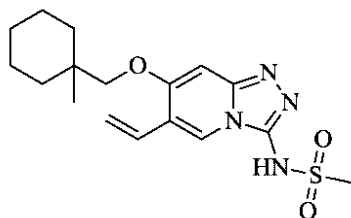
## 【0 6 5 7】

## 実施例 6 2

N-(7-((1-メチルシクロヘキシル)メトキシ)-6-ビニル-[1, 2, 4]-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの合成

20

## 【化 2 6 2】

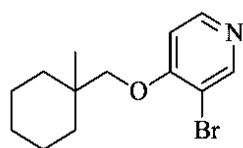


## 【0 6 5 8】

ステップ 1：3-ブromo-4-((1-メチルシクロヘキシル)メトキシ)ピリジンの調製

30

## 【化 2 6 3】



## 【0 6 5 9】

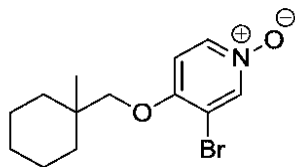
実施例 5 6 (ステップ 1) の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、(1s, 3s)-アダマンタン-1-イルメタノールを (1-メチルシクロヘキシル)メタノールに置き換えて、無色油状物として表題化合物を得た (8.07 g、定量的収率)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 8.52 (s、1H)、8.31 (d、J=5.4 Hz、1H)、6.74 (d、J=5.5 Hz、1H)、3.71 (s、2H)、1.54-1.17 (m、10H)、1.05 (s、3H)；MS (ES+) m/z 284.2、286.2 (M+1)。

40

## 【0 6 6 0】

ステップ 2：3-ブromo-4-((1-メチルシクロヘキシル)メトキシ)ピリジン 1-オキシドの調製

## 【化 2 6 4】



## 【0 6 6 1】

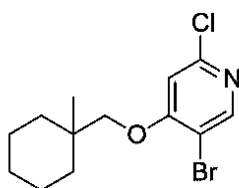
実施例 5 6（ステップ 2）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-（（1 s，3 s）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-3-ブロモピリジンを 3-  
 ブロモ-4-（（1-メチルシクロヘキシル）メトキシ）ピリジンに置き換えて、無色固  
 体として表題化合物を得た（6.15 g、収率 72%）。MS（ES+）m/z 300  
 .0、302.0（M+1）。

10

## 【0 6 6 2】

ステップ 3：5-ブロモ-2-クロロ-4-（（1-メチルシクロヘキシル）メトキシ）  
 ピリジンの調製

## 【化 2 6 5】



20

## 【0 6 6 3】

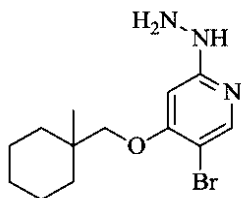
実施例 5 6（ステップ 3）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、  
 4-（（1 s，3 s）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-3-ブロモピリジン 1-オ  
 キシドを 3-ブロモ-4-（（1-メチルシクロヘキシル）メトキシ）ピリジン 1-オ  
 キシドに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（5.86 g、収率 65%）。<sup>1</sup>H  
 NMR（300 MHz，CDCl<sub>3</sub>）δ 8.29（s，1H）、6.77（s，1H）  
 （3.72（s，2H）、1.57-1.26（m，10H）、1.06（s，3H）  
 ；MS（ES+）m/z 318.0、320.0、322.0（M+1）。

30

## 【0 6 6 4】

ステップ 4：5-ブロモ-2-ヒドラジニル-4-（（1-メチルシクロヘキシル）メト  
 キシ）ピリジンの調製

## 【化 2 6 6】



40

## 【0 6 6 5】

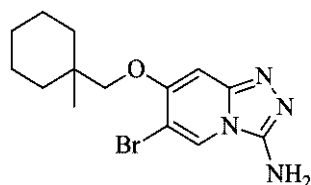
実施例 6 1（ステップ 4）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、  
 5-ブロモ-2-クロロ-4-シクロヘキシルメトキシ）ピリジン 5-ブロモ-2-  
 クロロ-4-（（1-メチルシクロヘキシル）メトキシ）ピリジンに置き換えて、無色固  
 体として表題化合物を得た（2.67 g、収率 94%）。MS（ES+）m/z 314  
 .1、316.1（M+1）。

## 【0 6 6 6】

ステップ 5：6-ブロモ-7-（（1-メチルシクロヘキシル）メトキシ）-〔1，2，  
 4〕トリアゾロ〔4，3-a〕ピリジン-3-アミンの調製

50

## 【化 2 6 7】



## 【0 6 6 7】

実施例 57 (ステップ 1) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-((1s, 3s)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-5-ブロモ-2-ヒドラジニルピリジン

を5-ブロモ-2-ヒドラジニル-4-((1-メチルシクロヘキシル)メトキシ)ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た(2.07g、収率62%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.39(s、1H)、6.83(s、1H)、6.25(s、2H)、3.76(s、2H)、1.53-1.17(m、10H)、0.99(s、3H)；MS(ES+) m/z 339.1、341.1(M+1)。

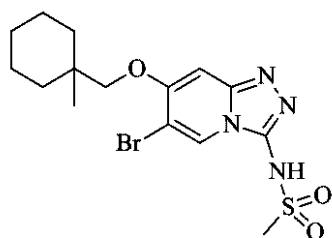
10

## 【0 6 6 8】

ステップ 6：N-(6-ブロモ-7-((1-メチルシクロヘキシル)メトキシ)-[1, 2, 4]-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの調製

20

## 【化 2 6 8】



## 【0 6 6 9】

実施例 57 (ステップ 2) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ブロモ-[1, 2, 4]-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンを6-ブロモ-7-((1-メチルシクロヘキシル)メトキシ)-[1, 2, 4]-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンに置き換え、逆相HPLCによって精製して、無色固体として表題化合物を得た(0.17g、収率39%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 11.02(br s、1H)、8.10(s、1H)、6.45(s、1H)、3.72(s、2H)、3.07(s、3H)、1.59-1.22(m、10H)、1.07(s、3H)；MS(ES+) m/z 417.0、419.0(M+1)。

30

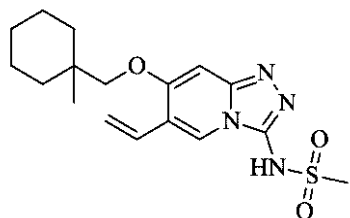
## 【0 6 7 0】

ステップ 7：N-(7-((1-メチルシクロヘキシル)メトキシ)-6-ビニル-[1, 2, 4]-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの調製

40



## 【化 2 6 9】



## 【0 6 7 1】

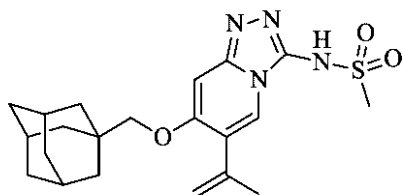
無水トルエン（12 mL）中のN-（6-ブromo-7-（（1-メチルシクロヘキシル）メトキシ）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジン-3-イル）メタンスルホンアミド（0.17 g、0.41 mmol）およびトリブチル（ビニル）スタナン（0.30 mL、1.0 mmol）の脱気した混合物をテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（0.094 g、0.081 mmol）で処理した。得られた混合物を窒素下で2時間還流した。反応混合物を真空濃縮し、残渣をヘキサン中に粉碎した。残渣をさらに、逆相HPLCにより精製し、無色固体として表題化合物を得た（0.035 g、収率24%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、CDCl<sub>3</sub>）δ 10.87（br s、1H）、7.93（s、1H）、6.70（dd、J=17.7、11.1 Hz、1H）、6.43（s、1H）、5.79（d、J=17.6 Hz、1H）、5.40（d、J=11.2 Hz、1H）、3.71（s、2H）、3.09（s、3H）、1.60-1.34（m、10H）、1.06（s、3H）；MS（ES+）m/z 365.2（M+H）。

## 【0 6 7 2】

## 実施例 6 3

N-（7-（（3r, 5r, 7r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-（プロパー1-エン-2-イル）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジン-3-イル）メタンスルホンアミドの合成

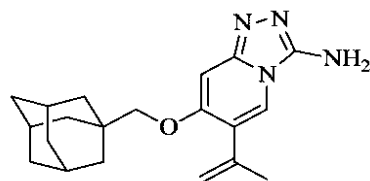
## 【化 2 7 0】



## 【0 6 7 3】

ステップ1：7-（（3r, 5r, 7r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-（プロパー1-エン-2-イル）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジン-3-アミンの合成

## 【化 2 7 1】



## 【0 6 7 4】

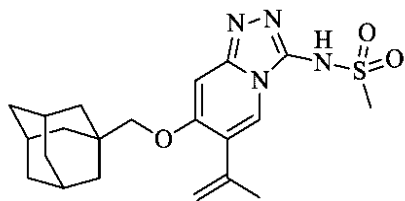
実施例 5 8（ステップ1）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、シクロプロピルボロン酸を2-イソプロペニルボロン酸、ピナコールエステルに置き換えて、黄色がかった固体として表題化合物を得た（0.35 g、収率78%）。m/z 339.3（M+1）。

## 【0675】

ステップ2：N-（7-（（3r，5r，7r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-（プロパー-1-エン-2-イル）-[1，2，4]トリアゾロ[4，3-a]ピリジン-3-イル）メタンスルホンアミドの調製

## 【0676】

## 【化272】



10

## 【0677】

実施例57（ステップ2）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（（3r，5r，7r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-ブromo-[1，2，4]トリアゾロ[4，3-a]ピリジン-3-アミンを7-（（3r，5r，7r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-（プロパー-1-エン-2-イル）-[1，2，4]トリアゾロ[4，3-a]ピリジン-3-アミンに置き換え、粗物質を逆相HPLCによって精製して、無色固体として表題化合物を得た（0.050g、収率28%）。<sup>1</sup>H NMR（300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 13.40（br s、1H）、7.57（s、1H）、6.74（s、1H）、5.21（s、1H）、5.15（s、1H）、3.64（s、2H）、2.92（s、3H）、2.05（s、3H）、1.99-1.91（m、3H）、1.74-1.53（m、12H）；MS（ES+）m/z 417.2（M+1）。

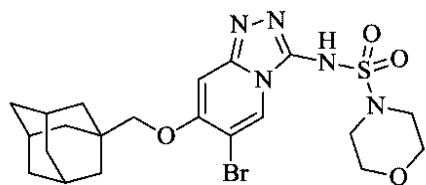
20

## 【0678】

## 実施例64

N-（7-（（3r，5r，7r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-ブromo-[1，2，4]トリアゾロ[4，3-a]ピリジン-3-イル）モルホリン-4-スルホンアミドの合成

## 【化273】



30

## 【0679】

無水テトラヒドロフラン（20mL）中の4-（（1s，3s）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-5-ブromo-2-ヒドラジニルピリジン（実施例56、ステップ4）（0.56g、1.59mmol）の溶液を0℃で窒素下でクロロスルホンイソシアネートで処理した（0.15mL、1.75mmol）。得られた混合物を0℃で1時間攪拌し、モルホリン（2.0mL、23mmol）で処理した。得られた混合物を周囲温度で2時間攪拌した。反応混合物をテトラヒドロフラン（50mL）および酢酸エチル（80mL）で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液（50mLを2回）、ブライン（50mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空濃縮した。残渣を逆相HPLCにより精製し、無色固体として表題化合物を得た（0.020g、収率2%）。<sup>1</sup>H NMR（300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 13.34（br s、1H）、8.22（s、1H）、6.83（s、1H）、3.67（s、2H）、3.63-3.54（m、4H）、3.02-2.91（m、4H）、2.01-1.92（m、3H）、1.76-1.56（m、12H）；MS（ES+）m/z 526.1、528.1

40

50

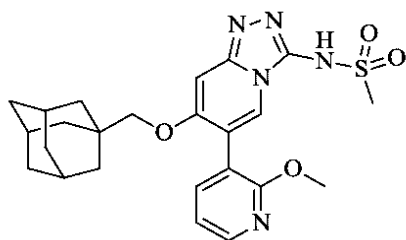
1 (M+1)。

【0680】

実施例65

N-(7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-(2-メトキシピリジン-3-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの合成

【化274】



10

【0681】

マイクロ波バイアル中、1, 4-ジオキサン(12 mL)中の7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミン(実施例57、ステップ1)(0.68 g、1.8 mmol)、(2-メトキシピリジン-3-イル)ボロン酸(0.55 g、3.6 mmol)、2 M炭酸ナトリウム水溶液(3.6 mL、7.20 mmol)の混合物を窒素で脱気した。当該反応混合物に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.21 g、0.18 mmol)を添加した。マイクロ波管を密封し、130℃で50分間、マイクロ波で加熱した。反応混合物を酢酸エチル(50 mL)、ジクロロメタン(50 mL)で希釈し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、珪藻土のパッドに通して濾過し、真空濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン(60 mL)で溶解し、0℃で冷却し、2 M水酸化ナトリウム水溶液(36.0 mL、72.0 mmol)および塩化メタンスルホン(1.39 mL、18.0 mmol)で処理した。得られた混合物を2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(60 mL)で希釈し、3 M塩酸(75 mL)、ブライン(50 mLを2回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。溶媒を真空濃縮して乾固させた。残渣を逆相HPLCにより精製し、無色固体として表題化合物を得た(0.15 g、収率17%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.46(br s, 1H)、8.21(dd, J=5.1, 1.9 Hz, 1H)、7.77(s, 1H)、7.65(dd, J=7.2, 1.9 Hz, 1H)、7.04(dd, J=7.2, 5.1 Hz, 1H)、6.76(s, 1H)、3.77(s, 3H)、3.55(s, 2H)、2.92(s, 3H)、1.86-1.79(m, 3H)、1.64-1.55(m, 3H)、1.47-1.38(m, 3H)、1.35-1.28(m, 6H); MS(ES+) m/z 484.2 (M+1)。

20

30

【0682】

実施例66

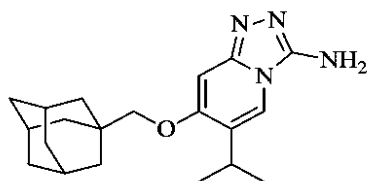
N-(7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-イソプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの合成

【0683】

ステップ1: 7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-イソプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンの調製

40

## 【化 2 7 5】



## 【0 6 8 4】

窒素下で10%のパラジウム炭(50%湿潤粉末、0.35g、0.16mmol)を含むフラスコを、テトラヒドロフラン(30mL)、メタノール(30mL)および酢酸(2mL)中の7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-(プロパー-1-エン-2-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミン(実施例63、ステップ1)(0.35g、1.03mmol)の脱気した溶液で処理した。水素ガスを混合物に通して1分間泡立て、反応物を水素ガス下、1気圧で1.5時間攪拌した。反応混合物を窒素で脱気し、珪藻土のパッドに通して濾過した。濾液を真空濃縮し、油状物として表題化合物を得た(0.35g、定量的収率)。MS(ES+) m/z 341.3 (M+1)。

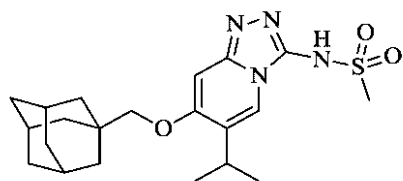
10

## 【0 6 8 5】

ステップ2: N-(7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-イソプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの調製

20

## 【化 2 7 6】



## 【0 6 8 6】

実施例57(ステップ2)に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ブロモ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンを7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-イソプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンに置き換え、逆相HPLCによって精製して、無色固体として表題化合物を得た(0.035g、収率8%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 7.59(s, 1H)、6.38(s, 1H)、3.53(s, 2H)、3.07(s, 3H)、2.09-1.99(m, 3H)、1.84-1.61(m, 13H)、1.23(s, 6H)(注記: N-Hは観察されず)、MS(ES+) m/z 419.2 (M+1)。

30

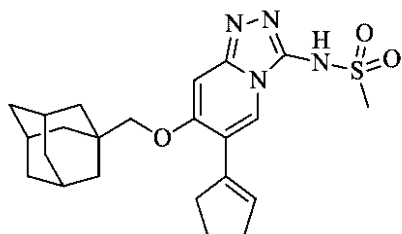
## 【0 6 8 7】

## 実施例67

N-(7-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-(シクロペンター-1-エン-1-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの合成

40

## 【化 2 7 7】

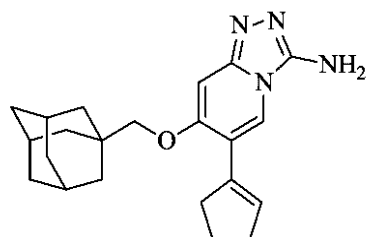


## 【0 6 8 8】

ステップ 1：7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-(シクロペンター-1-エン-1-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-アミンの調製

10

## 【化 2 7 8】



20

## 【0 6 8 9】

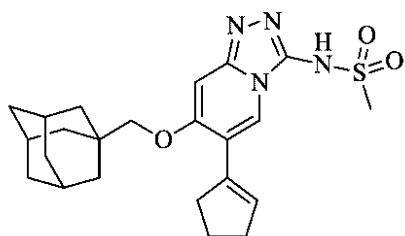
実施例 58 (ステップ 1) に記載された手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、シクロプロピルボロン酸を 2-(シクロペンター-1-エン-1-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2ジオキサボロランに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た (0. 54 g、収率 69%)。MS (ES+) m/z 365. 3 (M+1)。

## 【0 6 9 0】

ステップ 2：N-(7-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-(シクロペンター-1-エン-1-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル) メタンスルホンアミドの調製

30

## 【化 2 7 9】



## 【0 6 9 1】

実施例 57 (ステップ 2) に記載された手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ブロモ-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-アミンを 7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-(シクロペンター-1-エン-1-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-アミンに置き換え、逆相 HPLC によって精製して、無色固体として表題化合物を得た (0. 020 g、収率 5%)。1H NMR (300 MHz、CDCl3) δ 7. 69 (s、1H)、6. 58-6. 52 (m、1H)、6. 43 (s、1H)、3. 58 (s、2H)、3. 07 (s、3H)、2. 73-2. 61 (m、2H)、2. 60-2. 51 (m、2H)、2. 09-1. 92 (m、5H)、1. 82-1. 58 (m、12H) (注記：N-H は観察されず)、MS (ES+) m/z 443. 2 (M+1)。

40

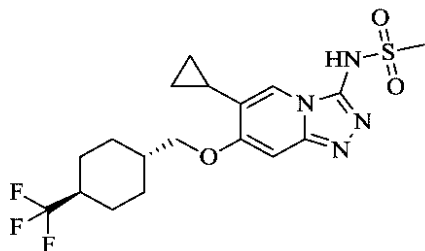
50

## 【0692】

## 実施例68

N-((6-シクロプロピル-7-(( (トランス)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)-メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの合成

## 【化280】

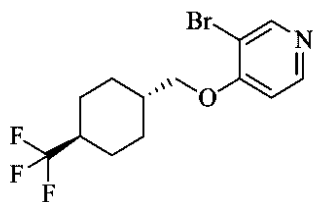


10

## 【0693】

ステップ1: 3-ブromo-4-(( (トランス)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メトキシ)ピリジンの調製

## 【化281】



20

## 【0694】

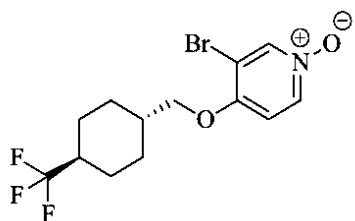
実施例56 (ステップ1) に記載の方法に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い (1s, 3s)-アダマンタン1-イルメタノールを ((トランス)-4-(トリフルオロメチル)-シクロヘキシル)メタノールに置き換え、粗物をヘキサン中の30%酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、無色油状物として表題化合物を得た (5.52 g、収率55%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 8.53 (s、1H)、8.31 (d、J=5.6 Hz、1H)、6.72 (d、J=5.7 Hz、1H)、3.85 (d、J=6.2 Hz、2H)、2.06-1.93 (m、5H)、1.91-1.77 (m、1H)、1.45-1.26 (m、2H)、1.24-1.07 (m、2H)；MS (ES+) m/z 338.1、340.1 (M+1)。

30

## 【0695】

ステップ2: 3-ブromo-4-(( (トランス)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メトキシ)ピリジン1-オキシドの調製

## 【化282】



40

## 【0696】

実施例56 (ステップ2) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-((1s, 3s)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-3-ブromoピリジンを、3-ブromo-4-(( (トランス)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メトキシ)ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た (5.78 g、定量的収率

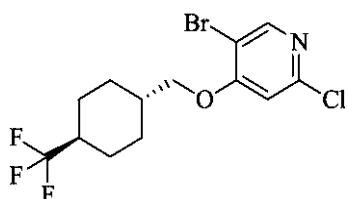
50

)。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.35–8.31 (m, 1H)、8.11–8.06 (m, 1H)、6.71 (d,  $J=7.1$  Hz, 1H)、3.86 (d,  $J=6.1$  Hz, 2H)、2.09–1.93 (m, 5H)、1.92–1.79 (m, 1H)、1.47–1.28 (m, 2H)、1.25–1.08 (m, 2H); MS (ES+)  $m/z$  354.0、356.0 ( $M+1$ )。

#### 【0697】

ステップ3：5-ブロモ-2-クロロ-4-(( (トランス)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メトキシ)ピリジンの調製

#### 【化283】



10

#### 【0698】

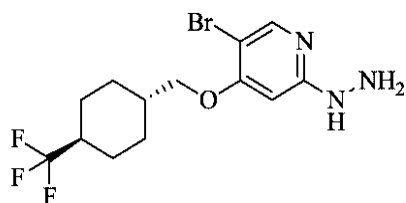
実施例56 (ステップ3)に記載した手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-((1s, 3s)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-3-ブロモピリジン1-オキシドを、3-ブロモ-4-(( (トランス)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メトキシ)ピリジン1-オキシドに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た。(2.34 g、収率63%)  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.31 (s, 1H)、6.76 (s, 1H)、3.88 (d,  $J=6.1$  Hz, 2H)、2.08–1.95 (m, 5H)、1.93–1.80 (m, 1H)、1.46–1.30 (m, 2H)、1.24–1.09 (m, 2H); MS (ES+)  $m/z$  372.0、374.0、376.0 ( $M+1$ )。

20

#### 【0699】

ステップ4：5-ブロモ-2-ヒドラジニル-4-(( (トランス)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メトキシ)ピリジンの調製

#### 【化284】



30

#### 【0700】

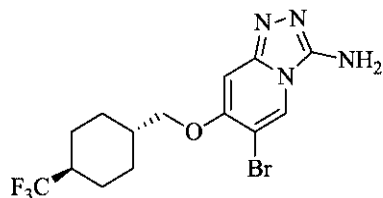
実施例61 (ステップ4)に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、5-ブロモ-2-クロロ-4-(シクロヘキシルメトキシ)ピリジンを5-ブロモ-2-クロロ-4-(( (トランス)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メトキシ)ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た(1.83 g、収率79%)。MS (ES+)  $m/z$  368.1、370.1 ( $M+1$ )。

40

#### 【0701】

ステップ5：6-ブロモ-7-(( (トランス)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンの調製

## 【化 2 8 5】



## 【0 7 0 2】

実施例 5 7 (ステップ 1) に記載した手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-((1*s*, 3*s*)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-5-ブロモ-2-ヒドラジニルピリジン

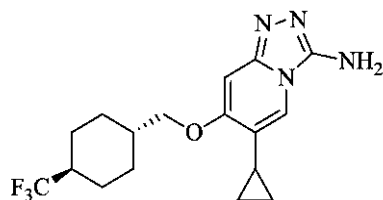
10  
を5-ブロモ-2-ヒドラジニル-4-((*trans*)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メトキシ)ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た(1.51 g、収率77%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz、DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.93(*s*, 1H)、7.78(*br s*, 2H)、7.18(*s*, 1H)、4.05(*d*, *J*=6.0 Hz, 2H)、2.28-2.14(*m*, 1H)、1.97-1.79(*m*, 5H)、1.37-1.07(*m*, 4H); MS(ES+) *m/z* 393.1, 395.1 (*M*+1)。

## 【0 7 0 3】

ステップ 6: 6-シクロプロピル-7-((*trans*)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-*a*]ピリジン-3-アミンの調製

20

## 【化 2 8 6】



## 【0 7 0 4】

実施例 5 8 (ステップ 1) に記載した手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3*r*, 5*r*, 7*r*)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ブロモ-[1, 2, 4]-トリアゾロ[4, 3-*a*]ピリジン-3-アミンを6-ブロモ-7-((*trans*)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-*a*]ピリジン-3-アミンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た(0.57 g、収率42%)。MS(ES+) *m/z* 355.2 (*M*+1)。

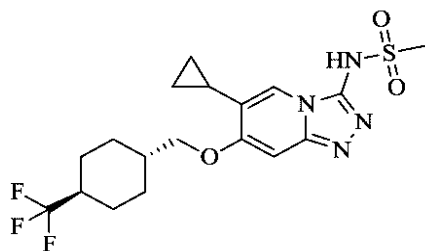
30

## 【0 7 0 5】

ステップ 7: N-(6-シクロプロピル-7-((*trans*)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-*a*]ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの調製

40

## 【化 2 8 7】



## 【0 7 0 6】

実施例 5 7 (ステップ 2) に記載した手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行

50



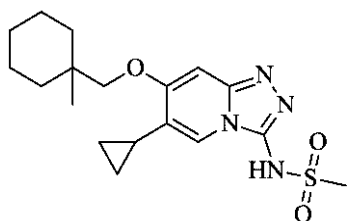
い、7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ブロモ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンを6-シクロプロピル-7-((1-メチルシクロヘキシル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンに置き換え、逆相HPLCによって精製して、無色固体として表題化合物を得た(0.20g、収率29%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.28(b r s、1H)、7.38(s、1H)、6.73(s、1H)、3.93(d、J=5.7Hz、2H)、2.91(s、3H)、2.31-2.14(m、1H)、1.95-1.77(m、6H)、1.63-1.09(m、4H)、0.91-0.82(m、2H)、0.66-0.58(m、2H)；MS(ES+) m/z 433.19(M+1)。

10

## 【0707】

## 実施例69

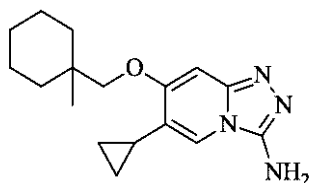
N-((6-シクロプロピル-7-((1-メチルシクロヘキシル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)メタン)スルホンアミドの合成  
【化288】



20

## 【0708】

ステップ1：6-シクロプロピル-7-((1-メチルシクロヘキシル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンの調製  
【化289】



30

## 【0709】

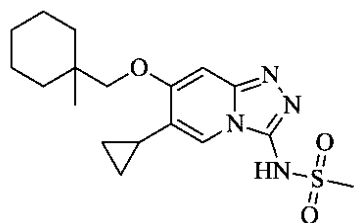
実施例58(ステップ1)に記載した手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ブロモ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンを6-ブロモ-7-((1-メチルシクロヘキシル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンに置き換え、逆相HPLCによって精製して、無色固体として表題化合物を得た(0.088g、収率24%)。MS(ES+) m/z 301.2(M+1)。

## 【0710】

ステップ2：N-((6-シクロプロピル-7-((1-メチルシクロヘキシル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)メタン)スルホンアミドの調製

40

## 【化 2 9 0】



## 【0 7 1 1】

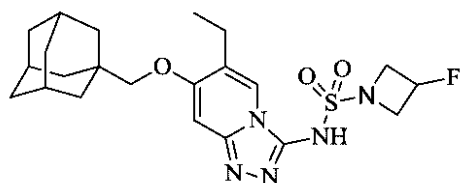
実施例 57（ステップ 1）に記載した手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（（3 r，5 r，7 r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-ブロモ-[1，2，4] トリアゾロ [4，3-a] ピリジン-3-アミンを 6-シクロプロピル-7-（（1-メチルシクロヘキシル）メトキシ）-[1，2，4] トリアゾロ [4，3-a] ピリジン-3-アミンに置き換え、粗物質を逆相 HPLC によって精製して、無色固体として表題化合物を得た（0.008 g、収率 8%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、CDCl<sub>3</sub>）δ 7.49（s、1H）、6.39（s、1H）、3.70（s、2H）、3.06（s、3H）、1.90-1.79（m、1H）、1.59-1.35（m、10H）、1.07（s、3H）、0.97-0.88（m、2H）、0.65-0.57（m、2H）（注記：N-H スルホンアミドのピークは観察されず）；MS（ES+）m/z 379.2（M+1）。

## 【0 7 1 2】

## 実施例 70

N-（7-（（3 r，5 r，7 r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-エチル-[1，2，4] トリアゾロ [4，3-a] ピリジン-3-イル）-3-フルオロアゼチジン-1-スルホンアミドの合成

## 【化 2 9 1】



## 【0 7 1 3】

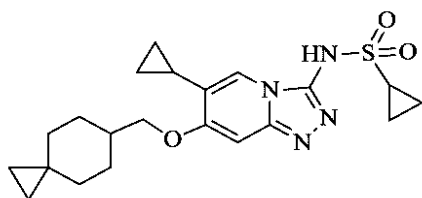
実施例 56（ステップ 8）に記載した手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（（1 s，3 s）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-3-ブロモ-6-シクロプロピル-[1，2，4] トリアゾロ [4，3-a] ピリジンを 7-（（3 r，5 r，7 r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-3-ブロモ-6-エチル-[1，2，4] トリアゾロ [4，3-a] ピリジンに置き換え、シクロプロパンスルホンアミドを 3-フルオロアゼチジン-1-スルホンアミドに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（0.002 g、収率 1%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、CDCl<sub>3</sub>）δ 10.70（br，s、1H）、8.07（s、1H）、7.63（s、1H）、5.34-5.03（m、1H）、4.20-3.90（m、4H）、3.53（s、2H）、2.64-2.50（m、2H）、2.10-1.92（m、3H）、1.84-1.52（m、12H）、1.28-1.18（m、3H）；MS（ES+）m/z 464（M+1）。

## 【0 7 1 4】

## 実施例 71

N-（6-シクロプロピル-7-（スピロ [2.5] オクタン-6-イルメトキシ）-[1，2，4] トリアゾロ [4，3-a] ピリジン-3-イル）シクロプロパンスルホンアミドの合成

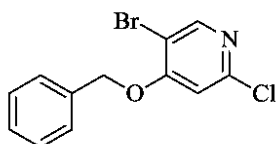
【化 2 9 2】



【0 7 1 5】

ステップ 1：4-（ベンジルオキシ）-5-ブロモ-2-クロロピリジンの調製

【化 2 9 3】

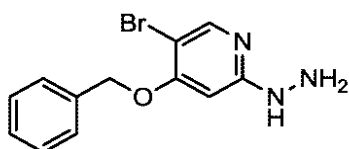


【0 7 1 6】

実施例 5 6（ステップ 1）に記載した手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、（1 s, 3 s）-アダマンタン-1-イルメタノールをベンジルアルコールに置き換え、3-ブロモ-4-クロロピリジンを 5-ブロモ-2, 4-ジクロロピリジンに置き換えて、無色固体（として表題化合物を得た 9.31 g、収率 78%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 8.46（s、1H）、7.49-4.38（m、5H）、5.36（s、2H）；MS（ES+）m/z 298.1、300.1（M+1）。

【0 7 1 7】

ステップ 2：4-（ベンジルオキシ）-5-ブロモ-2-ヒドラジニルピリジンの調製  
【化 2 9 4】



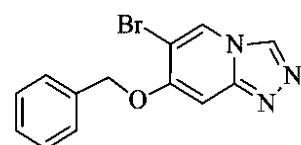
【0 7 1 8】

実施例 5 6（ステップ 4）に記載した手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-（（1 s, 3 s）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-5-ブロモ-2-クロロピリジンを 4-（ベンジルオキシ）-5-ブロモ-2-クロロピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（2.1 g、収率 53%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 8.03（s、1H）、7.83（br、s、1H）、7.59（br、s、1H）、7.49-4.36（m、5H）、6.97（s、1H）、6.54（br、s、1H）、5.19（s、2H）；MS（ES+）m/z 296.1、294.1（M+1）。

【0 7 1 9】

ステップ 3：7-（ベンジルオキシ）-6-ブロモ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンの調製

【化 2 9 5】



【0 7 2 0】

10

20

30

40

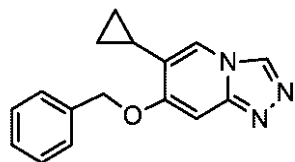
50

実施例 56 (ステップ 5) に記載した手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-((1s, 3s)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-5-ブロモ-2-ヒドラジニルピリジンを4-(ベンジルオキシ)-5-ブロモ-2-ヒドラジニルピリジンに置き換えて、固体として表題化合物を得た(4.26g、収率66%)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.63 (s, 1H)、8.31 (s, 1H)、7.46-7.33 (m, 5H)、7.03 (s, 1H)、5.19 (s, 2H); MS (ES+) m/z 306.0、304.0 (M+1)。

#### 【0721】

ステップ4: 7-(ベンジルオキシ)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンの調製

#### 【化296】



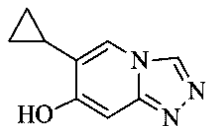
#### 【0722】

実施例 56 (ステップ 6) に記載した手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((1s, 3s)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ブロモ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンを7-(ベンジルオキシ)-6-ブロモ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た(0.64g、収率80%)。MS (ES+) m/z 266.5 (M+1)。

#### 【0723】

ステップ5: 6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-7-オール

#### 【化297】



#### 【0724】

メタノール(100mL)中の7-(ベンジルオキシ)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン(0.64mg、2.4mmol)の溶液に10% Pd/C(0.20g、0.19mmol)を添加した。反応フラスコを窒素で流し、1気圧で水素のバルーンを用いて充填した。反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した。珪藻土のパッドに通して固体を濾過し、ろ液を真空濃縮して乾固させた。残渣をアセトニトリルから結晶化し、無色固体として表題化合物を得た(0.40g、収率95%)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.79 (s, 1H)、8.04 (s, 1H)、6.71 (s, 1H)、1.90-1.78 (m, 1H)、0.89-0.79 (m, 2H)、0.66-0.47 (m, 2H); MS (ES+) m/z 176.3 (M+1)。

#### 【0725】

ステップ6: 6-シクロプロピル-7-(スピロ[2.5]オクタン-6-イルメトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンの調製

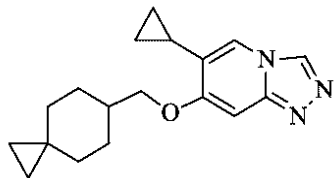
10

20

30

40

## 【化 2 9 8】



## 【0 7 2 6】

N, N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 中のスピロ [2. 5] オクタン-6-イルメ  
チルメタンスルホン酸 (0. 15 g、0. 69 mmol)、6-シクロプロピル- [1,  
2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-7-オール (0. 12 g、0. 69 mmol)  
および炭酸カリウム (0. 095 g、0. 69 mmol) の混合物を 70℃ に 16 時  
間加熱した。反応混合物を水 (20 mL) で処理し、酢酸エチル (20 mL を 2 回) で抽  
出した。溶媒を真空濃縮し、残渣をヘキサン中の酢酸エチル、次に、ジクロロメタン中の  
メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製し、無色固体として表題化  
合物を得た (0. 17 g、収率 83%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ  
8. 54 (s、1H)、7. 65 (s、1H)、6. 80 (s、1H)、3. 86 (d  
、J = 6. 1 Hz、2H)、1. 94–1. 66 (m、6H)、1. 37–1. 24 (m  
、2H)、0. 96–0. 83 (m、4H)、0. 62–0. 48 (m、2H)、0. 2  
8–0. 11 (m、4H) ; MS (ES+) m/z 298. 2 (M+1)。

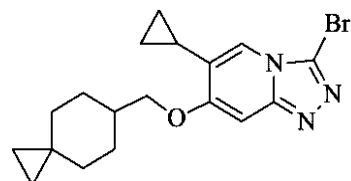
10

20

## 【0 7 2 7】

ステップ 7 : 3-ブロモ-6-シクロプロピル-7- (スピロ [2. 5] オクタン-6-  
イルメトキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンの調製

## 【化 2 9 9】



30

## 【0 7 2 8】

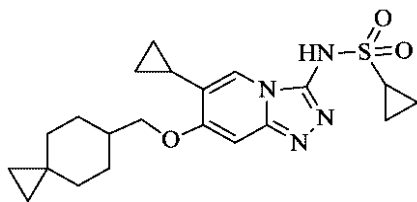
実施例 56 (ステップ 7) に記載した手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行  
い、7- ( (1s, 3s) -アダマンタン-1-イルメトキシ) -6-シクロプロピル-  
[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンを 6-シクロプロピル-7- (スピロ  
[2. 5] オクタン-6-イルメトキシ) - [1, 2, 4] -トリアゾロ [4, 3-a]  
ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た (0. 12 g、収率 56%)。  
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 7. 46 (s、1H)、6. 85 (s、  
1H)、3. 87 (d、J = 6. 1 Hz、2H)、2. 04–1. 63 (m、5H)、1  
. 39–1. 11 (m、3H)、1. 00–0. 81 (m、4H)、0. 66–0. 55  
(m、2H)、0. 30–0. 05 (m、4H) ; MS (ES+) m/z 378. 1、  
376. 1 (M+1)。

40

## 【0 7 2 9】

ステップ 8 : N- (6-シクロプロピル-7- (スピロ [2. 5] オクタン-6-イルメ  
トキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル) シクロプロパ  
ンスルホンアミドの調製

## 【化 3 0 0】



## 【0 7 3 0】

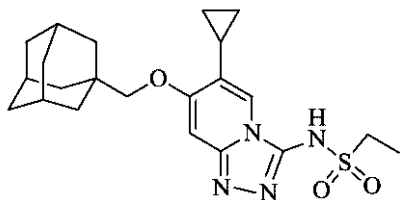
実施例 5 6 (ステップ 8) に記載した手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((1s, 3s)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-3-ブロモ-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)エタンスルホンアミドの合成 (0.015 g、収率 11%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (br s, 1H)、7.91 (s, 1H)、6.98 (s, 1H)、4.00 (d, J=6.1 Hz, 2H)、2.02-1.70 (m, 5H)、1.43-1.18 (m, 5H)、1.11-0.87 (m, 7H)、0.76-0.66 (m, 2H)、0.35-0.14 (m, 4H); MS (ES+) m/z 417.2 (M+1)。

## 【0 7 3 1】

## 実施例 7 2

N-((7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)エタンスルホンアミドの合成

## 【化 3 0 1】



## 【0 7 3 2】

実施例 5 7 (ステップ 2) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、塩化メタンスルホニルを塩化エタンスルホニルに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た (0.076 g、収率 20%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.91 (s, 1H)、7.50-7.46 (m, 1H)、6.34 (s, 1H)、3.56 (s, 2H)、3.20-3.10 (m, 2H)、2.10-2.01 (m, 3H)、1.94-1.65 (m, 13H)、1.44-1.34 (m, 3H)、1.00-0.91 (m, 2H)、0.68-0.59 (m, 2H); MS (ES+) m/z 431.2 (M+1)。

## 【0 7 3 3】

## 実施例 7 3

N-((7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)-N'-メチル硫酸ジアミド)の合成

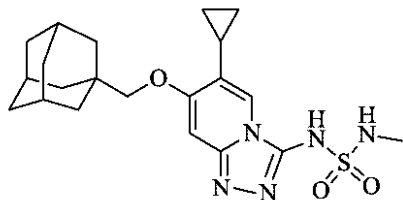
10

20

30

40

## 【化 3 0 2】



## 【0 7 3 4】

実施例 5 7 (ステップ 6) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、塩化メタンスルホニルを塩化メチルスルファモイルに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た (0.046 g、収率 12%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 10.83 (br s、1H)、7.59 (s、1H)、6.44 (s、1H)、5.30–5.27 (m、1H)、3.57 (s、2H)、2.75 (s、3H)、2.03 (s、3H)、1.93–1.63 (m、12H)、1.01–0.89 (m、2H)、0.70–0.59 (m、2H)；MS (ES+) m/z 432.2 (M+1)。

10

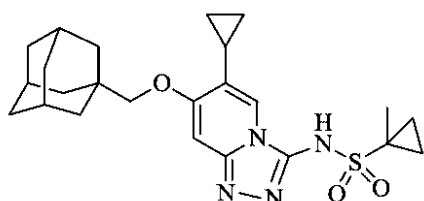
## 【0 7 3 5】

## 実施例 7 4

N-(7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)-1-メチルシクロプロパン-1-スルホンアミドの合成

20

## 【化 3 0 3】



## 【0 7 3 6】

実施例 5 6 (ステップ 8) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、シクロプロパンスルホンアミドを 1-メチルシクロプロパン-1-スルホンアミドに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た (0.042 g、収率 19%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.15 (s、1H)、7.42 (s、1H)、6.69 (s、1H)、3.67 (s、2H)、2.00 (s、3H)、1.94–1.82 (m、1H)、1.79–1.60 (m、12H)、1.42 (s、3H)、1.26–1.17 (m、2H)、0.96–0.86 (m、2H)、0.74–0.62 (m、4H)；MS (ES+) m/z 457.3 (M+1)。

30

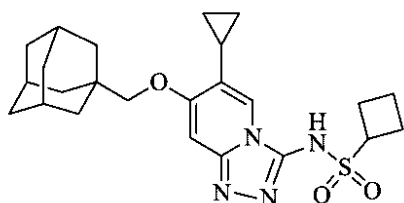
## 【0 7 3 7】

## 実施例 7 5

N-(7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)シクロブタンスルホンアミドの合成

40

## 【化 3 0 4】



## 【0 7 3 8】

50

実施例 56 (ステップ 8) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、シクロプロパンスルホンアミドを塩化シクロブタンスルホニルに置き換えて (PCT 国際出願、2008112851)、無色固体として表題化合物を得た (0.033 g、収率 12%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.26 (s、1H)、7.38 (s、1H)、6.66 (s、1H)、3.91–3.74 (m、1H)、3.63 (s、2H)、2.35–2.05 (m、4H)、2.01–1.91 (m、3H)、1.90–1.75 (m、3H)、1.73–1.54 (m、12H)、0.92–0.80 (m、2H)、0.66–0.57 (m、2H) ; MS (ES+) m/z 457.3 (M+1)。

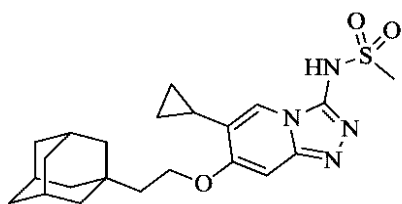
【0739】

10

実施例 76

N-(7-(2-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イル)エトキシ)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの合成

【化305】

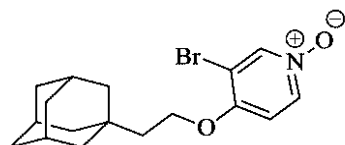


20

【0740】

ステップ 1: 4-(2-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イル)エトキシ)-3-ブロモピリジン 1-オキシドの調製

【化306】



30

【0741】

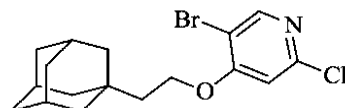
実施例 56 (ステップ 1 とステップ 2) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、(1s, 3s)-アダマンタン-1-イルメタノールを 2-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イル)エタノールに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た (4.73 g、2 ステップで収率 46%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 8.36 (d、J=1.9 Hz、1H)、8.12–8.09 (m、1H)、6.76 (d、J=7.4 Hz、1H)、4.13 (t、J=7.0 Hz、2H)、1.98–1.52 (m、17H)。

【0742】

ステップ 2: 4-(2-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イル)エトキシ)-5-ブロモ-2-クロロピリジンの調製

40

【化307】



【0743】

4-(2-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イル)エトキシ)-3-ブロモピリジン-1-オキシド (4.73 g、13.4 mmol) を、オキシ塩化リン (200 mL、2.15 mol) にゆっくりと溶解し、反応混合物を 4.5 時間還流した。反応

50



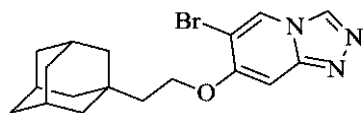
混合物を周囲温度に冷却し、さらに16時間攪拌した。混合物を真空濃縮し、残渣をジクロロメタン(100 mL)で希釈した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100 mLを2回)、ブライン(100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をヘキサン中0~100%の酢酸エチルの勾配で溶出したカラムクロマトグラフィーによって精製し、無色固体として表題化合物を得た(3.15 g、収率63%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 8.32(s、1H)、6.80(s、1H)、4.14(t、J=7.0 Hz、2H)、2.01–1.96(m、2H)、1.75–1.59(m、15H)；MS(ES+) m/z 370.2、372.2(M+1)。

## 【0744】

10

ステップ3：7-(2-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イル)エトキシ)-6-ブロモ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンの調製

## 【化308】



## 【0745】

実施例56(ステップ4とステップ5)に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-(1s, 3s)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-5-ブロモ-2-クロロピリジンを4-(2-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イル)エトキシ)-5-ブロモ-2-クロロピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た(0.78 g、2ステップで収率25%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 8.61(s、1H)、8.27(s、1H)、6.97(s、1H)、4.16(t、J=6.9 Hz、2H)、2.01–1.96(m、2H)、1.76–1.60(m、15H)。

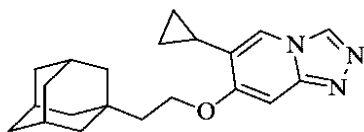
20

## 【0746】

ステップ4：7-(2-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イル)エトキシ)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンの調製

## 【化309】

30



## 【0747】

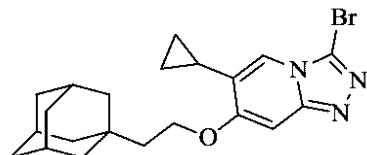
実施例58(ステップ1)必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ブロモ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンを7-(2-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イル)エトキシ)-6-ブロモ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た(0.40 g、収率57%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 8.55(s、1H)、7.62(s、1H)、6.90(s、1H)、4.14(t、J=6.7 Hz、2H)、2.01–1.96(m、3H)、1.76–1.61(m、15H)、0.99–0.93(m、2H)、0.64–0.58(m、2H)；MS(ES+) m/z 338.3(M+1)。

40

## 【0748】

ステップ5：7-(2-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イル)エトキシ)-3-ブロモ-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンの調製

## 【化 3 1 0】



## 【0 7 4 9】

実施例 56 (ステップ 7) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((1s, 3s)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-シクロプロピル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン (0.50 g、定量的収率)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47 (s, 1H)、6.86 (s, 1H)、4.14 (t, J = 6.7 Hz, 2H)、2.02-1.96 (m, 3H)、1.76-1.61 (m, 15H)、1.02-0.96 (m, 2H)、0.69-0.63 (m, 2H); MS (ES+) m/z 416.1、418.2 (M+1)。

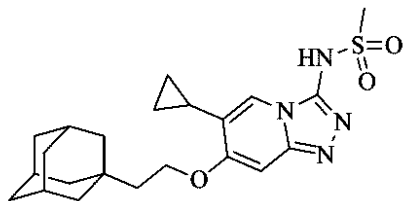
10

## 【0 7 5 0】

ステップ 6: N-(7-(2-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イル)エトキシ)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ [4, 3-a]ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの調製

20

## 【化 3 1 1】



## 【0 7 5 1】

マイクロ波バイアルに 7-(2-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イル)エトキシ)-3-ブromo-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ [4, 3-a]ピリジン (0.21 g, 0.49 mmol)、炭酸セシウム (0.36 g, 1.1 mmol)、メタンスルホンアミド (0.063 g, 0.67 mmol)、トランス-N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン (0.027 g, 0.19 mmol) および無水トルエン (5 mL) を充填した。懸濁液を 5 分間アルゴンで脱気し、銅 (I) トリフルオロメタンスルホナートベンゼン複合体 (0.049 g, 0.098 mmol) を添加した。反応混合物を周囲温度で 15 分間攪拌し、110℃に 16 時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) に注ぎ、ジクロロメタン (30 mL を 3 回) で抽出した。1 つに合わせた有機層を、5%のエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム塩水溶液 (30 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空濃縮した。残渣を逆相 HPLC により精製し、無色固体として表題化合物を得た (0.11 g、収率 50%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.35 (br s, 1H)、7.39 (s, 1H)、6.82 (s, 1H)、4.15 (t, J = 6.7 Hz, 2H)、2.94 (s, 3H)、1.93-1.81 (m, 4H)、1.70-1.58 (m, 14H)、0.90-0.84 (m, 2H)、0.68-0.63 (m, 2H); MS (ES+) m/z 431.2 (M+1)。

30

40

## 【0 7 5 2】

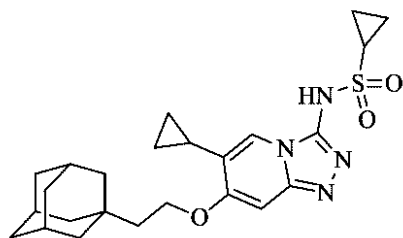
実施例 77

N-(7-(2-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イル)エトキシ)-6-

50

シクロプロピル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル) シクロ  
 プロパンスルホンアミドの合成

【化 3 1 2】



10

【0 7 5 3】

実施例 0 2 1 (ステップ 6) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、メタンスルホンアミドをシクロプロパンスルホンアミドに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た (0. 1 1 g、収率 4 7 %)。<sup>1</sup>H NMR (3 0 0 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1 3. 2 7 (br s、1 H)、7. 3 9 (s、1 H)、6. 8 0 (s、1 H)、4. 1 5 (t、J = 6. 7 Hz、2 H)、2. 6 8 – 2. 6 0 (m、1 H)、1. 9 3 – 1. 8 1 (m、4 H)、1. 7 0 – 1. 5 8 (m、1 4 H)、0. 9 9 – 0. 7 9 (m、6 H)、0. 6 9 – 0. 6 4 (m、2 H) ; MS (ES+) m/z 4 5 7. 2 (M + 1)。

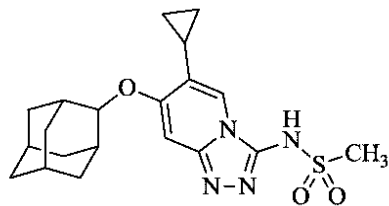
【0 7 5 4】

20

実施例 7 8

N- (7- ( (1 r, 3 r, 5 r, 7 r) -アダマンタン-2-イルオキシ) -6-シクロ  
 プロピル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル) メタンスル  
 ホンアミドの合成

【化 3 1 3】

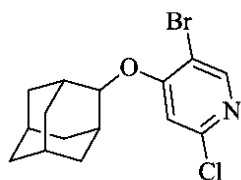


30

【0 7 5 5】

ステップ 1 : 4- ( (1 r, 3 r, 5 r, 7 r) -アダマンタン-2-イルオキシ) -5-  
 ブロモ-2-クロロピリジンの調製

【化 3 1 4】



40

【0 7 5 6】

実施例 5 6 (ステップ 1 ~ ステップ 3) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、(1 s, 3 s) -アダマンタン-1-イルメタノールをアダマンタン-2-オールに置き換え、粗物質をヘキサン中 0 ~ 3 0 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して、無色固体として表題化合物を得た (3. 2 5 g、3 ステップで収率 5 3 %)。<sup>1</sup>H NMR (3 0 0 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 8. 3 4 (s、1 H)、6. 7 7 (s、1 H)、4. 5 9 – 4. 5 6 (m、1 H)、2. 2 2 – 2. 1 5 (m、4 H)、1. 9 8 – 1. 9 0 (m、4 H)、1. 8 2 – 1. 7 8 (m、4 H)

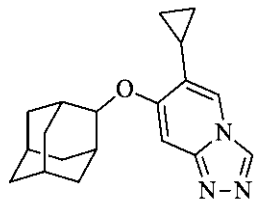
50

)、1.64-1.60 (m, 2H); MS (ES+) m/z 342.2、344.1 (M+1)。

【0757】

ステップ2: 7-((1r, 3r, 5r, 7r)-アダマンタン-2-イルオキシ)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンの調製

【化315】



10

【0758】

実施例56 (ステップ4とステップ5) および実施例58 (ステップ1) に記載した手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-((1s, 3s)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-5-ブロモ-2-クロロピリジンを4-((1r, 3r, 5r, 7r)-アダマンタン-2-イルオキシ)-5-ブロモ-2-クロロピリジンに置き換え、粗物質をジクロロメタン中0~30%のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、無色固体として表題化合物を得た(0.76g、収率55%)。

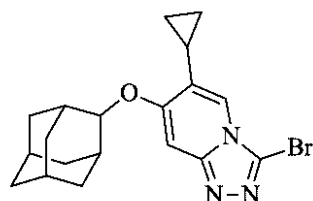
<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.54 (s, 1H)、7.68 (s, 1H)、6.91 (s, 1H)、4.61-4.56 (m, 1H)、2.31-2.26 (m, 2H)、2.15-2.11 (m, 2H)、1.98-1.91 (m, 2H)、1.86-1.79 (m, 3H)、1.71-1.58 (m, 6H)、1.02-0.96 (m, 2H)、0.67-0.61 (m, 2H); MS (ES+) m/z 310.3 (M+1)。

20

【0759】

ステップ3: 7-((1r, 3r, 5r, 7r)-アダマンタン-2-イルオキシ)-3-ブロモ-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンの調製

【化316】



30

【0760】

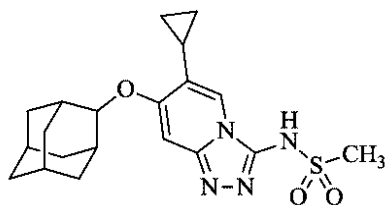
実施例56 (ステップ7) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((1s, 3s)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンを7-((1r, 3r, 5r, 7r)-アダマンタン-2-イルオキシ)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンに置き換え、粗物質をヘキサン中0~100%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、無色固体として表題化合物を得た(0.67g、収率71%)。MS (ES+) m/z 388.2、390.2 (M+1)。

40

【0761】

ステップ4: N-(7-((1r, 3r, 5r, 7r)-アダマンタン-2-イルオキシ)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの調製

## 【化 3 1 7】



【 0 7 6 2 】

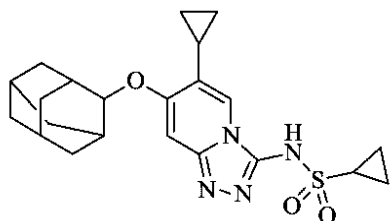
実施例 021 (ステップ 6) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-(2-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イル)エトキシ)-3-ブロモ-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-7-(1r, 3r, 5r, 7r)-アダマンタン-2-イルオキシ)-3-ブロモ-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た (0.19 g、収率 52%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.46 (s, 1H)、6.84 (s, 1H)、4.81-4.77 (m, 1H)、2.94 (s, 3H)、2.20-2.14 (m, 2H)、2.09-2.05 (m, 2H)、1.98-1.85 (m, 7H)、1.75-1.71 (m, 2H)、1.59-1.55 (m, 2H)、0.94-0.87 (m, 2H)、0.70-0.65 (m, 2H) ; MS (ES+) m/z 403.3 (M+1)。

【 0 7 6 3 】

### 实施例 79

N-(7-アダマンタン-2-イルオキシ)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリ  
アゾロ[4, 3-a]-ピリジン-3-イル)シクロプロパンスルホンアミドの合成

## 【化 3 1 8】



【 0 7 6 4 】

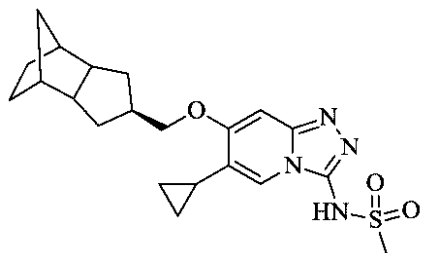
実施例 021 (ステップ 6) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-(1s, 3s)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-3-ブロモ-6-シクロプロピル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン を 7-(1r, 3r, 5r, 7r)-アダマンタン-2-イルオキシ)-3-ブロモ-6-シクロプロピル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン に置き換え、メタンスルホンアミドをシクロプロパンスルホンアミドに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た (0.056 g、収率 29%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.25 (br s、1H)、7.45 (s、1H)、6.81 (s、1H)、4.80-4.76 (m、1H)、2.67-2.59 (m、1H)、2.18 (br s、2H)、2.09-2.05 (m、2H)、1.98-1.84 (m、7H)、1.74 (br s、2H)、1.59-1.55 (m、2H)、0.99-0.80 (m、6H)、0.71-0.66 (m、2H)；MS (ES+) m/z：429.3 (M+1)。

【 0 7 6 5 】

### 实施例 80

N- (6-シクロプロピル-7- ( ( (2 s, 3 a R, 4 S, 7 R, 7 a S) -オクタヒドロ-1 H-4, 7-メタノインデン-2-イル) メトキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル) メタンスルホンアミドの合成

## 【化 3 1 9】

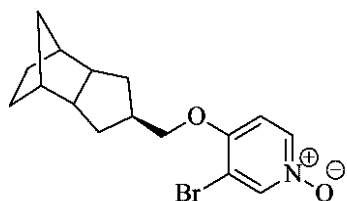


## 【0 7 6 6】

10

ステップ 1 : 3-ブロモ-4-((2s, 3aR, 4S, 7R, 7aS)-オクタヒドロ-1H-4, 7-メタノインデン-2-イル)メトキシ)ピリジン1-オキシドの調製

## 【化 3 2 0】



20

## 【0 7 6 7】

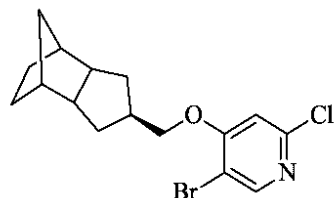
実施例 56 (ステップ 1 とステップ 2) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、(1s, 3s)-アダマンタン-1-イルメタノールをオクタヒドロ-1H-4, 7-メタノインデン-2-イル)メタノールに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た (6.48 g、(2ステップで収率 64%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 8.36 (s, 1H)、8.11 (d, J=7.3 Hz、1H)、6.74 (d, J=7.2 Hz、1H)、3.98-3.74 (m, 2H)、2.54-2.14 (m, 5H)、1.69-1.61 (m, 7H)、1.54-1.47 (m, 3H) ; MS (ES+) m/z 338.1、340.2 (M+1)。

## 【0 7 6 8】

30

ステップ 2 : 5-ブロモ-2-クロロ-4-((2s, 3aR, 4S, 7R, 7aS)-オクタヒドロ-1H-4, 7-メタノインデン-2-イル)メトキシ)ピリジンの調製

## 【化 3 2 1】



## 【0 7 6 9】

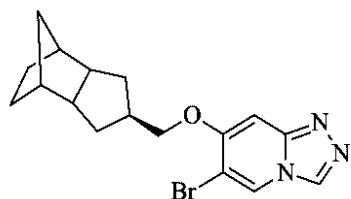
40

実施例 021 (ステップ 2) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-(2-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イル)エトキシ)-3-ブロモピリジン1-オキシドを3-ブロモ-4-((2s, 3aR, 4S, 7R, 7aS)-オクタヒドロ-1H-4, 7-メタノインデン-2-イル)メトキシ)ピリジン1-オキシド (6.47 g、19.1 mmol) に置き換えて、固体として表題化合物を得た (4.03 g、収率 59%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 8.32 (s, 1H)、6.78 (s, 1H)、3.92-3.76 (m, 2H)、2.55-2.09 (m, 6H)、1.69-1.43 (m, 9H) ; MS (ES+) m/z 338.1、340.2 (M+1)。

## 【0 7 7 0】

50

ステップ3：6-ブロモ-7-((2s, 3aR, 4S, 7R, 7aS)-オクタヒドロ-1H-4, 7-メタノインデン-2-イル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンの調製  
【化322】



10

## 【0771】

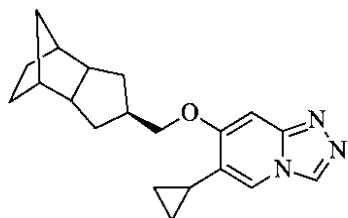
実施例56（ステップ4とステップ5）に記載の順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-((1s, 3s)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-5-ブロモ-2-クロロピリジンを5-ブロモ-2-クロロ-4-((2s, 3aR, 4S, 7R, 7aS)-オクタヒドロ-1H-4, 7-メタノインデン-2-イル)メトキシ)ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（1.09g、収率27%）。MS（ES+）m/z 362.2、364.2（M+1）。

## 【0772】

ステップ4：6-シクロプロピル-7-((2s, 3aR, 4S, 7R, 7aS)-オクタヒドロ-1H-4, 7-メタノインデン-2-イル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンの調製

20

## 【化323】



## 【0773】

30

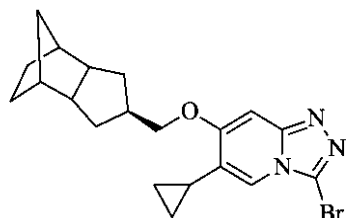
実施例58（ステップ1）に記載の順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ブロモ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンを、6-ブロモ-7-((2s, 3aR, 4S, 7R, 7aS)-オクタヒドロ-1H-4, 7-メタノインデン-2-イル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（0.35g、収率39%）。MS（ES+）m/z 324.3（M+1）。

## 【0774】

ステップ5：3-ブロモ-6-シクロプロピル-7-((2s, 3aR, 4S, 7R, 7aS)-オクタヒドロ-1H-4, 7-メタノインデン-2-イル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンの調製

40

## 【化324】



## 【0775】

50

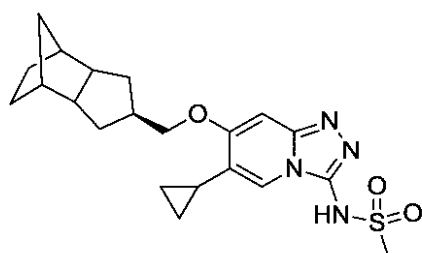
実施例 56 (ステップ 7) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((1s, 3s)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-シクロプロピル[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンを6-シクロプロピル-7-((2s, 3aR, 4S, 7R, 7aS)-オクタヒドロ-1H-4, 7-メタノインデン-2-イル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た(0.41g、収率94%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50(s, 1H)、6.85(s, 1H)、3.91-3.74(m, 2H)、2.57-2.13(m, 5H)、2.04-1.89(m, 2H)、1.73-1.60(m, 9H)、1.03-0.95(m, 2H)、0.70-0.65(m, 2H); MS(ES+) m/z 402.2、404.2(M+1)。

10

## 【0776】

ステップ 6: N-(6-シクロプロピル-7-(オクタヒドロ-1H-4, 7-メタノインデン-2-イル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの調製

## 【化325】



20

## 【0777】

実施例 021 (ステップ 6) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-(2-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イル)エトキシ)-3-ブロモ-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンを、3-ブロモ-6-シクロプロピル-7-((2s, 3aR, 4S, 7R, 7aS)-オクタヒドロ-1H-4, 7-メタノインデン-2-イル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た(0.021g、収率12%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.35(br s, 1H)、7.41(s, 1H)、6.73(s, 1H)、3.94-3.82(m, 2H)、2.93(s, 3H)、2.23-2.10(m, 3H)、1.93-1.80(m, 2H)、1.70-1.37(m, 9H)、1.27-1.20(m, 2H)、0.92-0.82(m, 2H)、0.71-0.62(m, 2H); MS(ES+) m/z 417.3(M+1)。

30

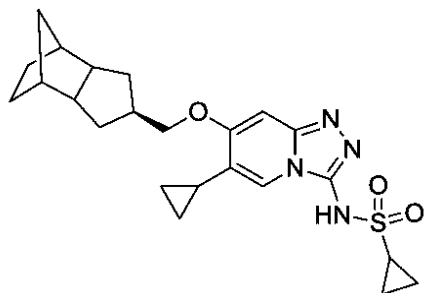
## 【0778】

## 実施例 81

N-(6-シクロプロピル-7-(オクタヒドロ-1H-4, 7-メタノインデン-2-イル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)シクロプロパンスルホンアミドの合成

40

## 【化326】



50



## 【0779】

実施例021（ステップ6）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（2-（（3r, 5r, 7r）-アダマンタン-1-イル）エトキシ）-3-ブromo-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンを3-ブromo-6-シクロプロピル-7-（（（2s, 3aR, 4S, 7R, 7aS）-オクタヒドロ-1H-4, 7-メタノインデン-2-イル）メトキシ）-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンに置き換え、メタンスルホンアミドをシクロプロパンスルホンアミドに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（0.071g、収率38%）。<sup>1</sup>H NMR（300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 13.28（br s、1H）、7.43（s、1H）、6.73（s、1H）、3.96-3.80（m、2H）、2.31-2.06（m、4H）、1.92-1.81（m、1H）、1.77-1.30（m、10H）、1.11-1.01（m、1H）、1.00-0.79（m、7H）、0.74-0.64（m、2H）；MS（ES+）m/z 443.3（M+1）。

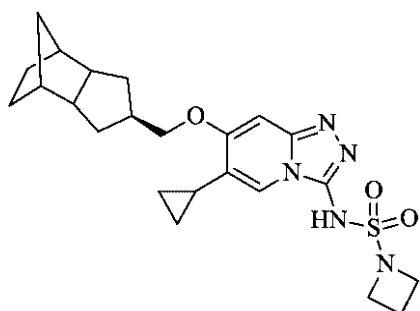
10

## 【0780】

## 実施例82

N-（6-シクロプロピル-7-（（（2s, 3aR, 4S, 7R, 7aS）-オクタヒドロ-1H-4, 7-メタノインデン-2-イル）メトキシ）-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル）アゼチジン-1-スルホンアミドの合成

## 【化327】



20

## 【0781】

実施例76（ステップ6）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（2-（（3r, 5r, 7r）-アダマンタン-1-イル）エトキシ）-3-ブromo-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンを3-ブromo-6-シクロプロピル-7-（（（2s, 3aR, 4S, 7R, 7aS）-オクタヒドロ-1H-4, 7-メタノインデン-2-イル）メトキシ）-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンに置き換え、メタンスルホンアミドをアゼチジン-1-スルホンアミドに置き換えて、無色固体として、表題化合物を得た（0.005g、収率5%）。<sup>1</sup>H NMR（300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 7.48（s、1H）、6.72（s、1H）、3.98-3.81（m、2H）、3.67（t、J=7.5Hz、4H）、2.23-1.98（m、6H）、1.91-1.82（m、1H）、1.67-1.38（m、11H）、0.89-0.85（m、2H）、0.73-0.65（m、2H）；MS（ES+）m/z 456.4（M+1）。

30

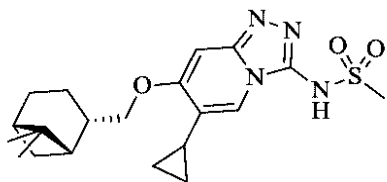
40

## 【0782】

## 実施例83

N-（6-シクロプロピル-7-（（（1S, 2S, 5S）-6, 6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタン-2-イル）メトキシ）-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル）メタンスルホンアミドの合成

【化 3 2 8】

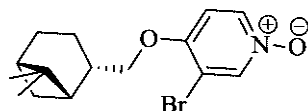


【0 7 8 3】

ステップ 1：3-ブromo-4-((1S, 2S, 5S)-6,6-ジメチルビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-2-イル) メトキシ) ピリジン 1-オキシドの調製

10

【化 3 2 9】



【0 7 8 4】

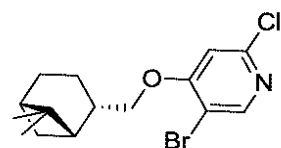
実施例 5 6 (ステップ 1 とステップ 2) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、(1s, 3s)-アダマンタン-1-イルメタノールを((1S, 2S, 5S)-6,6-ジメチルビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-2-イル) メタノールに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た (9. 33 g、収率 77%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 8. 34 (d、J=2. 1 Hz、1 H)、8. 12-8. 08 (m、1 H)、6. 75 (d、J=7. 3 Hz、1 H)、3. 90-3. 81 (m、2 H)、2. 59-2. 50 (m、1 H)、2. 17-2. 09 (m、1 H)、1. 95-1. 73 (m、5 H)、1. 46-1. 38 (m、2 H)、1. 25 (s、3 H)、0. 89 (s、3 H)。

20

【0 7 8 5】

ステップ 2：5-ブromo-2-クロロ-4-((1S, 2S, 5S)-6,6-ジメチルビシクロ [3. 1. 1] -ヘプタン-2-イル) メトキシ) ピリジンの調製

【化 3 3 0】



30

【0 7 8 6】

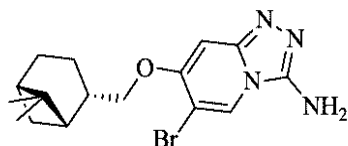
実施例 0 2 1 (ステップ 2) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-(2-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イル) エトキシ)-3-ブromoピリジン 1-オキシドを 3-ブromo-4-((1S, 2S, 5S)-6,6-ジメチルビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-2-イル) メトキシ) ピリジン 1-オキシドに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た (6. 68 g、収率 68%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 8. 32 (s、1 H)、6. 79 (s、1 H)、3. 91-3. 82 (m、2 H)、2. 60-2. 50 (m、1 H)、2. 16-2. 09 (m、1 H)、1. 97-1. 72 (m、5 H)、1. 50-1. 39 (m、2 H)、1. 25 (s、3 H)、0. 90 (s、3 H)；MS (ES+) m/z 344. 1、346. 1 (M+1)。

40

【0 7 8 7】

ステップ 3：6-ブromo-7-((1S, 2S, 5S)-6,6-ジメチルビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-2-イル) メトキシ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-アミンの調製

## 【化 3 3 1】



## 【0 7 8 8】

3つのマイクロ波バイアルに、5-ブロモ-2-クロロ-4-((1S, 2S, 5S)-6, 6-ジメチルビシクロ[3. 1. 1]-ヘプタン-2-イル)メトキシ)ピリジン (1. 07 g, 3. 09 mmol)、無水1, 4-ジオキサン (12 mL) およびヒドラジン-水和物 (6. 00 mL, 124 mmol) を添加した。各反応バイアルに蓋をし、マイクロ波で160℃で1時間加熱した。各反応のバイアルを、水 (100 mL) に注ぎ、水層を酢酸エチル (50 mL を3回) で抽出した。1つに合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣を無水エタノール (200 mL) に溶解し、臭化シアン (1. 25 g, 11. 8 mmol) と共に、周囲温度で72時間攪拌した。溶媒を真空濃縮した。残渣をジエチルエーテル中に粉碎し、無色固体として表題化合物を得た (2. 17 g, 2ステップで収率62%)。MS (ES+) m/z 365. 1、367. 1 (M+1)。

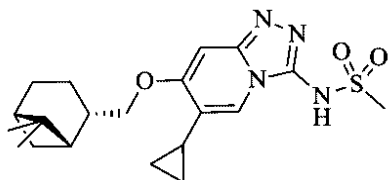
10

## 【0 7 8 9】

ステップ4: N-(6-シクロプロピル-7-((1S, 2S, 5S)-6, 6-ジメチルビシクロ[3. 1. 1]-ヘプタン-2-イル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの調製

20

## 【化 3 3 2】



30

## 【0 7 9 0】

実施例58 (ステップ1とステップ2) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ブロモ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンを、6-ブロモ-7-((1S, 2S, 5S)-6, 6-ジメチルビシクロ[3. 1. 1]-ヘプタン-2-イル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た (0. 020 g, 2ステップで収率6%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13. 37 (br s, 1H)、7. 40 (s, 1H)、6. 75 (s, 1H)、3. 98-3. 88 (m, 2H)、2. 93 (s, 3H)、2. 12-2. 05 (m, 1H)、1. 96-1. 67 (m, 7H)、1. 55-1. 41 (m, 2H)、1. 22 (s, 3H)、0. 91-0. 84 (m, 5H)、0. 67-0. 62 (m, 2H); MS (ES+) m/z 405. 2 (M+1)。

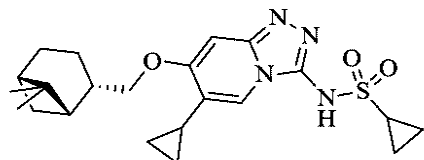
40

## 【0 7 9 1】

## 実施例84

N-(6-シクロプロピル-7-((1S, 2S, 5S)-6, 6-ジメチルビシクロ[3. 1. 1]-ヘプタン-2-イル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)シクロプロパンスルホンアミドの合成

## 【化 3 3 3】

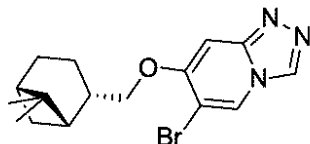


## 【0 7 9 2】

ステップ 1: 6-ブロモ-7-((1*S*, 2*S*, 5*S*)-6, 6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタン-2-イル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-*a*]ピリジンの調製

10

## 【化 3 3 4】



## 【0 7 9 3】

実施例 56 (ステップ 4 とステップ 5) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-((1*s*, 3*s*)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-5-ブromo-2-クロロピリジンを、5-ブromo-2-クロロ-4-((1*S*, 2*S*, 5*S*)-6, 6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタン-2-イル)メトキシ)ピリジンに置き換え、オルトギ酸トリエチルをギ酸に置き換え、マイクロ波反応器中で 180℃ で 11 分間加熱して、無色固体として表題化合物を得た (0.87 g、2 ステップにわたって収率 24%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 8.60 (s、1H)、8.26 (s、1H)、6.95 (s、1H)、3.94-3.85 (m、2H)、2.64-2.54 (m、1H)、2.18-2.11 (m、6H)、1.52-1.41 (m、2H)、1.26 (s、3H)、0.90 (s、3H); MS (ES+) *m/z* 350.1、352.1 (M+1)。

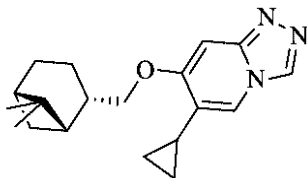
20

## 【0 7 9 4】

ステップ 2: 6-シクロプロピル-7-((1*S*, 2*S*, 5*S*)-6, 6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタン-2-イル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-*a*]ピリジンの調製

30

## 【化 3 3 5】



## 【0 7 9 5】

実施例 58 (ステップ 1) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3*r*, 5*r*, 7*r*)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ブromo-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-*a*]ピリジン-3-アミンを、6-ブromo-7-((1*S*, 2*S*, 5*S*)-6, 6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタン-2-イル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-*a*]ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た (0.44 g、収率 57%)。MS (ES+) *m/z* 312.3 (M+1)。

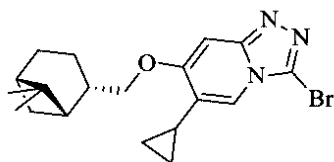
40

## 【0 7 9 6】

ステップ 3: 3-ブromo-6-シクロプロピル-7-((1*S*, 2*S*, 5*S*)-6, 6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタン-2-イル)メトキシ)-[1, 2, 4]ト

50

リアゾロ [4, 3-a] ピリジンの調製  
【化 3 3 6】



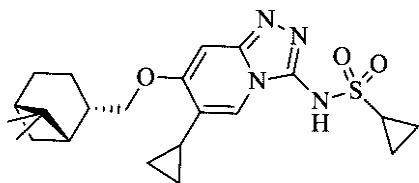
## 【0797】

実施例 56 (ステップ 7) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((1s, 3s)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-シクロプロピル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンを、6シクロプロピル 7-((1S, 2S, 5S)-6, 6-ジメチルビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-2-イル) メトキシ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た (0. 40 g を収率 72%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 7. 49 (s、1H)、6. 87 (s、1H)、3. 93-3. 83 (m、2H)、2. 62-2. 53 (m、1H)、2. 18-2. 11 (m、1H)、1. 99-1. 75 (m、6H)、1. 51-1. 42 (m、2H)、1. 25 (s、3H)、1. 03-0. 97 (m、2H)、0. 90 (s、3H)、0. 69-0. 64 (m、2H) ; MS (ES+) m/z 390. 1、392. 2 (M+1)。

## 【0798】

ステップ 4 : N-(6-シクロプロピル-7-((1S, 2S, 5S)-6, 6-ジメチルビシクロ [3. 1. 1] -ヘプタン-2-イル) メトキシ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル) シクロプロパンスルホンアミドの調製

## 【化 3 3 7】



## 【0799】

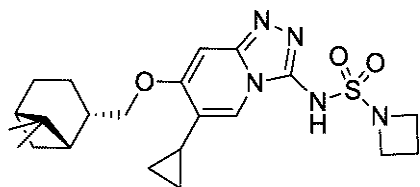
実施例 021 (ステップ 6) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-(2-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イル) エトキシ)-3-ブromo-6-シクロプロピル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンを、3-ブromo-6-シクロプロピル 7-((1S, 2S, 5S)-6, 6-ジメチルビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-2-イル) メトキシ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンに置き換え、メタンスルホンアミドをシクロプロパンスルホンアミドに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た (0. 10 g、収率 72%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13. 29 (br s、1H)、7. 41 (s、1H)、6. 74 (s、1H)、3. 98 (m、2H)、2. 74-2. 55 (m、2H)、2. 12-1. 69 (m、8H)、1. 52-1. 44 (m、2H)、1. 22 (s、3H)、0. 99-0. 93 (m、2H)、0. 90-0. 81 (m、6H)、0. 69-0. 64 (m、2H) ; MS (ES+) m/z 431. 3 (M+1)。

## 【0800】

## 実施例 85

N-(6-シクロプロピル-7-((1S, 2S, 5S)-6, 6-ジメチルビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-2-イル) メトキシ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル) アゼチジン-1-スルホンアミドの合成

## 【化 3 3 8】



## 【0 8 0 1】

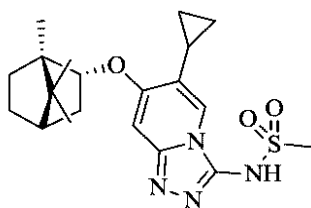
実施例 0 2 1 (ステップ 6) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7- (2- ( (3 r, 5 r, 7 r) -アダマンタン-1-イル) エトキシ) -3-ブ  
 10  
 11  
 12  
 13  
 14  
 15  
 16  
 17  
 18  
 19  
 20  
 21  
 22  
 23  
 24  
 25  
 26  
 27  
 28  
 29  
 30  
 31  
 32  
 33  
 34  
 35  
 36  
 37  
 38  
 39  
 40  
 41  
 42  
 43  
 44  
 45  
 46  
 47  
 48  
 49  
 50  
 51  
 52  
 53  
 54  
 55  
 56  
 57  
 58  
 59  
 60  
 61  
 62  
 63  
 64  
 65  
 66  
 67  
 68  
 69  
 70  
 71  
 72  
 73  
 74  
 75  
 76  
 77  
 78  
 79  
 80  
 81  
 82  
 83  
 84  
 85  
 86  
 87  
 88  
 89  
 90  
 91  
 92  
 93  
 94  
 95  
 96  
 97  
 98  
 99  
 100  
 101  
 102  
 103  
 104  
 105  
 106  
 107  
 108  
 109  
 110  
 111  
 112  
 113  
 114  
 115  
 116  
 117  
 118  
 119  
 120  
 121  
 122  
 123  
 124  
 125  
 126  
 127  
 128  
 129  
 130  
 131  
 132  
 133  
 134  
 135  
 136  
 137  
 138  
 139  
 140  
 141  
 142  
 143  
 144  
 145  
 146  
 147  
 148  
 149  
 150  
 151  
 152  
 153  
 154  
 155  
 156  
 157  
 158  
 159  
 160  
 161  
 162  
 163  
 164  
 165  
 166  
 167  
 168  
 169  
 170  
 171  
 172  
 173  
 174  
 175  
 176  
 177  
 178  
 179  
 180  
 181  
 182  
 183  
 184  
 185  
 186  
 187  
 188  
 189  
 190  
 191  
 192  
 193  
 194  
 195  
 196  
 197  
 198  
 199  
 200  
 201  
 202  
 203  
 204  
 205  
 206  
 207  
 208  
 209  
 210  
 211  
 212  
 213  
 214  
 215  
 216  
 217  
 218  
 219  
 220  
 221  
 222  
 223  
 224  
 225  
 226  
 227  
 228  
 229  
 230  
 231  
 232  
 233  
 234  
 235  
 236  
 237  
 238  
 239  
 240  
 241  
 242  
 243  
 244  
 245  
 246  
 247  
 248  
 249  
 250  
 251  
 252  
 253  
 254  
 255  
 256  
 257  
 258  
 259  
 260  
 261  
 262  
 263  
 264  
 265  
 266  
 267  
 268  
 269  
 270  
 271  
 272  
 273  
 274  
 275  
 276  
 277  
 278  
 279  
 280  
 281  
 282  
 283  
 284  
 285  
 286  
 287  
 288  
 289  
 290  
 291  
 292  
 293  
 294  
 295  
 296  
 297  
 298  
 299  
 300  
 301  
 302  
 303  
 304  
 305  
 306  
 307  
 308  
 309  
 310  
 311  
 312  
 313  
 314  
 315  
 316  
 317  
 318  
 319  
 320  
 321  
 322  
 323  
 324  
 325  
 326  
 327  
 328  
 329  
 330  
 331  
 332  
 333  
 334  
 335  
 336  
 337  
 338  
 339  
 340  
 341  
 342  
 343  
 344  
 345  
 346  
 347  
 348  
 349  
 350  
 351  
 352  
 353  
 354  
 355  
 356  
 357  
 358  
 359  
 360  
 361  
 362  
 363  
 364  
 365  
 366  
 367  
 368  
 369  
 370  
 371  
 372  
 373  
 374  
 375  
 376  
 377  
 378  
 379  
 380  
 381  
 382  
 383  
 384  
 385  
 386  
 387  
 388  
 389  
 390  
 391  
 392  
 393  
 394  
 395  
 396  
 397  
 398  
 399  
 400  
 401  
 402  
 403  
 404  
 405  
 406  
 407  
 408  
 409  
 410  
 411  
 412  
 413  
 414  
 415  
 416  
 417  
 418  
 419  
 420  
 421  
 422  
 423  
 424  
 425  
 426  
 427  
 428  
 429  
 430  
 431  
 432  
 433  
 434  
 435  
 436  
 437  
 438  
 439  
 440  
 441  
 442  
 443  
 444  
 445  
 446  
 447  
 448  
 449  
 450  
 451  
 452  
 453  
 454  
 455  
 456  
 457  
 458  
 459  
 460  
 461  
 462  
 463  
 464  
 465  
 466  
 467  
 468  
 469  
 470  
 471  
 472  
 473  
 474  
 475  
 476  
 477  
 478  
 479  
 480  
 481  
 482  
 483  
 484  
 485  
 486  
 487  
 488  
 489  
 490  
 491  
 492  
 493  
 494  
 495  
 496  
 497  
 498  
 499  
 500  
 501  
 502  
 503  
 504  
 505  
 506  
 507  
 508  
 509  
 510  
 511  
 512  
 513  
 514  
 515  
 516  
 517  
 518  
 519  
 520  
 521  
 522  
 523  
 524  
 525  
 526  
 527  
 528  
 529  
 530  
 531  
 532  
 533  
 534  
 535  
 536  
 537  
 538  
 539  
 540  
 541  
 542  
 543  
 544  
 545  
 546  
 547  
 548  
 549  
 550  
 551  
 552  
 553  
 554  
 555  
 556  
 557  
 558  
 559  
 560  
 561  
 562  
 563  
 564  
 565  
 566  
 567  
 568  
 569  
 570  
 571  
 572  
 573  
 574  
 575  
 576  
 577  
 578  
 579  
 580  
 581  
 582  
 583  
 584  
 585  
 586  
 587  
 588  
 589  
 590  
 591  
 592  
 593  
 594  
 595  
 596  
 597  
 598  
 599  
 600  
 601  
 602  
 603  
 604  
 605  
 606  
 607  
 608  
 609  
 610  
 611  
 612  
 613  
 614  
 615  
 616  
 617  
 618  
 619  
 620  
 621  
 622  
 623  
 624  
 625  
 626  
 627  
 628  
 629  
 630  
 631  
 632  
 633  
 634  
 635  
 636  
 637  
 638  
 639  
 640  
 641  
 642  
 643  
 644  
 645  
 646  
 647  
 648  
 649  
 650  
 651  
 652  
 653  
 654  
 655  
 656  
 657  
 658  
 659  
 660  
 661  
 662  
 663  
 664  
 665  
 666  
 667  
 668  
 669  
 670  
 671  
 672  
 673  
 674  
 675  
 676  
 677  
 678  
 679  
 680  
 681  
 682  
 683  
 684  
 685  
 686  
 687  
 688  
 689  
 690  
 691  
 692  
 693  
 694  
 695  
 696  
 697  
 698  
 699  
 700  
 701  
 702  
 703  
 704  
 705  
 706  
 707  
 708  
 709  
 710  
 711  
 712  
 713  
 714  
 715  
 716  
 717  
 718  
 719  
 720  
 721  
 722  
 723  
 724  
 725  
 726  
 727  
 728  
 729  
 730  
 731  
 732  
 733  
 734  
 735  
 736  
 737  
 738  
 739  
 740  
 741  
 742  
 743  
 744  
 745  
 746  
 747  
 748  
 749  
 750  
 751  
 752  
 753  
 754  
 755  
 756  
 757  
 758  
 759  
 760  
 761  
 762  
 763  
 764  
 765  
 766  
 767  
 768  
 769  
 770  
 771  
 772  
 773  
 774  
 775  
 776  
 777  
 778  
 779  
 780  
 781  
 782  
 783  
 784  
 785  
 786  
 787  
 788  
 789  
 790  
 791  
 792  
 793  
 794  
 795  
 796  
 797  
 798  
 799  
 800  
 801  
 802  
 803  
 804  
 805  
 806  
 807  
 808  
 809  
 810  
 811  
 812  
 813  
 814  
 815  
 816  
 817  
 818  
 819  
 820  
 821  
 822  
 823  
 824  
 825  
 826  
 827  
 828  
 829  
 830  
 831  
 832  
 833  
 834  
 835  
 836  
 837  
 838  
 839  
 840  
 841  
 842  
 843  
 844  
 845  
 846  
 847  
 848  
 849  
 850  
 851  
 852  
 853  
 854  
 855  
 856  
 857  
 858  
 859  
 860  
 861  
 862  
 863  
 864  
 865  
 866  
 867  
 868  
 869  
 870  
 871  
 872  
 873  
 874  
 875  
 876  
 877  
 878  
 879  
 880  
 881  
 882  
 883  
 884  
 885  
 886  
 887  
 888  
 889  
 890  
 891  
 892  
 893  
 894  
 895  
 896  
 897  
 898  
 899  
 900  
 901  
 902  
 903  
 904  
 905  
 906  
 907  
 908  
 909  
 910  
 911  
 912  
 913  
 914  
 915  
 916  
 917  
 918  
 919  
 920  
 921  
 922  
 923  
 924  
 925  
 926  
 927  
 928  
 929  
 930  
 931  
 932  
 933  
 934  
 935  
 936  
 937  
 938  
 939  
 940  
 941  
 942  
 943  
 944  
 945  
 946  
 947  
 948  
 949  
 950  
 951  
 952  
 953  
 954  
 955  
 956  
 957  
 958  
 959  
 960  
 961  
 962  
 963  
 964  
 965  
 966  
 967  
 968  
 969  
 970  
 971  
 972  
 973  
 974  
 975  
 976  
 977  
 978  
 979  
 980  
 981  
 982  
 983  
 984  
 985  
 986  
 987  
 988  
 989  
 990  
 991  
 992  
 993  
 994  
 995  
 996  
 997  
 998  
 999  
 1000

## 【0 8 0 2】

## 実施例 8 6

N- (6-シクロプロピル-7- ( ( (1 S, 2 R, 4 R) -1, 7, 7-トリメチルビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) オキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル) メタンスルホンアミドの合成

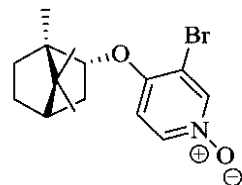
## 【化 3 3 9】



## 【0 8 0 3】

ステップ 1 : 3-ブromo-4- ( ( (1 S, 2 R, 4 R) -1, 7, 7-トリメチルビシクロ [2. 2. 1] -ヘプタン-2-イル) オキシ) ピリジン 1-オキシドの調製

## 【化 3 4 0】



## 【0 8 0 4】

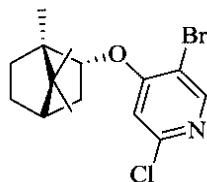
実施例 5 6 (ステップ 1 とステップ 2) に記載の手順に従って、必要に応じて重要ではない変更を行い、(1 s, 3 s) -アダマンタン-1-イルメタノールを、(1 S, 2 R, 4 R) -1, 7, 7-トリメチルビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-オールに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た (8. 2 7 g、2 ステップで収率 6 7 %)。 <sup>1</sup> H NMR (3 0 0 MHz、C D C l <sub>3</sub>) δ 8. 3 6 (d、J = 2. 2 Hz、1 H)、8. 1 0 - 8. 0 7 (m、1 H)、6. 6 3 (d、J = 7. 3 Hz、1 H)、4. 4 0 -

4. 35 (m, 1H)、2. 45–2. 23 (m, 2H)、1. 85–1. 78 (m, 2H)、1. 47–1. 37 (m, 1H)、1. 33–1. 27 (m, 1H)、1. 13–1. 08 (m, 1H)、0. 97 (s, 3H)、0. 94 (s, 6H) ; MS (ES+) m/z 326. 2、328. 1 (M+1)。

【0805】

ステップ2：5-ブロモ-2-クロロ-4-((1S, 2R, 4R)-1, 7, 7-トリメチルビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル)オキシ)ピリジンの調製

【化341】



10

【0806】

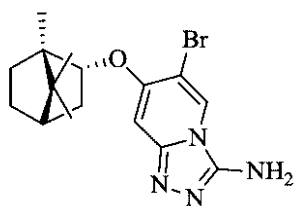
実施例021（ステップ2）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-（2-（（3r, 5r, 7r）-アダマンタン-1-イル）エトキシ）-3-ブロモピリジン1-オキシドを3-ブロモ-4-（（（1S, 2R, 4R）-1, 7, 7-トリメチルビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル）オキシ）ピリジン1-オキシドに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（5. 74 g、収率66%）。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8. 32 (s, 1H)、6. 64 (s, 1H)、4. 43–4. 38 (m, 1H)、2. 48–2. 26 (m, 2H)、1. 82–1. 78 (m, 2H)、1. 46–1. 36 (m, 1H)、1. 29–1. 22 (m, 1H)、1. 12–1. 07 (m, 1H)、0. 96 (s, 6H)、0. 94 (s, 3H) ; MS (ES+) m/z 344. 1、346. 1 (M+1)。

20

【0807】

ステップ3：6-ブロモ-7-（（（1S, 2R, 4R）-1, 7, 7-トリメチルビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル）オキシ）-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンの調製

【化342】



30

【0808】

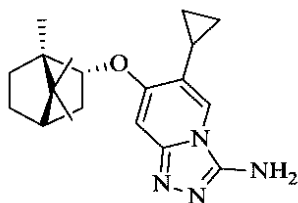
実施例028（ステップ3）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、5-ブロモ-2-クロロ-4-（（（1S, 2S, 5S）-6, 6-ジメチルビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-2-イル）メトキシ）ピリジンを5-ブロモ-2-クロロ-4-（（（1S, 2R, 4R）-1, 7, 7-トリメチルビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル）オキシ）ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（1. 05 g、2ステップで収率35%）。MS (ES+) m/z 365. 1、367. 1 (M+1)。

40

【0809】

ステップ4：6-シクロプロピル-7-（（（1S, 2R, 4R）-1, 7, 7-トリメチルビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル）オキシ）-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンの調製

## 【化 3 4 3】



## 【0 8 1 0】

実施例 58（ステップ 1）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（（3r, 5r, 7r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-ブロモ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンを6-ブロモ7-（（（1S, 2R, 4R）-1, 7, 7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル）オキシ）-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（0.57g、収率58%）。MS（ES+）m/z 327.2（M+1）。

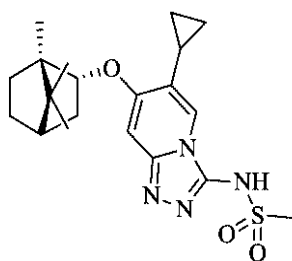
10

## 【0 8 1 1】

ステップ5：N-（6-シクロプロピル7-（（（1S, 2R, 4R）-1, 7, 7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル）オキシ）-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル）メタンスルホンアミドの調製

20

## 【化 3 4 4】



## 【0 8 1 2】

実施例 58（ステップ 2）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（（3r, 5r, 7r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-ブロモ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンを、6-シクロプロピル-7-（（（1S, 2R, 4R）-1, 7, 7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル）オキシ）-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンに置き換えて、固体として表題化合物を得た（0.11g、収率16%）。<sup>1</sup>H NMR（300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 7.43（s、1H）、6.73（s、1H）、4.52-4.49（m、2H）、2.94（s、3H）、2.62-2.55（m、1H）、2.24-2.15（m、1H）、1.92-1.72（m、3H）、1.41-1.13（m、3H）、0.98（s、3H）、0.93（s、3H）、0.90-0.86（m、5H）、0.68-0.63（m、2H）；MS（ES+）m/z 405.2（M+1）。

30

40

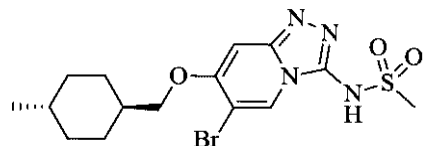
## 【0 8 1 3】

実施例 87

N-（6-ブロモ-7-（トランス-4-メチルシクロヘキシル）メトキシ）-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル）メタンスルホンアミドの合成



## 【化 3 4 5】

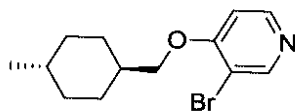


## 【0 8 1 4】

ステップ 1：3-ブロモ-4-（トランス-4-メチルシクロヘキシル）メトキシ）ピリジンの調製

## 【化 3 4 6】

10



## 【0 8 1 5】

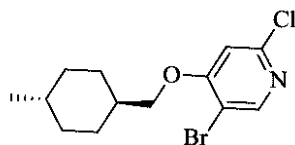
実施例 5 6（ステップ 1）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、（1 s, 3 s）-アダマンタン-1-イルメタノールを（トランス-4-メチルシクロヘキシル）メタノールに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（15.1 g、収率 93%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、CDCl<sub>3</sub>）δ 8.30（s、1H）、6.76（s、1H）、3.85（d、J=6.1 Hz、2H）、1.88-1.72（m、5H）、1.41-1.25（m、1H）、1.16-0.88（m、8H）。

20

## 【0 8 1 6】

ステップ 2：5-ブロモ-2-クロロ-4-（トランス-4-メチルシクロヘキシル）メトキシ）ピリジンの調製

## 【化 3 4 7】



30

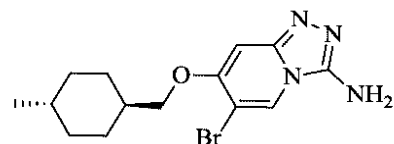
実施例 5 6（ステップ 2 とステップ 3）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-（（1 s, 3 s）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-5-ブロモ-2-クロロピリジン、3-ブロモ-4-（トランス-4-メチルシクロヘキシル）メトキシ）ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（6.21 g、収率 59%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、CDCl<sub>3</sub>）δ 8.32（s、1H）、6.79（s、1H）、3.87（d、J=6.1 Hz、2H）、1.91-1.74（m、5H）、1.42-1.30（m、1H）、1.18-0.90（m、7H）；MS（ES+）m/z 318.1、320.1、322.1（M+1）。

## 【0 8 1 7】

ステップ 3：6-ブロモ-7-（トランス-4-メチルシクロヘキシル）メトキシ）[1, 2, 4]-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンの調製

40

## 【化 3 4 8】



## 【0 8 1 8】

実施例 0 2 8（ステップ 3）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、5-ブロモ-2-クロロ-4-（（（1 S, 2 S, 5 S）-6, 6-ジメチルビシク

50

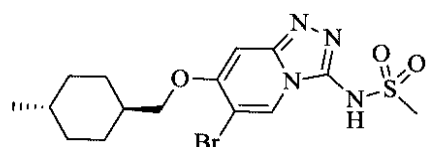
ロー [3, 1, 1] ヘプタン-2-イル) メトキシ) ピリジンを5-ブロモ-2-クロロ-4-(トランス-4-メチルシクロヘキシル)-メトキシ) ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た (1.19 g、2ステップで収率40%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.93 (s, 1H)、7.77 (br s, 2H)、7.19 (s, 1H)、4.06 (d、J=6.0 Hz、2H)、1.86-1.70 (m、5H)、1.38-1.26 (m、1H)、1.19-0.87 (m、7H) ; MS (ES+) m/z 339.0、341.1 (M+1)。

#### 【0819】

ステップ4：N-(6-ブロモ-7-(トランス-4-メチルシクロヘキシル)メトキシ) [1, 2, 4]-トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル) メタンスルホンアミ

10

#### 【化349】



#### 【0820】

実施例58 (ステップ2) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-( (3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ブロモ-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-アミンを6-ブロモ-7-(トランス-4-メチルシクロヘキシル)メトキシ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-アミンに置き換え、30%水酸化アンモニウム水溶液を1Mの水酸化ナトリウム水溶液に置き換えて、無色固体として表題化合物を得た (0.07 g、収率6%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.52 (br s, 1H)、8.21 (s, 1H)、6.90 (s, 1H)、3.95 (d、J=6.1 Hz、2H)、2.96 (s, 3H)、1.85-1.70 (m、5H)、1.36-1.27 (m、1H)、1.18-0.87 (m、7H) ; MS (ES+) m/z 417.0、419.0 (M+1)。

20

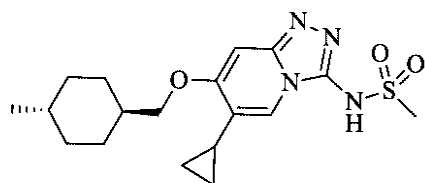
#### 【0821】

30

#### 実施例88

N-(6-シクロプロピル-7-(トランス-4-メチルシクロヘキシル)メトキシ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル) メタンスルホンアミドの合成

#### 【化350】

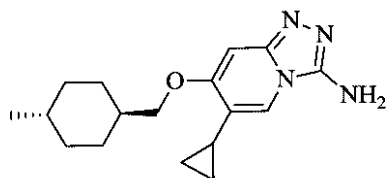


40

#### 【0822】

ステップ1：6-シクロプロピル-7-(トランス-4-メチルシクロヘキシル)メトキシ) [1, 2, 4]-トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-アミンの調製

## 【化 3 5 1】



## 【0 8 2 3】

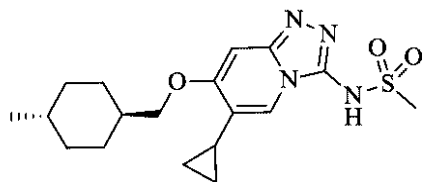
実施例 58（ステップ 1）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（（3r, 5r, 7r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-ブロモ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンを、6-ブロモ-7-（トランス-4-メチルシクロヘキシル）メトキシ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミン（実施例 032、ステップ 3）に置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（1.01 g、収率 63%）。MS（ES+）m/z 301.3（M+1）。

10

## 【0 8 2 4】

ステップ 2：N-（6-シクロプロピル-7-（トランス-4-メチルシクロヘキシル）-メトキシ）-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル）メタンスルホンアミドの調製

## 【化 3 5 2】



20

## 【0 8 2 5】

実施例 58（ステップ 2）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（（3r, 5r, 7r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-ブロモ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンを 6-シクロプロピル-7-（トランス-4-メチルシクロヘキシル）メトキシ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンに置き換え、30%の水酸化アンモニウム水溶液を 1Mの水酸化ナトリウム水溶液に置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（0.04 g、収率 15%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 13.42（br s、1H）、7.41（s、1H）、6.74（s、1H）、3.94（d、J=5.9 Hz、2H）、2.94（s、3H）、1.90-1.70（m、6H）、1.38-1.26（m、1H）、1.01-0.87（m、9H）、0.69-0.63（m、2H）；MS（ES-）m/z 379.2（M-1）。

30

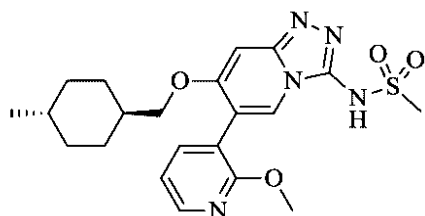
## 【0 8 2 6】

実施例 89

N-（6-（2-メトキシピリジン-3-イル）-7-（トランス-4-メチルシクロヘキシル）メトキシ）-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル）メタンスルホンアミド）の合成

40

## 【化 3 5 3】

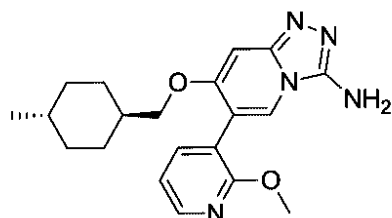


## 【0 8 2 7】

ステップ 1：6-（2-メトキシピリジン-3-イル）-7-（トランス-4-メチルシクロヘキシル）メトキシ）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジン-3-アミンの調製

10

## 【化 3 5 4】



20

## 【0 8 2 8】

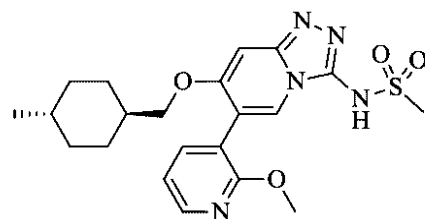
実施例 58（ステップ 1）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（（3 r, 5 r, 7 r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-ブromo-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジン-3-アミンを6-ブromo-7-（トランス-4-メチルシクロヘキシル）メトキシ）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジン-3-アミンに置き換え、シクロプロピルボロン酸を（2-メトキシピリジン-3-イル）ボロン酸に置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（0.79 g、収率 73%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 8.24-8.21（m、1H）、7.95（s、1H）、7.68-7.65（m、1H）、7.09-7.05（m、1H）、6.74（s、1H）、6.18（br s、2H）、3.80-3.77（m、5H）、1.62-1.55（m、5H）、1.23-1.12（m、1H）、0.97-0.74（m、7H）；MS（ES+）m/z 368.3（M+1）。

30

## 【0 8 2 9】

ステップ 2：N-（6-（2-メトキシピリジン-3-イル）-7-（トランス-4-メチルシクロヘキシル）メトキシ）〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジン-3-イル）メタンスルホンアミド）の調製

## 【化 3 5 5】



40

## 【0 8 3 0】

実施例 58（ステップ 2）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（（3 r, 5 r, 7 r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-ブromo-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジン-3-アミンを、6-（2-メトキシピリジン-3-イル）-7-（トランス-4-メチルシクロヘキシル）メトキシ）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジン-3-アミンに置き換え、30%水酸化アン

50

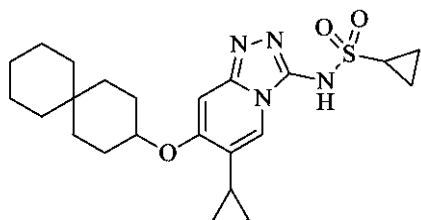
モニウム水溶液を1 Mの水酸化ナトリウム水溶液に置き換えて、無色固体として表題化合物を得た(0.07 g、収率11%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.24–8.22(m、1H)、7.78(s、1H)、7.69–7.66(m、1H)、7.09–7.05(m、1H)、6.82(s、1H)、3.86(d、J = 5.6 Hz、2H)、3.80(s、3H)、2.95(s、3H)、1.62–1.51(m、5H)、1.23–1.09(m、1H)、0.99–0.81(m、7H)；MS(ES+) m/z 446.2(M+1)。

【0831】

実施例90

N-(6-シクロプロピル-7-(スピロ[5.5]ウンデカン-3-イルオキシ)-[1,2,4]トリアゾロー[4,3-a]ピリジン-3-イル)シクロプロパンスルホンアミドの合成

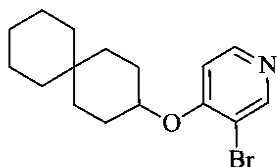
【化356】



【0832】

ステップ1：3-ブロモ-4-(スピロ[5.5]ウンデカン-3-イルオキシ)ピリジンの調製

【化357】



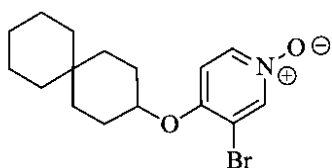
【0833】

実施例56(ステップ1)に記載の方法に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、(1s, 3s)-アダマンタン-1-イルメタノールをスピロ[5.5]ウンデカン-3-オール(2.0 g、12 mmol)に置き換え、ヘキサン中0~30%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーを使用して粗物質を精製して、無色固体として表題化合物を得た(2.19 g、収率56%)。MS(ES+) m/z 324.2、326.2(M+1)。

【0834】

ステップ2：3-ブロモ-4-(スピロ[5.5]ウンデカン-3-イルオキシ)ピリジン1-オキシドの調製

【化358】



【0835】

ジクロロメタン(12 mL)中の3-ブロモ-4-(スピロ[5.5]ウンデカン-3-イルオキシ)ピリジン(2.19 g、6.75 mmol)の溶液に、3-クロロ過安息

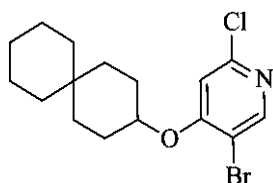
香酸 (2.17 g、約70%の純度、8.78 mmol) を分けて添加した。混合物を周囲温度で2時間攪拌し、ジクロロメタン (100 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL を3回) で洗浄した。有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をジエチルエーテル中に粉碎し、無色固体として表題化合物を得た (2.05 g、89%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 8.40 (d、J=2.0 Hz、1H)、8.16 (dd、J=2.0、7.3 Hz、1H)、6.79 (d、J=7.3 Hz、1H)、4.46–4.37 (m、1H)、1.92–1.59 (m、7H)、1.50–1.21 (m、9H)；MS (ES+) m/z 340.2、342.2 (M+1)。

【0836】

10

ステップ3：5-ブロモ-2-クロロ-4-(スピロ[5.5]ウンデカン-3-イルオキシ)ピリジンの調製

【化359】



【0837】

20

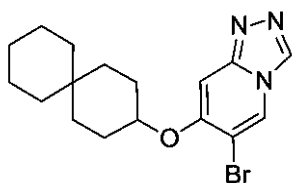
実施例021 (ステップ2) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-(2-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イル)エトキシ)-3-ブロモピリジン1-オキシドを、3-ブロモ-4-(スピロ[5.5]ウンデカン-3-イルオキシ)ピリジン1-オキシド (2.05 g、6.02 mmol) に置き換えて、無色固体として表題化合物を得た (1.32 g、収率61%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 8.33 (s、1H)、6.78 (s、1H)、4.49–4.39 (m、1H)、1.92–1.62 (m、6H)、1.50–1.23 (m、12H)；MS (ES+) m/z 358.1、360.1 (M+1)。

【0838】

ステップ4：6-ブロモ-7-(スピロ[5.5]ウンデカン-3-イルオキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンの調製

30

【化360】



【0839】

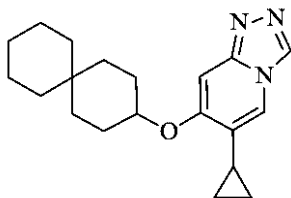
40

実施例56 (ステップ4とステップ5) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-((1s, 3s)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-5-ブロモ-2-クロロピリジンを5-ブロモ-2-クロロ-4-(スピロ[5.5]ウンデカン-3-イルオキシ)ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た (0.40 g、2ステップで55%)。MS (ES+) m/z 364.2、366.2 (M+1)。

【0840】

ステップ5：6-シクロプロピル-7-(スピロ[5.5]ウンデカン-3-イルオキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンの調製

## 【化 3 6 1】



## 【0 8 4 1】

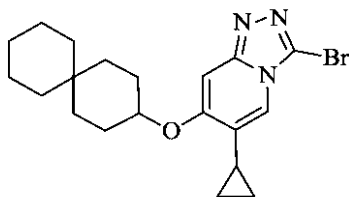
実施例 5 8（ステップ 1）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（（3 r, 5 r, 7 r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-ブロモ-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-アミンを6-ブロモ-7-（スピロ [5. 5] ウンデカン-3-イルオキシ）-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（0. 2 2 g、収率 7 7 %）。MS（ES+）m/z 3 2 6. 3（M+1）。

10

## 【0 8 4 2】

ステップ 6：3-ブロモ-6-シクロプロピル-7-（スピロ [5. 5] ウンデカン-3-イルオキシ）-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンの調製

## 【化 3 6 2】



20

## 【0 8 4 3】

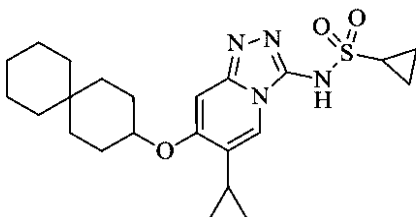
実施例 5 6（ステップ 7）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（（1 s, 3 s）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-シクロプロピル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンを6-シクロプロピル-7-（スピロ [5. 5] ウンデカン-3-イルオキシ）-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン（0. 1 4 g、0. 4 3 mmol）に置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（0. 1 3 g、収率 7 6 %）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ 7. 51（s, 1H）、6. 84（s, 1H）、4. 48-4. 41（m, 1H）、2. 01-1. 72（m, 6H）、1. 71-1. 59（m, 2H）、1. 43-1. 26（m, 11H）、1. 01-0. 95（m, 2H）、0. 68-0. 63（m, 2H）；MS（ES+）m/z 4 0 4. 2、4 0 6. 2（M+1）。

30

## 【0 8 4 4】

ステップ 7：N-（6-シクロプロピル-7-（スピロ [5. 5] ウンデカン-3-イルオキシ）-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル）シクロプロパンスルホンアミドの調製

## 【化 3 6 3】



40

## 【0 8 4 5】

実施例 0 2 1（ステップ 6）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（2-アダマンタン-1-イル）エトキシ）-3-ブロモ-6-シクロプロピル

50

[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンを 3-ブromo-6-シクロプロピル-7-(スピロ [5. 5] ウンデカン-3-イルオキシ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンに置き換え、メタンスルホンアミドをシクロプロパンスルホンアミドに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た (0.036 g、収率 51%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.45 (s、1H)、6.81 (s、1H)、4.72-4.62 (m、1H)、2.71-2.56 (m、1H)、1.94-1.74 (m、3H)、1.74-1.60 (m、2H)、1.60-1.47 (m、2H)、1.46-1.21 (m、12H)、1.01-0.92 (m、2H)、0.92-0.78 (m、4H)、0.71-0.63 (m、2H)；MS (ES-) m/z 443.3 (M-1)。

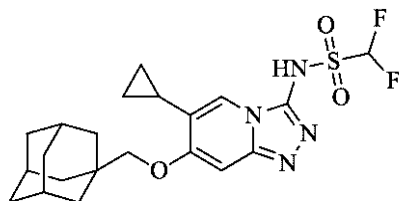
10

## 【0846】

## 実施例 91

N-(7-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4] トリアゾロ-[4, 3-a] ピリジン-3-イル)-1, 1-ジフルオロメタンスルホンアミドの合成

## 【化364】



20

## 【0847】

無水テトラヒドロフラン (5 mL) 中の 7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-アミン (実施例 58、ステップ 1) (0.34 g、1.0 mmol) とトリエチルアミン (0.84 mL、6.0 mmol) の混合物に、塩化ジフルオロメタンスルホン (0.45 g、3.0 mmol) を 0℃ で添加した。反応混合物を周囲温度に温め、5 時間攪拌した。1 N 水酸化ナトリウム (10 mL)、およびメタノール (2 mL) を添加し、反応混合物を 16 時間攪拌し続けた。反応混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、1 N 塩酸で pH 2~3 に調整した。有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空濃縮し、残渣を逆相 HPLC によって精製し、オフホワイトの固体として表題化合物を得た (0.041 g、収率 9%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.59 (s、1H)、6.91 (s、1H)、6.75 (t、J<sub>H-F</sub> = 53.8 Hz、1H)、3.74 (s、2H)、2.05-1.87 (m、4H)、1.80-1.60 (m、12H)、0.99-0.90 (m、2H)、0.74-0.67 (m、2H)、{NH は観察されず}；MS (ES-) m/z 451.3 (M-1)。

30

## 【0848】

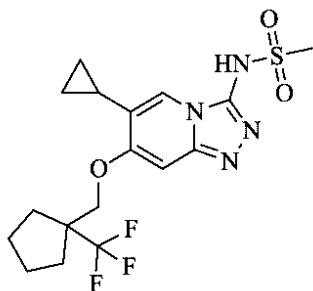
## 実施例 92

N-(6-シクロプロピル-7-((1-(トリフルオロメチル)シクロペンチル)メトキシ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの合成

40



【化 3 6 5】

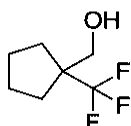


10

【 0 8 4 9 】

ステップ1：（1-（トリフルオロメチル）シクロペンチル）メタノールの調製

## 【化 3 6 6】



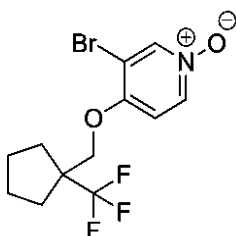
【 0 8 5 0 】

テトラヒドロフラン（200 mL）中の水素化アルミニウムリチウム（2.08 g、54.9 mol）の懸濁液に、1-トリフルオロメチルシクロペンタンカルボン酸（5.0 g、28 mmol）を0℃で添加した。反応混合物を周囲温度に温め、16時間攪拌した。反応混合物に水（2.1 mL）を0℃で滴下し、10分間攪拌した。15%の水酸化ナトリウム（2.1 mL）をゆっくりと添加し、次に水（6.1 mL）を添加した。反応混合物を周囲温度で攪拌し、無色の懸濁液を形成した。反応混合物はジエチルエーテル（200 mL）で希釈し、有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空濃縮し、無色油として表題化合物を得た（3.94 g、収率85%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、CDCl<sub>3</sub>）δ 3.61（s、2H）、1.89–1.57（m、9H）；<sup>19</sup>F NMR（282 MHz、CDCl<sub>3</sub>）δ -73.0（s、1F）。

【 0 8 5 1 】

ステップ2：3-ブロモ-4-（（1-（トリフルオロメチル）シクロペンチル）メトキシ）ピリジン1-オキシドの調製

## 【化 3 6 7】



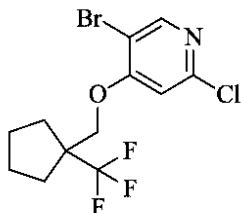
【 0 8 5 2 】

実施例 56 (ステップ 1 とステップ 2) に記載の順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、(1 s, 3 s) - アダマンタン - 1 - イルメタノールを 1 - (トリフルオロメチル) シクロペンチル) メタノールに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た (4.40 g, 2 ステップで収率 55%)。MS (ES+) m/z 340.1、342.1 (M+1)。

【 0 8 5 3 】

ステップ3：5-ブロモ-2-クロロ-4-（（1-（トリフルオロメチル）シクロペンチル）-メトキシ）ピリジンの調製

## 【化 3 6 8】



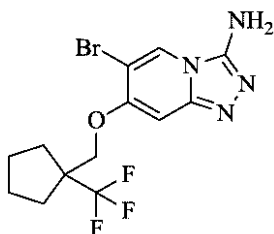
## 【0 8 5 4】

実施例 0 2 1 (ステップ 2) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-(2-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イル)エトキシ)-3-ブロモピリジン 1-オキシドを 3-ブromo-4-((1-(トリフルオロメチル)シクロペンチル)メトキシ)ピリジン 1-オキシドに置き換え、ヘキサン中 0~30%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによって粗物質を精製して、無色固体として表題化合物を得た (2.2 g、収率 48%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 8.33 (s, 1H)、6.79 (s, 1H)、4.04 (s, 2H)、2.08-1.67 (m, 8H)；<sup>19</sup>F NMR (282 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ -73.9 (s, 1F)；MS (ES+) m/z 358.1、360.1 (M+1)。

## 【0 8 5 5】

ステップ 4：6-ブromo-7-((1-(トリフルオロメチル)シクロペンチル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンの調製

## 【化 3 6 9】



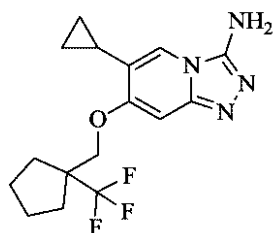
## 【0 8 5 6】

実施例 6 1 (ステップ 4) および実施例 5 7 (ステップ 1) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、5-ブromo-2-クロロ-4-シクロヘキシルメトキシ)ピリジンを 5-ブromo-2-クロロ-4-((1-トリフルオロメチル)シクロペンチル)メトキシ)ピリジンに置き換えて、淡黄色固体として表題化合物を得て (0.59 g、定量的収率)、さらに精製せずに使用した。MS (ES+) m/z 379.1、381.1 (M+1)。

## 【0 8 5 7】

ステップ 5：6-シクロプロピル-7-((1-(トリフルオロメチル)シクロペンチル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンの調製

## 【化 3 7 0】



## 【0 8 5 8】

実施例 5 8 (ステップ 1) の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ブromo-[1, 2,

10

20

30

40

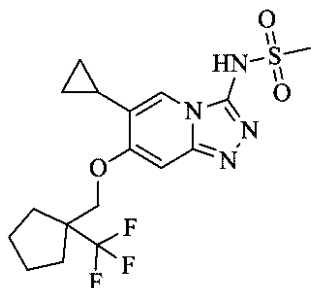
50

4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-アミンを6-ブromo-7-((1-(トリフルオロメチル)シクロペンチル)メトキシ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-アミンに置き換えて、淡褐色の固体として表題化合物を得た (0.36 g、収率68%)。MS (ES+) m/z 341.3 (M+1)。

#### 【0859】

ステップ6: N-(6-シクロプロピル-7-((1-(トリフルオロメチル)シクロペンチル)メトキシ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの合成

#### 【化371】



#### 【0860】

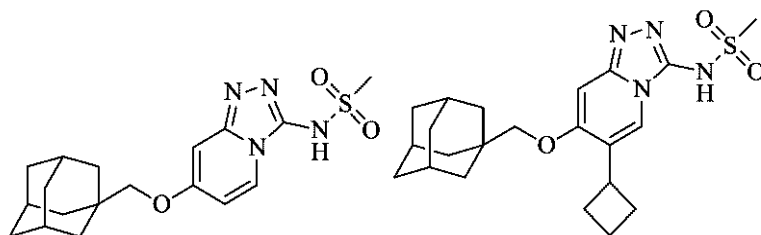
実施例036に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-アミンを6-シクロプロピル-7-((1-(トリフルオロメチル)シクロペンチル)メトキシ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-アミンに置き換え、塩化ジフルオロメタンスルホニルを塩化メタンスルホニルに置き換えて、オフホワイトの固体として表題化合物を得た (64 mg、収率15%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.44 (br s, 1H)、7.43 (s, 1H)、6.89 (s, 1H)、4.16 (s, 2H)、2.95 (s, 3H)、1.97-1.63 (m, 9H)、0.91-0.82 (m, 2H)、0.69-0.62 (m, 2H); MS (ES-) m/z 417.3 (M-1)。

#### 【0861】

##### 実施例93

N-(7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドおよびN-(7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-シクロブチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの合成

#### 【化372】



#### 【0862】

N-(7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ブromo-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド (実施例57、ステップ2) (0.19 g、0.41 mmol)、酢酸パラジウム (II) (0.009 g、0.004 mmol) およびジシクロヘキシル (2', 6'-ジイソプロポキシ- [1, 1'-ビフェニル]-2-イル)ホスフィン (RuPhos、0.

10

20

30

40

50

0.39 g、0.083 mmol) の混合物に、テトラヒドロフラン (4.1 mL、2.05 mmol) 中シクロブチル亜鉛臭化物の 0.5 M 溶液を添加した。反応混合物を、周囲温度で 1 時間攪拌し、1 N 塩酸 (5 mL) で処理し、酢酸エチル (100 mL) で希釈した。有機相をブライン (5 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。ろ液を真空濃縮し、残渣を逆相 HPLC により精製し、表題化合物を得た。最初に溶出した化合物、オフホワイトの固体として得られた (0.018 g、収率 12%)、N-(7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド) のデータ。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、6.45 (dd, J = 7.7, 2.2 Hz, 1H)、6.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、3.51 (s, 2H)、3.06 (s, 3H)、2.07-1.97 (m, 3H)、1.80-1.59 (m, 12H)、{NH は観察せず} ; MS (ES-) m/z 375.3 (M-H)。2 番目に溶出した化合物、ベージュ色の固体として得られた (0.010 g、収率 6%)、N-(7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-シクロブチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド) のデータ：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.57 (s, 1H)、6.33 (s, 1H)、3.66-3.51 (m, 1H)、3.49 (s, 2H)、3.07 (s, 3H)、2.42-2.28 (m, 2H)、2.13-1.99 (m, 7H)、1.82-1.56 (m, 12H) ; {NH は観察されず} ; MS (ES-) m/z 429.3 (M-1)。

10

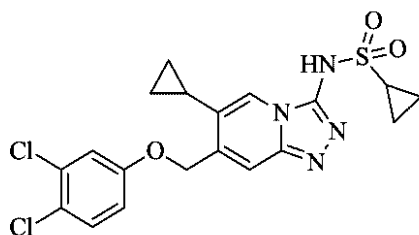
20

## 【0863】

## 実施例 94

N-(6-シクロプロピル-7-((3, 4-ジクロロフェノキシ)メチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)シクロプロパンスルホンアミド) の合成

## 【化 373】



30

## 【0864】

ステップ 1：メチル 5-ブロモ-2-クロロイソニコチン酸塩の調製

## 【化 374】



40

## 【0865】

メタノール (200 mL) 中、5-ブロモ-2-クロロイソニコチン酸 (50.0 g、211 mmol) の溶液に、塩化チオニル (50 mL) を 0 °C で添加した。反応物を周囲温度に温め、4 時間還流した。周囲温度に冷却後、溶媒を真空濃縮した。残渣をジエチルエーテル (100 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL を 3 回)、ブライン (50 mL を 3 回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空濃縮し、淡黄色の固体として表題化合物を得た (50.2 g、収率 95%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.55 (s, 1H)、7.59 (s, 1H)、3.93 (s, 1H) ; MS (ES+) m/z 249.5、251.4 (M

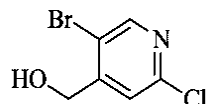
50

+1)。

【0866】

ステップ2：(5-ブロモ-2-クロロピリジン-4-イル)メタノールの調製

【化375】



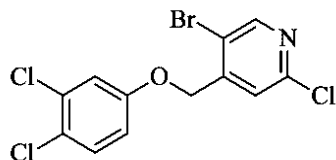
【0867】

テトラヒドロフラン(600 mL)中のメチル5-ブロモ-2-クロロイソニコチン酸(50.2 g、200 mmol)の溶液に、テトラヒドロフラン(62.5 mL、250 mmol)中のメタノール(10.1 mL、250 mmol)および水素化ホウ素リチウムの4 M溶液を0℃で添加した。反応溶液を周囲温度で4時間攪拌し、0℃でメタノール(200 mL)をゆっくり添加することによりクエンチした。反応混合物を酢酸エチル(200 mL)で希釈し、ブライン(100 mLを3回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空濃縮し、無色固体として表題化合物を得た(35.2 g、収率79%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.45(s, 1H)、7.48(s, 1H)、5.79(t, J=5.4 Hz, 1H)、4.47(d, J=4.5 Hz, 2H); MS(ES+) m/z 222.1、224.2(M+1)。

【0868】

ステップ3：5-ブロモ-2-クロロ-4-((3,4-ジクロロフェノキシ)メチル)ピリジンの調製

【化376】



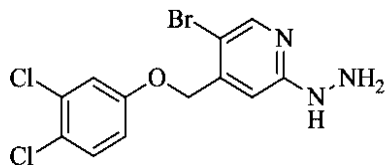
【0869】

無水テトラヒドロフラン(150 mL)中の(5-ブロモ-2-クロロピリジン-4-イル)メタノール(6.49 g、29.2 mmol)の溶液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(12.7 mL、72.9 mmol)、塩化メタンスルホニル(4.5 mL、58.0 mmol)を0℃で添加した。反応混合物を同温度で1.5時間攪拌し、酢酸エチル(300 mL)で希釈した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液と水(3:1比)の混合物で洗浄し(300 mLを2回)、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空濃縮した。残渣を無水酢酸エチルおよびN,N-ジメチルホルムアミド(1:1比、80 mL)の混合物に溶解し、3,4-ジクロロフェノール(6.43 g、39.4 mmol)と炭酸カリウム(8.07 g、58.4 mmol)を添加した。反応混合物を周囲温度で17時間攪拌し、酢酸エチル(400 mL)で希釈した。有機層を飽和炭酸水素アンモニウム水溶液と水(3:1比)の混合物で洗浄し(400 mLを2回)、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空濃縮した。残渣をメタノール(70 mL)中に粉碎し、無色固体として表題化合物を得た(9.03 g、収率84%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 8.47(s, 1H)、7.52(s, 1H)、7.36(d, J=8.9 Hz, 1H)、7.08(d, J=2.9 Hz, 1H)、6.83(dd, J=2.9, 8.9 Hz, 1H)、5.01(s, 2H); MS(ES+) m/z 365.9、367.9、369.9(M+1)。

【0870】

ステップ4：5-ブロモ-4-((3,4-ジクロロフェノキシ)メチル)-2-ヒドラジニルピリジンの調製

## 【化 3 7 7】



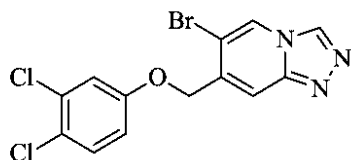
## 【0 8 7 1】

無水 1, 4-ジオキサン (30 mL) 中の 5-ブロモ-2-クロロ-4-((3, 4-ジクロロフェノキシ)メチル)ピリジン (2.03 g, 5.54 mmol) の溶液に、ヒ  
 10  
 ドラジン水和物 (20 mL) を添加した。反応混合物を 21 時間還流し、周囲温度に冷却  
 し、激しく攪拌しながらゆっくりと水 (200 mL) を添加した。得られたスラリーを濾  
 過し、固体を水 (100 mL) で洗浄し、無色固体として表題化合物を得た (1.86 g  
 、収率 93%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.04 (s, 1  
 H)、7.73 (s, 1H)、7.52 (d, J=8.9 Hz, 1H)、7.30 (d,  
 J=2.9 Hz, 1H)、6.99 (dd, J=2.9, 8.9 Hz, 1H)、6.86  
 (s, 1H)、5.03 (s, 2H)、4.14 (s, 2H); MS (ES+) m/z  
 361.9、363.9、365.9 (M+1)。

## 【0 8 7 2】

ステップ 5: 6-ブロモ-7-((3, 4-ジクロロフェノキシ)メチル)-[1, 2,  
 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンの調製 20

## 【化 3 7 8】



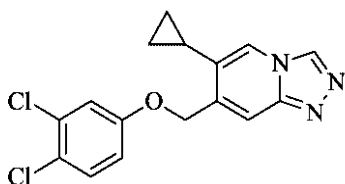
## 【0 8 7 3】

実施例 56 (ステップ 5) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い  
 、4-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-5-ブロモ-2-ヒドラジニルピリジン  
 5-ブロモ-4-((3, 4-ジクロロフェノキシ)メチル)-2-ヒドラジニルピリジン  
 30  
 に置き換えて、淡褐色固体として表題化合物を得た (2.84 g, 収率 75%)。<sup>1</sup>H  
 NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.16 (s, 1H)、8.99 (s,  
 1H)、7.99 (s, 1H)、7.54 (d, J=8.9 Hz, 1H)、7.42 (d,  
 J=2.9 Hz, 1H)、7.10 (dd, J=2.9, 8.9 Hz, 1H)、5.1  
 7 (s, 2H); MS (ES+) m/z 372.0、374.0、376.0 (M+1  
 )。

## 【0 8 7 4】

ステップ 6: 6-シクロプロピル-7-((3, 4-ジクロロフェノキシ)メチル)-[  
 1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンの調製 40

## 【化 3 7 9】



## 【0 8 7 5】

実施例 58 (ステップ 1) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い  
 、7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ブロモ-[1  
 50

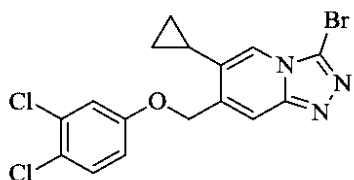
、2,4] トリアゾロ[4,3-a] ピリジン-3-アミンを6-ブロモ-7-((3,4-ジクロロフェノキシ)メチル)-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] -ピリジンに置き換え、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)をビス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(II)二塩化物に置き換えて、淡褐色の固体として表題化合物を得た(0.28g、収率55%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.06(s、1H)、8.32(s、1H)、7.78(s、1H)、7.54(d、J=8.9Hz、1H)、7.45(d、J=2.9Hz、1H)、7.13(dd、J=2.9、8.9Hz、1H)、5.34(s、2H)、2.00-1.90(m、1H)、0.92-0.85(m、2H)、0.68-0.63(m、2H)；MS(ES+) m/z 334.1、336.1(M+1)。

10

## 【0876】

ステップ7：3-ブロモ-6-シクロプロピル-7-((3,4-ジクロロフェノキシ)メチル)-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] ピリジンの調製

## 【化380】



20

## 【0877】

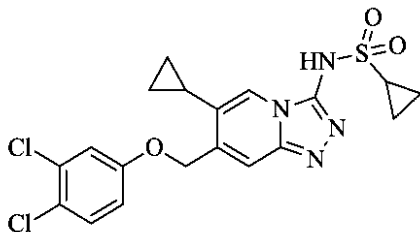
実施例56(ステップ7)に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((1s,3s)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-シクロプロピル-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] ピリジンを6-シクロプロピル-7-((3,4-ジクロロフェノキシ)メチル)-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] ピリジン(0.48g、1.40mmol)に置き換えて、黄色固体として表題化合物を得た(0.58g、収率97%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.85(s、1H)、7.82(s、1H)、7.55(d、J=8.9Hz、1H)、7.47(d、J=2.9Hz、1H)、7.14(dd、J=2.9、8.9Hz、1H)、5.37(s、2H)、2.04-1.95(m、1H)、0.94-0.88(m、2H)、0.79-0.74(m、2H)；MS(ES+) m/z 412.0、414.0、416.0(M+1)。

30

## 【0878】

ステップ8：N-(6-シクロプロピル-7-((3,4-ジクロロフェノキシ)メチル)-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] ピリジン-3-イル)シクロプロパンスルホンアミド)の合成

## 【化381】



40

## 【0879】

実施例56(ステップ8)に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r,5r,7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-3-ブロモ-6-シクロプロピル-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] ピリジンを3-ブロモ-6-シクロプロピル-7-((3,4-ジクロロフェノキシ)メチル)-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] ピリジンに置き換えて、粗物質をジクロロメタン中0~10%のメ

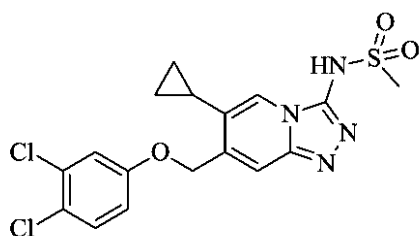
50

タノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製し、次にジエチルエーテル中に粉碎し、無色固体として表題化合物を得た (0.016 g、収率7%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.62 (br s、1H)、7.57–7.45 (m、4H)、7.13 (dd、J=2.8、8.9 Hz、1H)、5.31 (s、2H)、2.68–2.61 (m、1H)、1.95–1.86 (m、1H)、0.95–0.82 (m、6H)、0.70–0.65 (m、2H)；MS (ES-) m/z 451.2、453.2 (M-1)。

# 【0880】

## 実施例95

N-(6-シクロプロピル-7-((3,4-ジクロロフェノキシ)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの合成  
【化382】



# 【0881】

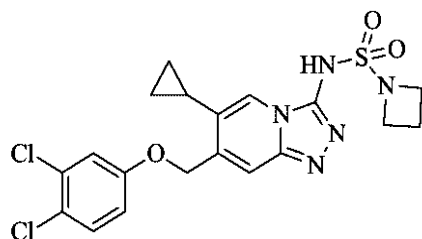
実施例56 (ステップ8) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-3-ブロモ-6-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンを3-ブロモ-6-シクロプロピル-7-((3,4-ジクロロフェノキシ)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンに置き換え、シクロプロパンスルホンアミドをメタンスルホンアミドに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た (0.026 g、収率12%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.71 (br s、1H)、7.57–7.45 (m、4H)、7.13 (dd、J=2.9、8.9 Hz、1H)、5.32 (s、2H)、2.94 (s、3H)、1.95–1.86 (m、1H)、0.91–0.85 (m、2H)、0.69–0.64 (m、2H)；MS (ES-) m/z 425.1、427.1 (M-1)。

# 【0882】

## 実施例96

N-(6-シクロプロピル-7-((3,4-ジクロロフェノキシ)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)アゼチジン-1-スルホンアミドの合成

# 【化383】



# 【0883】

実施例56 (ステップ8) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-3-ブロモ-6-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンを3-ブロモ-6-シクロプロピル-7-((3,4-ジクロロフェノキシ)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンに置き換え、シクロプロパンスルホンアミドをアゼチジン



ー1ースルホンアミドに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（0.038 g、収率13%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 13.56（br s、1H）、7.57–7.46（m、4H）、7.14（dd、J=2.9、9.0 Hz、1H）、5.32（s、2H）、3.66（t、J=7.5 Hz、4H）、2.06–1.87（m、3H）、0.92–0.85（m、2H）、0.72–0.67（m、2H）；MS（ES-）m/z 466.2、468.2（M-1）。

【0884】

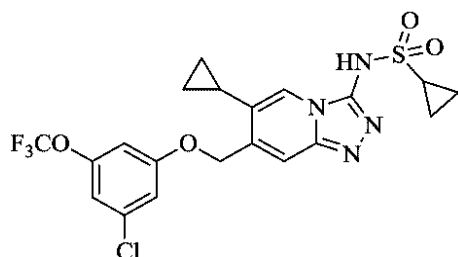
実施例97

N-（7-（（3-クロロ-5-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）メチル）-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル）シクロ

10

プロパンスルホンアミドの合成

【化384】

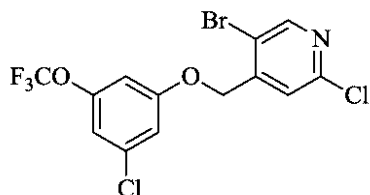


20

【0885】

ステップ1：5-ブロモ-2-クロロ-4-（（3-クロロ-5-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）メチル）ピリジンの調製

【化385】



30

【0886】

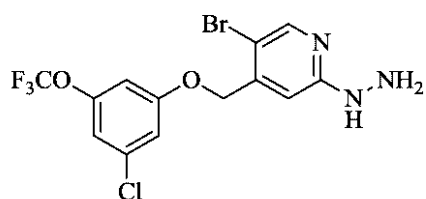
実施例39（ステップ3）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、3,4-ジクロロフェノールを3-クロロ-5-（トリフルオロメトキシ）フェノールに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（1.17 g、収率77%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、CDCl<sub>3</sub>）δ 8.50（s、1H）、7.53（s、1H）、6.93–6.92（m、2H）、6.76（s、1H）、5.03（s、2H）；MS（ES+）m/z 415.9、417.9、419.9（M+1）。

【0887】

ステップ2：5-ブロモ-4-（（3-クロロ-5-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）メチル）-2-ヒドラジニルピリジンの調製

40

【化386】



【0888】

実施例56（ステップ4）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-（（1s, 3s）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-5-ブロモ-2-クロロ

50

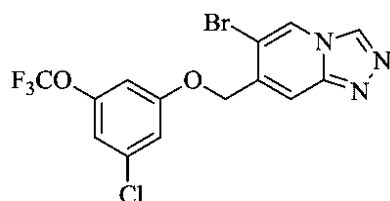
ピリジンを 5-ブロモ-2-クロロ-4-((3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)メチル)ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た (1.04 g、収率 91%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.05 (s、1H)、7.75 (s、1H)、7.20-7.18 (m、1H)、7.13 (br s、1H)、7.03 (br s、1H)、6.88 (s、1H)、5.08 (s、2H)、4.16 (s、2H)；<sup>19</sup>F NMR (282 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ -56.9 (s、3F)；MS (ES+) m/z 411.9、413.9、415.8 (M+1)。

#### 【0889】

ステップ 3：6-ブロモ-7-((3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)メチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンの調製

10

#### 【化387】



#### 【0890】

実施例 56 (ステップ 5) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-5-ブロモ-2-ヒドラジニルピリジンを 5-ブロモ-4-((3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)メチル)-2-ヒドラジニルピリジンに置き換えて、固体として表題化合物を得た (0.72 g、収率 68%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.17 (s、1H)、9.00 (s、1H)、8.05 (s、1H)、7.31 (s、1H)、7.17-7.15 (m、2H)、5.21 (s、2H)；<sup>19</sup>F NMR (282 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ -56.9 (s、3F)；MS (ES+) m/z 422.0、424.0、426.0 (M+1)。

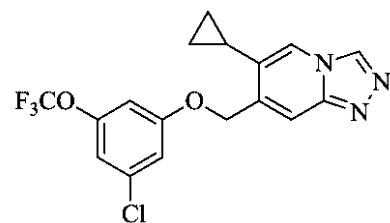
20

#### 【0891】

ステップ 4：7-((3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)メチル)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンの調製

30

#### 【化388】



#### 【0892】

40

実施例 58 (ステップ 1) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ブロモ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンを 6-ブロモ-7-((3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)メチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンに置き換え、テトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(0)をビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)二塩化物に置き換えて、淡褐色の固体として表題化合物を得た (0.43 g、収率 69%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.07 (s、1H)、8.33 (s、1H)、7.83 (s、1H)、7.34-7.33 (m、1H)、7.19 (br s、1H)、7.13 (br s、1H)、5.37 (s、2H)、2.00-1.92 (m、1H)

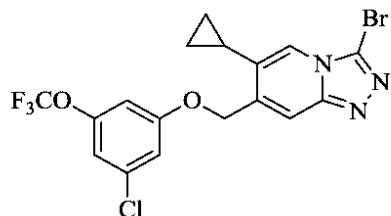
50

、0.92–0.86 (m、2H)、0.68–0.63 (m、2H)； $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz、DMSO- $d_6$ )  $\delta$  –56.9 (s、3F)；MS (ES+)  $m/z$  384.1、386.1 (M+1)。

#### 【0893】

ステップ5：3-ブロモ-7-((3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)メチル)-6-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンの調製

#### 【化389】



10

#### 【0894】

実施例56(ステップ7)に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((1s,3s)-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンを7-((3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)メチル)-6-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンに置き換えて、黄色固体として表題化合物を得た(0.55g、定量的収率)。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz、DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.91 (s、1H)、7.83 (s、1H)、7.36–7.35 (m、1H)、7.21 (br s、1H)、7.14 (br s、1H)、5.41 (s、2H)、2.04–1.96 (m、1H)、0.95–0.89 (m、2H)、0.79–0.74 (m、2H)； $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz、DMSO- $d_6$ )  $\delta$  –56.8 (s、3F)；MS (ES+)  $m/z$  461.9、463.9、465.9 (M+1)。

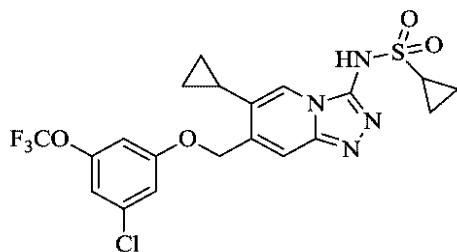
20

#### 【0895】

ステップ6：N-(7-((3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)メチル)-6-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)シクロプロパンスルホンアミドの合成

30

#### 【化390】



40

#### 【0896】

実施例56(ステップ8)に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r,5r,7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-3-ブロモ-6-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンを3-ブロモ-7-((3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)メチル)-6-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た(0.032g、収率15%)。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz、DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.61 (br s、1H)、7.57–7.51 (m、2H)、7.35–7.34 (m、1H)、7.20–7.14 (m、2H)、5.35 (s、2H)、2.66–2.59 (m、1H)、1.96–1.87 (m、1H)、0.95–0.

50

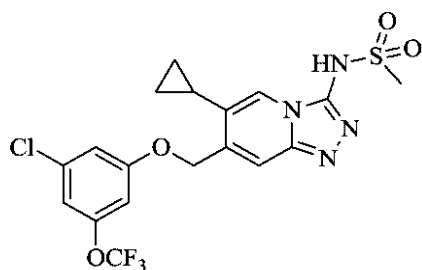
8.2 (m, 6H)、0.70–0.65 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  –56.8 (s, 3F); MS (ESI)  $m/z$  501.0, 503.0 ( $M-1$ ).

# 【0897】

## 実施例 98

N-(7-((3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)メチル)-6-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの合成

# 【化391】



# 【0898】

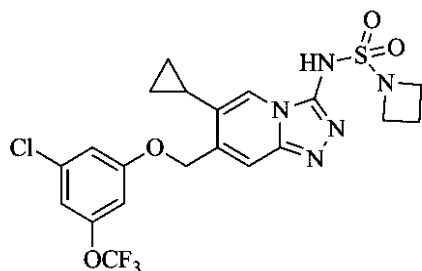
実施例 56 (ステップ 8) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-3-ブロモ-6-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)メチル)-6-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)アゼチジン-1-スルホンアミドをメタンスルホンアミドに置き換え、逆相 HPLC によって精製して、無色固体として表題化合物を得た (0.16 g、収率 40%)。  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.71 (br s, 1H)、7.57–7.50 (m, 2H)、7.35–7.34 (m, 1H)、7.20–7.14 (m, 2H)、5.35 (s, 2H)、2.94 (s, 3H)、1.96–1.87 (m, 1H)、0.92–0.85 (m, 2H)、0.69–0.64 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  –56.8 (s, 3F); MS (ESI)  $m/z$  475.0, 477.0 ( $M-1$ ).

# 【0899】

## 実施例 99

N-(7-((3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)メチル)-6-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)アゼチジン-1-スルホンアミドの合成

# 【化392】



# 【0900】

実施例 56 (ステップ 8) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-3-ブロモ-6-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)メチル)-6-シクロプロ

10

20

30

40

50

ピルー [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンに置き換え、シクロプロパンスルホンアミドをアゼチジン-1-スルホンアミドに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た (0.026 g、収率15%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.58 (br s、1H)、7.57 (br s、2H)、7.36-7.34 (m、1H)、7.20 (br s、1H)、7.14 (br s、1H)、5.35 (s、2H)、3.66 (t、J=7.4 Hz、4H)、2.07-1.88 (m、3H)、0.92-0.86 (m、2H)、0.72-0.67 (m、2H)；<sup>19</sup>F NMR (282 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ -56.8 (s、3F)；MS (ES-) m/z 516.1、518.1 (M-1)。

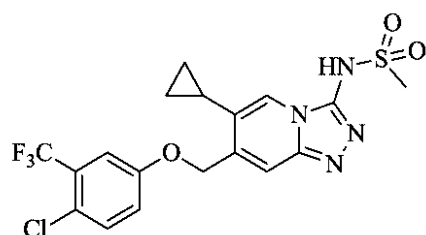
【0901】

10

実施例100

N-(7-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)-6-シクロプロピルー [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの合成

【化393】

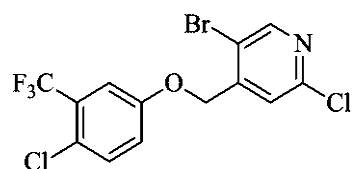


20

【0902】

ステップ1：5-ブロモ-2-クロロ-4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)ピリジンの調製

【化394】



30

【0903】

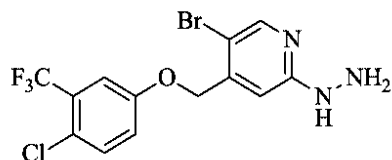
実施例39 (ステップ3) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、3,4-ジクロロフェノールを4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノールに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た (1.89 g、収率86%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.62 (s、1H)、7.75 (s、1H)、7.65 (d、J=8.9 Hz、1H)、7.56 (d、J=3.0 Hz、1H)、7.40 (dd、J=3.0、8.9 Hz、1H)、5.23 (s、2H)；<sup>19</sup>F NMR (282 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ -61.4 (s、3F)；MS (ES+) m/z 399.9、401.9、403.9 (M+1)。

40

【0904】

ステップ2：5-ブロモ-4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)-2-ヒドラジニルピリジンの調製

## 【化 3 9 5】



## 【0 9 0 5】

実施例 0 3 9 (ステップ 4) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、5-ブロモ-2-クロロ-4-((3,4-ジクロロフェノキシ)メチル)ピリジンを5-ブロモ-2-クロロ-4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た(1.68g、収率91%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.05(s、1H)、7.73(s、1H)、7.63(d、J=8.8Hz、1H)、7.41(d、J=3.0Hz、1H)、7.30(dd、J=3.0、8.8Hz、1H)、6.88(s、1H)、5.10(s、2H)、4.15(s、2H)；<sup>19</sup>F NMR(282MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ -61.4(s、3F)；MS(ES+) m/z 396.0、398.0、399.9(M+1)。

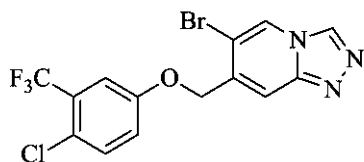
10

## 【0 9 0 6】

ステップ 3：6-ブロモ-7-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンの合成

20

## 【化 3 9 6】



## 【0 9 0 7】

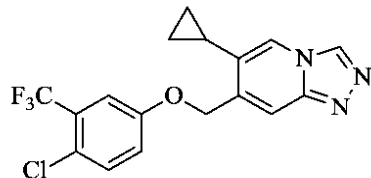
実施例 5 6 (ステップ 5) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-((1s,3s)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-5-ブロモ-2-ヒドラジニルピリジンを5-ブロモ-4-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)-2-ヒドラジニルピリジンに置き換えて、淡褐色の固体として表題化合物を得た(1.33g、収率77%)。MS(ES+) m/z 406.0、408.0、409.9(M+1)。

30

## 【0 9 0 8】

ステップ 4：7-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)-6-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンの調製

## 【化 3 9 7】



40

## 【0 9 0 9】

実施例 5 8 (ステップ 1) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r,5r,7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-アミンを6-ブロモ-7-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)-[1,2,4]トリアゾ

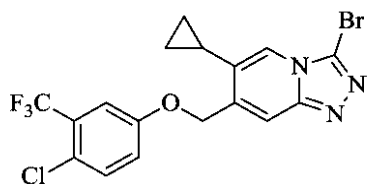
50

ロ [4, 3-a] ピリジンに置き換え、テトラキス (トリフェニルホスフィン) -パラジウム (0) をビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) 二塩化物に置き換えて、黄色固体として表題化合物を得た (0.82 g、収率69%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.07 (s、1H)、8.33 (s、1H)、7.83 (s、1H)、7.65 (d、J=8.9 Hz、1H)、7.56 (d、J=2.9 Hz、1H)、7.44 (dd、J=2.9、8.9 Hz、1H)、5.40 (s、2H)、2.01-1.92 (m、1H)、0.92-0.85 (m、2H)、0.69-0.64 (m、2H)；<sup>19</sup>F NMR (282 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ -61.3 (s、3F)；MS (ES+) m/z 368.1、370.1 (M+1)。

#### 【0910】

ステップ5：3-ブromo-7-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンの調製

#### 【化398】



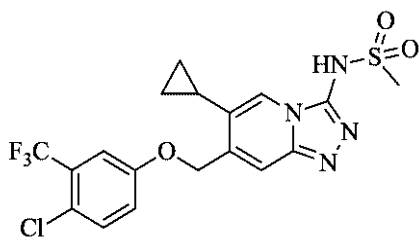
#### 【0911】

実施例56 (ステップ7) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((1s, 3s)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンと7-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンに置き換えて、オレンジ色固体として表題化合物を得た (0.98 g、収率98%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.91 (s、1H)、7.83 (s、1H)、7.66 (d、J=8.9 Hz、1H)、7.58 (d、J=2.9 Hz、1H)、7.45 (dd、J=2.9、8.9 Hz、1H)、5.44 (s、2H)、2.05-1.96 (m、1H)、0.94-0.88 (m、2H)、0.80-0.74 (m、2H)；<sup>19</sup>F NMR (282 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ -61.3 (s、3F)；MS (ES+) m/z 446.0、448.0、450.0 (M+1)。

#### 【0912】

ステップ6：N-(7-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]2,1,6リアゾール[4, 3-a]2,1,6リアゾール-3-イル)メタンスルホンアミドの調製

#### 【化399】



#### 【0913】

実施例56 (ステップ8) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-3-ブromo-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンと3-ブromo-7-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)-6-シクロプロ

10

20

30

40

50

ピルー [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンに置き換え、シクロプロパンスルホンアミドをメタンスルホンアミドに置き換え、逆相 HPLC によって精製して、無色固体として表題化合物を得た (0.031 g、収率 11%)。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz、DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.71 (br s、1H)、7.66 (d、 $J=8.9$  Hz、1H)、7.57–7.51 (m、3H)、7.44 (dd、 $J=2.9$ 、8.9 Hz、1H)、5.38 (s、2H)、2.94 (s、3H)、1.96–1.87 (m、1H)、0.91–0.85 (m、2H)、0.70–0.65 (m、2H)； $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz、DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -61.3 (s、3F)；MS (ES+)  $m/z$  461.0、463.0 ( $M+1$ )。

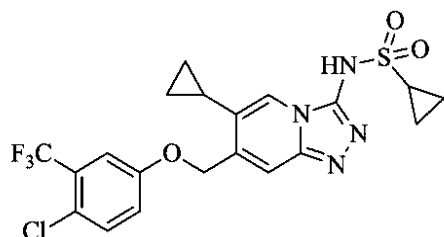
【0914】

10

#### 実施例 101

N-(7-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)-6-シクロプロピルー [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル) シクロプロパンスルホンアミドの合成

【化 400】



20

【0915】

実施例 56 (ステップ 8) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-3-ブromo-6-シクロプロピルー [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンを 3-ブromo-7-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)-6-シクロプロピルー [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンに置き換え、逆相 HPLC によって精製して、オフホワイトの固体として表題化合物を得た (0.84 g、収率 29%)。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz、DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.62 (br s、1H)、7.66 (d、 $J=8.8$  Hz、1H)、7.58–7.51 (m、3H)、7.44 (dd、 $J=2.9$ 、8.9 Hz、1H)、5.38 (s、2H)、2.65–2.59 (m、1H)、1.96–1.87 (m、1H)、0.98–0.82 (m、6H)、0.71–0.66 (m、2H)； $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz、DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -61.3 (s、3F)；MS (ES-)  $m/z$  485.2、487.2 ( $M-1$ )。

30

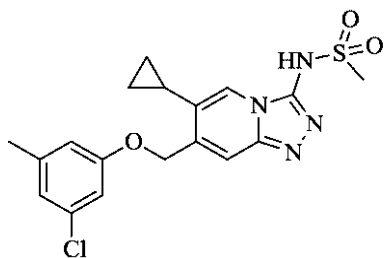
【0916】

#### 実施例 102

N-(7-((3-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル)-6-シクロプロピルー [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル) メタンスルホンアミドの合成

40

【化 401】



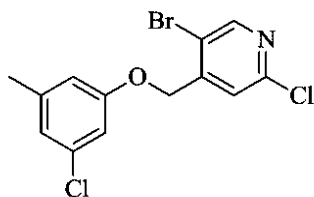
【0917】

50



ステップ 1：5-ブロモ-2-クロロ-4-((3-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル)ピリジンの調製

【化 4 0 2】



【0 9 1 8】

10

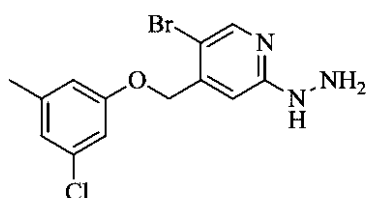
実施例 0 3 9 (ステップ 3) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、3, 4-ジクロロフェノールを 3-クロロ-5-メチルフェノールに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た (1. 3 6 g、収率 7 8 % )。  $^1\text{H}$  NMR (3 0 0 MHz、DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8. 6 0 (s、1 H)、7. 6 5 (s、1 H)、6. 9 7–6. 9 6 (m、1 H)、6. 8 8–6. 8 7 (m、2 H)、5. 1 1 (s、2 H)、2. 2 5 (s、3 H) ; MS (ES+)  $m/z$  3 4 6. 0、3 4 8. 0、3 5 0. 0 (M+1)。

【0 9 1 9】

ステップ 2：5-ブロモ-4-((3-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル)-2-ヒドラジニルピリジンの調製

20

【化 4 0 3】



【0 9 2 0】

実施例 0 3 9 (ステップ 4) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、5-ブロモ-2-クロロ-4-((3, 4-ジクロロフェノキシ)メチル)ピリジンを 5-ブロモ-2-クロロ-4-((3-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル)ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た (1. 4 8 g、定量的収率)。  $^1\text{H}$  NMR (3 0 0 MHz、DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8. 0 4 (s、1 H)、7. 7 2 (s、1 H)、6. 8 7–6. 8 5 (m、3 H)、6. 7 9 (br s、1 H)、4. 9 9 (s、2 H)、4. 1 4 (s、2 H)、2. 2 5 (s、3 H) ; MS (ES+)  $m/z$  3 4 2. 0、3 4 4. 0、3 4 6. 0 (M+1)。

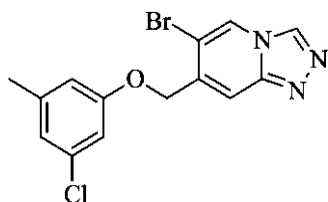
30

【0 9 2 1】

ステップ 3：6-ブロモ-7-((3-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンの調製

【化 4 0 4】

40



【0 9 2 2】

実施例 5 6 (ステップ 5) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-((1s, 3s)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-5-ブロモ-2-ヒドラジニルピリジンを 5-ブロモ-4-((3-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル)-

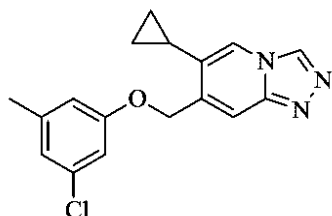
50

2-ヒドラジニルピリジンに置き換えて、淡褐色固体として表題化合物を得た（0.95 g、収率70%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 9.16（s、1H）、8.99（s、1H）、7.96（s、1H）、6.98–6.97（m、1H）、6.88–6.87（m、2H）、5.13（s、2H）、2.26（s、3H）；MS（ES+）m/z 352.0、354.0、356.0（M+1）。

#### 【0923】

ステップ4：7-（（3-クロロ-5-メチルフェノキシ）メチル）-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンの調製

#### 【化405】



10

#### 【0924】

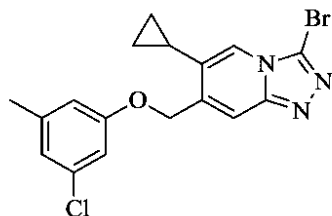
実施例58（ステップ1）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（（3r, 5r, 7r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-ブロモ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンを6-ブロモ-7-（（3-クロロ-5-メチルフェノキシ）メチル）-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンに置き換え、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）をビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）二塩化物に置き換えて、黄色固体として表題化合物を得た（0.58 g、収率71%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 9.06（s、1H）、8.32（s、1H）、7.75（s、1H）、7.01–7.00（m、1H）、6.90（br s、1H）、6.86（br s、1H）、5.30（s、2H）、2.26（s、3H）、2.00–1.91（m、1H）、0.92–0.86（m、2H）、0.69–0.63（m、2H）；MS（ES+）m/z 314.8（M+1）。

20

#### 【0925】

ステップ5：3-ブロモ-7-（（3-クロロ-5-メチルフェノキシ）メチル）-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンの調製

#### 【化406】



30

40

#### 【0926】

実施例56（ステップ7）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（（1s, 3s）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンを7-（（3-クロロ-5-メチルフェノキシ）メチル）-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンに置き換えて、オレンジ色固体として表題化合物を得た（0.89 g、定量的収率）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 7.83（s、2H）、7.02–7.01（m、1H）、6.92（s、1H）、6.87（s、1H）、5.34（s、2H）、2.26（s、3H）、2.05–1.96（m、1H）、0.95–0.89（m、2H）、0.80–0.74（m、2H）；MS（ES+）m/z 392.0

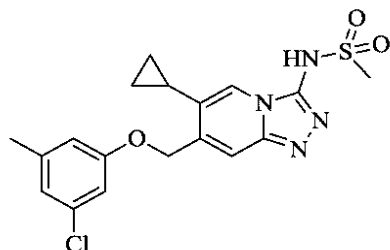
50

、394.0、396.0 (M+1)。

【0927】

ステップ6：N-(7-((3-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル)-6-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの合成

【化407】



10

【0928】

実施例56(ステップ8)に記載の順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r,5r,7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-3-ブロモ-6-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドをメタンスルホンアミドに置き換え、逆相HPLCによって精製して、ジエチルエーテル(5mL)中に粉碎し、無色固体として表題化合物を得た(0.037g、収率13%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.70(br s、1H)、7.51-7.49(m、2H)、7.01(s、1H)、6.91(s、1H)、6.87(s、1H)、5.28(s、2H)、2.94(s、3H)、2.26(s、3H)、1.96-1.87(m、1H)、0.92-0.85(m、2H)、0.70-0.64(m、2H)；MS(ES-) m/z 405.2、407.2(M-1)。

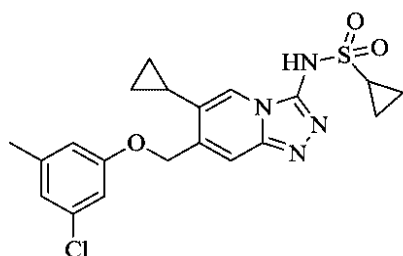
20

【0929】

実施例103

N-(7-((3-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル)-6-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)シクロプロパンスルホンアミドの合成

【化408】



40

【0930】

実施例56(ステップ8)に記載の順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r,5r,7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-3-ブロモ-6-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)シクロプロパンスルホンアミドを逆相HPLCによって精製して、無色固体として表題化合物を得た(0.014g、収率5%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.62(br s、1H)、7.50-7.48(m、2H)、7.01(s、1H)、6.91(s、1H)、6.87(s、1H)、5.28(s、2H)、2.94(s、3H)、2.26(s、3H)、1.96-1.87(m、1H)、0.92-0.85(m、2H)、0.70-0.64(m、2H)；MS(ES-) m/z 405.2、407.2(M-1)。

50

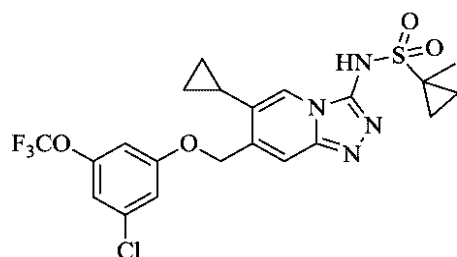
s、2H)、2.69–2.58 (m、1H)、2.26 (s、3H)、1.95–1.87 (m、1H)、0.95–0.82 (m、6H)、0.70–0.65 (m、2H) ; MS (ES-) m/z 431.2、433.2 (M-1)。

# 【0931】

## 実施例104

N-(7-((3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)メチル)-6-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)-1-メチルシクロプロパン-1-スルホンアミドの合成

# 【化409】



10

# 【0932】

実施例56 (ステップ8)に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r,5r,7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-3-ブロモ-6-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)-1-メチルシクロプロパン-1-スルホンアミドを1-メチルシクロプロパン-1-スルホンアミドに置き換え、逆相HPLCによって精製して、無色固体として表題化合物を得た(0.10g、収率45%)。 <sup>1</sup>H NMR (300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.51 (br s、1H)、7.56–7.51 (m、2H)、7.35–7.34 (m、1H)、7.20 (s、1H)、7.14 (s、1H)、5.34 (s、2H)、1.96–1.87 (m、1H)、1.41 (s、3H)、1.20–1.17 (m、2H)、0.92–0.86 (m、2H)、0.70–0.65 (m、4H) ; <sup>19</sup>F NMR (282MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ -56.8 (s、3F) ; MS (ES-) m/z 515.2、517.2 (M-1)。

20

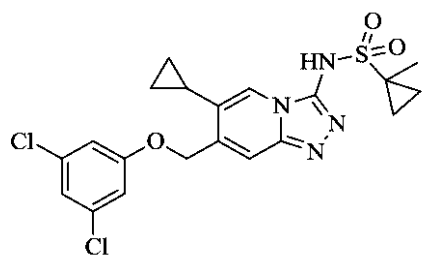
30

# 【0933】

## 実施例105

N-(6-シクロプロピル-7-((3,5-ジクロロフェノキシ)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)-1-メチルシクロプロパン-1-スルホンアミドの合成

# 【化410】

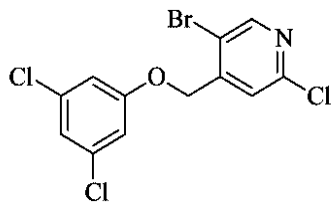


40

# 【0934】

ステップ1：5-ブロモ-2-クロロ-4-((3,5-ジクロロフェノキシ)メチル)ピリジンの調製

## 【化 4 1 1】



## 【0 9 3 5】

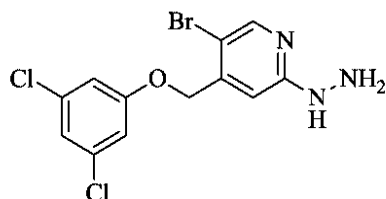
実施例 0 3 9 (ステップ 3) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、3, 4-ジクロロフェノールを 3, 5-ジクロロフェノールに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た (7. 4 0 g、収率 6 9 %)。<sup>1</sup>H NMR (3 0 0 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8. 6 4 (s、1 H)、7. 7 4 (s、1 H)、7. 2 8-7. 2 6 (m、2 H)、7. 2 4-7. 2 2 (m、1 H)、5. 2 2 ; MS (ES+) m/z 3 6 5. 0、3 6 7. 1 (M+1)。

10

## 【0 9 3 6】

ステップ 2 : 5-ブロモ-4-((3, 5-ジクロロフェノキシ)メチル)-2-ヒドラジニルピリジン

## 【化 4 1 2】



20

## 【0 9 3 7】

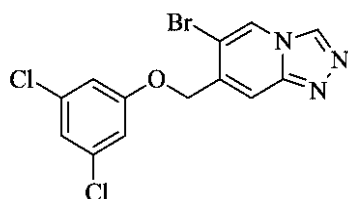
実施例 0 3 9 (ステップ 4) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、5-ブロモ-2-クロロ-4-((3, 4-ジクロロフェノキシ)メチル)ピリジンを 5-ブロモ-2-クロロ-4-((3, 5-ジクロロフェノキシ)メチル)ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た (7. 7 2 g、定量的収率)。<sup>1</sup>H NMR (3 0 0 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8. 0 5 (s、1 H)、7. 7 3 (br、s、2 H)、7. 1 5 (dd、J=1. 7、1. 7 Hz、1 H)、7. 0 7 (d、J=1. 7 Hz、2 H)、6. 8 8 (br s、1 H)、5. 0 3 (s、2 H) ; MS (ES+) m/z 3 6 2. 1、3 6 4. 0、3 6 6. 0 (M+1)。

30

## 【0 9 3 8】

ステップ 3 : 6-ブロモ-7-((3, 5-ジクロロフェノキシ)メチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンの調製

## 【化 4 1 3】



40

## 【0 9 3 9】

実施例 5 6 (ステップ 5) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-((1 s, 3 s)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-5-ブロモ-2-ヒドラジニルピリジンを 5-ブロモ-4-((3, 5-ジクロロフェノキシ)メチル)-2-ヒドラジニルピリジンに置き換えて、淡褐色固体として表題化合物を得た (5. 1 0 g、収率 6 4 %)。<sup>1</sup>H NMR (3 0 0 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9. 2 1 (s、1 H)

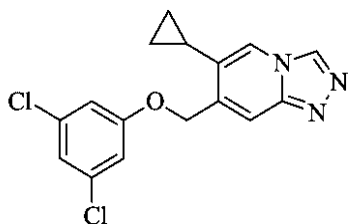
50

、9.03 (s, 1H)、8.05 (s, 1H)、7.26 (d, J=1.7 Hz, 2H)、7.22 (dd, J=1.7, 1.7 Hz, 1H)、5.23 (s, 2H); MS (ES+) m/z 371.9、373.9、375.9 (M+1)。

【0940】

ステップ4: 6-シクロプロピル-7-((3, 5-ジクロロフェノキシ)メチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンの調製

【化414】



10

【0941】

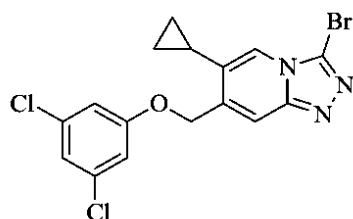
実施例58 (ステップ1)に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((1s, 3s)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ブロモ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンを6-ブロモ-7-((3, 5-ジクロロフェノキシ)メチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンに置き換え、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)をビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)二塩化物に置き換えて、固体として表題化合物を得(0.76 g、収率65%)た。MS (ES+) m/z 334.2 (M+1)。

20

【0942】

ステップ5: 3-ブロモ-6-シクロプロピル-7-((3, 5-ジクロロフェノキシ)メチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンの調製

【化415】



30

【0943】

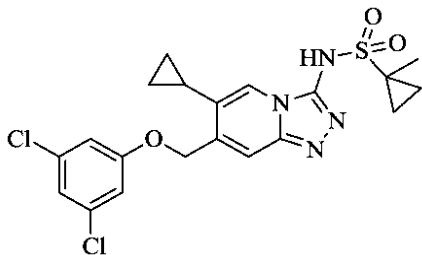
実施例56 (ステップ7)に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((1s, 3s)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンを6-シクロプロピル-7-((3, 5-ジクロロフェノキシ)メチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンに置き換えて、固体として表題化合物を得た(0.66 g、収率70%)。MS (ES+) m/z 412.1、414.1 (M+1)。

40

【0944】

ステップ6: N-(6-シクロプロピル-7-((3, 5-ジクロロフェノキシ)メチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)-1-メチルシクロプロパン-1-スルホンアミドの合成

## 【化 4 1 6】



## 【0 9 4 5】

10

実施例 56 (ステップ 8) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-3-ブromo-6-シクロプロピル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン を 3-ブromo-6-シクロプロピル-7-((3, 5-ジクロロフェノキシ)メチル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン に置き換え、シクロプロパンスルホンアミドを 1-メチルシクロプロパン-1-スルホンアミドに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た (0.025 g、収率 9%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.51 (br s, 1H)、7.52-7.51 (m, 2H)、7.26-7.25 (m, 2H)、7.20-7.19 (m, 1H)、5.33 (s, 2H)、1.96-1.87 (m, 1H)、1.41 (s, 3H)、1.18-1.14 (m, 2H)、0.92-0.86 (m, 2H)、0.68-0.64 (m, 4H); MS (ES-) m/z 465.2、467.2 (M-1)。

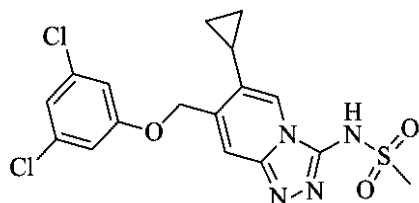
20

## 【0 9 4 6】

## 実施例 106

N-(6-シクロプロピル-7-((3, 5-ジクロロフェノキシ)メチル)-[1, 2, 4]-トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの合成

## 【化 4 1 7】



30

## 【0 9 4 7】

実施例 56 (ステップ 8) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-3-ブromo-6-シクロプロピル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン を 3-ブromo-6-シクロプロピル-7-((3, 5-ジクロロフェノキシ)メチル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン に置き換え、シクロプロパンスルホンアミドをメタンスルホンアミドに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た (0.03 g、収率 10%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.75 (s, 1H)、7.58-7.55 (m, 2H)、7.30-7.30 (m, 2H)、7.24-7.23 (m, 1H)、5.37 (s, 2H)、2.98 (s, 3H)、1.99-1.91 (m, 1H)、0.95-0.89 (m, 2H)、0.73-0.67 (m, 2H); MS (ES+) m/z 427.0 (M+1)。

40

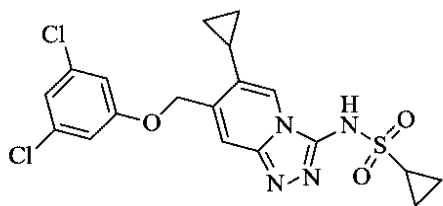
## 【0 9 4 8】

## 実施例 107

N-(6-シクロプロピル-7-((3, 5-ジクロロフェノキシ)メチル)-[1, 2, 4]-トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル)シクロプロパンスルホンアミド

50

【化 4 1 8】

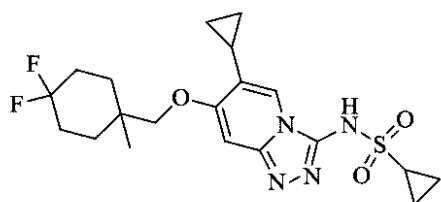


10

20

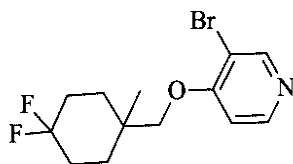
实施例 108

【化 4 1 9】



30

【化 4 2 0】



40

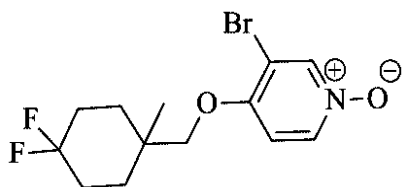
【 0 9 5 3 】

50



トキシ) ピリジン 1-オキシドの調製

【化 4 2 0-2】



【0 9 5 4】

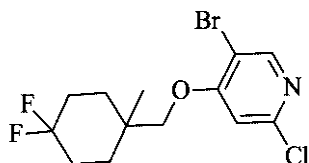
実施例 5 6 (ステップ 2) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-((1s, 3s)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-3-ブロモピリジンを 3-ブロモ-4-((4, 4-ジフルオロ-1-メチルシクロヘキシル)メトキシ)ピリジンに置き換えて、無色ゴムとして表題化合物を得た (5.62 g、収率 78%)。MS (ES+) m/z 336.0、338.0 (M+1)。

10

【0 9 5 5】

ステップ 3: 5-ブロモ-2-クロロ-4-((4, 4-ジフルオロ-1-メチルシクロヘキシル)メトキシ)ピリジンの調製

【化 4 2 1】



20

【0 9 5 6】

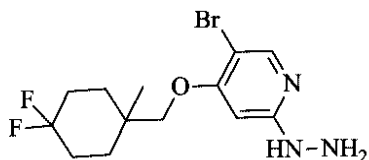
実施例 5 6 (ステップ 3) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-((1s, 3s)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-3-ブロモピリジン 1-オキシドを 3-ブロモ-4-((4, 4-ジフルオロ-1-メチルシクロヘキシル)メトキシ)ピリジン 1-オキシドに置き換えて、固体として表題化合物を得た (0.74 g、収率 35%)。MS (ES+) m/z: 354.0、356.0 (M+1)。

30

【0 9 5 7】

ステップ 4: 5-ブロモ-4-((4, 4-ジフルオロ-1-メチルシクロヘキシル)メトキシ)-2-ヒドラジニルピリジンの調製

【化 4 2 2】



【0 9 5 8】

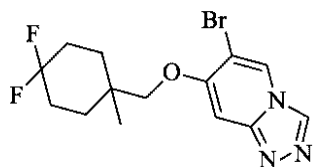
実施例 5 6 (ステップ 4) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-((1s, 3s)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-5-ブロモ-2-クロロピリジンを 5-ブロモ-2-クロロ-4-((4, 4-ジフルオロ-1-メチルシクロヘキシル)メトキシ)ピリジンに置き換えて、黄色ゴムとして表題化合物を得た (0.67 g、収率 92%)。MS (ES+) m/z 350.1、352.0 (M+1)。

40

【0 9 5 9】

ステップ 5: 6-ブロモ 7-((4, 4-ジフルオロ-1-メチルシクロヘキシル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンの調製

## 【化 4 2 3】



## 【0 9 6 0】

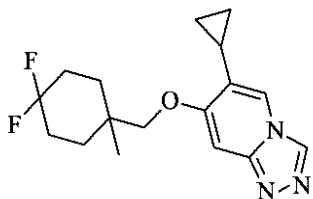
実施例 5 6（ステップ 5）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-（（1 s，3 s）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-5-ブromo-2-ヒドラジニルピリジンを5-ブromo-4-（（4，4-ジフルオロ-1-メチルシクロヘキシル）メトキシ）-2-ヒドラジニルピリジンに置き換えて、ベージュ色の固体として表題化合物を得た（0. 2 4 g、収率 3 4 %）。MS（ES+）m/z 3 6 0. 1、3 6 2. 1（M+1）。

10

## 【0 9 6 1】

ステップ 6：6-シクロプロピル-7-（（4，4-ジフルオロ-1-メチルシクロヘキシル）メトキシ）-〔1，2，4〕トリアゾロ〔4，3-a〕ピリジンの調製

## 【化 4 2 4】



20

## 【0 9 6 2】

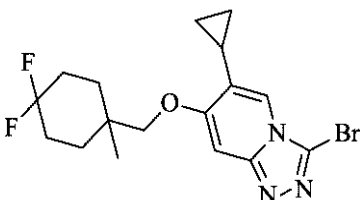
実施例 5 8（ステップ 1）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（（3 r，5 r，7 r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-ブromo-〔1，2，4〕トリアゾロ〔4，3-a〕ピリジン-3-アミンを6-ブromo-7-（（4，4-ジフルオロ-1-メチルシクロヘキシル）メトキシ）-〔1，2，4〕トリアゾロ〔4，3-a〕ピリジンに置き換えて、黄色固体として表題化合物を得た（0. 0 7 4 g、収率 8 3 %）。MS（ES+）m/z 3 2 2. 3（M+1）。

30

## 【0 9 6 3】

ステップ 7：3-ブromo-6-シクロプロピル-7-（（4，4-ジフルオロ-1-メチルシクロヘキシル）メトキシ）-〔1，2，4〕トリアゾロ〔4，3-a〕ピリジンの調製

## 【化 4 2 5】



40

## 【0 9 6 4】

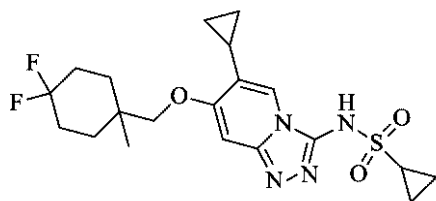
実施例 5 6（ステップ 7）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（（1 s，3 s）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-シクロプロピル-〔1，2，4〕トリアゾロ〔4，3-a〕ピリジンを6-シクロプロピル-7-（（4，4-ジフルオロ-1-メチルシクロヘキシル）メトキシ）-〔1，2，4〕トリアゾロ〔4，3-a〕ピリジンに置き換えて、黄色固体として表題化合物を得た（0. 1 1 g、収率 6 5 %）。MS（ES+）m/z 4 0 0. 1、4 0 2. 1（M+1）。

50

## 【0965】

ステップ8：N-（6-シクロプロピル-7-（（4，4-ジフルオロ-1-メチルシクロヘキシル）メトキシ）-〔1，2，4〕トリアゾロ〔4，3-a〕ピリジン-3-イル）シクロプロパンスルホンアミドの調製

## 【化426】



10

## 【0966】

実施例56（ステップ8）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（（3r，5r，7r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-3-ブロモ-6-シクロプロピル-〔1，2，4〕トリアゾロ〔4，3-a〕ピリジン-3-イル）シクロプロパンスルホンアミドを3-ブロモ-6-シクロプロピル-7-（（4，4-ジフルオロ-1-メチルシクロヘキシル）メトキシ）-〔1，2，4〕トリアゾロ〔4，3-a〕ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（0.02g、収率17%）。<sup>1</sup>H NMR（300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 13.34（s、1H）、7.44（s、1H）、6.79（s、1H）、3.93（s、2H）、2.68-2.60（m、1H）、2.04-1.82（m、5H）、1.78-1.69（m、2H）、1.58-1.49（m、2H）、1.11（s、3H）、0.99-0.94（m、2H）、0.92-0.81（m、4H）、0.69-0.64（m、2H）；MS（ES+）m/z 441.1（M+1）。

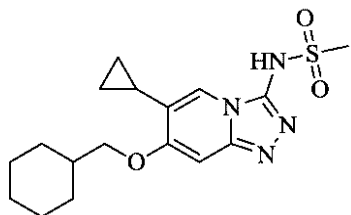
20

## 【0967】

## 実施例109

N-（7-（シクロヘキシルメトキシ）-6-シクロプロピル-〔1，2，4〕トリアゾロ〔4，3-a〕-ピリジン-3-イル）メタンスルホンアミドの合成

## 【化427】

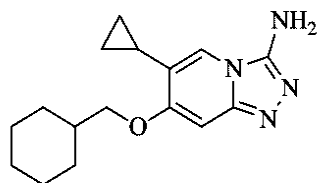


30

## 【0968】

ステップ1：7-（シクロヘキシルメトキシ）-6-シクロプロピル-〔1，2，4〕トリアゾロ〔4，3-a〕ピリジン-3-アミンの調製

## 【化428】



40

## 【0969】

実施例58（ステップ1）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（（3r，5r，7r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-ブロモ-〔1，2，4〕トリアゾロ〔4，3-a〕ピリジン-3-アミンを6-ブロモ-7-（シクロヘキシルメトキシ）-〔1，2，4〕トリアゾロ〔4，3-a〕-ピリジン-3-アミ

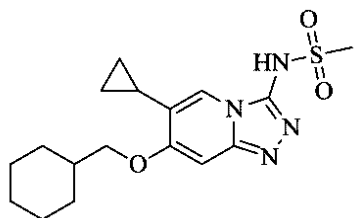
50

ン（実施例 61、ステップ 5）に置き換えて、ベージュ色の固体（0.76 g、収率 43%）として表題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 7.66（s、1H）、6.63（s、1H）、6.10（s、2H）、3.85（d、J = 5.4 Hz、2H）、1.91–1.59（m、7H）、1.35–1.03（m、5H）、0.90–0.81（m、2H）、0.63–0.55（m、2H）；MS（ES+）m/z 287.3（M+1）。

#### 【0970】

ステップ 2：N-（7-（シクロヘキシルメトキシ）-6-シクロプロピル-〔1, 2, 4〕トリアゾロ-〔4, 3-a〕ピリジン-3-イル）メタンスルホンアミドの調製

#### 【化 429】



#### 【0971】

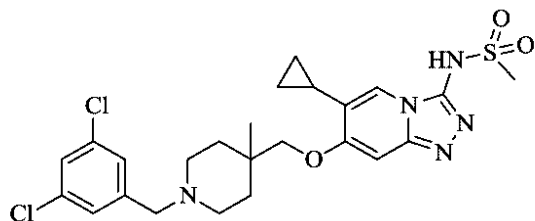
実施例 036 に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（（3r, 5r, 7r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-シクロプロピル-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジン-3-アミンを 7-（シクロヘキシルメトキシ）-6-シクロプロピル-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジン-3-アミンに置き換えて、ベージュ色の固体として表題化合物を得た（0.055 g、収率 23%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 13.33（br s、1H）、7.41（s、1H）、6.75（s、1H）、3.93（d、J = 5.5 Hz、2H）、2.94（s、3H）、1.93–1.59（m、7H）、1.37–1.02（m、5H）、0.93–0.84（m、2H）、0.70–0.62（m、2H）；MS（ES-）m/z 363.3（M-1）。

#### 【0972】

実施例 110

N-（6-シクロプロピル-7-（（1-（3, 5-ジクロロベンジル）-4-メチルピペリジン-4-イル）メトキシ）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジン-3-イル）メタンスルホンアミドの合成

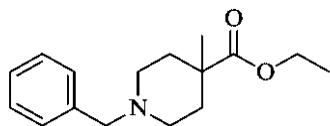
#### 【化 430】



#### 【0973】

ステップ 1：1-ベンジル-4-メチルピペリジン-4-カルボン酸エチルの合成

#### 【化 431】



#### 【0974】

無水テトラヒドロフラン中の N, N-ジイソプロピルアミン（8.4 mL、60 mmol）

10

20

30

40

50

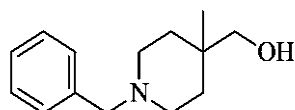
1) の $-78^{\circ}\text{C}$ の溶液に、ヘキサン (37.5 mL、60 mmol) 中の $n$ -ブチルリチウムの1.6 M溶液を添加した。溶液を $-78^{\circ}\text{C}$ で10分間攪拌し、15分間、 $0^{\circ}\text{C}$ に温め、 $-78^{\circ}\text{C}$ に冷却した。この溶液に、無水テトラヒドロフラン (30 mL) 中の1-ベンジルピペリジン-4-カルボン酸エチル (8.74 g、35.4 mmol) を10分かけて滴下した。溶液を $-78^{\circ}\text{C}$ で0.5時間攪拌し、30分間 $0^{\circ}\text{C}$ に温め、 $-78^{\circ}\text{C}$ に冷却した。これに無水テトラヒドロフラン (20 mL) 中のヨードメタン (3.7 mL、59 mmol) の溶液を添加した。溶液を周囲温度に18時間かけて温め、飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) でクエンチした。溶液を酢酸エチル (300 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液と水の3:1の混合物で洗浄し (400 mLを2回)、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮し、淡褐色油状物として表題化合物を得た (8.21 g、収率89%)。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29–7.22 (m、5H)、4.13 (q、 $J=7.1$  Hz、2H)、3.44 (s、2H)、2.66–2.60 (m、2H)、2.13–2.07 (m、4H)、1.52–1.42 (m、2H)、1.22 (t、 $J=7.1$  Hz、3H)、1.15 (s、3H)；MS (ES+)  $m/z$  262.5 ( $M+1$ )。

10

## 【0975】

ステップ2：(1-ベンジル-4-メチルピペリジン-4-イル)メタノールの合成

## 【化432】



20

## 【0976】

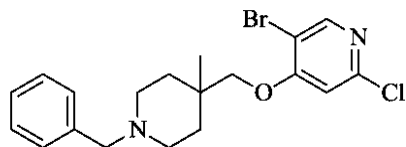
ジエチルエーテル (250 mL) 中の水素化アルミニウムリチウム (3.57 g、94.1 mmol) の懸濁液に、ジエチルエーテル (40 mL) 中の1-ベンジル-4-メチルピペリジン-4-カルボン酸エチル (8.21 g、31.4 mmol) を $0^{\circ}\text{C}$ で20分かけて滴下した。2.5時間後、反応物を水 (3.6 mL) をゆっくりと添加することによってクエンチし、15%水酸化ナトリウム水溶液 (3.6 mL) と水 (10 mL) を添加した。得られた懸濁液を、珪藻土のパッドに通して濾過し、酢酸エチル (200 mL) ですすいだ。濾液を真空濃縮し、淡褐色のゴムとして表題化合物を得た (7.09 g、定量的収率)。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30–7.21 (m、5H)、3.49 (s、2H)、3.33 (s、2H)、2.56–2.49 (m、2H)、2.30–2.22 (m、2H)、2.10 (br s、1H)、1.58–1.49 (m、2H)、1.34–1.29 (m、2H)、0.92 (s、3H)；MS (ES+)  $m/z$  220.1 ( $M+1$ )。

30

## 【0977】

ステップ3：4-((1-ベンジル-4-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)-5-ブロモ-2-クロロピリジンの合成

## 【化433】



40

## 【0978】

実施例56 (ステップ1) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、(1s, 3s)-アダマンタン-1-イルメタノールを(1-ベンジル-4-メチルピペリジン-4-イル)メタノールに置き換えて、ヘキサン中0~35%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製し、黄色ゴムとして表題化合物を得た (1.81 g、収率30%)。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.31

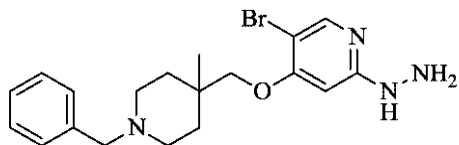
50

(s, 1H)、7.31–7.25 (m, 5H)、6.78 (s, 1H)、3.77 (s, 2H)、3.54 (s, 2H)、2.57–2.53 (m, 2H)、2.41–2.34 (m, 2H)、1.73–1.64 (m, 2H)、1.56–1.50 (m, 2H)、1.11 (s, 3H); MS (ES+) m/z 409.0、411.0 (M+1)。

【0979】

ステップ4：4-((1-ベンジル-4-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)-5-ブロモ-2-ヒドラジニルピリジンの合成

【化434】



10

【0980】

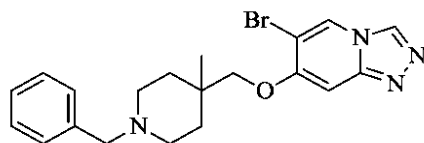
実施例039 (ステップ4)に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、5-ブロモ-2-クロロ-4-((3,4-ジクロロフェノキシ)メチル)ピリジンを4-((1-ベンジル-4-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)-5-ブロモ-2-クロロピリジンに置き換えて、無色ゴムとして表題化合物を得た(9.59 g、収率90%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.01 (s, 1H)、7.31–7.26 (m, 5H)、6.27 (s, 1H)、5.90 (s, 1H)、3.73 (s, 2H)、3.61 (br s, 2H)、3.53 (s, 2H)、2.57–2.52 (m, 2H)、2.41–2.34 (m, 2H)、1.73–1.64 (m, 2H)、1.56–1.50 (m, 2H)、1.10 (s, 3H); MS (ES+) m/z 405.0、407.0 (M+1)。

20

【0981】

ステップ5：7-((1-ベンジル-4-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)-6-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンの合成

【化435】



30

【0982】

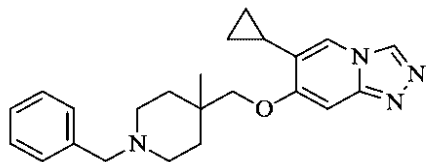
実施例56 (ステップ5)の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-((1s,3s)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-5-ブロモ-2-ヒドラジニルピリジンを、4-((1-ベンジル-4-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)-5-ブロモ-2-ヒドラジニルピリジンに置き換えて、ヘキサン中10%のイソプロパノールおよび10%のトリエチルアミンを含む0~100%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製し、ピンク色固体として表題化合物を得た(3.48 g、収率35%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.60 (s, 1H)、8.26 (s, 1H)、7.33–7.26 (m, 5H)、6.93 (s, 1H)、3.80 (s, 2H)、3.58 (br s, 2H)、2.62–2.56 (m, 2H)、2.47–2.40 (m, 2H)、1.79–1.72 (m, 2H)、1.60–1.56 (m, 2H)、1.14 (s, 3H); MS (ES+) m/z 415.0、417.0 (M+1)。

40

【0983】

ステップ6：7-((1-ベンジル-4-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)-6-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンの合成

## 【化 4 3 6】



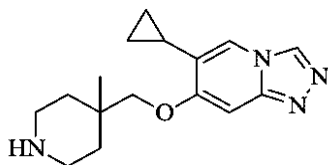
## 【0984】

実施例 58（ステップ 1）の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（（3r, 5r, 7r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-ブロモ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンを7-（（1-ベンジル-4-メチルピペリジン-4-イル）メトキシ）-6-ブロモ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンに置き換え、ヘキサン中10%のイソプロパノールおよび10%のトリエチルアミンを含む0~100%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して、淡褐色の固体として化合物を得た（1.79 g、収率57%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、CDCl<sub>3</sub>）δ 8.54（s、1H）、7.64（s、1H）、7.34-7.29（m、5H）、6.84（s、1H）、3.78（s、2H）、3.59（br s、2H）、2.66-2.55（m、2H）、2.50-2.41（m、2H）、1.95-1.71（m、3H）、1.58-1.53（m、2H）、1.12（s、3H）、0.98-0.92（m、2H）、0.60-0.55（m、2H）；MS（ES+）m/z 377.2（M+1）。

## 【0985】

ステップ 7：6-シクロプロピル-7-（（4-メチルピペリジン-4-イル）メトキシ）-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンの合成

## 【化 4 3 7】



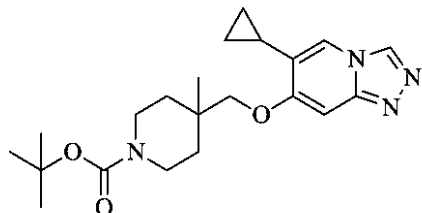
## 【0986】

無水メタノール（100 mL）中の7-（（1-ベンジル-4-メチルピペリジン-4-イル）メトキシ）-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン（1.79 g、4.76 mmol）の溶液に、10% w/wのパラジウム炭素、50%湿潤粉末（2.09 g、0.98 mmol）、ギ酸アンモニウム（3.07 g、48.6 mmol）を添加した。混合物を窒素雰囲気下で還流した。2時間後、混合物を周囲温度まで冷却し、珪藻土のパッドに通して濾過し、メタノール（150 mL）ですすいだ。濾液を真空濃縮し、淡黄色のゴムとして表題化合物を得た（1.32 g、収率97%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 8.84（s、1H）、8.15（s、1H）、6.98（s、1H）、3.81（s、2H）、3.30（br s、1H）、2.77-2.62（m、4H）、1.92-1.83（m、1H）、1.57-1.48（m、2H）、1.35-1.28（m、2H）、1.05（s、3H）、0.89-0.83（m、2H）、0.61-0.56（m、2H）；MS（ES+）m/z 287.2（M+1）。

## 【0987】

ステップ 8：4-（（（6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-7-イル）オキシ）メチル）-4-メチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの合成

## 【化 4 3 8】



## 【0988】

無水ジクロロメタン（40 mL）中の6-シクロプロピル-7-（（4-メチルピペリジン-4-イル）メトキシ）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジン（1.30 g、4.54 mmol）の溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル（1.13 g、5.18 mmol）を添加した。溶液を70分間、周囲温度で攪拌し、ジクロロメタン（250 mL）で希釈し、水（200 mLを2回）で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮し、淡黄色の泡として表題化合物を得た（1.56 g、収率89%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、CDCl<sub>3</sub>）δ 8.57（s、1H）、7.69（s、1H）、6.87（s、1H）、3.77-3.71（m、4H）、3.22-3.13（m、2H）、1.94-1.81（m、1H）、1.71-1.57（m、2H）、1.50-1.44（m、1H）、1.16（s、3H）、0.98-0.92（m、2H）、0.62-0.57（m、2H）；MS（ES+）m/z 387.2（M+1）。

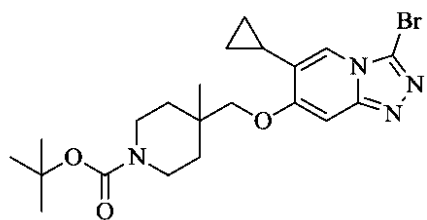
10

20

## 【0989】

ステップ9：4-（（（3-ブロモ-6-シクロプロピル-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジン-7-イル）オキシ）メチル）-4-メチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの合成

## 【化 4 3 9】



30

## 【0990】

実施例56（ステップ7）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（（1s, 3s）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-シクロプロピル-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジンを4-（（（6-シクロプロピル-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジン-7-イル）オキシ）メチル）-4-メチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルに置き換えて、淡黄色の泡として表題化合物を得た（2.05 g、定量的収率）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、CDCl<sub>3</sub>）δ 7.51（s、1H）、6.83（s、1H）、3.81-3.72（m、4H）、3.22-3.13（m、2H）、1.97-1.87（m、1H）、1.70-1.58（m、4H）、1.45（s、9H）、1.17（s、3H）、1.02-0.95（m、2H）、0.67-0.62（m、2H）；MS（ES+）m/z 465.1、467.1（M+1）。

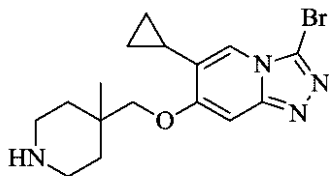
40

## 【0991】

ステップ10：3-ブロモ-6-シクロプロピル-7-（（4-メチルピペリジン-4-イル）メトキシ）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジンの合成



## 【化 4 4 0】



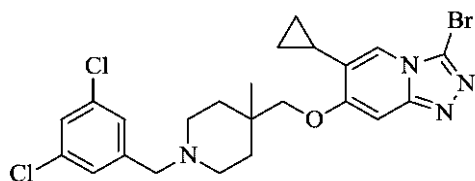
## 【0 9 9 2】

無水ジクロロメタン（50 mL）中の4-（（（3-ブロモ-6-シクロプロピル-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジン-7-イル）オキシ）メチル）-4-メチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（2.05 g、4.05 mmol）の溶液に、1, 4-ジオキサン（4.8 mL、19 mmol）中の4 M塩酸を添加した。溶液を周囲温度で5時間攪拌し、1 M水酸化ナトリウム水溶液（250 mL）で希釈し、ジクロロメタン（200 mLを3回）で抽出した。1つに合わせた有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、固体を濾過した。濾液を真空濃縮し、淡褐色の固体として表題化合物を得た（1.37 g、収率85%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 7.75（s、1H）、7.18（s、1H）、5.06（br s、2H）、3.97（s、2H）、3.12-3.05（m、4H）、2.04-1.95（m、1H）、1.92-1.83（m、2H）、1.60-1.55（m、2H）、1.11（s、3H）、0.96-0.90（m、2H）、0.75-0.70（m、2H）；MS（ES+）m/z 365.0、367.0（M+1）。

## 【0 9 9 3】

ステップ11：3-ブロモ-6-シクロプロピル-7-（（1-（3, 5-ジクロロベンジル）-4-メチルピペリジン-4-イル）メトキシ）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジンの合成

## 【化 4 4 1】



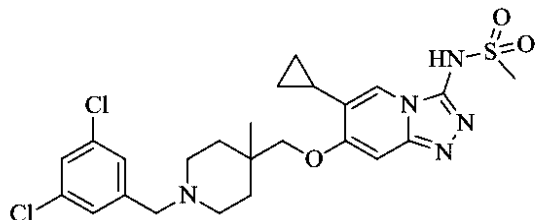
## 【0 9 9 4】

無水N,N-ジメチルホルムアミド（8 mL）中の3-ブロモ-6-シクロプロピル-7-（（4-メチルピペリジン-4-イル）-メトキシ）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジン（0.38 g、0.96 mmol）の溶液に、3, 5-ジクロロベンジルクロリド（0.25 g、1.3 mmol）、炭酸カリウム（0.37 g、2.7 mmol）およびヨウ化ナトリウム（0.22 g、1.4 mmol）を添加した。懸濁液を窒素雰囲気下、周囲温度で1.5時間攪拌し、75℃で20分間加熱した。反応混合物を冷却し、水（100 mL）で希釈し、酢酸エチル（100 mLを2回）で抽出した。1つに合わせた有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、固体を濾過した。濾液を真空濃縮し、褐色のシロップとして表題化合物を得て、次のステップに進んだ。MS（ES+）m/z 523.0、525.0、527.0（M+1）。

## 【0 9 9 5】

ステップ12：N-（6-シクロプロピル-7-（（1-（3, 5-ジクロロベンジル）-4-メチルピペリジン-4-イル）メトキシ）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジン-3-イル）メタンスルホンアミドの合成

## 【化 4 4 2】



## 【0996】

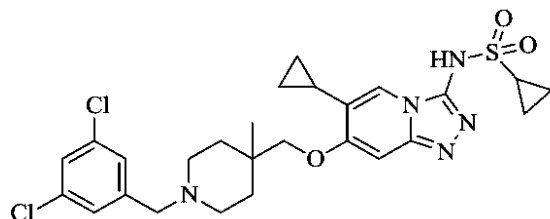
実施例 56（ステップ 8）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（（3r, 5r, 7r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-3-ブromo-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン（3-ブromo-6-シクロプロピル-7-（（1-（3, 5-ジクロロベンジル）-4-メチルピペリジン-4-イル）メトキシ）-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンに置き換え、シクロプロパンスルホンアミドをメタンスルホンアミドに置き換え、逆相 HPLC によって精製して、無色固体として表題化合物を得た（0.021 g、2 ステップで 7 %）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 13.37（br s、1H）、9.61（br s、1H）、7.74（s、1H）、7.56（s、2H）、7.42-7.40（m、1H）、6.75（s、1H）、4.34-4.29（m、2H）、4.09-3.83（m、2H）、3.29-3.13（m、4H）、2.91（s、3H）、1.94-1.58（m、5H）、1.16-1.09（m、3H）、0.87-0.84（m、2H）、0.64-0.59（m、2H）；<sup>19</sup>F NMR（282 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ -73.8（s、3F）；MS（ES+）m/z 538.0、540.0（M+1）。

## 【0997】

## 実施例 111

N-（6-シクロプロピル-7-（（1-（3, 5-ジクロロベンジル）-4-メチルピペリジン-4-イル）メトキシ）-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル）シクロプロパンスルホンアミドの合成

## 【化 4 4 3】



## 【0998】

実施例 56（ステップ 8）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（（3r, 5r, 7r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-3-ブromo-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン（3-ブromo-6-シクロプロピル-7-（（1-（3, 5-ジクロロベンジル）-4-メチルピペリジン-4-イル）メトキシ）-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンに置き換え、逆相 HPLC によって精製して、無色固体として表題化合物を得た（0.058 g、2 ステップで収率 17 %）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 13.27（br s、1H）、9.66（br s、1H）、7.74（s、1H）、7.57（s、2H）、7.43-7.40（m、1H）、6.74（s、1H）、4.35-4.29（m、2H）、4.09-3.83（m、2H）、3.30-3.13（m、4H）、2.64-2.56（m、1H）、1.94-1.58（m、5H）、1.16-1.08（m、3H）、0.93-0.78（m、6H）、0.65-0.60（m、2H）

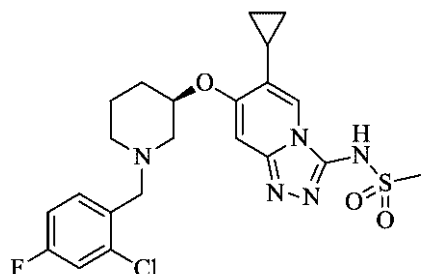
;  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz、DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -74.1 (s、3 F) ; MS (ES+)  $m/z$  564.0、566.0 (M+1)。

【0999】

実施例112

(R)-N-(7-((1-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)ピペリジン-3-イル)オキシ)-6-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの合成

【化444】

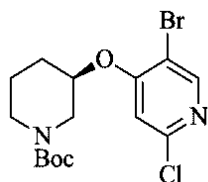


10

【1000】

ステップ1: 3-((5-ブロモ-2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 (R)-tert-ブチルの調製

【化445】



20

【1001】

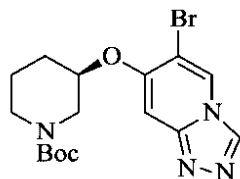
実施例56 (ステップ1) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、(1s, 3s)-アダマンタン-1-イルメタノールを3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 (R)-tert-ブチルに置き換え、ヘキサン中0~70%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによって、表題化合物を得た (4.27 g、収率72%)。  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz、CDCl $_3$ )  $\delta$  8.35 (s、1 H)、6.83 (s、1 H)、4.46-4.40 (m、1 H)、3.78-3.29 (m、4 H)、2.01-1.92 (m、2 H)、1.78-1.68 (m、1 H)、1.65-1.51 (m、1 H)、1.48-1.30 (br s、9 H) ; MS (ES+)  $m/z$  391.0、393.0 (M+1)。

30

【1002】

ステップ2: 3-((6-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-7-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボン酸 (R)-tert-ブチルの調製

【化446】



40

【1003】

無水1,4-ジオキサン (6 mL) 中の3-((5-ブロモ-2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボン酸 (R)-tert-ブチル (0.99 g、2.57 mmol) を含むマイクロ波バイアルに、ヒドラジン-水和物 (4.90 mL、

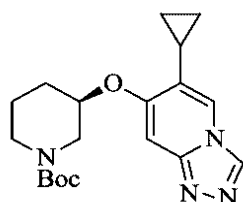
50

101 mmol) を添加した。混合物を 120℃～160℃に 2 分かけて加熱し、マイクロ波リアクターで 48 分間、160℃で攪拌し続けた。反応混合物は、炭酸水素ナトリウム (75 mL) の飽和水溶液に注ぎ、水層を酢酸エチル (30 mL を 3 回) で抽出した。1 つに合わせた有機層を蒸留水 (50 mL を 1 回)、ブライン (50 mL を 1 回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。粗物質をオルトギ酸トリエチル (8.4 mL、51 mmol) に溶解し、4 時間加熱還流した。混合物を周囲温度に冷却し、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し、ジクロロメタン中 0～30% のメタノール (0.4% 水酸化アンモニウムと共に) の勾配で溶出し、表題化合物を得た (0.13 g、2 ステップで収率 13%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 8.67 (s、1H)、8.37 (s、1H)、7.00 (s、1H)、4.52–4.41 (m、1H)、3.90–3.48 (m、4H)、3.36–3.17 (m、1H)、1.99–1.92 (m、2H)、1.62–1.48 (m、1H)、1.47–1.24 (br s、9H) ; MS (ES+) m/z 397.2、399.2 (M+1)。

#### 【1004】

ステップ 3 : 3-((6-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-7-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボン酸(R)-tert-ブチルの調製

#### 【化 447】



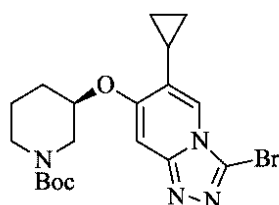
#### 【1005】

実施例 58 (ステップ 1) に記載した手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r,5r,7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ブromo-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-アミンを 3-((6-ブromo-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-7-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボン酸(R)-tert-ブチルに置き換え、ジクロロメタン中の 0～30% のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して、ゴムとして表題の化合物を得た (0.175 g、定量的収率)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 8.64 (s、1H)、7.77 (s、1H)、7.00 (s、1H)、4.58–4.48 (m、1H)、3.93–3.50 (m、3H)、3.39–3.17 (m、1H)、2.80–2.59 (m、2H)、2.01–1.91 (m、2H)、1.67–1.52 (m、1H)、1.50–1.28 (br s、9H)、1.01–0.93 (m、2H)、0.75–0.52 (m、2H) ; MS (ES+) m/z 359.3 (M+1)。

#### 【1006】

ステップ 4 : 3-((3-bromo-6-cyclopropyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]ピリジン-7-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボン酸(R)-tert-ブチルの調製

#### 【化 448】



## 【1007】

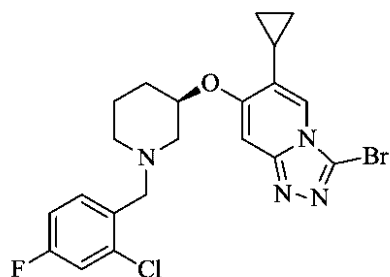
実施例56（ステップ7）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（（1s, 3s）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンを3-（（6-シクロプロピル1-[1, 2, 4]トリアゾロー[4, 3-a]ピリジン-7-イル）オキシ）ピペリジン-1-カルボン酸（R）-tert-ブチルに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（0.750g、収率61%）。<sup>1</sup>H NMR（300MHz、CDCl<sub>3</sub>）δ 7.55（s、1H）、7.05（br. s、1H）、4.62-4.60（m、1H）、3.98-3.87（m、1H）、3.82-3.50（m、2H）、3.34-3.20（m、1H）、2.75-2.60（m、2H）、2.02-1.91（m、2H）、1.68-1.52（m、1H）、1.45-1.28（br. s、9H）、1.08-0.95（m、2H）、0.80-0.57（m、2H）；MS（ES+）m/z 437.2、439.1（M+1）。

10

## 【1008】

ステップ5：（R）-3-ブromo-7-（（1-（2-クロロ-4-フルオロベンジル）ピペリジン-3-イル）オキシ）-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンの調製

## 【化449】



20

## 【1009】

3-（（3-ブromo-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロー[4, 3-a]ピリジン-7-イル）オキシ）ピペリジン-1-カルボン酸（R）-tert-ブチル（0.75g、1.72mmol）を含むフラスコに、1,4-ジオキサン（2.4mL）中の4M塩酸溶液を添加した。透明反応溶液を攪拌し沈殿物を形成した。蒸留水（1mL）を沈殿物を溶解するために添加し、周囲温度で1時間攪拌し続けた。反応混合物は炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で中和し、水層をジクロロメタン（50mLを2回）で抽出した。1つに合わせた有機層をブライン（25mLを1回）で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。得られた残渣を無水ジメチルホルムアミド（18mL）に再溶解し、無水DMF（4mL）中の炭酸カリウム（0.44g、3.21mmol）と1-（ブromoメチル）-2-クロロ-4-フルオロベンゼン（0.36g、1.60mmol）を添加した。反応混合物を周囲温度で40分間攪拌し、蒸留水（1000mL）に注ぎ、酢酸エチル（25mLを3回）で抽出した。1つに合わせた有機層をブライン（25mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し、ジクロロメタン中0~10%のメタノール（0.4%水酸化アンモニウムと共に）の勾配で溶出し、表題化合物を得た（0.35g、2ステップで収率50%）。（ES+）m/z 479.1、481.1（M+1）。

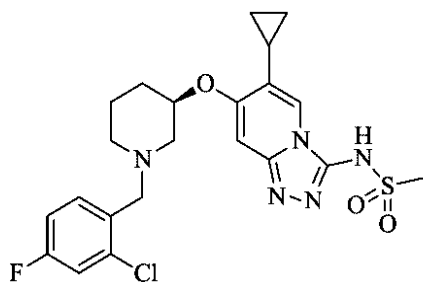
30

40

## 【1010】

ステップ6：（R）-3-ブromo-7-（（1-（2-クロロ-4-フルオロベンジル）ピペリジン-3-イル）オキシ）-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンの調製

## 【化 4 5 0】



## 【1011】

10

実施例 56（ステップ 8）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-3-ブromo-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン(R)-3-ブromo-7-((1-2-クロロ-4-フルオロベンジル)-ピペリジン-3-イル)オキシ)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンに置き換え、シクロプロパンスルホンアミドをメタンスルホンアミドに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た(0.075 g、収率42%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz、DM SO-d<sub>6</sub>) δ 7.77-7.72(m, 1H)、7.62-7.59(m, 1H)、7.46(br s, 1H)、7.39-7.33(m, 1H)、6.91(s, 1H)、4.91(br s, 1H)、4.50(s, 2H)、3.60-3.18(m, 4H)、2.12-1.72(m, 5H)、0.98-0.80(m, 2H)、0.72-0.55(m, 2H)(N-Hを失い、D<sub>2</sub>Oと交換)；MS(ES+) m/z 494.1、496.1(M+1)。

20

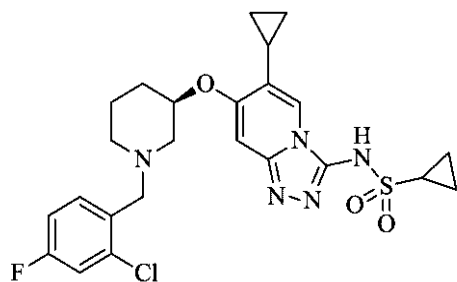
## 【1012】

## 実施例 113

(R)-N-(7-((1-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)ピペリジン-3-イル)オキシ)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)シクロプロパンスルホンアミドの合成

## 【化 4 5 1】

30



## 【1013】

実施例 56（ステップ 8）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-3-ブromo-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン(R)-3-ブromo-7-((1-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)ピペリジン-3-イル)オキシ)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た(0.10 g、収率53%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz、DM SO-d<sub>6</sub>) δ 7.78-7.73(m, 1H)、7.62-7.58(m, 1H)、7.46(s, 1H)、7.39-7.33(m, 1H)、6.90(s, 1H)、4.93(br s, 1H)、4.51(s, 2H)、3.61-3.17(m, 4H)、2.69-2.58(m, 1H)、2.14-1.72(m, 5H)、0.99-0.79(m, 6H)、0.69-0.59(m, 2H)(N-Hを失い、D<sub>2</sub>Oと交換)；MS(ES+) m/z 520.2、522.2(M+1)。

40

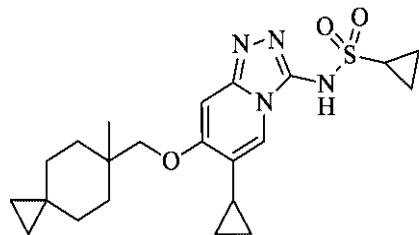
50

## 【1014】

## 実施例114

N-((6-シクロプロピル-7-((6-メチルスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)シクロプロパンスルホンアミドの合成

## 【化452】

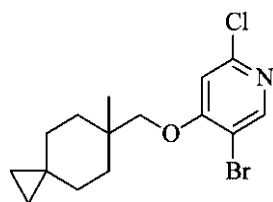


10

## 【1015】

ステップ1: 5-ブロモ-2-クロロ-4-((6-メチルスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メトキシ)ピリジンの調製

## 【化453】



20

## 【1016】

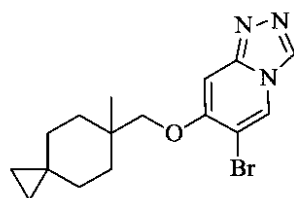
実施例56(ステップ1)に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、(1s, 3s)-アダマンタン-1-イルメタノールを(6-メチルスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタノールに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た(2.27g、収率75%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 8.33(s, 1H)、6.82(s, 1H)、3.80(s, 6H)、1.69-1.43(m, 6H)、1.17-1.04(m, 2H)、1.13(s, 3H)、0.34-0.18(m, 4H); MS(ES+) m/z 344.1、346.1(M+1)。

30

## 【1017】

ステップ2: 6-ブロモ-7-((6-メチルスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンの調製

## 【化454】



40

## 【1018】

20mLのマイクロ波バイアルに、5-ブロモ-2-クロロ-4-((6-メチルスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メトキシ)ピリジン(0.50g、1.45mmol)および無水1,4-ジオキサン(5mL)を充填した。これに、ヒドラジン-水和物(2.71mL、58.0mmol)を添加した。反応物をマイクロ波リアクターに、160℃に1時間加熱した。反応物を濃縮し、残渣を酢酸エチル(75mL)と水(25mL)で希釈した。水層を分離し、酢酸エチル(30mLを3回)で抽出した。1つに合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上

50

で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣 (0.58 g) をさらに精製せずに使用した。  
MS (ES+) m/z 340.2, 342.2 (M+1)。

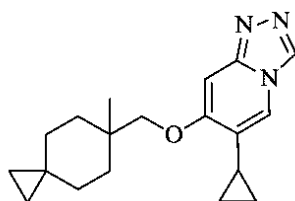
#### 【1019】

粗残渣を、オルトギ酸トリメチル (14 mL、130 mmol) に溶解した。反応物を2時間加熱還流した。周囲温度に冷却後、溶液を真空濃縮し、残渣を酢酸エチル中0%~10%のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を得た (0.46 g、2ステップで収率53%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.61 (s, 1H)、8.27 (s, 1H)、6.96 (s, 1H)、3.82 (s, 2H)、1.72–1.40 (m, 6H)、1.17–1.05 (m, 2H)、1.16 (s, 3H)、0.34–0.17 (m, 4H) ; MS (ES+) m/z 350.1, 352.1 (M+1)。

10

#### 【1020】

ステップ3：6-シクロプロピル-7-((6-メチルスピロ[2.5]オクタン-6-イル)-メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンの調製  
【化455】



20

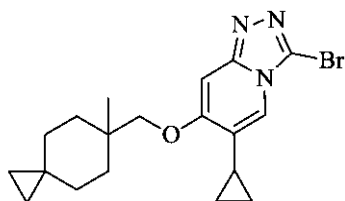
#### 【1021】

実施例58 (ステップ1) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ブロモ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-アミンを6-ブロモ-7-((6-メチルスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンに置き換えて、ゴムとして、表題化合物を得た (0.28 g、収率74%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.56 (s, 1H)、7.67 (s, 1H)、6.87 (s, 1H)、3.78 (s, 2H)、2.01–1.88 (m, 1H)、1.73–1.41 (m, 6H)、1.17–1.07 (m, 2H)、1.14 (s, 3H)、1.02–0.91 (m, 2H)、0.66–0.58 (m, 2H)、0.34–0.17 (m, 4H) ; MS (ES+) m/z 312.2 (M+1)。

30

#### 【1022】

ステップ4：3-ブロモ-6-シクロプロピル-7-((6-メチルスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンの調製  
【化456】



40

#### 【1023】

実施例56 (ステップ7) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((1s, 3s)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンを6-シクロプロピル-7-((6-メチルスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンに置き換え、ヘキサン中0~60%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して、無色固体として表題化合物を得た (0.31

50

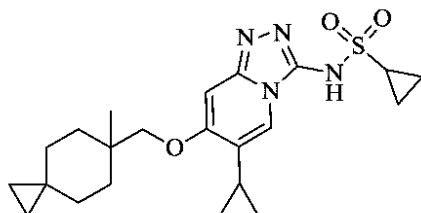


g、収率95%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 7.53 (s、1H)、6.87 (s、1H)、3.80 (s、2H)、2.04–1.91 (m、1H)、1.77–1.44 (m、6H)、1.18–1.07 (m、2H)、1.14 (s、3H)、1.07–0.96 (m、2H)、0.72–0.63 (m、2H)、0.34–0.19 (m、4H)；MS (ES+) m/z 390.2、392.2 (M+1)。

#### 【1024】

ステップ5：N-(6-シクロプロピル-7-((6-メチルスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)シクロプロパンスルホンアミドの調製

#### 【化457】



#### 【1025】

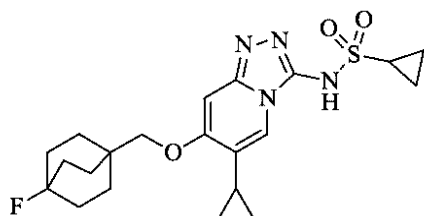
実施例021 (ステップ6)に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-(2-((3r,5r,7r)-アダマンタン-1-イル)エトキシ)-3-ブ  
 20  
 ロモ-6-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)シクロプロパンスルホンアミドをシクロプロパンスルホンアミドに置き換え、メタンスルホンアミドをシクロプロパンスルホンアミドに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た(0.012g、収率17%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 10.86 (br s、1H)、7.52 (s、1H)、6.39 (s、1H)、3.76 (s、2H)、2.65–2.55 (m、1H)、1.92–1.82 (m、1H)、1.71–1.41 (m、7H)、1.27–1.20 (m、2H)、1.16–1.04 (m、4H)、1.02–0.90 (m、4H)、0.67–0.60 (m、2H)、0.34–0.18 (m、4H)；MS (ES+) m/z 431.2 (M+1)。

#### 【1026】

##### 実施例115

N-(6-シクロプロピル-7-((4-フルオロビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)シクロプロパンスルホンアミドの合成

#### 【化458】



#### 【1027】

ステップ1：4-フルオロビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸メチルの調製

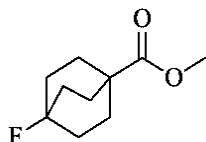
10

20

30

40

## 【化 4 5 9】



## 【1 0 2 8】

無水クロロホルム（12 mL）中の4-ヒドロキシビスクロ〔2.2.2〕オクタン-1-カルボン酸メチル（2.0 g、10.9 mmol）と無水メタノール（0.080 mL、1.63 mmol）の冷却（0℃）溶液に、2-クロロ-N,N-ジエチル-1,1,2-トリフルオロエタンアミン（2.59 mL、16.3 mmol）を滴下し、内部の熱を最小限にした。冷浴を除去し、溶液を24時間60℃に加熱した。溶液を周囲温度に冷却し、ジクロロメタン（50 mL）と水（50 mL）で希釈した。水層を分離し、ジクロロメタン（50 mLを3回）で抽出した。1つに合わせた有機層をブライン（30 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をヘキサン中0%～10%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を得た（1.67 g、収率83%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、CDCl<sub>3</sub>）δ 3.64（s、3H）、2.05–1.96（m、6H）、1.86–1.79（m、6H）。

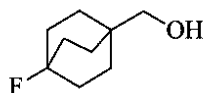
10

## 【1 0 2 9】

ステップ2：（4-フルオロビスクロ〔2.2.2〕オクタン-1-イル）メタノールの調製

20

## 【化 4 6 0】



## 【1 0 3 0】

無水ジエチルエーテル（50 mL）中の水素化アルミニウムリチウム（1.34 g、35.9 mmol）の冷却した（0℃）懸濁液に、無水ジエチルエーテル（30 mL）中の4-フルオロビスクロ〔2.2.2〕-オクタン-1-カルボン酸メチル（1.67 g、8.97 mmol）の溶液を添加した。反応物をゆっくりと周囲温度に温め、一晩攪拌した。反応物を0℃に冷却し、水（1.4 mL）で注意深くクエンチし、ジエチルエーテル（50 mL）で希釈した。沈殿物を吸引濾過によって除去し、濾液を真空濃縮し、表題化合物を得た（1.33 g、収率93%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、CDCl<sub>3</sub>）δ 3.28（s、2H）、1.88–1.78（m、6H）、1.68–1.56（m、6H）、1.56–1.37（br s、1H）。

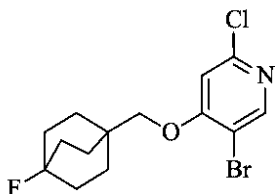
30

## 【1 0 3 1】

ステップ3：5-ブロモ-2-クロロ-4-（（4-フルオロビスクロ〔2.2.2〕オクタン-1-イル）メトキシ）ピリジンの調製

40

## 【化 4 6 1】



## 【1 0 3 2】

実施例56（ステップ1）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、（1s、3s）-アダマンタン-1-イルメタノールを（4-フルオロビスクロ〔2.2.2〕

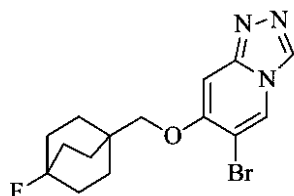
50

2. 2] オクタン-1-イル) メタノール (950 mg、6.0 mmol) に置き換えて、無色のゴムとして表題化合物を得た (1.0 g、収率48%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 8.33 (s、1H)、6.75 (s、1H)、3.68 (s、2H)、1.95–1.73 (m、12H)；MS (ES+) m/z 348.1、350.1 (M+1)。

#### 【1033】

ステップ4：6-ブromo-7-((4-フルオロビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンの調製

#### 【化462】



10

#### 【1034】

無水1,4-ジオキサン (17 mL) 中の5-ブromo-2-クロロ-4-((4-フルオロビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)ピリジン (1.7 g、4.88 mmol) とヒドラジン-水和物 (9.13 mL、195.2 mmol) の溶液を、3つの20 mL マイクロ波バイアルに分けた。反応物をマイクロ波リアクターで150℃に0.5時間加熱した。1つに合わせた溶液を凝縮し、残渣を酢酸エチル (100 mL) と水 (50 mL) で希釈した。水層を分離し、酢酸エチル (100 mL を3回) で抽出した。1つに合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣 (3.0 g) をさらに精製せずに使用した。MS (ES+) m/z 344.1、346.1 (M+1)。粗残渣をオルトギ酸トリメチル (48 mL、437 mmol) に溶解した。反応物を5時間加熱還流し、周囲温度に冷却した。溶液を真空濃縮し、残渣をジクロロメタン中0%~5%のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製し、無色固体として表題化合物を得た (1.10 g、2ステップで収率64%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 8.62 (s、1H)、8.28 (s、1H)、6.91 (s、1H)、3.69 (s、2H)、1.99–1.75 (m、12H)；MS (ES+) m/z 354.1、356.1 (M+1)。

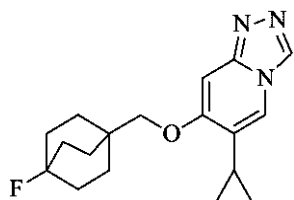
20

30

#### 【1035】

ステップ5：6-シクロプロピル-7-((4-フルオロビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンの調製

#### 【化463】



40

#### 【1036】

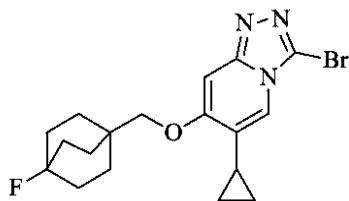
実施例58 (ステップ1) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-ブromo-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-アミンを6-ブromo-7-((4-フルオロビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンに置き換えて、ゴムとして表題化合物を得た (0.10 g、収率28%)。MS (ES+) m/z 316.2 (M+1)。

#### 【1037】

50

ステップ6：3-ブromo-6-シクロプロピル-7-((4-フルオロビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンの調製

【化464】



10

【1038】

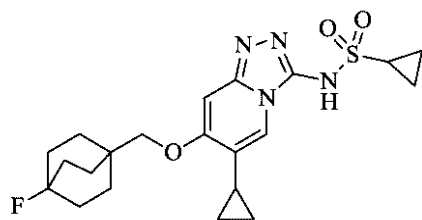
実施例56(ステップ7)に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((1s,3s)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンを6-シクロプロピル-7-((4-フルオロビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンに置き換えて、ゴムとして表題化合物を得た(0.11g、収率90%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 7.51(s,1H)、6.80(s,1H)、3.68(s,2H)、2.01-1.75(m,12H)、1.74-1.64(m,1H)、1.07-0.97(m,2H)、0.71-0.61(m,2H);MS(ES+) m/z 394.1、396.1(M+1)。

20

【1039】

ステップ7：N-(6-シクロプロピル-7-((4-フルオロビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)シクロプロパンスルホンアミドの調製

【化465】



30

【1040】

実施例021(ステップ6)に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-(2-((3r,5r,7r)-アダマンタン-1-イル)エトキシ)-3-ブromo-6-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンを3-ブromo-6-シクロプロピル-7-((4-フルオロビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンに置き換え、メタンスルホンアミドをシクロプロパンスルホンアミドに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た(0.028g、収率24%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 7.54(br s,1H)、6.36(br s,1H)、3.65(s,2H)、2.66-2.52(m,1H)、1.97-1.69(m,12H)、1.31-1.16(m,3H)、1.04-0.90(m,4H)、0.71-0.58(m,2H)、0.34-0.18(m,4H);MS(ES+) m/z 435.2(M+1)。

40

【1041】

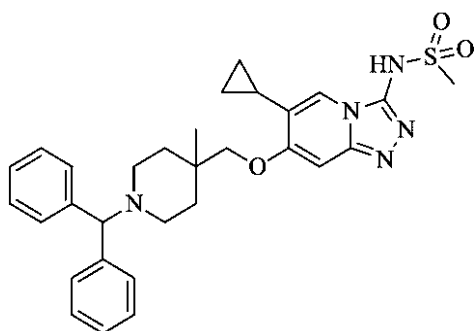
実施例116

N-(7-((1-ベンズヒドリル-4-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)-6-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)メタ

50

ンスルホンアミドの合成

【化 4 6 6】

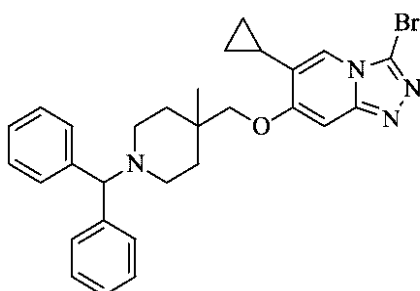


10

【1 0 4 2】

ステップ 1：7-((1-ベンズヒドリル-4-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)-3-ブロモ-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンの合成

【化 4 6 7】



20

【1 0 4 3】

無水N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の 3-ブロモ-6-シクロプロピル-7-((4-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン塩酸塩 (実施例 55、ステップ 10) (0.23 g、0.58 mmol) の溶液に臭化ベンズヒドリル (0.18 g、0.73 mmol) と炭酸カリウム (0.24 g、1.7 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下、周囲温度で 1.5 時間攪拌し、さらに 1.5 時間、70 °C に加熱した。さらなる量の臭化ベンズヒドリル (0.06 g、0.24 mmol) を添加し、さらに 2 時間 70 °C で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (100 mL を 2 回) で抽出した。1 つに合わせた有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮し、褐色のシロップとして表題化合物を得て、さらに精製せず次のステップに使用した。MS (ES+) m/z 531.2、533.1 (M+1)。

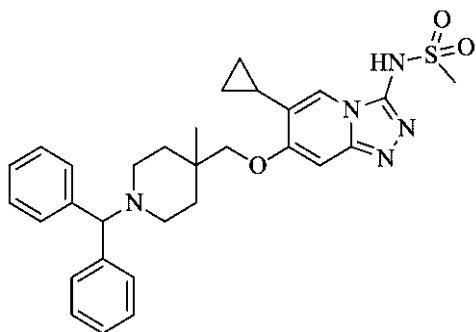
30

【1 0 4 4】

ステップ 2：N-(7-((1-ベンズヒドリル-4-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの合成

40

## 【化 4 6 8】



10

## 【1045】

実施例 56 (ステップ 8) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-3-ブromo-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)メトキシ)-3-ブromo-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンに置き換え、シクロプロパンスルホンアミドをメタンスルホンアミドに置き換え、逆相 HPLC によって精製して、無色固体として表題化合物を得た (0.061 g、2 ステップで収率 15%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.34 (br s、1H)、10.17-10.07 (m、1H)、7.65-7.63 (m、4H)、7.47-7.34 (m、7H)、6.77-6.74 (m、1H)、5.72-5.56 (m、1H)、4.10-3.84 (m、2H)、3.19-3.12 (m、4H)、2.92-2.91 (m、3H)、1.95-1.68 (m、5H)、1.19-1.10 (m、3H)、0.86-0.79 (m、2H)、0.62-0.57 (m、2H)；<sup>19</sup>F NMR (282 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ -73.8 (s、3F)；MS (ES+) m/z 546.1 (M+1)。

20

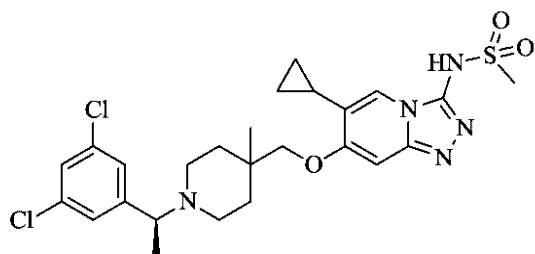
## 【1046】

## 実施例 117

(S)-N-(6-シクロプロピル-7-((1-(1-(3, 5-ジクロロフェニル)エチル)-4-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの合成

30

## 【化 4 6 9】

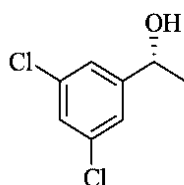


40

## 【1047】

ステップ 1：(R)-1-(3, 5-ジクロロフェニル)エタノールの合成

## 【化 4 7 0】



50

## 【1048】

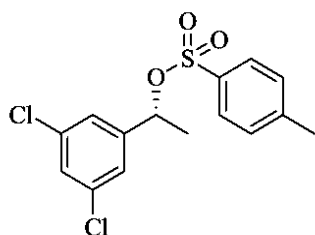
無水テトラヒドロフラン（75 mL）に、トルエン（3.7 mL、3.7 mmol）中の（S）-1-メチル-3,3-ジフェニルヘキサヒドロピロロ[1,2-c][1,3,2]オキサザボロールの1 M溶液とボランジメチルスルフィド複合体（2.1 mL、2.2 mmol）を添加した。溶液を窒素雰囲気下、周囲温度で75分間攪拌した。当該溶液に、無水テトラヒドロフラン（15 mL）中の3,5-ジクロロアセトフェノン（3.39 g、17.9 mmol）の溶液を1.5時間かけて滴下した。溶液を周囲温度で2時間攪拌し、メタノール（10 mL）でクエンチした。溶液を元の体積の半分まで真空濃縮し、水（100 mL）で希釈し、ジクロロメタン（100 mLを3回）で希釈した。1つに合わせた有機層を1 M塩酸（150 mL）と水（150 mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮し、無色固体として表題化合物を得た（3.31 g、収率97%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、CDCl<sub>3</sub>）δ 7.24（s、3H）、4.84（q、J=6.5 Hz、1H）、1.79（br s、1H）、1.46（d、J=6.5 Hz、3H）。

10

## 【1049】

ステップ2：（R）-1-（3,5-ジクロロフェニル）エチル 4-メチルベンゼンスルホナートの合成

## 【化471】



20

## 【1050】

無水ジクロロメタン（10 mL）中の（R）-1-（3,5-ジクロロフェニル）エタノール（0.49 g、2.5 mmol）の溶液に、塩化p-トルエンスルホニル（0.58 g、3.0 mmol）、トリエチルアミン（1.8 mL、13 mmol）、4-ジメチルアミノピリジン（0.032 g、0.26 mmol）を添加した。溶液を窒素雰囲気下、周囲温度で4時間攪拌した。溶液をジクロロメタン（100 mL）で希釈し、水（100 mL）、ブライン（100 mL）

30

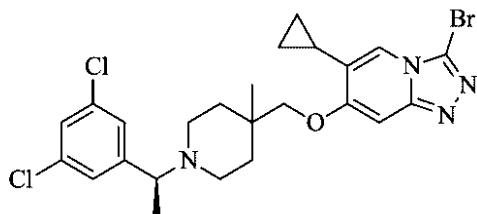
で希釈し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をヘキサン中0~10%の酢酸エチルの勾配で溶出したカラムクロマトグラフィーによって精製し、無色固体として表題化合物を得た（0.56 g、収率64%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、CDCl<sub>3</sub>）δ 7.62-7.59（m、2H）、7.24-7.17（m、3H）、6.97-6.96（m、2H）、5.42（q、J=6.6 Hz、1H）、2.39（s、3H）、1.55（d、J=6.6 Hz、3H）；MS（ES+）m/z 173.0、175.0（M-171）。

## 【1051】

40

ステップ3：（S）-3-ブromo-6-シクロプロピル-7-（（1-（1-（3,5-ジクロロフェニル）エチル）-4-メチルピペリジン-4-イル）メトキシ）-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンの合成

## 【化 4 7 2】



## 【1052】

無水N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の3-ブromo-6-シクロプロピル-7-((4-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン塩酸塩 (0.21 g, 0.58 mmol) の溶液に (R)-1-(3, 5-ジクロロフェニル)エチル 4-メチルベンゼンスルホンナート (0.24 g, 0.69 mmol) と炭酸カリウム (0.20 g, 1.46 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下、18時間90℃に加熱し、周囲温度に冷却した。混合物を水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (100 mL を2回) で抽出した。1つに合わせた有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮し、褐色のシロップを得て、次のステップに進んだ。MS (ES+) m/z 536.9, 538.9, 540.9 (M+1)。

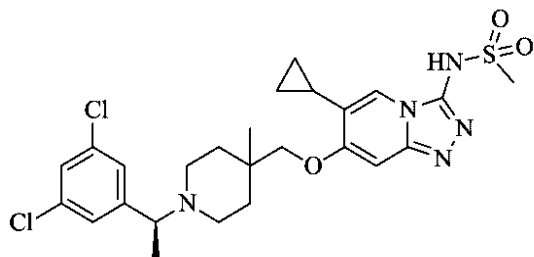
10

## 【1053】

ステップ4: (S)-N-(6-シクロプロピル-7-((1-(1-(3, 5-ジクロロフェニル)エチル)-4-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの合成

20

## 【化 4 7 3】



30

## 【1054】

実施例56 (ステップ8) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-3-ブromo-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンを (S)-3-ブromo-6-シクロプロピル-7-((1-(1-(3, 5-ジクロロフェニル)エチル)-4-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンに置き換え、シクロプロパンスルホンアミドをメタンスルホンアミドに置き換え、逆相HPLCによって精製して、無色固体として表題化合物を得た (0.047 g, 2ステップで収率12%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.36 (br s, 1H), 9.62 (br s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.60-7.57 (m, 2H), 7.40 (br s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.57-4.45 (m, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.68-3.56 (m, 1H), 2.99 (br s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.00-1.60 (m, 8H), 1.11-1.08 (m, 3H), 0.88-0.84 (m, 2H), 0.64-0.59 (m, 2H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -73.8 (s, 3F); MS (ES+) m/z 552.1, 554.1 (M+1)。

40

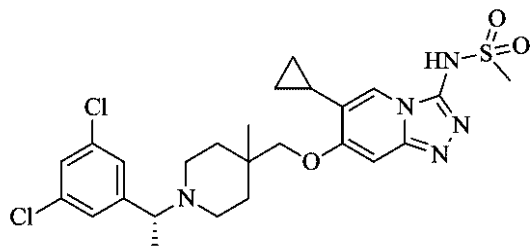
## 【1055】

50



## 実施例 118

(R) - N - (6 - シクロプロピル - 7 - ((1 - (1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) エチル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 3 - イル) メタンスルホンアミドの合成  
【化 474】

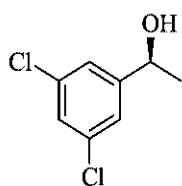


10

## 【1056】

ステップ 1: (S) - 1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) エタノールの合成

## 【化 475】



20

## 【1057】

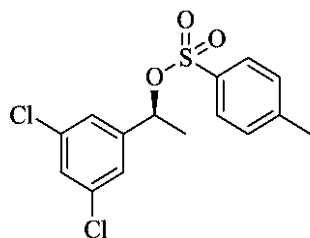
実施例 63 (ステップ 1) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、(S) - 1 - メチル - 3, 3 - ジフェニルヘキサヒドロピロロ [1, 2 - c] [1, 3, 2] - オキサザボロールを (R) - 1 - メチル - 3, 3 - ジフェニルヘキサヒドロピロロ [1, 2 - c] [1, 3, 2] オキサザボロールに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た (3.32 g、収率 97%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 7.24 (s、3H)、4.83 (q、J = 6.4 Hz、1H)、1.89 (br s、1H)、1.45 (d、J = 6.5 Hz、3H)。

30

## 【1058】

ステップ 2: (S) - 1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) エチル 4 - メチルベンゼンスルホナートの合成

## 【化 476】



40

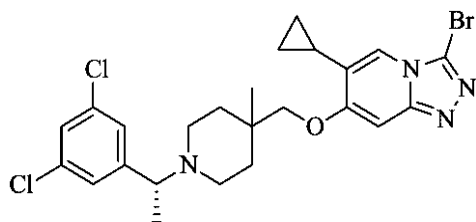
## 【1059】

実施例 63 (ステップ 2) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、(R) - 1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) エタノールを (S) - 1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) エタノールに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 7.62 - 7.59 (m、2H)、7.24 - 7.17 (m、3H)、6.97 - 6.96 (m、2H)、5.42 (q、J = 6.6 Hz、1H)、2.39 (s、3H)、1.55 (d、J = 6.6 Hz、3H) ; MS (ES+) m/z 173.0、175.0 (M - 171)。

## 【1060】

50

ステップ3：(R)-3-ブロモ-6-シクロプロピル-7-((1-(1-(3,5-ジクロロフェニル)エチル)-4-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンの合成  
【化477】



10

## 【1061】

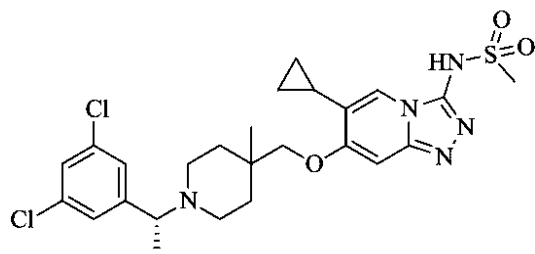
実施例63(ステップ3)に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、(R)-1-(3,5-ジクロロフェニル)エチル 4-メチルベンゼンスルホナートを(S)-1-(3,5-ジクロロフェニル)エチル 4-メチルベンゼンスルホナートに置き換えて、褐色のシロップとして表題化合物を得て、次のステップに進んだ。MS(ES+) m/z 536.9、538.9、540.9(M+1)。

## 【1062】

ステップ4：(R)-N-(6-シクロプロピル-7-((1-(1-(3,5-ジクロロフェニル)エチル)-4-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの合成

20

## 【化478】



30

## 【1063】

実施例56(ステップ8)に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r,5r,7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-3-ブロモ-6-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンを(R)-3-ブロモ-6-シクロプロピル-7-((1-(1-(3,5-ジクロロフェニル)エチル)-4-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンに置き換え、シクロプロパンスルホンアミドをメタンスルホンアミドに置き換え、逆相HPLCによって精製して、無色固体表題化合物を得た(0.049g、2ステップで収率16%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.36(br s,1H)、9.57(br s,1H)、7.72(s,1H)、7.60-7.57(m,2H)、7.41-7.40(m,1H)、6.75(s,1H)、4.57-4.45(m,1H)、4.05(br s,1H)、3.83(s,1H)、3.68-3.56(m,1H)、2.99(br s,3H)、2.91(s,3H)、2.00-1.59(m,8H)、1.11-1.08(m,3H)、0.88-0.82(m,2H)、0.64-0.59(m,2H)；<sup>19</sup>F NMR(282MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ -74.0(s,3F)；MS(ES+) m/z 552.1、554.1(M+1)。

40

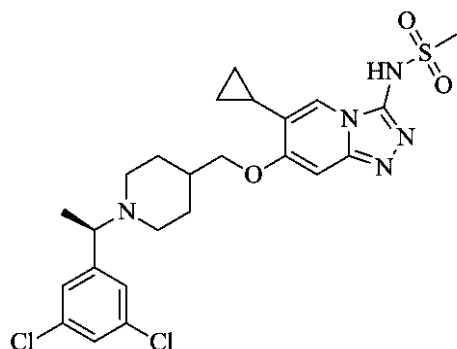
## 【1064】

## 実施例119

(R)-N-(6-シクロプロピル-7-((1-(1-(3,5-ジクロロフェニル)

50

エチル) ピペリジン-4-イル) メトキシ) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル) メタンスルホンアミドの合成  
【化479】

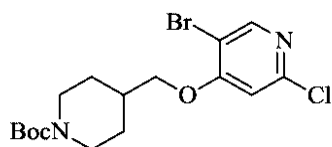


10

## 【1065】

ステップ1: 4-((5-ブromo-2-クロロピリジン-4-イル) オキシ) メチル) -ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの調製

## 【化480】



20

## 【1066】

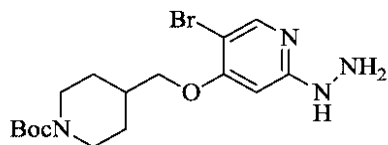
4-((ヒドロキシメチル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.08 g、5.0 mmol) およびカリウム tert-ブトキシド (0.56 g、5.0 mmol) を周囲温度で20分間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、5-ブromo, 2, 4-ジクロロピリジン (1.13 g、5.0 mmol) を添加した。反応混合物を周囲温度で16時間攪拌し、酢酸エチルおよび水で希釈した。有機層を分離し、真空濃縮した。残渣をヘキサン中、酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、ガムとして表題化合物を得た (1.00 g、収率50%)。MS (ES+) m/z 407.2、405.2 (M+1)。

30

## 【1067】

ステップ2: 4-((5-ブromo-2-ヒドラジニルピリジン-4-イル) オキシ) メチル) -ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの調製

## 【化481】



40

## 【1068】

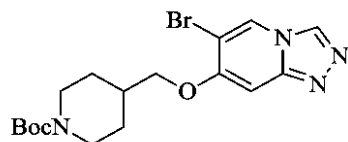
実施例56 (ステップ4) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-((1s, 3s)-アダマンタン-1-イルメトキシ) -5-ブromo-2-クロロピリジンを4-((5-ブromo-2-クロロピリジン-4-イル) オキシ) メチル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルに置き換え、3時間の反応時間を50分に置き換えて、ゴムとして表題化合物を得て (0.70 g、定量的収率)、さらに精製せず次のステップに使用した。MS (ES+) m/z 403.4、401.4 (M+1)。

## 【1069】

ステップ3: 4-((6-ブromo-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-7-イル) オキシ) メチル) -ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの調製

50

## 【化 4 8 2】



## 【1 0 7 0】

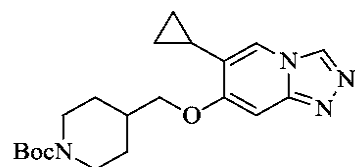
オルトギ酸トリエチル（20 mL）中の4-（（（5-ブロモ-2-ヒドラジニルピリジン-4-イル）オキシ）メチル）-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの粗溶液を100℃に16時間加熱した。溶液を真空濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し、ゴムとして表題化合物を得た（0.56 g、2ステップで収率76%）。MS（ES+）m/z 413.3、411.3（M+1）。

10

## 【1 0 7 1】

ステップ4：4-（（（6-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-7-イル）オキシ）-メチル）ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

## 【化 4 8 3】



20

## 【1 0 7 2】

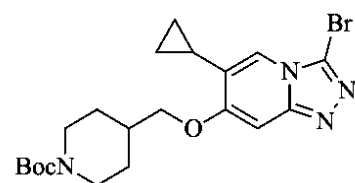
実施例58（ステップ1）に記載した手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（（3r, 5r, 7r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ-[4,3-a]ピリジン-3-アミンを4-（（（6-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-7-イル）オキシ）メチル）ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルに置き換えて、無色のゴムとして表題化合物を得た（0.40 g、収率83%）。MS（ES+）m/z 373.4（M+1）。

## 【1 0 7 3】

ステップ5：4-（（（3-ブロモ-6-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-7-イル）オキシ）メチル）ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

30

## 【化 4 8 4】



40

## 【1 0 7 4】

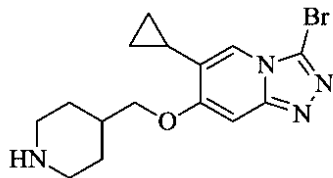
実施例56（ステップ7）に記載した手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（（1s, 3s）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-アミンを4-（（（6-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-7-イル）オキシ）メチル）ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルに置き換えて、ゴムとして表題化合物を得た（0.40 g、収率83%）。MS（ES+）m/z 453.0、451.0（M+1）。

## 【1 0 7 5】

ステップ6：3-ブロモ-6-シクロプロピル-7-（ピペリジン-4-イルメトキシ）-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンの調製

50

## 【化 4 8 5】



## 【1 0 7 6】

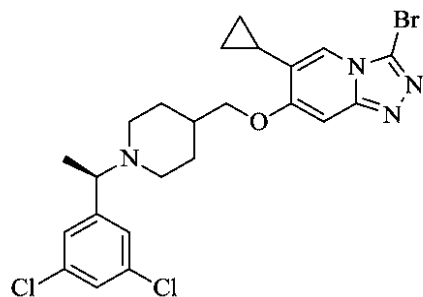
実施例 055（ステップ 10）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-（（（3-ブロモ-6-シクロプロピル-〔1, 2, 4〕トリアゾロ-〔4, 3-a〕ピリジン-7-イル）オキシ）メチル）-4-メチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを4-（（（3-ブロモ-6-シクロプロピル-〔1, 2, 4〕トリアゾロ-〔4, 3-a〕ピリジン-7-イル）オキシ）メチル）ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルに置き換えて、無色固体として表題化合物を得て、さらに精製せずに次のステップに使用した。MS（ES+）m/z 353.0、351.0（M+1）。

10

## 【1 0 7 7】

ステップ 7：（R）-3-ブロモ-6-シクロプロピル-7-（（1-（1-（3, 5-ジクロロフェニル）エチル）-ピペリジン-4-イル）メトキシ）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ-〔4, 3-a〕ピリジンの調製

## 【化 4 8 6】



20

## 【1 0 7 8】

実施例 055（ステップ 11）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、3-ブロモ-6-シクロプロピル-7-（（4-メチルピペリジン-4-イル）メトキシ）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ-〔4, 3-a〕ピリジン塩酸塩を3-ブロモ-6-シクロプロピル-7-（（ピペリジン-4-イル）メトキシ）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ-〔4, 3-a〕ピリジンに置き換え、3, 5-ジクロロベンジルクロリドを（S）-1, 3-ジクロロ-5-（1-クロロエチル）ベンゼンに置き換えて、ゴムとして表題化合物を得た（0.055 g、2ステップで収率 62%）。MS（ES+）m/z 525.1、523.1（M+1）。

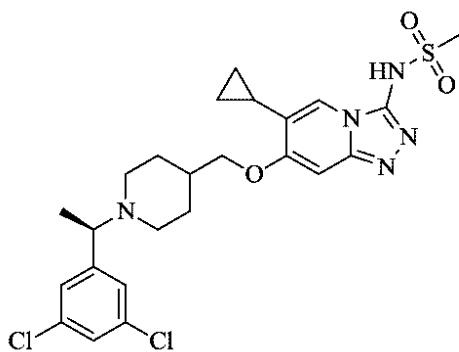
30

## 【1 0 7 9】

ステップ 8：（R）-N-（6-シクロプロピル-7-（（1-（1-（3, 5-ジクロロフェニル）-エチル）ピペリジン-4-イル）メトキシ）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ-〔4, 3-a〕ピリジン-3-イル）メタンシルホンアミドの調製

40

【化 4 8 7】



10

【1080】

実施例 56 (ステップ 8) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-3-ブromo-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンを(R)-3-ブromo-6-シクロプロピル-7-((1-(1-(3, 5-ジクロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンに置き換え、シクロプロパンスルホンアミドをメタンスルホンアミドに置き換え、逆相 HPLC によって精製して、無色固体として表題化合物を得た(0.008 g、収率 15%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.70 (br s, 1H)、7.71-7.64 (m, 2H)、6.78 (s, 1H)、7.41 (s, 1H)、4.55 (s, 1H)、4.09-3.89 (m, 2H)、3.41-3.26 (m, 2H)、2.94 (s, 3H)、2.90-2.75 (m, 2H)、2.56-2.52 (m, 2H)、2.18-1.81 (m, 4H)、1.72-1.59 (m, 4H)、1.28-1.17 (m, 1H)、0.92-0.83 (m, 2H)、0.70-0.61 (m, 2H); MS (ES+) m/z 540.1、538.1 (M+1)。

20

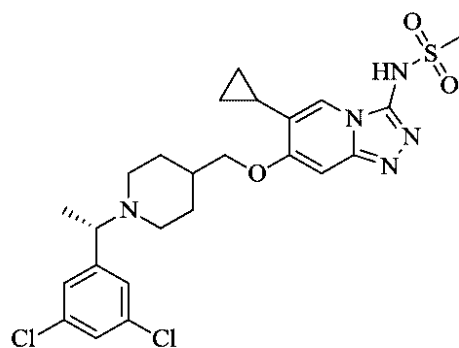
【1081】

実施例 120

(S)-N-(6-シクロプロピル-7-((1-(1-(3, 5-ジクロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの合成

30

【化 4 8 8】

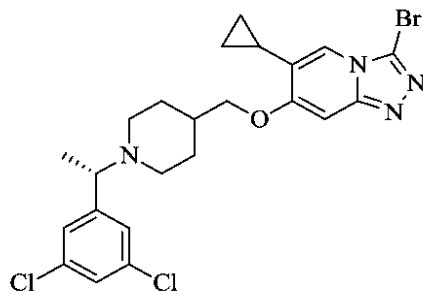


40

【1082】

ステップ 1: (S)-3-ブromo-6-シクロプロピル-7-((1-(1-(3, 5-ジクロロフェニル)エチル)-ピペリジン-4-イル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンの調製

【化 4 8 9】



10

【1083】

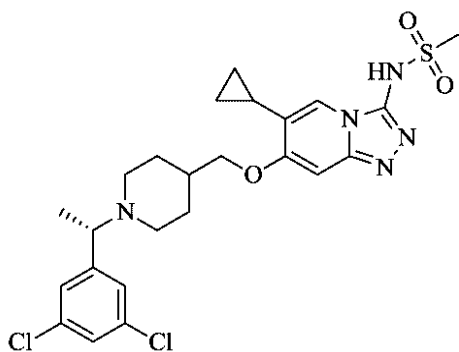
実施例 055（ステップ 10）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、3-ブロモ-6-シクロプロピル-7-（（4-メチルピペリジン-4-イル）-メトキシ）- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン塩酸塩を 3-ブロモ-6-シクロプロピル-7-（ピペリジン-4-イルメトキシ）- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンに置き換え、3, 5-ジクロロベンジルクロリドを（R）-1, 3-ジクロロ-5-（1-クロロエチル）ベンゼンに置き換えて、ゴムとして表題化合物を得た（0.025 g、2 ステップで収率 62 %）。MS（ES+） $m/z$  525.1、523.1（M+1）。

【1084】

20

ステップ 2：（S）-N-（6-シクロプロピル-7-（（1-（1-（3, 5-ジクロロフェニル）エチル）ピペリジン-4-イル）メトキシ）- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル）メタンスルホンアミドの調製

【化 4 9 0】



30

【1085】

実施例 56（ステップ 8）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（（3r, 5r, 7r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-3-ブロモ-6-シクロプロピル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンを（S）-3-ブロモ-6-シクロプロピル-7-（（1-（1-（3, 5-ジクロロフェニル）エチル）ピペリジン-4-イル）メトキシ）- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンに置き換え、シクロプロパンスルホンアミドをメタンスルホンアミドに置き換えて、逆相 HPLC によって精製して、無色固体として表題化合物を得た（0.069 g、収率 27 %）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>） $\delta$  9.60（s、1H）、7.77（t、J=1.8、1.8 Hz、1H）、7.66（d、J=1.8 Hz、2H）、7.42（s、1H）、6.78（s、1H）、4.70-4.43（m、2H）、4.07-3.94（m、2H）、3.75-3.63（m、1H）、3.43-3.30（m、1H）、2.94（s、3H）、2.90-2.76（m、2H）、2.17-1.93（m、3H）、1.92-1.78（m、1H）、1.74-1.58（m、4H）、0.94-0.81（m、2H）、0.71-0.61（m、2H）；MS（ES+） $m/z$  525.1、523.1（M+1）。

40

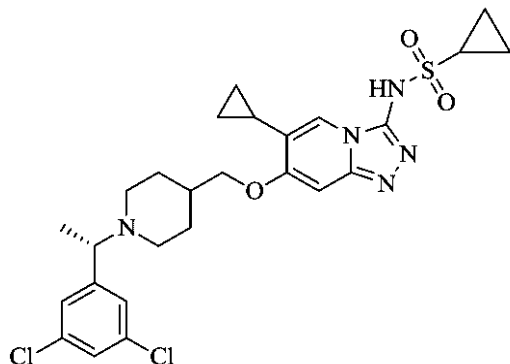
50

## 【1086】

## 実施例121

(S)-N-(6-シクロプロピル-7-((1-(1-(3,5-ジクロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)シクロプロパンスルホンアミドの合成

## 【化491】



10

## 【1087】

実施例56(ステップ8)に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((3r,5r,7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-3-ブromo-6-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンを(S)-3-ブromo-6-シクロプロピル-7-((1-(1-(3,5-ジクロロフェニル)-エチル)ピペリジン-4-イル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン(実施例63、ステップ1)に置き換え、逆相HPLCによって精製して、無色固体として表題化合物を得た(0.017g、収率63%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz、DMFSO-d<sub>6</sub>) δ 9.63(s,1H)、7.77(t,J=1.8、1.8Hz、1H)、7.66(d,J=1.8Hz、2H)、7.42(s,1H)、6.76(s,1H)、4.65-4.47(m,1H)、4.00(d,J=5.5Hz、2H)、3.77-3.61(m,1H)、3.45-3.29(m,1H)、2.96-2.74(m,2H)、2.70-2.58(m,1H)、2.17-1.93(m,3H)、1.91-1.78(m,1H)、1.73-1.51(m,5H)、1.02-0.91(m,2H)、0.92-0.79(m,4H)、0.72-0.62(m,2H);MS(E S+) m/z 566.1(M+1)。

20

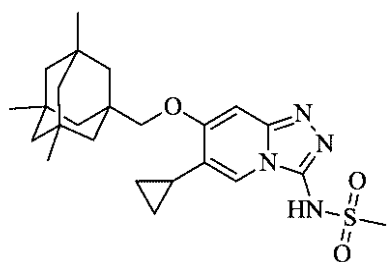
30

## 【1088】

## 実施例122

N-(6-シクロプロピル-7-((3,5,7-トリメチルアダマンタン-1-イル)メトキシ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの合成

## 【化492】



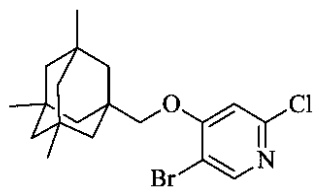
40

## 【1089】

ステップ1: 5-ブromo-2-クロロ-4-((3,5,7-トリメチルアダマンタン-1-イル)メトキシ)ピリジンの調製



## 【化 4 9 3】



## 【1 0 9 0】

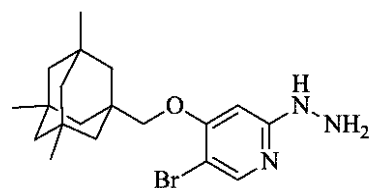
実施例 5 6（ステップ 1）に記載の方法に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、（1 s, 3 s）-アダマンタン-1-イルメタノールを（3, 5, 7-トリメチルアダマンタン-1-イル）メタノールに置き換えて、オフホワイトの固体として表題化合物を得た（3. 0 g、収率 3 9 %）。MS（ES+）m/z 4 0 0. 0、4 0 2. 0（M+1）。

10

## 【1 0 9 1】

ステップ 2：5-ブロモ-2-ヒドラジニル-4-（（3, 5, 7-トリメチルアダマンタン-1-イル）メトキシ）ピリジンの調製

## 【化 4 9 4】



20

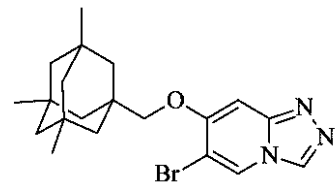
## 【1 0 9 2】

実施例 5 6（ステップ 4）に記載の方法に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-（（1 s, 3 s）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-5-ブロモ-2-クロロピリジンを 5-ブロモ-2-クロロ-4-（（3, 5, 7-トリメチルアダマンタン-1-イル）メトキシ）ピリジンに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た（0. 6 2 g、収率 5 2 %）。MS（ES+）m/z 3 9 4. 2、3 9 6. 2（M+1）。

## 【1 0 9 3】

ステップ 3：6-ブロモ 7-（（3, 5, 7-トリメチルアダマンタン-1-イル）メトキシ）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジンの調製

## 【化 4 9 5】



30

## 【1 0 9 4】

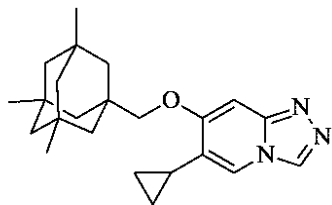
実施例 5 6（ステップ 5）に記載の方法に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-（（1 s, 3 s）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-5-ブロモ-2-ヒドラジニルピリジンを 5-ブロモ-2-ヒドラジニル-4-（（3, 5, 7-トリメチルアダマンタン-1-イル）メトキシ）ピリジンに置き換えて、ベージュ色の固体として表題化合物を得た（0. 2 0 g、収率 7 0 %）。MS（ES+）m/z 4 0 4. 1、4 0 6. 1（M+1）。

40

## 【1 0 9 5】

ステップ 4：6-シクロプロピル 7-（（3, 5, 7-トリメチルアダマンタン-1-イル）メトキシ）-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジンの調製

## 【化 4 9 6】



## 【1 0 9 6】

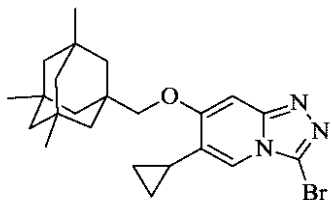
実施例 5 6（ステップ 6）に記載の方法に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（（1 s，3 s）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-ブロモ-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン（0.15 g、収率 20%）。MS（ES+） $m/z$  366.3（M+1）。

10

## 【1 0 9 7】

ステップ 5：3-ブロモ-6-シクロプロピル-7-（（3, 5, 7-トリメチルアダマンタン-1-イル）メトキシ）-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンの調製

## 【化 4 9 7】



20

## 【1 0 9 8】

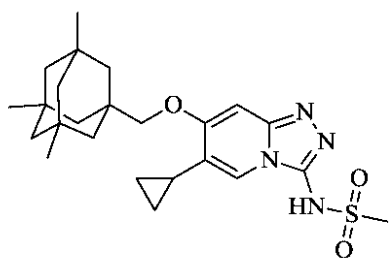
実施例 5 6（ステップ 7）に記載の方法に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（（1 s，3 s）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-シクロプロピル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン（0.18 g、収率 99%）。MS（ES+） $m/z$  444.2、446.2（M+1）。

30

## 【1 0 9 9】

ステップ 6：N-（6-シクロプロピル-7-（（3, 5, 7-トリメチルアダマンタン-1-イル）メトキシ）-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル）メタンスルホンアミドの調製

## 【化 4 9 8】



40

## 【1 1 0 0】

実施例 5 6（ステップ 8）に記載の方法に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（（3 r，5 r，7 r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-3-ブロモ-6-シクロプロピル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン（0.15 g、収率 20%）。

50

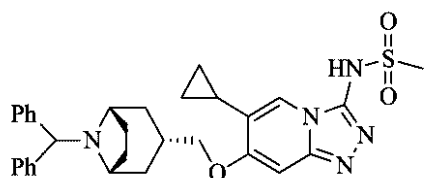
シクロプロピル-7-((3, 5, 7-トリメチルアダマンタン-1-イル)メトキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンに置き換え、シクロプロパンスルホンアミドをメタンスルホンアミドに置き換えて、無色固体として表題化合物を得た(0.07 g、収率34%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.43(s, 1H)、6.72(s, 1H)、4.52(br, 1H)、3.74(s, 2H)、2.94(s, 3H)、1.90-1.81(m, 1H)、1.23(s, 6H)、1.08(s, 6H)、0.93-0.87(m, 2H)、0.84(s, 9H)、0.68-0.63(m, 2H); MS(ES+) m/z 459.2 (M+1)。

#### 【1101】

##### 実施例123

N-(7-((1R, 3S, 5S)-8-ベンズヒドリル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メトキシ)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド)の合成

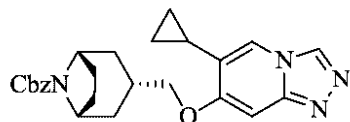
#### 【化499】



#### 【1102】

ステップ1: (1R, 3S, 5S)-ベンジル3-((6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-7-イル)オキシ)メチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラートの調製

#### 【化500】



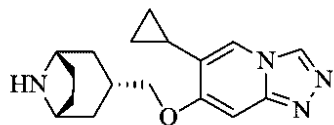
#### 【1103】

ジクロロメタン(20 mL)中の(1R, 3S, 5S)-ベンジル3-(ヒドロキシメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート(0.37 g、1.30 mmol)の0℃の溶液に、トリエチルアミン(0.13 g、1.30 mmol)と塩化メタンスルホン(0.15 g、1.30 mmol)を添加した。溶液を10分間攪拌し、水(20 mL)を添加した。有機層を分離し、真空濃縮した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)に溶解し、この溶液に、6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-7-オール(実施例016、ステップ5)(0.15 g、1.3 mmol)および炭酸カリウム(0.08 g、1.3 mmol)を添加した。反応混合物を70℃に16時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、水(10 mL)を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した(20 mLを2回)。1つに合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をヘキサン中0~10%の酢酸エチル(10%イソプロパノールおよび10%のトリエチルアミンと共に)の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、無色固体として表題化合物を得た(0.12 g、収率21%)。MS(ES+) m/z 433.6 (M+1)。

#### 【1104】

ステップ2: 7-((1R, 3S, 5S)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルメトキシ)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンの調製

## 【化 5 0 1】



## 【1 1 0 5】

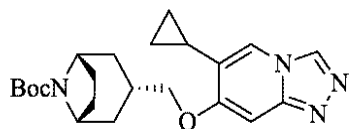
実施例 0 1 6 (ステップ 5) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-(ベンジルオキシ)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンを (1 R, 3 S, 5 S)-ベンジル 3-((6-シクロプロピル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-7-イル) オキシ) メチル)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシラートに置き換えて、固体として表題化合物を得た (0. 0 7 g、収率 8 7 %)。MS (E S+) m/z 2 9 9. 4 (M+1)。

10

## 【1 1 0 6】

ステップ 3: (1 R, 3 S, 5 S)-tert-ブチル 3-((6-シクロプロピル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-7-イル) オキシ) メチル)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシラートの調製

## 【化 5 0 2】



20

## 【1 1 0 7】

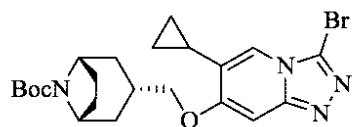
実施例 0 5 5 (ステップ 8) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、6-シクロプロピル-7-((4-メチルピペリジン-4-イル) メトキシ)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンを 7-((1 R, 3 S, 5 S)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イルメトキシ)-6-シクロプロピル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンに置き換えて、無色ゴムとして表題化合物を得た (0. 0 5 g、収率 5 4 %)。MS (E S+) m/z 3 9 9. 6 (M+1)。

30

## 【1 1 0 8】

ステップ 4: (1 R, 3 S, 5 S)-tert-ブチル 3-((3-ブromo-6-シクロプロピル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-7-イル) オキシ) メチル)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシラートの調製

## 【化 5 0 3】



40

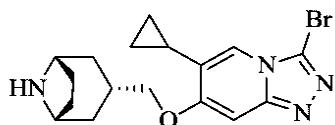
## 【1 1 0 9】

実施例 5 6 (ステップ 7) に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-((1 s, 3 s)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-シクロプロピル [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンを、(1 R, 3 S, 5 S)-tert-ブチル 3-((6-シクロプロピル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-7-イル) オキシ) メチル)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシラートに置き換えて、無色ゴムとして表題化合物を得て、さらに精製することなく次のステップに使用した。MS (E S+) m/z 4 7 9. 0、4 7 7. 0 (M+1)。

## 【1 1 1 0】

50

ステップ5：7-((1R, 3S, 5S)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルメトキシ)-3-ブromo-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンの調製  
【化504】



## 【1111】

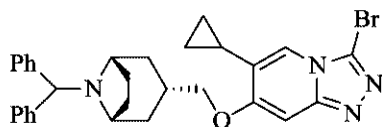
10

実施例055(ステップ10)に記載の順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-(((3-bromo-6-cyclopropyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)oxy)methyl)-4-methylpiperidin-1-carboxylic tert-butyl esterを(1R, 3S, 5S)-tert-butyl 3-(((3-bromo-6-cyclopropyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)oxy)methyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxylateに置き換えて、固体として表題化合物を得て(0.050g、2ステップで収率50%)、さらに精製することなく次のステップに使用した。MS(ES+)m/z 379.1、377.1(M+1)。

## 【1112】

20

ステップ6：7-(((1R, 3S, 5S)-8-benzhydryl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)ethoxy)methyl)-3-bromo-6-cyclopropyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridineの調製  
【化505】



## 【1113】

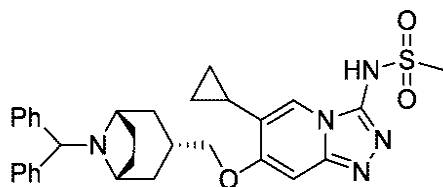
30

実施例055(ステップ11)に記載の順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、3-bromo-6-cyclopropyl-7-(((4-methylpiperidin-4-yl)methoxy)methyl)-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridine hydrochlorideを7-(((1R, 3S, 5S)-8-benzhydryl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)ethoxy)methyl)-3-bromo-6-cyclopropyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridineに置き換えて、無色ゴムとして表題化合物を得て(0.030g、収率42%)、さらに精製せずに次のステップに使用した。MS(ES+)m/z 545.2、543.2(M+1)。

## 【1114】

ステップ7：N-(7-(((1R, 3S, 5S)-8-benzhydryl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)ethoxy)methyl)-6-cyclopropyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)methanesulfonamideの調製  
【化506】

40



## 【1115】

実施例56(ステップ8)に記載の順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い

50

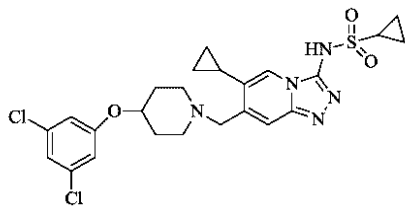
、7-((3r, 5r, 7r)-アダマンタン-1-イルメトキシ)-3-ブromo-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンを7-(((1R, 3S, 5S)-8-ベンズヒドリル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メトキシ)-3-ブromo-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンに置き換え、シクロプロパンスルホンアミドをメタンスルホンアミドに置き換え、逆相HPLCによって精製して、無色固体として表題化合物を得た(0.002g、収率7%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 7.76-7.64(m、4H)、7.46(s、1H)、7.38-7.27(m、6H)、6.45(s、1H)、4.76(s、1H)、3.80-4.0(m、2H)、2.95(s、3H)、2.49-2.31(m、6H)、2.03-1.92(m、3H)、1.83-1.66(m、4H)、1.25-1.12(m、1H)、0.84-0.70(m、2H)、0.55-0.47(m、2H); MS(ES+) m/z 558.3(M+1)。

## 【1116】

## 実施例124

N-(6-シクロプロピル-7-((4-(3, 5-ジクロロフェノキシ)ピペリジン-1-イル)メチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イルシクロプロパンスルホンアミドの合成

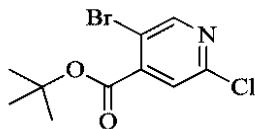
## 【化507】



## 【1117】

ステップ1: 5-ブromo-2-クロロイソニコチン酸tert-ブチルの調製

## 【化508】



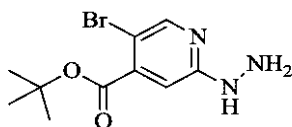
## 【1118】

テトラヒドロフラン中の5-ブromo-2-クロロイソニコチン酸(40.0g、169mmol)の溶液に、二炭酸ジtert-ブチル(75.4g、346mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(4.13g、33.8mmol)を添加した。混合物を周囲温度で16時間攪拌した。混合物を酢酸エチル(100mL)で希釈し、水(100mLを3回)と1M塩酸(50mLを3回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し、酢酸エチルで溶出し、無色固体として表題化合物を得た(36.8g、収率75%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 8.73(s、1H)、7.83(s、1H)、1.56(s、9H); MS(ES+) m/z 290.1、288.1(M+1)。

## 【1119】

ステップ2: 5-ブromo-2-ヒドラジニルイソニコチン酸tert-ブチルの調製

## 【化509】



## 【1120】

10

20

30

40

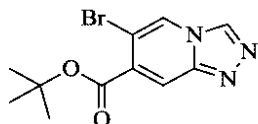
50

イソプロパノール（30 mL）中の5-ブロモ-2-クロロイソニコチン酸tert-ブチル（2.91 g、10.0 mmol）、ヒドラジン-水和物（4.0 g、80.0 mmol）、およびトリエチルアミン（3.04 g、30.0 mmol）の混合物を3日間加熱還流した。反応混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水（10 mLを3回）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空濃縮し、残渣をさらに精製せずに次のステップに使用した。MS（ES+）m/z 290.1、288.1（M+1）。

#### 【1121】

ステップ3：6-ブロモ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-7-カルボン酸tert-ブチルの調製

#### 【化510】



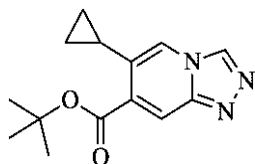
#### 【1122】

実施例56（ステップ5）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、4-（（1s, 3s）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-5-ブロモ-2-ヒドラジニルピリジン-7-カルボン酸tert-ブチルを5-ブロモ-2-ヒドラジニルイソニコチン酸tert-ブチルに置き換えて、黄色固体として表題化合物を得た（3.5 g、収率50%）。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ 8.31（s, 1H）、8.21（s, 1H）、7.63（s, 1H）、1.52（s, 9H）；MS（ES+）m/z 300.1、298.1（M+1）。

#### 【1123】

ステップ4：6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-7-カルボン酸tert-ブチルの調製

#### 【化511】



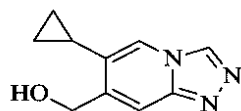
#### 【1124】

実施例56（ステップ6）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（（1s, 3s）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-ブロモ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-7-カルボン酸tert-ブチルを6-ブロモ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-7-カルボン酸tert-ブチルに置き換えて、固体（2.0 g、収率70%）として表題化合物を得た。MS（ES+）m/z 260.2（M+1）。

#### 【1125】

ステップ5：（6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-7-イル）メタノールの調製

#### 【化512】



#### 【1126】

ジクロロメタン（5 mL）中の6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-7-カルボン酸tert-ブチル（0.89 g、3.44 mmol）の

10

20

30

40

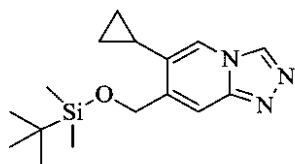
50

溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸（3 mL）を添加した。溶液を3時間攪拌し、溶媒を真空濃縮した。残渣（0.7 g、3.4 mmol）をテトラヒドロフラン（8 mL）に溶解し、カルボニルジイミダゾール（1.18 g、7.0 mmol）を添加した。混合物を70℃に1時間加熱し、周囲温度に冷却した。溶液をテトラヒドロフラン（5 mL）中の水素化ホウ素ナトリウム（0.67 g、17.5 mmol）の混合物に滴下した。混合物を周囲温度で16時間攪拌し、1 M塩酸（5 mL）を添加した。混合物をさらに0.5時間攪拌し続け、1 M水酸化ナトリウム（5 mL）で塩基化し、ジクロロメタン（5 mLを3回）で抽出した。1つに合わせた有機層を真空濃縮し、残渣をヘキサン中酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製し、固体として表題化合物を得た（0.24 g、収率38%）。MS（ES+） $m/z$  190.4（M+1）。 10

## 【1127】

ステップ6：7-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンの調製

## 【化513】



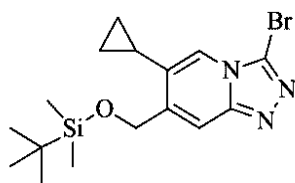
## 【1128】

ジクロロメタン（10 mL）中の（6-シクロ[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-7-イル）メタノール（0.25 g、1.32 mmol）およびトリエチルアミン（0.56 mL、3.9 mmol）の溶液にtert-ブチルクロロジメチルシラン（0.36 g、2.4 mmol）を、周囲温度で添加した。反応混合物を2時間攪拌し、真空濃縮し、残渣をヘキサン中の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製し、無色ゴムとして表題化合物を得た（0.39 g、収率97%）。MS（ES+） $m/z$  303.2（M+1）。 20

## 【1129】

ステップ7：7-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンの調製 30

## 【化514】



## 【1130】

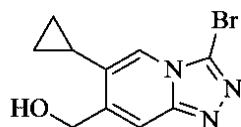
実施例56（ステップ7）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（（1s, 3s）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンを7-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンに置き換え、ヘキサン中の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して、無色ゴムとして表題化合物を得た（0.38 g、収率80%）。MS（ES+） $m/z$  384.2、382.2（M+1）。 40

## 【1131】

ステップ8：（3-ブロモ-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-7-イル）メタノールの調製



## 【化 5 1 5】



## 【1 1 3 2】

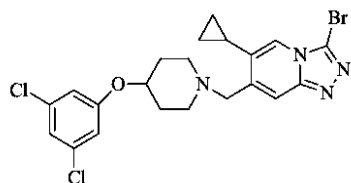
テトラヒドロフラン（10 mL）中の7-（（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンの溶液に、テトラヒドロフラン（4 mL、4 mmol）中のテトラ-n-ブチルアンモニウムフッ化物の1.0 Mの溶液を0℃で添加した。溶液を周囲温度で2時間攪拌し、溶媒を真空濃縮した。残渣をヘキサン中酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、固体として表題化合物を得た（0.24 g、収率89%）。

10

## 【1 1 3 3】

ステップ9：3-ブロモ-6-シクロプロピル-7-（（4-（3, 5-ジクロロフェノキシ）ピペリジン-1-イル）メチル）-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンの調製

## 【化 5 1 6】



20

## 【1 1 3 4】

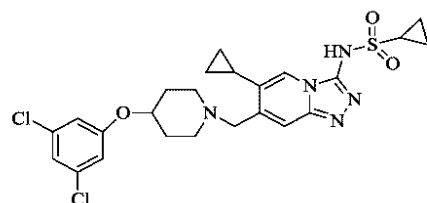
ジクロロメタン（2 mL）中の（3-ブロモ-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-7-イル）メタノール（0.24 g、1.00 mmol）の溶液に、トリエチルアミン（0.15 mL、2.00 mmol）と塩化メタンスルホン（0.07 mL、1.5 mmol）を0℃で添加した。溶液を0.5時間攪拌し、真空濃縮した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド（2 mL）に溶解し、N,N-ジメチルホルムアミド（2 mL）中の4-（3, 5-ジクロロフェノキシ）ピペリジン（0.25 g、1.00 mmol）と炭酸カリウム（0.40 g、2.9 mmol）の懸濁液に0℃で添加した。混合物を70℃に16時間加熱した。混合物を冷却し、濾過した。残渣を逆相HPLCにより精製し、無色固体として表題化合物を得た（0.025 g、収率5%）。MS（ES+）m/z 497.2、495.2（M+1）。

30

## 【1 1 3 5】

ステップ10：N-（6-シクロプロピル-7-（（4-（3, 5-ジクロロフェノキシ）ピペリジン-1-イル）メチル）-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル）シクロプロパンスルホンアミドの調製

## 【化 5 1 7】



40

## 【1 1 3 6】

実施例56（ステップ8）に記載の手順に従い、必要に応じて重要ではない変更を行い、7-（（3r, 5r, 7r）-アダマンタン-1-イルメトキシ）-3-ブロモ-6-シクロプロピル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンを3-ブロモ-6-

50

シクロプロピル-7-((4-(3,5-ジクロロフェノキシ)ピペリジン-1-イル)メチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンに置き換え、シクロプロパンスルホンアミドをメタンスルホンアミドに置き換え、逆相HPLCによって精製して、無色固体として表題化合物を得た(0.003g、収率11%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.80(br, s, 1H)、8.09(s, 1H)、7.13(s, 1H)、7.09(s, 2H)、6.56(s, 1H)、3.77-3.57(m, 1H)、3.51-3.35(m, 2H)、3.24-3.03(m, 4H)、2.85-2.51(m, 4H)、2.07-1.86(m, 2H)、1.66-1.42(m, 2H)、1.39-1.21(m, 2H)、0.99-0.79(m, 4H)。

10

## 【1137】

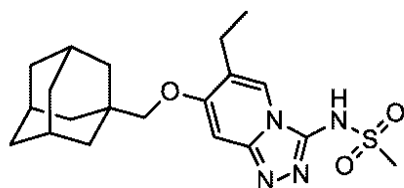
上記と同様の手順を用いて、実施例125～128の化合物も調製した。これらの化合物のデータを以下の表1に示す。

## 【1138】

## 実施例125

N-(7-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-エチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド

## 【化518】



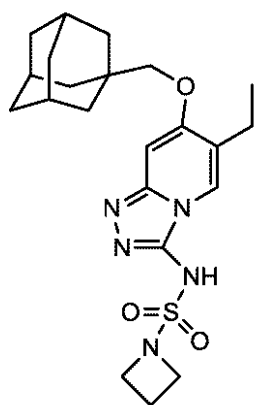
20

## 【1139】

## 実施例126

N-(7-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-エチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)アゼチジン-1-スルホンアミド

## 【化519】



30

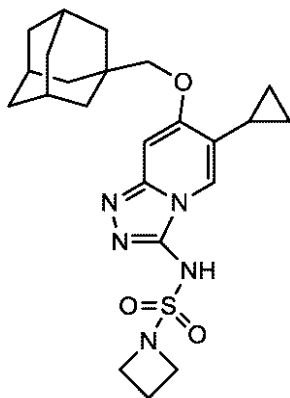
## 【1140】

## 実施例127

N-(7-(アダマンタン-1-イルメトキシ)-6-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)アゼチジン-1-スルホンアミド

40

【化 5 2 0】



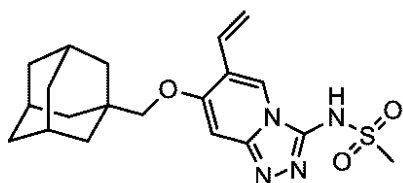
10

【1 1 4 1】

実施例 1 2 8

N-（7-（アダマンタン-1-イルメトキシ）-6-ビニル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]-ピリジン-3-イル）メタンスルホンアミド

【化 5 2 1】



20

【1 1 4 2】

実施例 1 2 9

【1 1 4 3】

電気生理学的アッセイ（EP）（in vitroアッセイ）

【1 1 4 4】

パッチ電位固定電気生理学は、電位開口型ナトリウムチャンネル（NaV）のブロックを直接的に測定および定量化することができ、ナトリウムチャンネルの静止、開口および不活性化状態に対する示差的結合として解釈されたブロックの時間および電位依存性を決定することができる（Hille, B., Journal of General Physiology (1977), 69: 497-515）。

30

【1 1 4 5】

以下のパッチ電位固定電気生理学的研究は、ヒト胚性腎細胞（HEK）を用いて、本発明の代表的な化合物に対して行い、当該ヒト胚性腎細胞は、所望のヒトナトリウムチャンネル $\alpha$ -サブユニットをコードする全長cDNAを含む発現ベクターを恒久的に形質移入され、37℃で5%のCO<sub>2</sub>と共に10% FBS、1% PSG、および0.5 mg/mLのG418を含む培養培地で増殖した。電気生理学（EP）記録に使用されたHEK細胞は、全試験について40未満の継代数を有し、播種から3日以内に使用した。NaV1.7およびNaV1.5 cDNA（それぞれNM\_002977およびAC137587; SCN5A）は、HEK-293細胞に安定的に発現した。 $\beta$ 1サブユニットはNaV1.7とNaV1.5細胞株の両方で共発現した。

40

【1 1 4 6】

ナトリウム電流は、PatchXpress自動電位クランプを使用して、またはAxopatch 200B（Axon Instruments）またはModel 2400（A-Mシステムズ）増幅器を手動で使用して、全細胞構成にパッチクランプ技術を用いて測定した。手動電位固定プロトコルは以下である：ハウケイ酸ガラスのマイクロピペットには、作業溶液に2~4 Mohmの抵抗をもたらす先端径に先端熱加工をした。ピペットに以下から成る溶液を充填し、5 mM NaCl、10 mM CsCl、120

50

mM CsF、0.1 mM CaCl<sub>2</sub>、2 mM MgCl<sub>2</sub>、10 mM HEPES、10 mM EGTA；ならびにCsOHでpH 7.2に調整した。外液は以下の組成、140 mM NaCl、5 mM KCl、2 mM CaCl<sub>2</sub>、1 mM MgCl<sub>2</sub>、10 mM HEPESを有し、NaOHでpH 7.4に調整した。いくつかの試験では、外部のナトリウムをコリンと等モルに置換することによって還元した。CsF内部およびNaCl外液の浸透圧を、それぞれ、グルコースで300 mOsm/kgおよび310 Osm/kgに調整した。全ての記録は、150  $\mu$ Lの容量の浴チャンバー内で、周囲温度で行った。対照のナトリウム電流は、0.5% DMSO中で測定した。対照と、本発明の代表的な化合物を、ALA Scientific Instruments製の4ピンチまたは8ピンチの弁浴灌流システムを介して記録チャンバーに適用した。

10

## 【1147】

電流は、40 kHzのサンプリング周波数で記録され、5 Hzで濾過し、pClampソフトウェア(Axon Instruments)と共に、Digidata-1322Aのアナログ/デジタルインタフェースを使用して保存した。直列抵抗補償は、を適用した(60~80%)。(段階的に活性化中のIV関係によって判断されるように)電流が不十分な電位制御を示した場合に細胞は拒絶された。当該試験のすべての統計情報は、平均±SDとして示す。

## 【1148】

膜電位は、チャンネルの不活性化が完了したときの電位に維持された(NaV1.7とNaV1.5の両方について-60 mV)。電位を20ミリ秒間、かなりネガティブな電位(Vhold=150 mV)に後退させ、試験パルスで化合物のブロックを定量化するために適用する。20ミリ秒の短い再分極は、化合物がないチャンネルが速い不活性化から復帰するのに十分な長さであるが、化合物が結合したチャンネルは、この間隔中に無視できる復帰が起こるくらいもっとゆっくりと回復した。化合物のウォッシュ後のナトリウム電流の下落率は、ナトリウムチャンネルのブロック率とみなした。

20

## 【1149】

当該モデルで試験した場合の実施例55の化合物は、0.0026  $\mu$ MのNaV1.7の不活性化状態に対する親和性を示した。

## 【1150】

実施例130

30

## 【1151】

hNav1.7と $\beta$ 1サブユニットを異種性に発現する細胞から単離された膜に対するトリチウム標識されたスルホンアミドの結合

## 【1152】

組換え発現されたナトリウムチャンネルを含む膜の調製：凍結した組換え細胞ペレットを氷上で解凍し、氷冷の50 mMのトリスHCl、pH 7.4の緩衝液で、細胞ペレットの重量の4倍に希釈した。細胞懸濁液を、電動ガラス製dounceホモジナイザーを用いて氷上でホモジナイズした。ホモジネートをさらに氷冷の50 mMトリスHCl、pH 7.4の緩衝液で8.4倍に希釈し、15分間4℃で200  $\times$  gで遠心分離した。上清を回収し、50分間、4℃で10000  $\times$  gで遠心分離した。ペレットはその後、100 mMのNaCl、20 mMのトリスHCl、1% v/vのプロテアーゼ阻害剤を含有するpH 7.4の緩衝液(Calbiochem社)に再懸濁し、氷上で再度ホモジナイズした。均質化された膜は、その後、26ゲージの針を備えた注射器によって処理した。タンパク質濃度はブラッドフォードアッセイにより測定し、膜を-80℃で保存した。

40

## 【1153】

放射性リガンド結合試験：飽和実験。メチル基を有する式(I)の代表的な化合物をトリチウム標識した。3つのトリチウムをメチル水素の代わりに組み込み、[<sup>3</sup>H]化合物を生成した。当該放射性リガンドの結合は、室温で5 mLのハウケイ酸ガラス試験管中で行った。100 mMのNaCl、20 mMのトリスHCl、0.01% w/vのウシ血清アルブミン(BSA)を含むpH 7.4緩衝液中で、18時間、増加した濃度の[<sup>3</sup>H]

50

化合物に膜を加えることによって結合を開始した。非特異的結合は1  $\mu$ Mの非標識化合物の存在下で測定した。18時間後、0.5% w/vのポリエチレンジアミンに予浸されたGF/Cガラス繊維フィルターを通して、反応物を濾過した。フィルターを15 mLの氷冷100 mMのNaCl、20 mMのトリスHCl、0.25% BSAを含有するpH 7.4の緩衝液で洗浄し、遊離リガンドから結合を分離した。フィルターに結合した [ $^3$ H] の化合物を、液体シンチレーション計数によって定量した。

#### 【1154】

競合結合実験：結合反応物を、室温で18時間、96ウェルポリプロピレンプレートで前もって形成した。360  $\mu$ Lの中に、100 pMの [ $^3$ H] の化合物および増加した濃度の試験化合物でインキュベートした。非特異的結合を1  $\mu$ Mの非標識化合物の存在下で定めた。反応物を移し、0.5% ポリエチレンジアミンで予浸した96ウェルガラスファイバー/Cフィルタープレートで濾過した。濾過反応物を0.25% BSAを含有する200  $\mu$ Lの氷冷緩衝液で5回洗浄した。結合した放射能を液体シンチレーション計数によって決定した。

10

#### 【1155】

データ分析：飽和実験のために、非特異的結合を全結合から差し引き、特異的結合を得、これらの値を、mgタンパク質あたりの結合したピコモルリガンドの点から再計算した。飽和曲線を構築し、解離定数は、以下の単一部位のリガンド結合モデルを用いて計算した： $Beq = (Bmax * X) / (X + Kd)$ 、式中、Beqは平衡状態で結合したリガンドの量であり、Bmaxは最大受容体密度であり、Kdは、リガンドの解離定数であり、Xは、遊離リガンドの濃度である。競合試験について、阻害パーセントを決定し、 $IC_{50}$  値は、X L f i tを使用して、4パラメータロジスティックモデルを用いて計算し（ $\% 阻害 = (A + ((B - A) / (1 + ((x / C) ^ D)))$ ）、式中、AとBは、それぞれ、最大と最小の阻害であり、Cは、 $IC_{50}$  濃度であり、Dは（H i l l）勾配である。

20

#### 【1156】

本発明の化合物は、当該モデルで試験した場合、（表1に記載するように）NaV1.7膜結合の不活性状態に親和性を示した。

【表 1 - 1】

表 1

| 実施例         | NaV1.7 リガンド結合アッセイ (IC50) |
|-------------|--------------------------|
| 1           | 0.00292                  |
| 2           | 0.0278                   |
| 3           | 0.00369                  |
| 4           | 0.0084                   |
| 5           | 0.0125                   |
| 6           | 0.0903                   |
| 7           | 0.0653                   |
| 8           | 0.0512                   |
| 9           | 0.206                    |
| 10          | 0.637                    |
| 11          | 0.0395                   |
| 12          | 0.544                    |
| 13          | 0.0226                   |
| 14          | 0.014                    |
| 15          | 0.1378                   |
| 16          | 0.0217                   |
| 17          | 0.00426                  |
| 18          | 0.00778                  |
| 19          | 0.00719                  |
| 20          | 0.00754                  |
| 21          | 0.00851                  |
| 22          | 0.00735                  |
| 23          | 0.344                    |
| 24          | 0.0658                   |
| 25          | 0.00524                  |
| 26          | 0.00371                  |
| 27          | 0.0115                   |
| 28          | 0.0026                   |
| 29          | 0.00339                  |
| 30          | 0.00675                  |
| 31          | 0.26                     |
| 32          | 0.0866                   |
| 33          | 0.0184                   |
| 34          | 0.133                    |
| 35          | 0.0513                   |
| 36          | 0.0187                   |
| 37          | 0.0452                   |
| 38-1 番目の化合物 | 0.961                    |
| 38-2 番目の化合物 | 0.00559                  |
| 39          | 0.00683                  |
| 40          | 0.00754                  |
| 41          | 0.0189                   |
| 42          | 0.00281                  |
| 43          | 0.0025                   |
| 44          | 0.00733                  |
| 45          | 0.00715                  |
| 46          | 0.0108                   |
| 47          | 0.00729                  |
| 48          | 0.00633                  |
| 49          | 0.00394                  |
| 50          | 0.00487                  |
| 51          | 0.00315                  |

10

20

30

40

【表 1 - 2】

|    |         |    |
|----|---------|----|
| 52 | 0.00205 | 10 |
| 53 | 0.0674  |    |
| 54 | 0.051   |    |
| 55 | 0.0026  |    |
| 56 | 0.003   |    |
| 57 | 0.028   |    |
| 58 | 0.004   |    |
| 59 | 0.008   |    |
| 60 | 0.013   |    |
| 61 | 0.09    |    |
| 62 | 0.065   | 20 |
| 63 | 0.051   |    |
| 64 | 0.21    |    |
| 65 | 0.64    |    |
| 66 | 0.04    |    |
| 67 | 0.54    |    |
| 68 | 0.023   |    |
| 69 | 0.014   |    |
| 70 | 0.14    |    |
| 71 | 0.022   |    |
| 72 | 0.004   | 30 |
| 73 | 0.008   |    |
| 74 | 0.007   |    |
| 75 | 0.003   |    |
| 76 | 0.009   |    |
| 77 | 0.007   |    |
| 78 | 0.34    |    |
| 79 | 0.066   |    |
| 80 | 0.005   |    |
| 81 | 0.004   | 40 |
| 82 | 0.011   |    |
| 83 | 0.003   |    |
| 84 | 0.003   |    |
| 85 | 0.007   |    |
| 86 | 0.26    |    |
| 87 | 0.087   |    |

【表 1 - 3】

|        |       |    |
|--------|-------|----|
| 88     | 0.018 | 10 |
| 89     | 0.13  |    |
| 90     | 0.051 |    |
| 91     | 0.019 |    |
| 92     | 0.045 |    |
| 93-1番目 | 0.96  |    |
| 93-2番目 | 0.006 |    |
| 94     | 0.007 |    |
| 95     | 0.008 |    |
| 96     | 0.019 |    |
| 97     | 0.003 | 20 |
| 98     | 0.003 |    |
| 99     | 0.007 |    |
| 100    | 0.007 |    |
| 101    | 0.011 |    |
| 102    | 0.007 |    |
| 103    | 0.006 |    |
| 104    | 0.004 |    |
| 105    | 0.005 |    |
| 106    | 0.003 |    |
| 107    | 0.002 | 30 |
| 108    | 0.067 |    |
| 109    | 0.051 |    |
| 110    | 0.012 |    |
| 111    | 0.008 |    |
| 112    | 0.13  |    |
| 113    | 0.034 |    |
| 114    | 0.008 |    |
| 115    | 0.021 |    |
| 116    | 0.016 | 40 |
| 117    | 0.013 |    |
| 118    | 0.014 |    |
| 119    | 0.023 |    |
| 120    | 0.017 |    |
| 121    | 0.012 |    |



【表 1 - 4】

|     |       |
|-----|-------|
| 122 | 0.002 |
| 123 | 0.017 |
| 124 | 0.32  |
| 125 | 0.041 |
| 126 | 0.031 |
| 127 | 0.009 |
| 128 | 0.045 |

10

【1157】

実施例 131

【1158】

ナトリウムチャンネル遮断薬によって誘導される鎮痛

【1159】

熱誘導されたテイルフリック潜時試験

【1160】

この試験では、本発明の化合物を投与することによって生じる鎮痛効果は、マウスの熱誘導テイルフリックによって観察することができる。試験は、試験されるマウスの尾の一点に集束し、向けられた光ビームを伴うプロジェクターランプからなる熱源を含む。薬物治療の前および有害な熱刺激に反応したときに評価される、すなわち、尾の背側表面に放射熱を当ててから、テイルフリックが発生するまでの応答時間である、テイルフリック潜時を40、80、120、および160分に測定して記録する。

20

【1161】

当該試験の最初の部分では、65例の動物に、連続した2日にわたって、一日一回、テイルフリック潜時のベースラインの評価を行う。これらの動物を、ビヒクル対照、モルヒネ対照を含む11の異なる治療群の一つに無作為に割当て、9つの化合物を筋肉内に30mg/kg投与する。用量投与後、震えまたは発作、多動性、浅い、急速なまたは抑圧された呼吸およびグルーミングの失敗を含む毒性の徴候について、動物を注意深くモニターする。各化合物の最適なインキュベーション時間は、回帰分析によって決定される。試験化合物の鎮痛活性を、最大可能効果(%MPE)のパーセントとして表し、以下の式を用いて計算し、

30

【数1】

$$\% \text{ MPE} = \frac{\text{投与後潜時} - \text{投与前潜時}}{\text{カットオフ時間 (10秒)} - \text{投与前潜時}} \times 100\%$$

ここで、

投与後潜時＝薬物投与後、熱源から尾を遠ざける（フリックする）までにかかった各個別の動物の潜時。

40

投与前潜時＝薬物投与前、熱源から尾をフリックするまでにかかった各個別の動物の潜時。

。

カットオフ時間（10秒）＝熱源に曝される最大時間。

【1162】

急性疼痛（ホルマリン試験）

【1163】

ホルマリン試験は、急性疼痛の動物モデルとして使用される。ホルマリン試験では、実験日の前日に、動物を20分間、プレキシガラス試験室に短時間慣れさせる。試験日、動物に無作為に試験品を注射する。薬物投与から30分後、10%ホルマリンの50μLを

50

、ラットの左後足の足底表面に皮下注射する。ホルマリン投与直後に、90分継続してビデオデータを取り始める。

#### 【1164】

画像は、*l l i i* 拡張子でファイルを保存し、その後MPEG-4コーディングに変換する*Actimetrix Limelight*ソフトウェアを使用してキャプチャーされる。ビデオは、行動分析ソフトウェア「*The Observer 5.1*」、(バージョン5.0、*Noldus Information Technology*、ワーゲニンゲン、オランダ)を用いて分析する。ビデオ分析は、動物の行動を観察し、種類に応じてそれぞれスコアリングし、行動の長さを定めることによって行う(*Dubuisson*および*Dennis*、1977)。スコアを付けた行動は、以下である：(1)正常な行動、(2)足に体重をかけない、(3)足を挙げる、(4)足をなめる／噛むまたは引っ掻く。注射を受けた足の持ち上げ、いたわり、または過剰に舐めること、噛むことおよび引っ掻くことは、痛みの応答を示す。注射を受けた足を明らかにいたわること、過剰に舐めること、噛むことまたは引っ掻くことなく両足を床に置いている場合、化合物から鎮痛反応または保護が示されている。

10

#### 【1165】

ホルマリン試験データの分析は、2つの要因に応じて行われる：(1)最大可能阻害効果パーセント(*Percent Maximal Potential Inhibitory Effect*)(%MPIE)および(2)疼痛スコア。%MPIEは、一連のステップによって算出され、最初に、各動物の非正常行動(行動1、2、3)の長さを合計する。ビヒクル群のための単一の値は、ビヒクル治療群内のすべてのスコアを平均することによって得られる。以下の計算は、各動物のMPIE値を算出する。

20

$$\text{MPIE}(\%) = 100 - [(\text{治療合計} / \text{平均ビヒクル値}) \times 100\%]$$

#### 【1166】

疼痛スコアは、上記のように加重尺度から計算される。行動の持続時間は、重み(反応の重症度の評価)を乗じて、観察の全長で割り、各動物の痛みの評価を決定する。計算は、下記式で表される。

$$\text{痛みの評価} = [0(T_0) + 1(T_1) + 2(T_2) + 3(T_3)] / (T_0 + T_1 + T_2 + T_3)$$

#### 【1167】

30

CFA誘発性慢性炎症性疼痛

#### 【1168】

当該試験では、触覚異痛症を較正フォンフレイフィラメントを用いて評価する。まる一週間の飼育施設への順化の後、150μLの「フロイント完全アジュバント」(CFA)乳状液(0.5mg/mLの濃度の油/食塩水(1:1)乳状液に懸濁されたCFA)を、軽いイソフルラン麻酔下で、ラットの左後足の足底表面に皮下注射する。動物は麻酔から回復し、すべての動物のベースラインの熱的および機械的侵害受容閾値を、CFAの投与1週間後に評価する。全動物を、実験開始前日に20分間実験装置に慣らす。試験および対照品を動物に投与し、薬物投与後の所定の時点に侵害受容閾値を測定し、6つの利用可能な治療のそれぞれの鎮痛応答を決定する。各試験化合物について最も高い鎮痛効果を示すよう使用される時点が予め決定されている。

40

#### 【1169】

動物の熱侵害受容閾値を、ハーグリーブス試験を使用して評価する。動物を、加熱ユニットを備えた高いガラスのプラットフォームの上部に設定されたプレキシガラスの囲いの中に配置する。ガラスのプラットフォームは全試験についてサーモスタットで約30℃の温度に制御される。動物を20分間適応させ、探査動作が完全に停止するまで囲いに配置する。*Model 226 Plantar/Tail Stimulator Analgesia Meter*(IITC、カリフォルニア州ウッドランドヒルズ)を使用して、ガラスプラットフォームの下から放射熱ビームを後足の足底表面に当てる。全試験の間、熱源のアイドリング強度および活性強度を、それぞれ1と45に設定し、組織の損傷

50

を防ぐためにカットオフ時間を20秒にする。

#### 【1170】

触覚刺激に対する動物の作用閾は、ハーグリーブス試験後にModel 2290 Electrovonfrey触覚計（IITCLife Science、カリフォルニア州ウッドランドヒルズ）を用いて測定する。動物をワイヤメッシュ（wire mesh）面上に設定された高いプレキシグラス囲いに配置する。10分間の適応の後、予め較正されたフォン・フライの毛を、毛が足に対してわずかに折れ曲がるような十分な力で、0.1gの毛から始まる昇順で、動物の両足の足底表面に対して垂直に当てる。毛が、最低の力で、足に速いフリッキングを引き起こすまで、または約20gのカットオフ力に達するときに、試験を続ける。このカットオフ力は、動物の体重の約10%を示すため使用され、刺激の性質を変えてしまうほどの硬い毛を使用することにより、手足全体が持ち上がらないようにするために使用する。

10

#### 【1171】

痛覚の術後モデル

#### 【1172】

当該モデルでは、足にイントラプレーナ切開によって引き起こされる痛覚鈍麻を、動物が適用刺激から足を引っ込めるまで、増加した触覚刺激を足に印加することによって測定する。ノーズコーンを介して送達される3.5%イソフルラン下で動物に麻酔をかけ、皮膚および筋膜を通して、かかとの近位縁から0.5cmからつま先に向かって延びて、左後足の足底の側面に10番の外科用メスを使用して、縦1cmに切開する。切開後、2、3-0滅菌絹縫合糸を使用して皮膚を並置する。損傷部位をポリスポリンとベタジンで覆う。一晩、回復のために動物をホームケージに戻す。

20

#### 【1173】

手術をした（同側）と手術をしていない（反対側）両方の足について、触覚刺激に対する動物の引っ込み閾値は、Model 2290 Electrovonfrey触覚計（IITCLife Science、ウッドランドヒルズ、カリフォルニア州）を用いて測定することができる。動物をワイヤメッシュ（wire mesh）面上に設定された高いプレキシグラス囲いに配置する。10分間の適応の後、予め較正されたフォン・フライの毛を、毛が足に対してわずかに折れ曲がるような十分な力で、10gの毛から始まる昇順で、動物の両足の足底表面に対して垂直に当てる。毛が、最低の力で、足に速いフリッキングを引き起こすまで、または約20gのカットオフ力に達するときに、試験を続ける。このカットオフ力は、動物の体重の約10%を示し、刺激の性質を変えてしまうほどの硬い毛を使用することにより、手足全体が持ち上がらないようにするために使用する。

30

#### 【1174】

神経因性疼痛モデル、慢性狭窄傷害

#### 【1175】

端的には、10番の外科用メスを使用して、動物の左後肢の中大腿レベルで、皮膚および筋膜を通して、約3cm切開する。左坐骨神経を、大腿二頭筋を通して、出血を最小限にするために注意して鈍的切開によって露出する。1~2mmの間隔で4-0非分解滅菌絹縫合糸を用いて、坐骨神経に沿って、4つの緩い結紮糸で結ぶ。緩い結紮糸の張力は、4倍の倍率で解剖顕微鏡下で見たときに坐骨神経のわずかな収縮を誘発するくらいに硬く結ばれる。偽手術された動物では、左の坐骨神経は、さらに操作されることなく露出している。抗菌軟膏を創傷に直接適用し、筋肉を滅菌縫合糸を使用して閉じる。ベタジンを筋肉およびその周辺に塗布し、外科用クリップで皮膚を閉じる。

40

#### 【1176】

触覚刺激に対する動物の作用閾は、ハーグリーブス試験後にModel 2290 Electrovonfrey触覚計（IITCLife Science、カリフォルニア州ウッドランドヒルズ）を用いて測定する。動物をワイヤメッシュ（wire mesh）面上に設定された高いプレキシグラス囲いに配置する。10分間の適応の後、予め較

50

正されたフォン・フライの毛を、毛が足に対してわずかに折れ曲がるような十分な力で、0.1 gの毛から始まる昇順で、動物の両足の足底表面に対して垂直に当てる。毛が、最低の力で、足に速いフリッキングを引き起こすまで、または約20 gのカットオフ力に達するときに、試験を続ける。このカットオフ力は、動物の体重の約10%を示すため使用され、刺激の性質を変えてしまうほどの硬い毛を使用することにより、手足全体が持ち上がらないようにするために使用する。

#### 【1177】

動物の熱侵害受容閾値を、ハーグリーブス試験を使用して評価する。触覚閾値の測定後、動物を、加熱ユニットを備えた高いガラスのプラットフォームの上部に設定されたプレキシングラスの囲いの中に配置する。ガラスのプラットフォームは全試験についてサーモスタットで約24～26℃の温度に制御される。動物を10分間適応させ、探查動作が完全に停止するまで囲いに配置する。Model 226 Plantar/Tail Stimulator Analgesia Meter (IITC、カリフォルニア州ウッドランドヒルズ)を使用して、ガラスプラットフォームの下から放射熱ビームを後足の足底表面に当てる。全試験の間、熱源のアイドリング強度および活性強度を、それぞれ1と55に設定し、組織の損傷を防ぐためにカットオフ時間を20秒にする。

10

#### 【1178】

神経因性疼痛モデル：脊髄神経結紮

#### 【1179】

脊髄神経結紮 (SNL) 神経因性疼痛モデルは、動物 (すなわち、ラット) 神経因性疼痛のモデルとして使用される。SNL試験では、脊髄神経のL5およびL6の腰椎根をしっかりと結紮し、神経損傷を引き起こし、機械的痛覚過敏、機械的異痛および熱過敏症の発症を生じさせる。動物に疼痛状態を完全に発症させるために、手術を試験日の二週間前に行う。いくつかの脊髄神経結紮変動を、本発明の化合物の鎮痛特性を特徴付けるために使用する。

20

L5脊髄神経の結紮、

L5およびL6脊髄神経の結紮、

L5脊髄神経の結紮および離断、

L5およびL6脊髄神経の結紮および離断、または

上記(1)～(4)のいずれかと組み合わせて、L4脊髄神経の軽度の炎症。

30

#### 【1180】

ノーズコーンを介して送達される3.5%イソフルラン下で動物に麻酔をかけ、切開の中間点として後部腸骨稜のレベルを使用して、背側正中線のすぐ横の皮膚に、10番の外科用メスを使用して、縦に約2.5 cmに切開する。切開後、イソフルランを、保守レベル(1.5%～2.5%)に再調整する。中央仙骨部では、外科用メスの刃で、刃が仙骨に当たるまで(矢状面で)脊柱の側面に沿って刃をスライドさせて、切開する。はさみの先端を、切開部を通して導入し、筋肉および靭帯を脊柱から切り離し、脊柱を2～3 cm露出させる。神経が椎骨から出るポイントを見つけるために、筋肉および筋膜を脊椎の椎骨から切り離す。小さなガラスフックを脊髄神経に内側に配置し、脊髄神経を周囲の組織から穏やかに上昇させる。脊髄神経が単離されたら、短い長さの非分解性6-0滅菌絹糸を、ガラスフックの先端のボールの周りに2回巻き、神経の下に戻す。結び目を作ることによって、脊髄神経を強く結紮し、神経が結紮糸の両側に突き出るようにする。必要に応じて手順を繰り返してもよい。いくつかの動物では、神経因性疼痛の発症を最大にするために、L4脊髄神経を小さなガラスフックで軽く擦って(最大20回)もよい。抗菌軟膏を切開部に直接塗布し、筋肉を滅菌縫合糸を使用して閉じる。ベタジンを、筋肉とその周辺に塗布し、外科用ステープルまたは滅菌非吸収性モノフィラメント5-0ナイロン縫合糸で、皮膚を閉じる。

40

#### 【1181】

本発明の化合物を動物に局所投与することによって生じる鎮痛効果は、その後、機械的触覚刺激に対する動物の足引っ込め閾値を測定することによって観察することができる。

50

機械的異痛の手順または以下に記載の機械的痛覚過敏の手順のいずれかを用いて測定することができる。いずれかの方法により、適切なベースライン測定値を確立した後、本発明の化合物の局所製剤を、同側の足首と足に塗布する。治療領域をなめて化合物を除去するのを防ぐために、動物を15分間プラスチックトンネル内に配置する。以下に記載のいずれかの方法により同側の足を試験する前に15分間、動物をアクリル筐体に配置し、治療から0.5、1.0および2.0時間後に反応を記録する。

#### 【1182】

##### 機械的異痛法

#### 【1183】

手術を受けた動物と対照動物の両方について、以下のようにマニュアルの較正された von Frey フィラメントを用いて、機械的異痛に対する動物の痛覚閾値を、手術約14日後、測定することができる。動物をワイヤメッシュ (wire mesh) 面上に設定された高いプレキシグラス囲いに配置する。動物を20～30分間順応させる。予め較正されたフォン・フライ毛を、ベースライン測定値を確立するために、足に対して毛髪のわずかに折れ曲がるような十分な力で、2.0gの毛から開始して、動物の同側の足底表面に対して垂直に当てる。反応に最初の変化が認められるまで、刺激を昇順または降順のいずれかで、連続した方法で与え、全部で6つの反応について、4つの追加の反応を記録する。グラムで測定される6つの反応を、Chaplan, S. R. ら、J. Neurosci. Methods、1994 Jul; 53 (1) : 55-63によって記述された式に入力し、50%の引っ込み閾値を算出する。これが、機械的異痛の値を構成する。

#### 【1184】

##### B. 機械的痛覚過敏方法

#### 【1185】

触覚刺激に対する動物の作用閾は、Model 2290 Electro von frey 触覚計 (IITC Life Science、カリフォルニア州ウッドランドヒルズ) を用いて測定した。動物をワイヤメッシュ面上に設定された高いプレキシグラス囲いに配置した。当該囲いに適応してから15分後、十分な力で、動物の同側後足の足底表面に、フォン・フレイ毛を垂直に当て、グラムで測定し、足の鮮明な反応を引き出した。反応は、痛みを伴う刺激からの撤退を示し、有効性エンドポイントを構成した。データはグラムで測定されたベースライン閾値からのパーセント変化として表した。

#### 【1186】

##### 実施例132

#### 【1187】

そう痒症の治療のための in vivo アッセイ

#### 【1188】

本発明の化合物は、齧歯類モデルを使用した in vivo 試験によって、止痒剤としての活性について評価することができる。末梢性に誘発されたそう痒症の一つの確立されたモデルは、無毛ラットの吻側背面領域 (首) にセロトニンを注射することによる。セロトニン注射の前 (例えば、2 mg/mL、50 μL)、ある用量の本発明の化合物を、経口投与、静脈内投与または腹腔内経路を介して、全身に投与し、または円形の領域の固定直径 (例えば18 mm) に局所的に投与することができる。投与後、セロトニン注射を局所投与の領域に行う。セロトニン注射後、動物の行動を20分～1.5時間ビデオ録画することによってモニターし、この時点の引っ掻き回数をビヒクル治療された動物と比較する。したがって、本発明の化合物の適用は、ラットのセロトニン誘導性の引っ掻きを抑制することができる。

#### 【1189】

本明細書で言及した米国特許、米国特許出願公開、米国特許出願、外国特許、外国特許出願および非特許刊行物の全ては、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

#### 【1190】

前述の発明は、理解を容易にするために、ある程度詳細に説明してきたが、ある特定の

10

20

30

40

50

変更および改変が、添付の特許請求の範囲内で実施され得ることは明らかである。したがって、記載された実施形態は例示であり、限定するものではないと考えられるべきであり、本発明は、本明細書に与えられた詳細に限定されるものではなく、添付の特許請求の範囲および均等物内で改変することができる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

|         |        |           |         |         |       |
|---------|--------|-----------|---------|---------|-------|
| A 6 1 K | 31/439 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/4545 |       |
| A 6 1 P | 25/04  | (2006.01) | A 6 1 K | 31/439  |       |
| A 6 1 P | 29/00  | (2006.01) | A 6 1 P | 25/04   |       |
| A 6 1 P | 25/24  | (2006.01) | A 6 1 P | 29/00   |       |
| A 6 1 P | 9/00   | (2006.01) | A 6 1 P | 25/24   |       |
| A 6 1 P | 11/00  | (2006.01) | A 6 1 P | 9/00    |       |
| A 6 1 P | 25/18  | (2006.01) | A 6 1 P | 11/00   |       |
| A 6 1 P | 25/06  | (2006.01) | A 6 1 P | 25/18   |       |
| A 6 1 P | 1/04   | (2006.01) | A 6 1 P | 25/06   |       |
| A 6 1 P | 21/02  | (2006.01) | A 6 1 P | 1/04    |       |
| A 6 1 P | 19/02  | (2006.01) | A 6 1 P | 21/02   |       |
| A 6 1 P | 9/10   | (2006.01) | A 6 1 P | 19/02   |       |
| A 6 1 P | 5/00   | (2006.01) | A 6 1 P | 29/00   | 1 0 1 |
| A 6 1 P | 25/22  | (2006.01) | A 6 1 P | 9/10    |       |
| A 6 1 P | 43/00  | (2006.01) | A 6 1 P | 5/00    |       |
| A 6 1 P | 35/00  | (2006.01) | A 6 1 P | 25/22   |       |
| A 6 1 P | 25/08  | (2006.01) | A 6 1 P | 43/00   | 1 1 1 |
| A 6 1 P | 9/06   | (2006.01) | A 6 1 P | 35/00   |       |
|         |        |           | A 6 1 P | 25/08   |       |
|         |        |           | A 6 1 P | 9/06    |       |

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 ビッヒラー, ポール ロバート

カナダ国 ブイ5ジー 4ダブリュー8 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギルモ  
ア ウェイ 200-3650

(72)発明者 チョウドリー, サルタン

カナダ国 ブイ5ジー 4ダブリュー8 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギルモ  
ア ウェイ 200-3650

(72)発明者 デッカー, シャノン マリー

カナダ国 ブイ5ジー 4ダブリュー8 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギルモ  
ア ウェイ 200-3650

(72)発明者 デンハルト, クリストフ マルティン

カナダ国 ブイ5ジー 4ダブリュー8 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギルモ  
ア ウェイ 200-3650

(72)発明者 フォッケン, シロ

カナダ国 ブイ5ジー 4ダブリュー8 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギルモ  
ア ウェイ 200-3650

(72)発明者 グリムウッド, マイケル エドワード

カナダ国 ブイ5ジー 4ダブリュー8 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギルモ  
ア ウェイ 200-3650

(72)発明者 ヘメオン, イヴァン ウィリアム

カナダ国 ブイ5ジー 4ダブリュー8 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギルモ  
ア ウェイ 200-3650

(72)発明者 サフィナ, ブライアン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー  
ウェイ 1

- (72)発明者 シェン, タオ  
カナダ国 ブイ5ジー 4ダブリュー8 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギルモ  
ア ウェイ 200-3650
- (72)発明者 サン, シャオイ  
カナダ国 ブイ5ジー 4ダブリュー8 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギルモ  
ア ウェイ 200-3650
- (72)発明者 ウィルソン, マイケル スコット  
カナダ国 ブイ5ジー 4ダブリュー8 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギルモ  
ア ウェイ 200-3650
- (72)発明者 ゼノバ, アラ ユレブナ  
カナダ国 ブイ5ジー 4ダブリュー8 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギルモ  
ア ウェイ 200-3650

審査官 前田 憲彦

- (56)参考文献 国際公開第2011/014462 (WO, A1)  
米国特許第07858639 (US, B1)  
米国特許出願公開第2008/0161303 (US, A1)  
国際公開第2012/003392 (WO, A1)  
Journal of Medicinal Chemistry, 2004年, 47(2), p.385-399  
Journal of Medicinal Chemistry, 2005年, 48(5), p.1496-1505, Supporting Information  
S1-S14

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C07D 471/00  
A61K 31/00  
C07D 519/00  
CAplus/REGISTRY (STN)