

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5389905号
(P5389905)

(45) 発行日 平成26年1月15日(2014.1.15)

(24) 登録日 平成25年10月18日(2013.10.18)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 498/20	(2006.01)	C 07 D 498/20	C S P
A61K 31/439	(2006.01)	A 61 K 31/439	
A61P 25/28	(2006.01)	A 61 P 25/28	
A61P 25/18	(2006.01)	A 61 P 25/18	
A61P 43/00	(2006.01)	A 61 P 43/00	1 1 1

請求項の数 13 (全 247 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-506374 (P2011-506374)
 (86) (22) 出願日 平成21年4月20日 (2009.4.20)
 (65) 公表番号 特表2011-518831 (P2011-518831A)
 (43) 公表日 平成23年6月30日 (2011.6.30)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2009/041076
 (87) 國際公開番号 WO2009/131926
 (87) 國際公開日 平成21年10月29日 (2009.10.29)
 審査請求日 平成24年3月19日 (2012.3.19)
 (31) 優先権主張番号 61/047,211
 (32) 優先日 平成20年4月23日 (2008.4.23)
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 12/423,299
 (32) 優先日 平成21年4月14日 (2009.4.14)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 391015708
 ブリストルマイヤーズ スクイブ カン
 パニー
 B R I S T O L - M Y E R S S Q U I B
 B C O M P A N Y
 アメリカ合衆国ニューヨーク州 1015
 4 ニューヨーク パーク アベニュー
 345
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恒生
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 瞳
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏

最終頁に続く

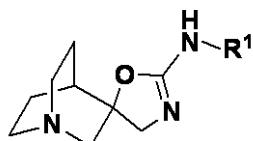
(54) 【発明の名称】 α -7ニコチン性アセチルコリン受容体リガンドとしてのキヌクリジン化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



I

10

[式中、

R¹は、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、インダゾリル、インドリル、2-インドロニル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、フロピリジニル、チエノピリジニル、チエノピリミジニル、イソチアゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、チアゾロピリジノニル、チアゾロピラジニル、チアゾロピリミジニル、トリアゾロピリジニル、トリアゾロピラジニル、ピロロトリアジニル、5,6-

20

ジヒドロベンゾ[h]キナゾリニル、5H-クロメノ[4,3-d]ピリミジニル、6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジニル、5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリニル、7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オニル、およびテトラヒドロベンゾチアゾリルからなる群から選択され、そしてそれらは、C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ、C₃₋₇シクロアルコキシ、C₁₋₄アルキルチオ、フェノキシ、ベンジルオキシ、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、C₁₋₄アルキルスルホニル、NR²R³、ピロリジノニル、メチレンジオキシ、フリル、チエニル、トリアゾリル、ピリミジニル、ナフチル、C₁₋₄アルキルアミド、CONR²R³、ピリジル、フェニル、およびベンジルからなる群から独立して選択される0~3個の置換基で置換されており、ここで、ピリジル、フェニルおよびベンジルはハロ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₄ハロアルコキシおよびNR²R³からなる群から独立して選択される0~2個の置換基で置換されており；R²は、水素、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ヒドロキシアルキル、またはC₁₋₄アミノアルキルである；R³は、水素、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ヒドロキシアルキル、またはC₁₋₄アミノアルキルであるか；あるいは、R²およびR³は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、N-(C₁₋₄アルキル)ピペラジニル、モルホリニル、またはホモピペリジニルである】の化合物もしくはその立体異性体、または医薬的に許容されるその塩。
【請求項2】

R¹が、ジメチルイソオキサゾリル、(メチル)(フェニル)イソオキサゾリル、メチルピラゾリル、ジメチルピラゾリル、チエニルピラゾリル、メトキシフェニルピラゾリル、チアゾリル、プロモチアゾリル、シアノチアゾリル、メチルチアゾリル、ジメチルチアゾリル、(メチル)(フェニル)チアゾリル、イソプロピルチアゾリル、ブチルチアゾリル、ベンジルチアゾリル、メトキシフェニルメチルチアゾリル、フェニルチアゾリル、クロロフェニルチアゾリル、メトキシフェニルチアゾリル、(メトキシフェニル)(メチル)チアゾリル、ピリジニルチアゾリル、(フェニル)(メチル)イミダゾリル、メチルオキサジアゾリル、エチルオキサジアゾリル、メチルチアジアゾリル、フルオロフェニルチアジアゾリル、フリルチアジアゾリル、(ジメチルカルボキサミド)(メチル)チアゾリル、(ピロリジニルCO)チアゾリル、フェニルトリアゾリル、ピリジニル、プロモピリジニル、クロロピリジニル、(クロロ)(フルオロ)ピリジニル、(クロロ)(メチル)ピリジニル、ジクロロピリジニル、フルオロピリジニル、シアノピリジニル、(シアノ)(メチル)ピリジニル、(シアノ)(ジメチル)ピリジニル、メトキシピリジニル、(メチルピロリジニル)ピリジニル、フェニルピリジニル、メトキシピリジニルピリジニル、ピリダジニル、プロモピリダジニル、クロロピリダジニル、メチルピリダジニル、メトキシピリダジニル、メチルチオピリダジニル、ピロリジニルピリダジニル、ピロリジノニルピリダジニル、フェニルピリダジニル、ピリジニルピリダジニル、メトキシピリジニルピリダジニル、ピリミジニル、(プロモ)(イソプロピル)ピリミジニル、(プロモ)(ジメチル)ピリミジニル、(プロモ)(シクロプロピル)ピリミジニル、(プロモ)(メトキシ)ピリミジニル、(プロモ)(フェニル)ピリミジニル、(プロモ)(ピリジニル)ピリミジニル、クロロピリミジニル、(クロロ)(ジメチル)ピリミジニル、(メチル)(メトキシ)ピリミジニル、メチルピリミジニル、エチルピリミジニル、(メチル)(フェニル)ピリミジニル、ジメチルピリミジニル、ブチルピリミジニル、イソプロピルピリミジニル、シクロプロピルピリミジニル、メトキシピリミジニル、ジメトキシピリミジニル、イソプロポキシピリミジニル、シクロペントキシピリミジニル、ジフルオロメトキシピリミジニル、トリフルオロエトキシピリミジニル、フェノキシピリミジニル、メチルチオピリミジニル、フェニルピリミジニル、クロロフェニルピリミジニル、メチルフェニルピリミジニル、メトキシフェニルピリミジニル、(フェニル)(トリアゾリル)ピリミジニル、ピリジニルピリミジニル、メトキシピリジニルピリミジニル、メトキシピリミジニルピリミジニル、ナフチルピリミジニル、ピラジニル、プロモピラジニル、(プロモ)(メトキシ)ピラジニル、クロロピラジニル、メチルピラジニル、ジメチルピラジニル、ブ

チルピラジニル、シアノピラジニル、メトキシピラジニル、イソプロポキシピラジニル、トリフルオロメチルピラジニル、フェニルピラジニル、およびジメチルトリアジニルからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物または医薬的に許容されるその塩。

【請求項 3】

R¹が、ジメチルピリジノイソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、クロロベンゾオキサゾリル、フルオロフェニルベンゾオキサゾリル、エチルフェニルベンゾオキサゾリル、ジメチルアミノフェニルベンゾオキサゾリル、ピリジニルベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、アセトアミドベンゾチアゾリル、プロモベンゾチアゾリル、クロロベンゾチアゾリル、(クロロ)(メチル)ベンゾチアゾリル、(クロロ)(メトキシ)ベンゾチアゾリル、フルオロベンゾチアゾリル、ジフルオロベンゾチアゾリル、シアノベンゾチアゾリル、メチルベンゾチアゾリル、ジメチルベンゾチアゾリル、(メチル)(メトキシ)ベンゾチアゾリル、エチルベンゾチアゾリル、トリフルオロメチルベンゾチアゾリル、ヒドロキシベンゾチアゾリル、メトキシベンゾチアゾリル、エトキシベンゾチアゾリル、イソプロポキシベンゾチアゾリル、トリフルオロメトキシベンゾチアゾリル、ジフルオロメトキシベンゾチアゾリル、ジメトキシベンゾチアゾリル、モルホリニルベンゾチアゾリル、(ピロリジニルCO)ベンゾチアゾリル、メチルスルホニルベンゾチアゾリル、クロロチアゾロピリジニル、ジメチルチアゾロピリジニル、ベンジルオキシチアゾロピリジニル、ジフルオロメトキシチアゾロピリジニル、ベンゾトリアゾリル、インドロニル、インダゾリル、プロモインダゾリル、クロロインダゾリル、フルオロインダゾリル、(メチル)(メトキシ)インダゾリル、メトキシンダゾリル、トリフルオロメチルインダゾリル、トリフルオロメトキシンダゾリル、ジフルオロメトキシンダゾリル、ベンゾイミダゾリル、フルオロベンゾイミダゾリル、メチルベンゾイミダゾリル、(メチル)(メトキシ)ベンゾイミダゾリル、メトキシベンゾイミダゾリル、テトラヒドロベンゾチアゾリル、フロピリジニル、ジメチルフロピリミジニル、チエノピリミジニル、イソプロピルチエノピリミジニル、ジメチルチエノピリミジニル、クロロトリアゾロピリジニル、メチルトリアゾロピリジニル、トリフルオロメチルトリアゾロピリジニル、メトキシトリアゾロピリジニル、トリアゾロピラジニル、プロモピロロトリアジニル、ジメチルアミノチアゾロピリミジニル、チアゾロピラジニル、プロモチアゾロピラジニル、メトキシチアゾロピラジニル、(メチル)(メトキシ)チアゾロピリミジニル、キノリニル、プロモキノリニル、フルオロキノリニル、メチルキノリニル、(メチル)(メトキシ)キノリニル、イソキノリニル、プロモイソキノリニル、ジクロロイソキノリニル、メチルイソキノリニル、ジメチルイソキノリニル、キノキサリニル、クロロキノキサリニル、メチルキノキサリニル、メトキシキノキサリニル、キナゾリニル、プロモキナゾリニル、ナフチリジニル、5,6-ジヒドロベンゾ[h]キナゾリニル、5H-クロメノ[4,3-d]ピリミジニル、6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジニル、5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリニル、および7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オニルからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物または医薬的に許容されるその塩。
10
20
30

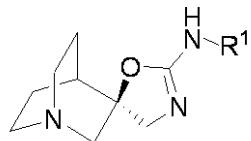
【請求項 4】

R¹が、フェニルチアゾリル、(クロロ)(メチル)ピリジニル、(プロモ)(フェニル)ピリミジニル、メトキシピリミジニル、ジフルオロメトキシピリミジニル、ジフルオロエトキシピリミジニル、シクロペントキシピリミジニル、(メチルフェニル)ピリミジニル、(メトキシフェニル)ピリミジニル、プロモピラジニル、クロロピラジニル、メチルチオピラジニル、メトキシベンゾチアゾリル、エトキシベンゾチアゾリル、ジフルオロメトキシベンゾチアゾリル、チアゾロピリジノニル、トリフルオロメチルインダゾリル、ベンゾイミダゾリル、イソキノリニル、およびキナゾリニルから選択される、請求項 1 に記載の化合物または医薬的に許容されるその塩。
40

【請求項 5】

式 Ia;

【化2】



Ia

による請求項1に記載の立体異性体、または医薬的に許容されるその塩。

【請求項6】

R^1 が、ジメチルイソオキサゾリル、(メチル)(フェニル)イソオキサゾリル、メチルピラゾリル、ジメチルピラゾリル、チエニルピラゾリル、メトキシフェニルピラゾリル、チアゾリル、プロモチアゾリル、シアノチアゾリル、メチルチアゾリル、ジメチルチアゾリル、(メチル)(フェニル)チアゾリル、イソプロビルチアゾリル、ブチルチアゾリル、ベンジルチアゾリル、メトキシフェニルメチルチアゾリル、フェニルチアゾリル、クロロフェニルチアゾリル、メトキシフェニルチアゾリル、(メトキシフェニル)(メチル)チアゾリル、ピリジニルチアゾリル、(フェニル)(メチル)イミダゾリル、メチルオキサジアゾリル、エチルオキサジアゾリル、メチルチアジアゾリル、フルオロフェニルチアジアゾリル、フリルチアジアゾリル、(ジメチルカルボキサミド)(メチル)チアゾリル、(ピロリジニルCO)チアゾリル、フェニルトリアゾリル、ピリジニル、プロモピリジニル、クロロピリジニル、(クロロ)(フルオロ)ピリジニル、(クロロ)(メチル)ピリジニル、ジクロロピリジニル、フルオロピリジニル、シアノピリジニル、(シアノ)(メチル)ピリジニル、(シアノ)(ジメチル)ピリジニル、メトキシピリジニル、(メチルピロリジニル)ピリジニル、フェニルピリジニル、メトキシピリジニルピリジニル、ピリダジニル、プロモピリダジニル、クロロピリダジニル、メチルピリダジニル、メチルピリダジニル、メトキシピリダジニル、メトキシピリダジニル、メチルチオピリダジニル、ピロリジニルピリダジニル、ピロリジノニルピリダジニル、フェニルピリダジニル、ピリジニルピリダジニル、メトキシピリジニルピリダジニル、ピリミジニル、(プロモ)(イソプロピル)ピリミジニル、(プロモ)(ジメチル)ピリミジニル、(プロモ)(シクロプロピル)ピリミジニル、(プロモ)(メトキシ)ピリミジニル、(プロモ)(フェニル)ピリミジニル、(プロモ)(ピリジニル)ピリミジニル、クロロピリミジニル、(クロロ)(ジメチル)ピリミジニル、(メチル)(メトキシ)ピリミジニル、メチルピリミジニル、エチルピリミジニル、(メチル)(フェニル)ピリミジニル、ジメチルピリミジニル、ブチルピリミジニル、イソプロピルピリミジニル、シクロプロピルピリミジニル、メトキシピリミジニル、ジメトキシピリミジニル、イソプロポキシピリミジニル、シクロペントキシピリミジニル、ジフルオロメトキシピリミジニル、トリフルオロエトキシピリミジニル、フェノキシピリミジニル、メチルチオピリミジニル、フェニルピリミジニル、クロロフェニルピリミジニル、メチルフェニルピリミジニル、メトキシフェニルピリミジニル、(フェニル)(トリアゾリル)ピリミジニル、ピリジニルピリミジニル、メトキシピリジニルピリミジニル、メトキシピリミジニルピリミジニル、ナフチルピリミジニル、ピラジニル、プロモピラジニル、(プロモ)(メトキシ)ピラジニル、クロロピラジニル、メチルピラジニル、ジメチルピラジニル、ブチルピラジニル、シアノピラジニル、メトキシピラジニル、イソプロポキシピラジニル、トリフルオロメチルピラジニル、フェニルピラジニル、およびジメチルトリアジニルからなる群から選択される、請求項5に記載の化合物または医薬的に許容されるその塩。

【請求項7】

R^1 が、ジメチルピリジノイソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、クロロベンゾオキサゾリル、フルオロフェニルベンゾオキサゾリル、エチルフェニルベンゾオキサゾリル、ジメチルアミノフェニルベンゾオキサゾリル、ピリジニルベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、アセトアミドベンゾチアゾリル、ブロモベンゾチアゾリル、クロロベンゾチアゾリル、(クロロ)(メチル)ベンゾチアゾリル、(クロロ)(メトキシ)ベンゾチアゾリル、フルオロベンゾチアゾリル、ジフルオロベンゾチアゾリル、シアノベンゾチアゾリル、メチル

10

20

30

40

50

ベンゾチアゾリル、ジメチルベンゾチアゾリル、(メチル)(メトキシ)ベンゾチアゾリル、エチルベンゾチアゾリル、トリフルオロメチルベンゾチアゾリル、ヒドロキシベンゾチアゾリル、メトキシベンゾチアゾリル、エトキシベンゾチアゾリル、イソプロポキシベンゾチアゾリル、トリフルオロメトキシベンゾチアゾリル、ジフルオロメトキシベンゾチアゾリル、ジメトキシベンゾチアゾリル、モルホリニルベンゾチアゾリル、(ピロリジニルCO)ベンゾチアゾリル、メチルスルホニルベンゾチアゾリル、クロロチアゾロピリジニル、ジメチルチアゾロピリジニル、ベンジルオキシチアゾロピリジニル、ジフルオロメトキシチアゾロピリジニル、ベンゾトリニアゾリル、インドロニル、インダゾリル、プロモインダゾリル、クロロインダゾリル、フルオロインダゾリル、(メチル)(メトキシ)インダゾリル、メトキシンダゾリル、トリフルオロメチルインダゾリル、トリフルオロメトキシンダゾリル、ジフルオロメトキシンダゾリル、ベンゾイミダゾリル、フルオロベンゾイミダゾリル、メチルベンゾイミダゾリル、(メチル)(メトキシ)ベンゾイミダゾリル、メトキシンゾイミダゾリル、テトラヒドロベンゾチアゾリル、フロピリジニル、ジメチルフロピリミジニル、チエノピリミジニル、イソプロビルチエノピリミジニル、ジメチルチエノピリミジニル、クロロトリニアゾロピリジニル、メチルトリニアゾロピリジニル、トリフルオロメチルトリニアゾロピリジニル、メトキシトリニアゾロピリジニル、トリニアゾロピラジニル、プロモピロトリニアジニル、ジメチルアミノチアゾロピリミジニル、チアゾロピラジニル、プロモチアゾロピラジニル、メトキシチアゾロピラジニル、メチルチオチアゾロピラジニル、メトキシチアゾロピリミジニル、(メチル)(メトキシ)チアゾロピリミジニル、キノリニル、プロモキノリニル、フルオロキノリニル、メチルキノリニル、(メチル)(メトキシ)キノリニル、イソキノリニル、プロモイソキノリニル、ジクロロイソキノリニル、メチルイソキノリニル、ジメチルイソキノリニル、キノキサリニル、クロロキノキサリニル、メチルキノキサリニル、メトキシキノキサリニル、キナゾリニル、プロモキナゾリニル、ナフチリジニル、5,6-ジヒドロベンゾ[h]キナゾリニル、5H-クロメノ[4,3-d]ピリミジニル、6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジニル、5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリニル、および7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オニルからなる群から選択される、請求項5に記載の化合物または医薬的に許容されるその塩。
10

【請求項8】

R¹が、フェニルチアゾリル、(クロロ)(メチル)ピリジニル、(プロモ)(フェニル)ピリミジニル、メトキシピリミジニル、ジフルオロメトキシピリミジニル、ジフルオロエトキシピリミジニル、シクロペントキシピリミジニル、(メチルフェニル)ピリミジニル、(メトキシフェニル)ピリミジニル、プロモピラジニル、クロロピラジニル、メチルチオピラジニル、メトキシベンゾチアゾリル、エトキシベンゾチアゾリル、ジフルオロメトキシベンゾチアゾリル、チアゾロピリジノニル、トリフルオロメチルインダゾリル、ベンゾイミダゾリル、イソキノリニル、およびキナゾリニルからなる群から選択される、請求項5に記載の化合物または医薬的に許容されるその塩。
20

【請求項9】

R¹が、チアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ベンゾチアゾリル、チアゾロピリジニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、イソキノリニル、およびキナゾリニルからなる群から選択され、そしてそれらは、C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ、C₃₋₇シクロアルコキシ、C₁₋₄アルキルチオ、フェノキシ、ベンジルオキシ、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、C₁₋₄アルキルスルホニル、NR²R³、ピロリジノニル、メチレンジオキシ、フリル、チエニル、トリアゾリル、ピリミジニル、ナフチル、C₁₋₄アルキルアミド、CONR²R³、ピリジル、フェニル、およびベンジルからなる群から独立して選択される0~3個の置換基で置換されており、ここで、ピリジル、フェニルおよびベンジルは、ハロ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₄ハロアルコキシおよびNR²R³からなる群から独立して選択される0~2個の置換基で置換されている、請求項5に記載の化合物または医薬的に許容されるその塩。
40

【請求項10】

R^1 が、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾロピリジニル、およびイソキノリニルからなる群から選択され、そしてそれらは、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{3-7} シクロアルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、フェノキシ、ベンジルオキシ、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 NR^2R^3 、ピロリジノニル、メチレンジオキシ、フリル、チエニル、トリアゾリル、ピリミジニル、ナフチル、 C_{1-4} アルキルアミド、 $CONR^2R^3$ 、ピリジル、フェニル、およびベンジルからなる群から独立して選択される0~3個の置換基で置換されており、ここで、ピリジル、フェニルおよびベンジルは、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ハロアルコキシ、および NR^2R^3 からなる群から独立して選択される0~2個の置換基で置換されている、請求項9に記載の化合物または医薬的に許容されるその塩。10

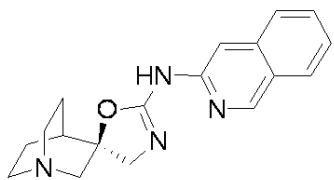
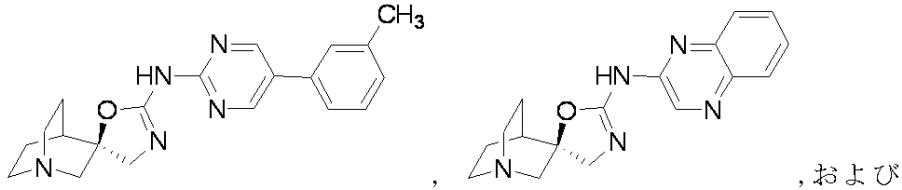
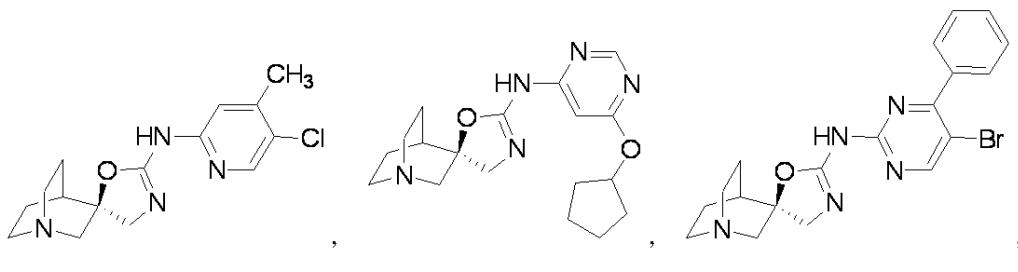
【請求項11】

R^1 が、ピリジニルおよびイソキノリニルからなる群から選択されており、そしてそれは、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{3-7} シクロアルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、フェノキシ、ベンジルオキシ、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 NR^2R^3 、ピロリジノニル、メチレンジオキシ、フリル、チエニル、トリアゾリル、ピリミジニル、ナフチル、 C_{1-4} アルキルアミド、 $CONR^2R^3$ 、ピリジル、フェニル、およびベンジルからなる群から独立して選択される0~3個の置換基で置換されており、ここでピリジル、フェニルおよびベンジルはハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ハロアルコキシ、および NR^2R^3 からなる群から独立して選択される0~2個の置換基で置換されている、請求項10に記載の化合物または医薬的に許容されるその塩。20

【請求項12】

式

【化3】



からなる群から選択される化合物または医薬的に許容されるその塩。30

【請求項13】

治療上有効な量の請求項1に記載の化合物もしくは医薬的に許容されるその塩、および医薬的に許容される担体を含有する、統合失調症またはアルツハイマー病の治療のための医薬組成物。40

【発明の詳細な説明】

【関連出願】

50

【0001】

(関連出願の相互参照)

本特許出願は、2009年4月14日に出願された米国非仮特許出願第12/423,299号および2008年4月23日に出願された米国仮特許出願第61/047,211号の利益を主張するものである。

【技術分野】**【0002】**

本発明は、一般的に、式Iの化合物およびその塩、ならびに該化合物を用いた組成物および方法に関する。該化合物は、ニコチン性7受容体のリガンドであり、中枢神経系の様々な障害、特に、情動障害および神經変性障害の治療に有用である可能性がある。

10

【背景技術】**【0003】**

統合失調症は、重篤な精神障害であり、人口のおおよそ1%が冒されている。その進行の経過により、精神的および社会的機能の大きな障害がもたらされ、他の病変の発症につながることが多い。感受性は、家系的に受け継がれることが多く、遺伝的要因と環境的要因の両方が重要であると考えられている。この疾患の直接費用および間接費用は、米国だけで毎年数百億ドルと推定される。

【0004】

統合失調症患者は、高い自殺リスクを有する（おおよそ10%の生涯リスク）。統合失調症患者は、総死亡率が2.5倍高く、その結果、平均寿命が20%低い。病気の発症により、不健全な生活スタイル要因および挙動のカスケードがもたらされ、それにより様々な症状のリスクが上昇し、結果的には死亡リスクが上昇し得る。

20

【0005】

統合失調症の発症は、青年期後期または成人早期に最も多く、エピソードは、一生を通じて再発する。この疾患は、陽性、陰性および認知という3つの異なる症状ドメインの発現を特徴とする。精神病性症状すなわち陽性症状には、妄想、幻覚、思考障害およびパラノイアが含まれる。陰性症状には、否定的感情、引きこもり、および快感消失が含まれる。認知機能障害には、注意、作業記憶および実行機能の欠損が含まれる。統合失調症の病態生理学は、十分に理解されていないが、大部分の専門家は、統合失調症が、生物学的、遺伝的および環境的要因が関与している多因性障害であると考えている。現在の療法のほとんどはドーパミン作動系を標的としており、過剰なドーパミン作動性神経伝達が統合失調症の少なくとも一部の態様の根底にあるということを示唆する結果となっている。この理論は、ドーパミンのレベルを高める薬剤が該疾患の陽性症状と同様の精神障害を引き起こすという知見によってさらに支持された。また、統合失調症患者からの脳の死後分析により、D2ドーパミン受容体数の増加が示されている。いくつかのさらなる神経伝達物質受容体において活性であり、非定型抗精神病薬として知られる、最新の抗精神病薬が過去十年間に導入されてきたけれども、これらの薬剤は依然として、D2ドーパミン受容体に対する有効性を共有している。現在使用されている全ての薬剤もまた、大きな限界を有する。大多数の患者において、陽性症状は一般的に軽減されるが、これらの薬剤は、共通して消耗性であることが多い陰性症状および認知障害を軽減することはほとんどない。さらに、抗精神病薬は、多くの望ましくない制限的な副作用を有する。

30

【0006】

ニコチンは、認知機能に対してポジティブ効果を有する数少ない薬剤の1つである。多くの統合失調症患者は、喫煙し、患者における割合は、一般集団の喫煙者の2~4倍であり、施設入所している統合失調症患者の最大90%が喫煙する。この喫煙習慣は、自己治療の一形態として特徴付けられてきた。

40

【0007】

アルツハイマー病は、進行性の神經変性障害であり、認知機能の全般的喪失をもたらす。発生率は、85歳を超える全ての人のうちの25~50%がある程度の認知症に苦しめられていると推定される程度まで、年齢とともに増加する。アルツハイマー病の診断は、

50

残存平均余命が正常な成人に比べて半分まで減少することを暗示する。

【0008】

アルツハイマー病の臨床的徴候は、進行性の認知力低下、日常生活の活動を行う能力の低下および神経精神症状または行動変化である。該疾患が進行した段階において、筋系および運動性の減衰により、自力で摂食できなくなり、最終的には患者を寝たきりにしうる。言語は、著しく乱れ、その後完全に失われる。患者は、簡単な仕事さえも独立で行うことはできず、絶え間ない監督を必要とする。施設保護の費用は、この疾患の費用の70%近くを占める。従って、認知機能を高め施設入所を遅らせる療法が大いに必要とされる。

【0009】

ニコチン性アセチルコリン受容体(nAChR)は、中枢神経系および末梢神経系を通じて広く発現される5量体のリガンド開口型イオンチャネルである。これらのチャネルは、開くと Ca^{++} イオンの細胞内濃度を高める、速脱感作性 (fast-desensitizing) カルシウムチャネルである。12種の個別受容体があるが、脳において最も豊富なニコチン性受容体は、42および7である。42複合体は、「高親和性」ニコチン部位として同定されている。ホモ5量体7受容体は、天然物である-ブンガロトキシン(ホモ5量体7受容体の局在化および測定を比較的容易にする)と選択的に結合する。7受容体は、皮質、海馬および皮質下辺縁域で主に発現され、通常シナプス前性に存在する。学習および記憶に関わる領域における $\alpha_7 n A C h R$ の局在化は、ノックアウトマウスと薬理学的処置の両方を用いた研究につながっている。それは、感覚ゲーティング、記憶、および神経可塑性に関係している。7受容体と選択的に結合する化合物は、正常動物および高齢動物において学習および記憶機能を改善し、スコポラミン誘導性記憶欠損を回復させ、薬理学的に誘発されるゲーティング欠損を回復させ、いくらかの抗不安特性を有することが明らかにされている。7受容体は、迷走神経を介する炎症の軽減に関係していることも明らかにされている。

10

【0010】

アルツハイマー病は、いくつかの研究において、皮質および海馬におけるニコチン性受容体の減少を伴っていることが明らかにされている。ニコチン注射またはニコチン皮膚パッチは、アルツハイマー病患者において、注意、記憶および学習を顕著に改善することが報告されている。アルツハイマー病の経過中にニコチン性受容体の進行性喪失が認められるが、より大量の4受容体に比べて7ニューロンは比較的残存する。最近、選択的ニコチン性7作動薬は、8週間投与された場合、アルツハイマー患者における認知機能を高めることができることが明らかにされている。

20

【0011】

下記の参考文献は、ニコチン性受容体系ならびに7受容体およびリガンドに関する概説を提供する:非特許文献1;非特許文献2;非特許文献3;非特許文献4;非特許文献5;非特許文献6;非特許文献7。

30

【0012】

ニコチン性7受容体のリガンドが開示されている。特許文献1、特許文献2、特許文献3、特許文献4、特許文献5、および非特許文献8を参照。

【0013】

40

本発明は、技術的利点を提供し、例えば、化合物は、新規であり、C型肝炎に対して有効である。さらに、該化合物は、例えば、それらの作用機序、結合、阻害有効性、標的選択性、溶解性、安全性プロファイル、または生物学的利用能のうちの1つ以上に関して、薬学的使用における利点を提供する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0014】

【特許文献1】 欧州特許第452,101号

【特許文献2】 欧州特許第337,547号

【特許文献3】 WO 2003/092580

50

【特許文献 4】WO 2004/000,469

【特許文献 5】米国特許出願公開第2007004715号

【非特許文献】

【0015】

【非特許文献 1】Picciotto and Zoli, J. Neurobio. (2002) 53:641-655

【非特許文献 2】Brening, et al, Ann. Reports in Med. Chem. (2005) 40:3-16

【非特許文献 3】Dani and Bertrand, Ann. Rev. Pharm. Tox. (2007) 47:699-729

【非特許文献 4】Olincy and Stevens, Biochem. Pharmacol. (2007) 74:1192-1201

【非特許文献 5】Broad, et al, Drugs Future (2007) 32 (2):161-70

【非特許文献 6】de Jonge and Ulloa, Brit. J. Pharmacol. (2007) 151:915-929

10

【非特許文献 7】Romanelli, et al, ChemMedChem (2007) 2(6):746-767

【非特許文献 8】C.J. Swain, et al., J. Med. Chem., (1992) 35:1019-1031

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0016】

本発明は、式Iの化合物および医薬的に許容される塩、ならびにこれらの化合物を用いた組成物および治療方法を包含する。該化合物は中枢神経系の様々な障害の治療に有用でありうる。

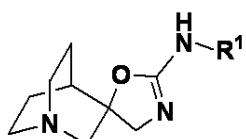
【課題を解決するための手段】

【0017】

20

本発明の一態様は、式I

【化1】



I

【式中、

30

R¹は、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、インダゾリル、インドリル、2-インドロニル(indolonyl)、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、フロピリジニル、チエノピリジニル、チエノピリミジニル、イソチアゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、チアゾロピリジノニル、チアゾロピラジニル、チアゾロピリミジニル、トリアゾロピリジニル、トリアゾロピラジニル、ピロロトリアジニル、5,6-ジヒドロベンゾ[h]キナゾリニル、5H-クロメノ[4,3-d]ピリミジニル、6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジニル、5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリニル、7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オニルおよびテトラヒドロベンゾチアゾリルからなる群から選択され、そしてそれらは、C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ、C₃₋₇シクロアルコキシ、C₁₋₄アルキルチオ、フェノキシ、ベンジルオキシ、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、C₁₋₄アルキルスルホニル、NR²R³、ピロリジノニル、メチレンジオキシ、フリル、チエニル、トリアゾリル、ピリミジニル、ナフチル、C₁₋₄アルキルアミド、CONR²R³、ピリジル、フェニルおよびベンジルからなる群から独立して選択される0~3個の置換基で置換されており、ここで、ピリジル、フェニルおよびベンジルは、ハロ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₄ハロアルコキシおよびNR²R³からなる群から独立して選択される0~2個の置換基で置換されており；

40

50

R^2 は、水素、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 4}$ ヒドロキシアルキル、または $C_{1\sim 4}$ アミノアルキルであり；

R^3 は、水素、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 4}$ ヒドロキシアルキル、または $C_{1\sim 4}$ アミノアルキルであるか；あるいは、

R^2 および R^3 は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、アゼチジニル(axetidinyl)、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、N-($C_{1\sim 4}$ アルキル)ピペラジニル、モルホリニル、またはホモピペリジニルである]

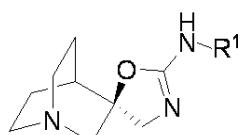
の化合物もしくはその立体異性体、または医薬的に許容されるその塩である。

【0018】

本発明の別の態様は、式Ia

10

【化2】



Ia

による式Iの立体異性体である。

【0019】

本発明の別の態様は、 R^1 が、ジメチルイソオキサゾリル、(メチル)(フェニル)イソオキサゾリル、メチルピラゾリル、ジメチルピラゾリル、チエニルピラゾリル、メトキシフェニルピラゾリル、チアゾリル、プロモチアゾリル、シアノチアゾリル、メチルチアゾリル、ジメチルチアゾリル、(メチル)(フェニル)チアゾリル、イソプロピルチアゾリル、ブチルチアゾリル、ベンジルチアゾリル、メトキシフェニルメチルチアゾリル、フェニルチアゾリル、クロロフェニルチアゾリル、メトキシフェニルチアゾリル、(メトキシフェニル)(メチル)チアゾリル、ピリジニルチアゾリル、(フェニル)(メチル)イミダゾリル、メチルオキサジアゾリル、エチルオキサジアゾリル、メチルチアジアゾリル、フルオロフェニルチアジアゾリル、フリルチアジアゾリル、(ジメチルカルボキサミド)(メチル)チアゾリル、(ピロリジニルCO)チアゾリル、フェニルトリアゾリル、ピリジニル、ブロモピリジニル、クロロピリジニル、(クロロ)(フルオロ)ピリジニル、(クロロ)(メチル)ピリジニル、ジクロロピリジニル、フルオロピリジニル、シアノピリジニル、(シアノ)(メチル)ピリジニル、(シアノ)(ジメチル)ピリジニル、メトキシピリジニル、(メチルピロリジニル)ピリジニル、フェニルピリジニル、メトキシピリジニル、ピリダジニル、ブロモピリダジニル、クロロピリダジニル、メチルピリダジニル、メトキシピリダジニル、メチルチオピリダジニル、ピロリジニルピリダジニル、ピロリジノニルピリダジニル、フェニルピリダジニル、ピリジニルピリダジニル、メトキシピリジニルピリダジニル、ピリミジニル、(ブロモ)(イソプロピル)ピリミジニル、(ブロモ)(ジメチル)ピリミジニル、(ブロモ)(シクロプロピル)ピリミジニル、(ブロモ)(メトキシ)ピリミジニル、(ブロモ)(フェニル)ピリミジニル、(ブロモ)(ピリジニル)ピリミジニル、クロロピリミジニル、(クロロ)(ジメチル)ピリミジニル、(メチル)(メトキシ)ピリミジニル、メチルピリミジニル、エチルピリミジニル、(メチル)(フェニル)ピリミジニル、ジメチルピリミジニル、ブチルピリミジニル、イソプロピルピリミジニル、シクロプロピルピリミジニル、メトキシピリミジニル、ジメトキシピリミジニル、イソプロポキシピリミジニル、シクロペントキシピリミジニル、ジフルオロメトキシピリミジニル、トリフルオロエトキシピリミジニル、フェノキシピリミジニル、メチルチオピリミジニル、フェニルピリミジニル、クロロフェニルピリミジニル、メチルフェニルピリミジニル、メトキシフェニルピリミジニル、(フェニル)(トリアゾリル)ピリミジニル、ピリジニルピリミジニル、メトキシピリジニルピリミジニル、メトキシピリミジニルピリミジニル、ナフチルピリミジニル、ピラジニル、ブロモピラジニル、(ブロモ)(メトキシ)ピラジニル、クロロピラジニル、メチルピラジニル、ジメチルピラジニル、ブチルピラジニル、シアノピラジニル、メトキシピラジニル、イソプロ

20

30

40

50

ポキシピラジニル、トリフルオロメチルピラジニル、フェニルピラジニル、およびジメチルトリアジニルからなる群から選択される、式IもしくはIaの化合物、または医薬的に許容されるその塩である。

【0020】

本発明の別の態様は、R¹が、ジメチルピリジノイソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、クロロベンゾオキサゾリル、フルオロフェニルベンゾオキサゾリル、エチルフェニルベンゾオキサゾリル、ジメチルアミノフェニルベンゾオキサゾリル、ピリジニルベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、アセトアミドベンゾチアゾリル、ブロモベンゾチアゾリル、クロロベンゾチアゾリル、(クロロ)(メチル)ベンゾチアゾリル、(クロロ)(メトキシ)ベンゾチアゾリル、フルオロベンゾチアゾリル、ジフルオロベンゾチアゾリル、シアノベンゾチアゾリル、メチルベンゾチアゾリル、ジメチルベンゾチアゾリル、(メチル)(メトキシ)ベンゾチアゾリル、エチルベンゾチアゾリル、トリフルオロメチルベンゾチアゾリル、ヒドロキシベンゾチアゾリル、メトキシベンゾチアゾリル、エトキシベンゾチアゾリル、イソプロポキシベンゾチアゾリル、トリフルオロメトキシベンゾチアゾリル、ジフルオロメトキシベンゾチアゾリル、ジメトキシベンゾチアゾリル、モルホリニルベンゾチアゾリル、(ピロリジニルCO)ベンゾチアゾリル、メチルスルホニルベンゾチアゾリル、クロロチアゾロピラジニル、ジメチルチアゾロピラジニル、ベンジルオキシチアゾロピラジニル、ジフルオロメトキシチアゾロピラジニル、ベンゾトリアゾリル、インドロニル、インダゾリル、ブロモインダゾリル、クロロインダゾリル、フルオロインダゾリル、(メチル)(メトキシ)インダゾリル、メトキシインダゾリル、トリフルオロメチルインダゾリル、トリフルオロメトキシインダゾリル、ジフルオロメトキシインダゾリル、ベンゾイミダゾリル、フルオロベンゾイミダゾリル、メチルベンゾイミダゾリル、(メチル)(メトキシ)ベンゾイミダゾリル、メトキシベンゾイミダゾリル、テトラヒドロベンゾチアゾリル、フロピリジニル、ジメチルフロピリミジニル、チエノピリミジニル、イソプロピルチエノピリミジニル、ジメチルチエノピリミジニル、クロロトリアゾロピラジニル、メチルトリアゾロピラジニル、トリフルオロメチルトリアゾロピラジニル、メトキシトリアゾロピラジニル、トリアゾロピラジニル、ブロモピロロトリアジニル、ジメチルアミノチアゾロピリミジニル、チアゾロピラジニル(pyazinyl)、ブロモチアゾロピラジニル、メトキシチアゾロピリミジニル、(メチル)(メトキシ)チアゾロピリミジニル、キノリニル、ブロモキノリニル、フルオロキノリニル、メチルキノリニル、(メチル)(メトキシ)キノリニル、イソキノリニル、ブロモイソキノリニル、ジクロロイソキノリニル、メチルイソキノリニル、ジメチルイソキノリニル、キノキサリニル、クロロキノキサリニル、メチルキノキサリニル、メトキシキノキサリニル、キナゾリニル、ブロモキナゾリニル、ナフチリジニル、5,6-ジヒドロベンゾ[h]キナゾリニル、5H-クロメノ[4,3-d]ピリミジニル、6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジニル、5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリニルおよび7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オニルからなる群から選択される、式IもしくはIaの化合物、または医薬的に許容されるその塩である。

【0021】

本発明の別の態様は、R¹が、フェニルチアゾリル、(クロロ)(メチル)ピリジニル、(ブロモ)(フェニル)ピリミジニル、メトキシピリミジニル、ジフルオロメトキシピリミジニル、ジフルオロエトキシピリミジニル、シクロペントキシピリミジニル、(メチルフェニル)ピリミジニル、(メトキシフェニル)ピリミジニル、ブロモピラジニル、クロロピラジニル、メチルチオピラジニル、メトキシベンゾチアゾリル、エトキシベンゾチアゾリル、ジフルオロメトキシベンゾチアゾリル、チアゾロピリジノニル、トリフルオロメチルインダゾリル、ベンゾイミダゾリル、イソキノリニル(isoquinoinaly)、およびキナゾリニルからなる群から選択される、式IもしくはIaの化合物、または医薬的に許容されるその塩である。

【0022】

本発明の別の態様は、R¹が、チアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、

ピラジニル、ベンゾチアゾリル、チアゾロピリジニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、イソキノリニル、およびキナゾリニルからなる群から選択され、そしてそれらは、C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ、C₃₋₇シクロアルコキシ、C₁₋₄アルキルチオ、フェノキシ、ベンジルオキシ、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、C₁₋₄アルキルスルホニル、NR²R³、ピロリジノニル、メチレンジオキシ、フリル、チエニル、トリアゾリル、ピリミジニル、ナフチル、C₁₋₄アルキルアミド、CONR²R³、ピリジル、フェニル、およびベンジルからなる群から独立して選択される0~3個の置換基で置換されており、ここで、ピリジル、フェニルおよびベンジルは、ハロ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₄ハロアルコキシおよびNR²R³からなる群から独立して選択される0~2個の置換基で置換されている、式IもしくはIaの化合物、または医薬的に許容されるその塩である。10

【0023】

本発明の別の態様は、R¹が、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾロピリジニル、およびイソキノリニルからなる群から選択され、そしてそれらは、C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ、C₃₋₇シクロアルコキシ、C₁₋₄アルキルチオ、フェノキシ、ベンジルオキシ、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、C₁₋₄アルキルスルホニル、NR²R³、ピロリジノニル、メチレンジオキシ、フリル、チエニル、トリアゾリル、ピリミジニル、ナフチル、C₁₋₄アルキルアミド、CONR²R³、ピリジル、フェニルおよびベンジルからなる群から独立して選択される0~3個の置換基で置換されており、ここで、ピリジル、フェニルおよびベンジルは、ハロ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₄ハロアルコキシおよびNR²R³からなる群から独立して選択される0~2個の置換基で置換されている、式IもしくはIaの化合物、または医薬的に許容されるその塩である。20

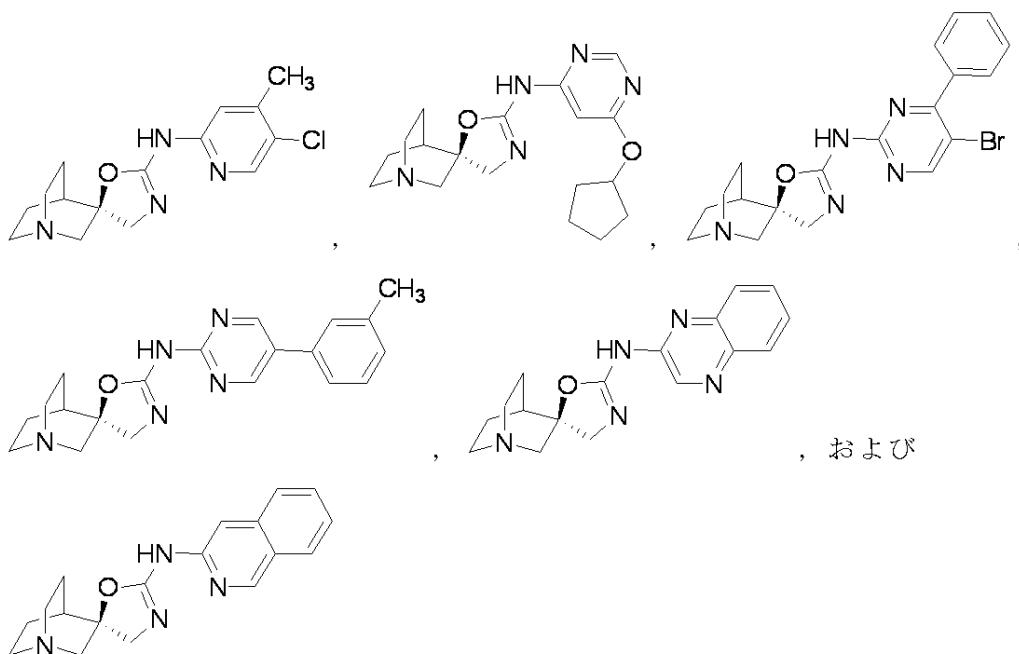
【0024】

本発明の別の態様は、R¹が、ピリジニルおよびイソキノリニルからなる群から選択され、そしてそれらは、C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ、C₃₋₇シクロアルコキシ、C₁₋₄アルキルチオ、フェノキシ、ベンジルオキシ、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、C₁₋₄アルキルスルホニル、NR²R³、ピロリジノニル、メチレンジオキシ、フリル、チエニル、トリアゾリル、ピリミジニル、ナフチル、C₁₋₄アルキルアミド、CONR²R³、ピリジル、フェニルおよびベンジルからなる群から独立して選択される0~3個の置換基で置換されており、ここで、ピリジル、フェニルおよびベンジルは、ハロ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₄ハロアルコキシおよびNR²R³からなる群から独立して選択される0~2個の置換基で置換されている、式IもしくはIaの化合物、または医薬的に許容されるその塩である。30

【0025】

本発明の別の態様は、

【化3】



10

からなる群から選択される化合物または医薬的に許容されるその塩である。

20

【0026】

本発明の別の態様は、R¹が、チアゾール、チアジアゾール、イソオキサゾール、オキサゾール、ピラゾール、イミダゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジン、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、インダゾール、インドール、2-インドロン、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾ(d)イソチアゾール、ベンゾイソオキサゾール、イソチオアゾロ-[5,4-b]ピリジン、(1,2,4)-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン、チアゾロ[5,4-b]ピリジンおよびテトラヒドロベンゾチアゾールからなる群から選択され、各基がC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、C₁₋₄アルキルスルホニル、フリル、モルホリノ、メチレンジオキシ、ピリジル、C₁₋₄アルキルフェニル、ハロフェニル、ジメチルアミノフェニル、C₁₋₄アルキルアミド、CONR²R³（式中、R²およびR³は各々独立して水素、C₁₋₄アルキル、ヒドロキシC₁₋₄アルキル、アミノC₁₋₄アルキルであるか、あるいはR²およびR³はそれらが結合している原子と一緒にになってC₃₋₆シクロアルキルである）；フェニル、置換フェニル、フェニルメチル、置換フェニルメチル（ここで置換フェニルおよび置換フェニルメチルはハロゲン、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシ(trifluoromethoxy)からなる群から独立して選択される置換基で置換されている）からなる群から選択される1または2個の置換基で適宜置換されている、式Iの化合物または医薬的に許容されるその塩である。

30

【0027】

40

式IもしくはIaの化合物に関して、R¹、R²、およびR³を含めた可変置換基のいずれの場合の範囲も、可変置換基のいずれの他の場合の範囲と独立して用いることができる。そのようなものとして、本発明は異なる態様の組み合わせを含む。

【発明を実施するための形態】

【0028】

50

他に特別の定めのない限り、これらの用語は以下の意味を有する。「アルキル」は、1~4個の炭素から成る直鎖もしくは分枝鎖アルキル基を意味する。「アルケニル」は、少なくとも1個の二重結合を有する、2~4個の炭素から成る直鎖または分枝鎖アルキル基を意味する。「アルキニル」は、少なくとも1個の三重結合を有する、2~4個の炭素から成る直鎖または分枝鎖アルキル基を意味する。「シクロアルキル」は、3~7個の炭素から成

る単環系を意味する。「ハロアルキル」および「ハロアルコキシ」は、モノハロからペルハロまでの全てのハロゲン化異性体を含む。炭化水素部分(例えば、アルコキシ)を有する用語は、炭化水素部分についての直鎖および分枝鎖異性体を含む。括弧(Parenthetical)および複数の括弧(multiparenthetical)でくくられた用語は、当業者に対して結合関係を明確にすることを目的としている。例えば、((R)アルキル)のような用語は、置換基Rでさらに置換されたアルキル置換基を意味する。

【0029】

本発明には、該化合物の医薬的に許容される塩形態の全てが含まれる。医薬的に許容される塩は、その対イオンが化合物の生理学的活性または毒性にほとんど寄与せず、薬理学的な同等物として機能するものである。これらの塩は、市販の試薬を用いた一般的な有機化学技術に従って製造することができる。いくつかのアニオン塩形態としては、酢酸塩、アシストレート、ベシル酸塩、臭化物塩、塩化物塩、クエン酸塩、フマル酸塩、グルコウロン酸塩(glucouronate)、臭化水素塩、塩化水素塩、ヨウ化水素塩、ヨウ化物塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メシリ酸塩、硝酸塩、バモ酸塩、リン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシレート、およびキシノホエート(xinofoate)が挙げられる。いくつかのカチオン塩形態としては、アンモニウム塩、アルミニウム塩、ベンザチン塩、ビスマス塩、カルシウム塩、コリン塩、ジエチルアミン塩、ジエタノールアミン塩、リチウム塩、マグネシウム塩、メグルミン塩、4-フェニルシクロヘキシリルアミン塩、ピペラジン塩、カリウム塩、ナトリウム塩、トロメタミン塩、および亜鉛塩が挙げられる。

【0030】

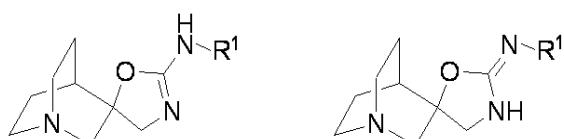
いくつかの本発明の化合物は、不斉炭素原子を有している(例えば、以下の化合物を参照)。本発明には、エナンチオマーおよびジアステレオマー並びに立体異性体の混合(例えばラセミ体)を含む、全ての立体異性体が含まれる。いくつかの立体異性体は、当分野で公知の方法を用いて製造することができる。該化合物の立体異性体の混合物および関連する中間体は、当分野で公知の方法に従って、個々の異性体に分離することができる。

いくつかの本発明の化合物は、立体異性体で存在する。本発明には、エナンチオマーおよびジアステレオマーを含む、該化合物の全ての立体異性体が含まれる。製造方法および立体異性体の分離方法は当分野において公知である。

【0031】

本発明には、化合物の全ての互変異性型が含まれる。互変異性体の対の一例を、下記に示す。

【化4】



【0032】

(合成方法)

該化合物は、以下に記載のものおよび当分野の技術内における改変を含む、当分野で公知の方法によって製造されうる。いくつかの試薬および中間体が当分野においては公知である。他の試薬および中間体は、容易に入手可能な物質を用いて当分野で公知の方法により製造することができる。該化合物の合成を説明するために用いる変数(例えば、番号が付けられた「R」置換基)は、製造方法を例示することのみを意図し、特許請求の範囲または本明細書の他の項で用いられる変数と混同されない。以下の方法は例示目的であり、本発明の範囲を制限するものではない。

【0033】

該化合物のいくつかは、この項に記載の反応および技法を用いて製造されうる。該反応は、用いられる試薬および材料に適した溶媒中で行われ、生じる変換に適している。分子の様々な部分に存在する官能性は、提案される試薬および反応と適合していなければならないことは有機合成の分野の当業者により理解される。反応条件に適合している置換基に

10

20

30

40

50

対するそのような制限は、当業者には容易に明らかであり、その場合、代替方法が使用されなければならない。

【0034】

スキーム中で使用される略語は、当技術分野において使用される慣習に従う。本明細書において使用される化学的略語は、下記の通り定義され：「NaHMDS」はナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、「DMF」はN,N-ジメチルホルムアミド、「MeOH」はメタノール、「NBS」はN-ブロモスクシンイミド、「Ar」はアリール、「TFA」はトリフルオロ酢酸、「LAH」は水素化リチウムアルミニウム、「BOC」、「DMSO」はジメチルスルホキシド、「h」は時間、「rt」は室温または保持時間(文脈により決定されうる)、「min」は分、「EtOAc」は酢酸エチル、「THF」はテトラヒドロフラン、「EDTA」はエチレンジアミン四酢酸、「Et₂O」はジエチルエーテル、「DMAP」は4-ジメチルアミノピリジン、「DCE」は1,2-ジクロロエタン、「ACN」はアセトニトリル、「DME」は1,2-ジメトキシエタン、「HOBt」は1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物、「DIEA」は、ジイソプロピルエチルアミン、「Nf」はCF₃(CF₂)₃SO₂⁻、および「TMOf」はオルトギ酸トリメチルである。
10

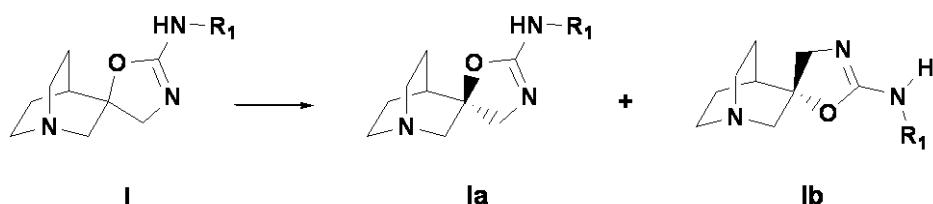
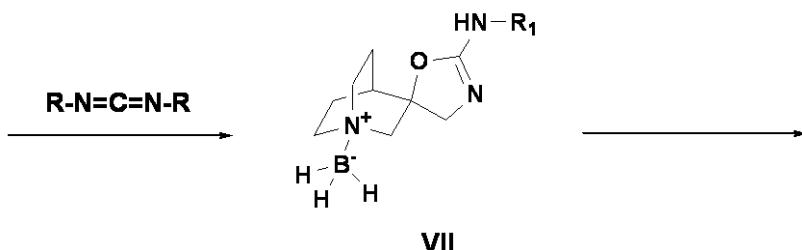
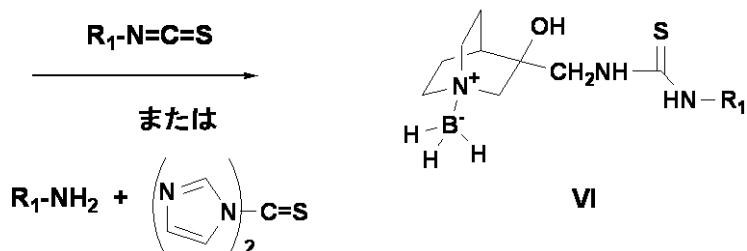
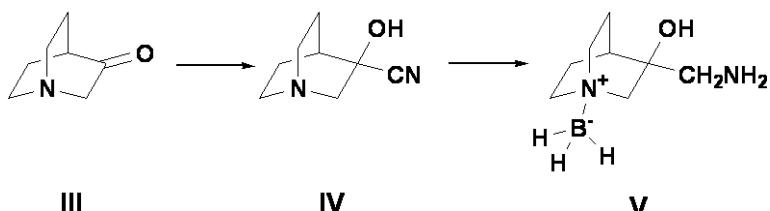
【0035】

本明細書において使用される略語は、下記の通り定義され、「1x」は1回、「2x」は2回、「3x」は3回、「」はセ氏温度、「eq」は当量(複数可)、「g」はグラム(複数可)、「mg」はミリグラム(複数可)、「L」はリットル(複数可)、「mL」はミリリットル(複数可)、「μL」はマイクロリットル(複数可)、「N」は規定濃度、「M」はモル濃度、「mmol」はミリモル(複数可)、「min」は分(複数可)、「h」は時間(複数可)、「rt」は室温、「RT」は保持時間、「atm」は気圧、「psi」はポンド每平方インチ、「conc.」は濃、「sat」または「sat'd」は飽和、「MW」は分子量、「mp」は融点、「ee」は鏡像体過剰率、「MS」または「Mass Spec」は質量分析法、「ESI」はエレクトロスプレーイオン化質量分析法、「HR」は高分解能、「HRMS」は高分解能質量分析法、「LCMS」は液体クロマトグラフィー質量分析法、「HPLC」は高速液体クロマトグラフィー、「RP HPLC」は逆相HPLC、「TLC」または「tlc」は薄層クロマトグラフィー、「NMR」は核磁気共鳴分光法、「¹H」はプロトン、「」はデルタ、「s」は一重線、「d」は二重線、「t」は三重線、「q」は四重線、「m」は多重線、「br」はブロード、「Hz」はヘルツ、ならびに「」、「」、「R」、「S」、「E」、および「Z」は当業者には周知の立体化学の命名である。
20
30

【0036】

スキーム1

【化5】



式Iの化合物は、反応スキーム1に図示されているように製造される。式IIIのケトン(3-キヌクリドン)は公知であり、市販されているか、当業者に公知の方法により製造することができる。該ケトンを、ナトリウムまたはシアン化カリウム+酸と反応させることにより、対応する式IVのシアノヒドリンへ変換することができる。該式IVの化合物を、ボラン/テトラヒドロフラン錯体と反応させることにより、対応する式Vのアミノ-メチル化合物(ボラン錯体)に還元することができる。

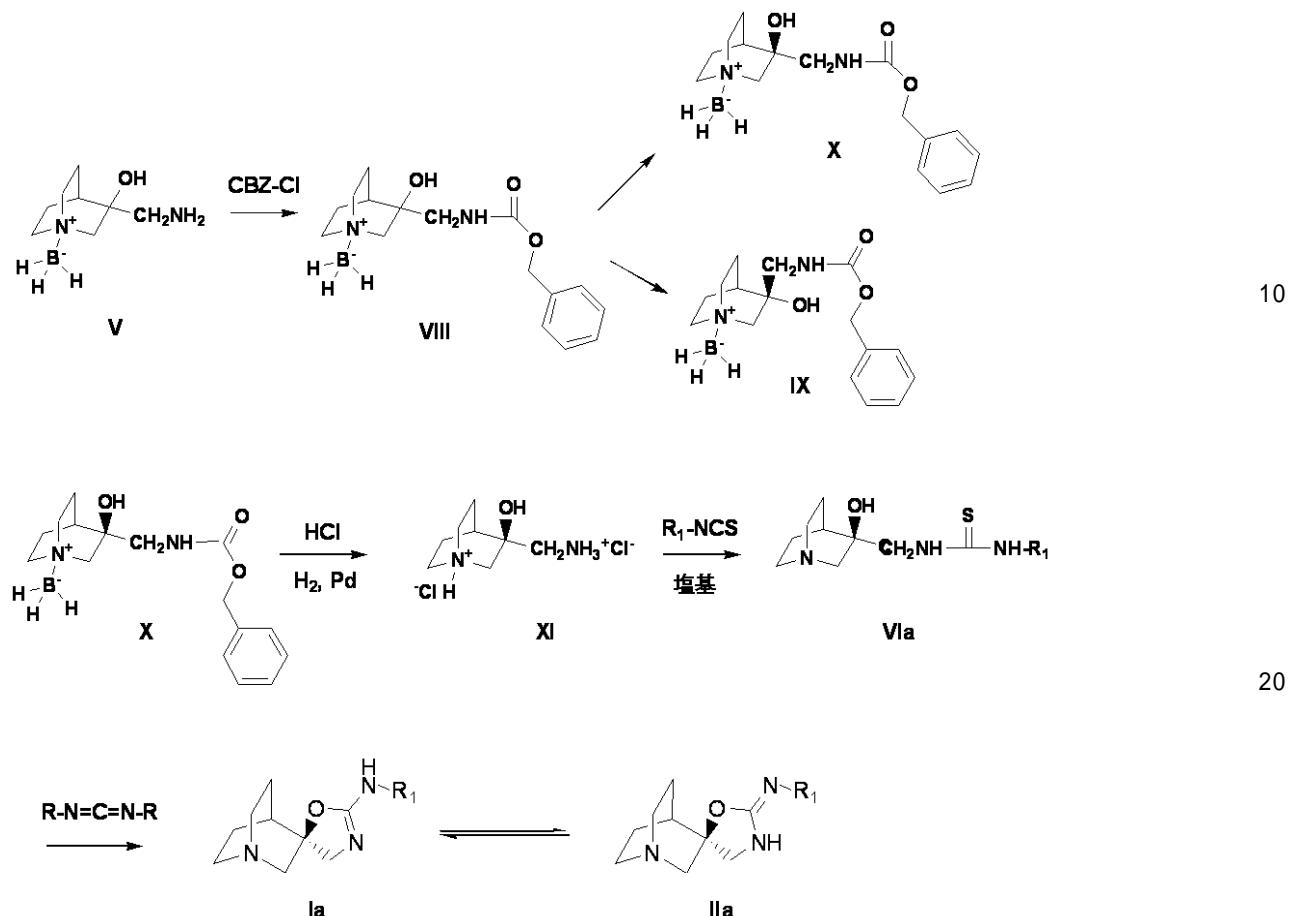
該式Vの化合物を、不活性溶媒中でヘテロアリールイソチオシアネートと直接反応させ、式VIのチオ尿素を得ることができる。あるいは、ヘテロアリールアミンを、チオカルボニル-ジイミダゾールと反応させて活性種を得ることができ、これを単離することなく使用して、式Vの化合物を式VIの化合物に変換することができる。該ヘテロアリールアミンは、当業者に知られている方法により製造されうる。

式VIのチオ尿素を、例えば、ジ-イソプロピルカルボジイミドを使用して環化し、式VIのオキサゾリンを得ることができ、それを酸による処理を介して脱保護し、式Iの化合物のラセミ最終生成物を得ることができる。式Iの化合物は、当技術分野において公知の手段により、例えば、キラルクロマトグラフィーを介して、式laおよび式lbの純粋なエナンチオマー化合物に分割することができる。

【0037】

スキーム2

【化6】



別法として、式Vのキヌクリジンの遊離アミノ基を、反応スキーム2に図示されているように、例えばカルボベンジルオキシ-クロリド（「CBZ-C1」）でブロックし、式VIIIの化合物を得ることができる。

式VIIIのラセミ化合物は、例えばキラルクロマトグラフィーにより、そのエナンチオマー、式IXおよび式Xに分割することができる。次いで、式IXもしくは式Xの化合物のいずれか、好ましくは、式Xの化合物を、反応スキーム2に示すように用いることができる。

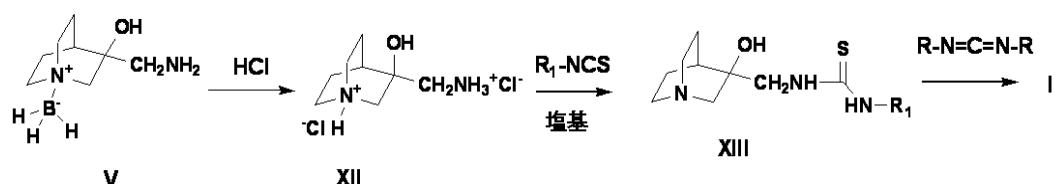
式Xの化合物中のボラン基を、例えば希塩酸で処理することにより除去し、カルボベンジルオキシ基を、例えば触媒水素化により除去し、式XIのキラルなキヌクリジンアミンを得ることができる。反応スキーム1と同様に、式XIのアミン塩を、イソチオシアネートと反応させて式VIaのチオ尿素を得ることができ、次いでそれを、ジアルキルカルボジイミドまたは混合チオ尿素（チオカルボニルジイミダゾールとの反応から）と反応させて、式Iaおよびその互変異性体である式IIaで示される、キラルなオキサゾリンキヌクリジン化合物を得ることができる。

【0038】

40

スキーム2a

【化7】



別法として、Vのボラン基を、塩酸を用いて除去して二塩酸塩XIIを得てもよく、それを塩基の存在下においてイソチオシアネートと反応させて中間体チオ尿素XIIIを得ることができ、次いで、それを反応スキーム1～2におけるように環化して、Iを得ることができ

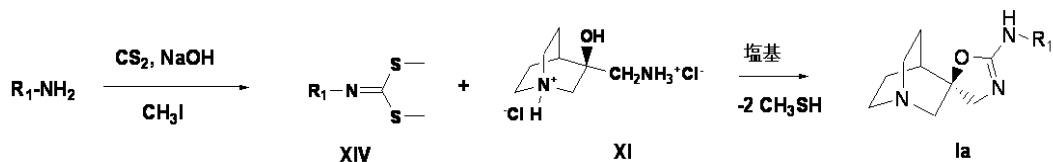
50

る。XIIは、米国特許第5,137,895号(8/11/1992)で言及されているように、他の方法により製造することもできる。

【0039】

スキーム3

【化8】



10

さらに、(ヘテロ)芳香族アミンを、二硫化炭素、水酸化ナトリウム、およびヨウ化メチルと反応させ、中間体カルボンイミドジチオ酸ジメチルXIVを得ることができる。これらを、塩基の存在下において二塩酸塩XIと反応させ、2モルのメタンチオールを脱離させて目的の生成物Iaを直接製造する。

【0040】

(生物学的方法)

I) 7ニコチン性アセチルコリン受容体結合。ラット 7ニコチン性アセチルコリン受容体(ラット 7nAChR)を安定に発現するHEK293細胞を使用して、膜を結合用に調製した。細胞を、10mM Tris(pH 7.4)、5mM EDTAおよびブロテアーゼ阻害剤からなる低張溶解バッファー中で4にてホモジナイズし、32000×gで20分間、遠心分離した。ペレットを、50mM Tris(pH 7.4)、1mM EDTAおよびブロテアーゼ阻害剤からなる膜洗浄バッファー中で1回洗浄し、32000×gで20分間、遠心分離した。次いで、このペレットを、50mM KH₂PO₄(25にてpH 7.4)、1mM EDTA、0.005% Triton-X100および0.1%(v/v)Sigma Protease Inhibitor Cocktailからなるアッセイバッファー中に再懸濁した。次いで、アリコートを、ドライアイス/エタノール中で凍結し、アッセイの日まで-80にて保った。

20

【0041】

II) 哺乳類細胞における -7ニコチン性アセチルコリン受容体チャネル機能についてのCa²⁺感受性の蛍光ベースのアッセイ(「FLIPR」)。概要:リード化合物を、哺乳類HEK293細胞において発現するニコチン性ACh受容体イオンチャネルの、-7、3-4、4-2、および1-1-1サブタイプにおけるアゴニスト活性について評価する。アゴニスト効力および有効性値は、384ウェルFLIPR(Fluorescence Image Plate Reader)を使用して行われる速度論的蛍光Ca²⁺流入測定から決定される。創薬の試みにおける、細胞内の二価カチオン濃度、特に、Ca²⁺の変化を測定するための蛍光インディケーターの有用性は、十分に立証されている(Rudiger, R., et al., Nature Reviews, 2003, 4:579-586; Gonzalez J.E., et al., Receptors and Channels, 2002, 8:283-295)。このアッセイでは、384ウェルアッセイプレートに播種されたチャネル発現HEK細胞に、510nm緑色発光シグナルが細胞内Ca²⁺濃度の上昇に反応して増加する膜透過性蛍光性Ca²⁺インディケーター色素をロードする。細胞からの基礎蛍光をリアルタイムにモニターし、続いて、試験化合物の急速添加(acute addition)を行う。該化合物が非選択性チャネルのいずれかにおけるアゴニストである場合、後者は開き、細胞外Ca²⁺イオンの細胞質中への移動を可能にし、そこでCa²⁺イオンがCa²⁺インディケーター色素と結合し、蛍光出力シグナルの増加を生じ、冷却CCDイメージングカメラにより検出される。

30

【0042】

材料および方法:試薬:Ca²⁺インディケーター色素Fluo-4のアセトメトキシ(AM)エステルは、Invitrogen(Carlsbad, CA)から入手した。アセチルコリンおよびすべてのバッファー成分は、Sigma Chemical Com

40

50

pany、St. Louis、MOから購入した。G 4 1 8 および最小必須培地は、In Vitrogen Life Technologies、Carlsbad、CAから購入した。ウシ胎仔血清は、(In Vitrogen、Carlsbad、CA)から購入した。

【0043】

細胞培養: HEK 293 細胞を、5% CO₂ インキュベーター内で 37 °C にて 10% (v/v) ウシ胎仔血清を含有する最小必須培地中で増殖させた。イオンチャネルを安定に発現する HEK - 293 細胞を、G 4 1 8 500 μg / ml を添加した同じ培地中で増殖させた。

【0044】

HEK - 293 細胞において発現する Ca²⁺ チャネルの Ca²⁺ 流束アッセイ: 関心のもたれるイオンチャネルを発現する HEK - 293 細胞を、384 ウェルの黒壁で透明底の、ポリ - D - リシンをコーティングしたプレートに、10% (v/v) ウシ胎仔血清を含有する最小必須培地 20 μl 中で約 20,000 細胞 / ウェルの密度にて播種し、5% CO₂ インキュベーター内で 29 °C にて 2 日にわたってインキュベートした。細胞に Fluor - 4 AM エステルをロードした後、アッセイを行った。細胞ローディングは、培地を除去し、20 mM HEPES、2.5 mM プロベネシド、0.5 mM CaCl₂、1 mM MgCl₂ および 10 μM アトロピンを含有するハンクス平衡塩類溶液 (# 14175 - 095) と混ぜた色素の AM エステル (5 μM) 30 μl / ウェルで置き換えることにより行った。色素ローディングを、室温にて 90 分にわたって進行させた後、色素ローディング溶液を除去し、ハンクスバッファー 40 μl / ウェルで置き換えた。色素がロードされた細胞を、FLIPR 384 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) 上にロードした。Fluor - 4 色素を、アルゴンレーザーの 488 nm ラインを使用して励起させた。発光を、540 +/- 30 nm 帯域フィルターを使用してフィルタリングした。Ca²⁺ 流束アッセイを使用して試験化合物の効果を評価するため、試験すべき化合物を、アッセイ準備が整ったプレートに供した。ニコチン性受容体イオンチャネル発現細胞については、試験化合物を含有するハンクスバッファー 20 μl / ウェルの添加により、アッセイを開始した。すべてのアッセイについて、データを、1 Hz で 10 秒間集め (ベースライン)、その後、刺激バッファーを含有する化合物を添加し、さらなる測定値を、0.33 Hz で 3 分間集めた。

【0045】

データ解析: ニコチン性受容体 Ca²⁺ 流束アッセイの統計的ロバスト性は、プランクウェルおよび全ウェルから決定される。全ウェルは、各化合物試験プレートについての最大チャネル活性化 (アセチルコリンの最高有効用量) を規定し、対応する DMSO のみを含有するプランクウェルは、ゼロチャネル活性化を規定する。FLIPR プレートリーダーで得られた生の蛍光単位データファイルは、自動的に転送され、社内の (in-house) データ解析ツールにより処理される。試験化合物の各濃度についての低下したパーセント活性化データを、MathIQ フィッティングエンジン (ID Business Solutions Limited, Surrey, UK) を使用してあてはめる。データを、試験化合物の所与の条件についての Ca²⁺ 流束について、蛍光の変化の最大振幅をあてはめることにより解析した。化合物の効力 (EC₅₀ 値) を、20 点の CRC からの 3 つのアッセイウェルの平均から計算する。試験化合物有効性値 (Y_{max} 値) は、全ウェルにおけるアセチルコリンに対する最大反応に対して表される。

【0046】

III) Fos 定量化アッセイ: 雄性 Wistar ラットを、薬物 (1 ~ 10 mg / kg) またはベヒクル (2 ml / kg, s.c.) で処置する。処置から 2 時間後、ラットを、素早く断頭し、関心のもたれる個別の脳領域を氷上に摘出し、秤量し、液体窒素で急速冷凍し、-80 °C にて保存する。核抽出物ならびに Fos 定量化のための脳組織のさらなる加工は、市販されている ELISA ベースの化学発光検出キット (カタログ番号 89860、EZ-detect c-Fos Trans Kit、Pierce Biotechn

10

20

30

40

50

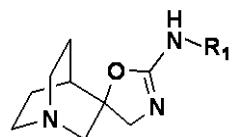
ology Inc.、Rockford、IL)により定められたプロトコルに従う。
【0047】

IV) ラットにおける MK - 801 破壊セット - シフトアッセイ (MK - 801 Disrupted Set - Shift Assay): このアッセイは、Stefanis (Behavioral Neuroscience, 2003, 117: 728-737) により記載されているプロトコルの改変形態を使用する。試験化合物を、このアッセイにおいて、MK - 801 誘発性実行機能障害 (performance deficit) (0.03 mg / kg、腹腔内、単回投与) を回復させるそれらの能力について評価する。

【0048】

上記アッセイ (II) で試験した本明細書に記載の具体的な化合物の活性を表 1 に示す。 10
表1

【化9】



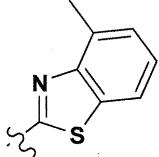
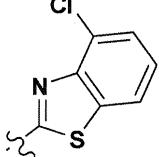
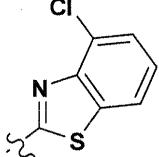
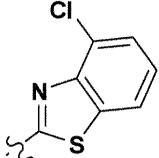
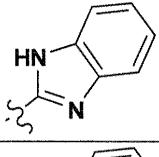
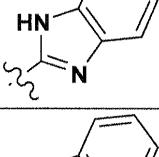
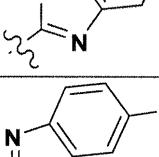
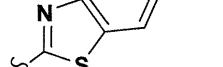
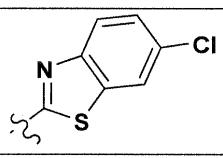
【表1】

実施例 番号	R ₁	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)
1			+++
1a			+
1b			+++
2			++
2a			+
2b			++
3		3840	+
4			+++

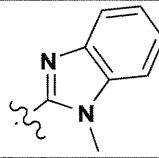
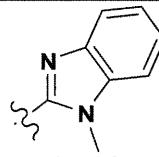
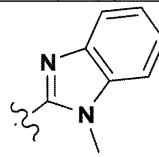
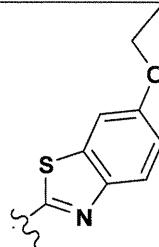
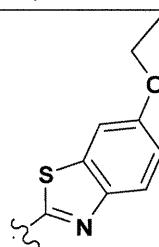
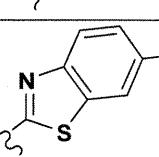
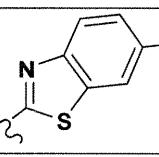
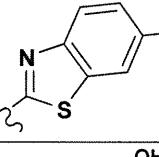
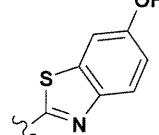
【表 2】

実施例 番号	R ₁	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)
4a			+
4b		230	++
5			++
5a			+
5b			+++
6			++
6a		4340	+

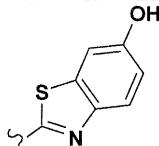
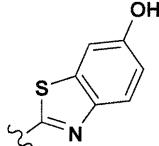
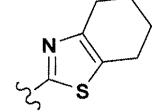
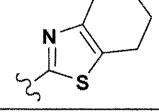
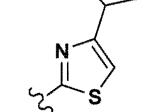
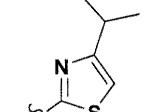
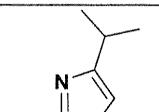
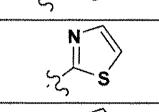
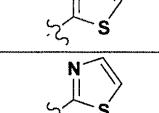
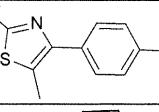
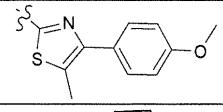
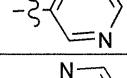
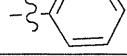
【表3】

実施例 番号	R ₁	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)
6b			+++
7			++
7a			+
7b			+++
8			++
8a		120	++
8b			+
9			++
9a		7315	+
9b			+++

【表4】

実施例 番号	R ₁	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)
10			++
10a			++
10b			++
11			++
11b		213	++
12			++
12a			++
12b			+
13			+++

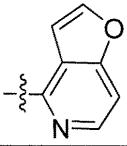
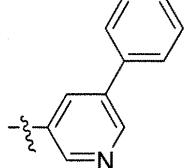
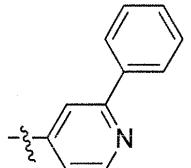
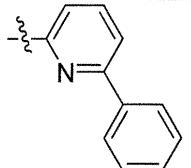
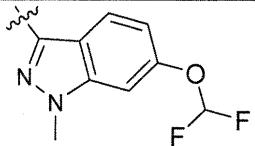
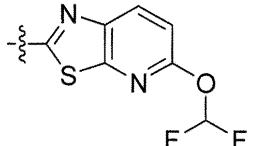
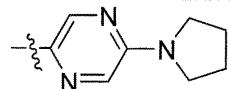
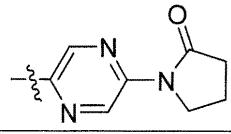
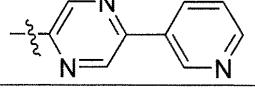
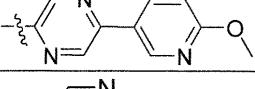
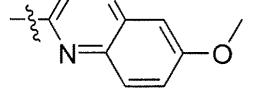
【表5】

実施例番号	R ₁	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)
13a			++
13b			+++
14			++
14b			++
15			++
15a		6345	+
15b			++
16			++
16a		3174	+
16b			++
17			++
18		3930	+
19			++

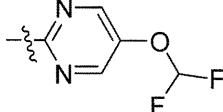
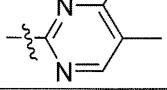
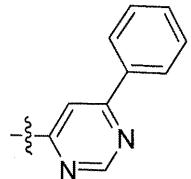
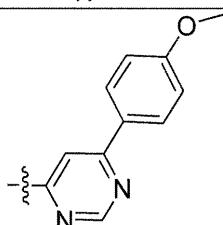
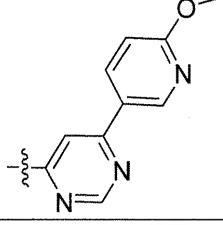
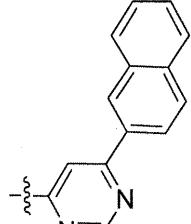
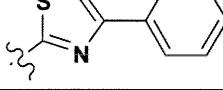
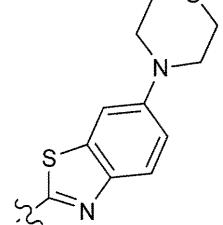
【表6】

実施例番号	R ₁	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)
20			++
20a			++
20b		318	++
21			+++
22			++
23			+++
24			+++
25		510	++
26			+++

【表7】

実施例番号	R ₁	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)	
27			+++	
28		4010	+	10
29			++	
30			++	20
31			++	
32			++	
34			+	30
35		4035	+	
36			++	
37			+	40
38			+++	

【表 8】

実施例 番号	R ₁	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)
39			+++
40			+++
41			+++
42			+++
43			+++
44			++
45			++
46		2000	+

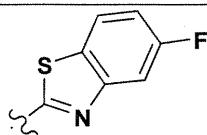
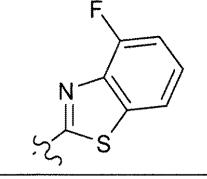
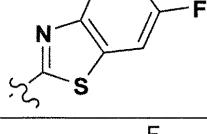
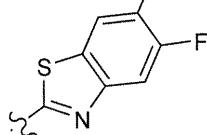
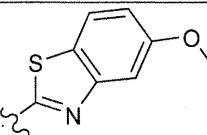
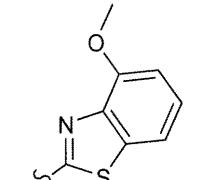
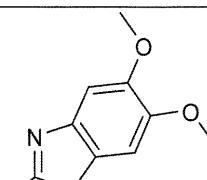
10

20

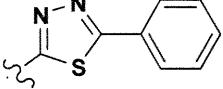
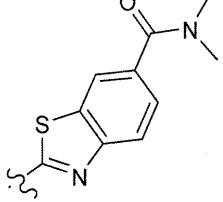
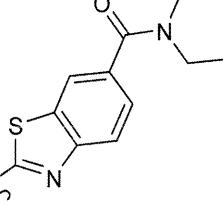
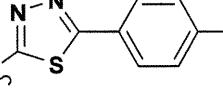
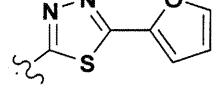
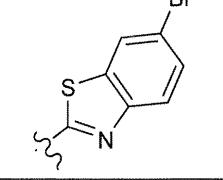
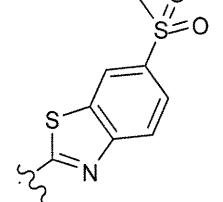
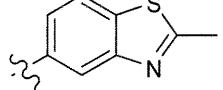
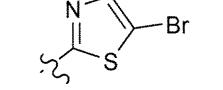
30

40

【表9】

実施例番号	R ₁	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α7-HI (EC ₅₀ , nM)
47			+++
48		790	++
49		3330	+
50			+++
51			NT ^b
52		325	++
53			+
54			+
55			+

【表 10】

実施例番号	R ₁	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)
56			+
57		3900	+
58			+
59		4240	+
60		2550	+
61			++
62			+
63		2600	+
64			+++

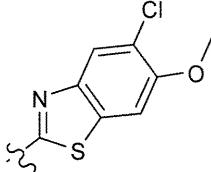
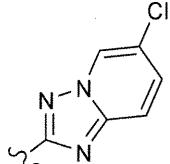
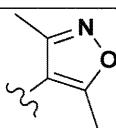
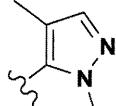
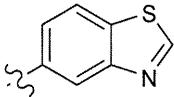
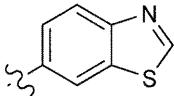
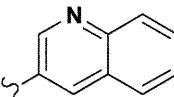
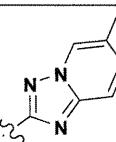
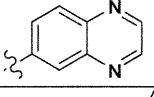
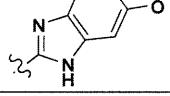
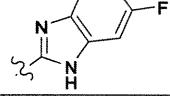
10

20

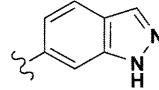
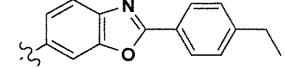
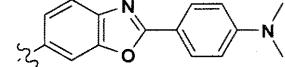
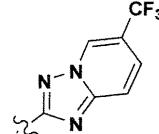
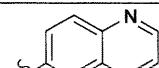
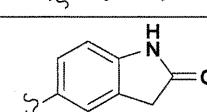
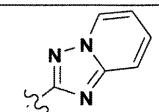
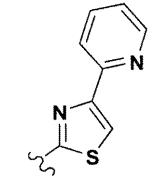
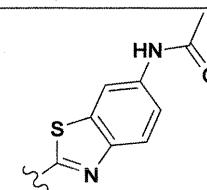
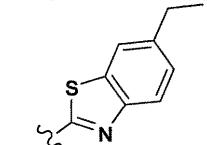
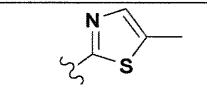
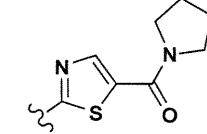
30

40

【表 1 1】

実施例番号	R ₁	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)
65			+
66		360	++
67			+
68			+
70			++
71			+
72			+
73		7550	+
74			+++
75			+
76			++
77		355	++

【表 1 2】

実施例番号	R ₁	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)
78			+
81			NT ^b
82			NT ^b
83		240	++
85			+
86			+
87			+++
88			++
89			+++
90		130	++
91			++
92			+++
93			++

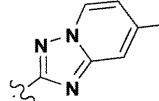
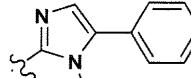
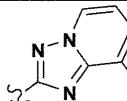
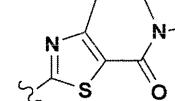
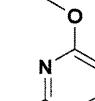
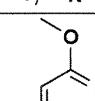
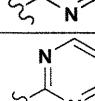
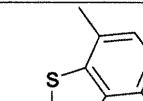
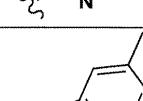
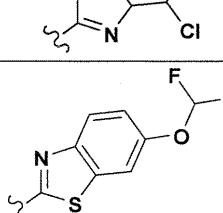
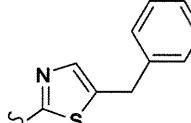
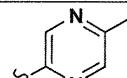
10

20

30

40

【表 1 3】

実施例番号	R ₁	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)
94			+++
95			++
96			+
97			++
98			+
99			++
100			+++
101			++
102			+++
103		280	++
104			++
105			++
106			++

10

20

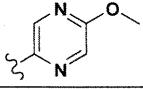
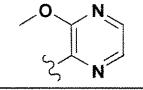
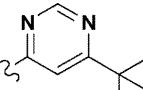
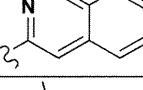
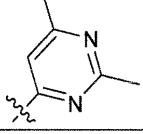
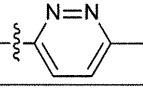
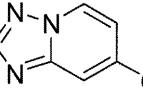
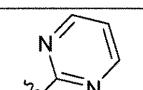
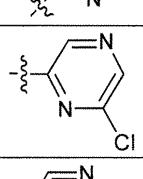
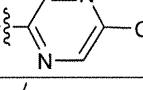
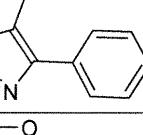
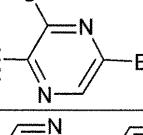
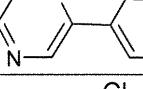
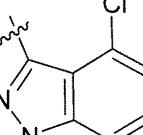
30

40

【表 1 4】

実施例番号	R ₁	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)
107			++
108			NT ^b
109			++
110		450	++
111			++
112			+++
113			+++
114			++
115			+
116			+
117			++
118			+

【表 15】

実施例番号	R ₁	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)
119			+++
120		875	++
121			+
122			+++
123			+
124			+
125		17	+++
126			+++
127			+
128			+++
129			++
130			++
131			+
132			++

【表 1 6】

実施例番号	R ₁	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)
133			+++
134			+++
135			+++
136			+++
137		137	++
138			+
139		16	+++
140			++
141		4	+++
142			++
143			++
144			+++
145			+
146			++

【表 17】

実施例番号	R ₁	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)
147			++
148			+
149		17	+++
150			++
151			++
152		233	++
153			++
154			+
155			++
156			++
157			++
158		135	++
159			+++

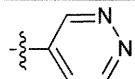
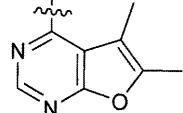
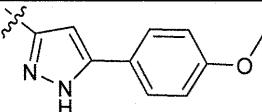
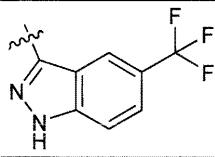
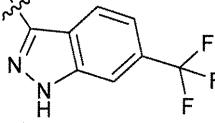
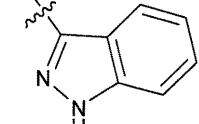
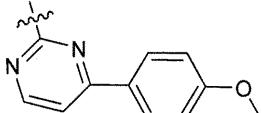
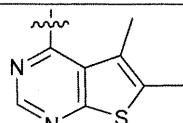
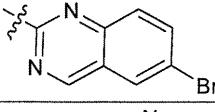
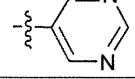
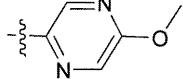
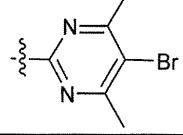
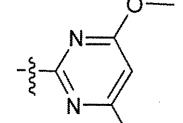
10

20

30

40

【表 18】

実施例番号	R ₁	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)
160			+
161			+
162			+
163			+++
164			++
165		13	+++
166		11	+++
167			+
168			+++
169			+
170			+++
171			+++
172			++

【表 19】

実施例番号	R ₁	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)
173			++
174		245	++
175			++
176			++
177			+++
178		17	+++
179			++
180			++
181		13	+++
182			++
183			+++

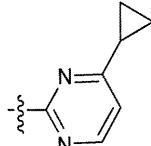
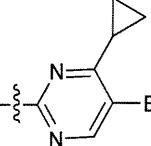
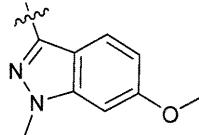
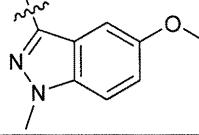
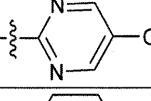
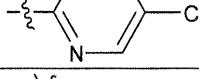
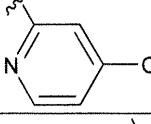
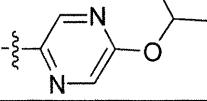
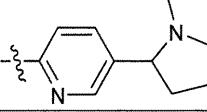
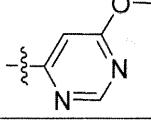
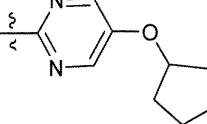
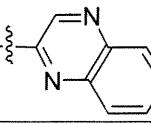
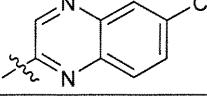
【表 20】

実施例番号	R ₁	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)
184			+
185			+
186			++
187		424	++
188			+
189			++
190			+
191			+++
192			++
193		17	+++
194		18	+++
195			+

【表 21】

実施例番号	R ₁	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)
196		13	+++
197			+++
198		15	+++
199			+
200			+++
201			+++
202		16	+++
203			+++
204			++
205			++
206			+
207			++
208			+

【表 2 2】

実施例番号	R ₁	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)
209			+++
210		9	+++
211			++
212			+
213		9	+++
214			+++
215			+++
216			+
217			+
218		285	++
219			+
220			+++
221			++

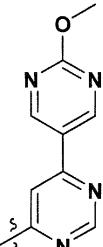
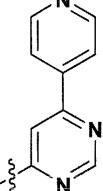
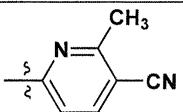
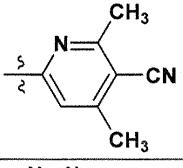
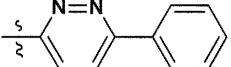
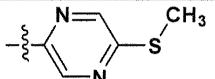
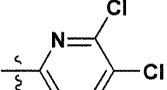
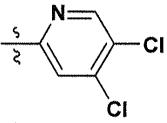
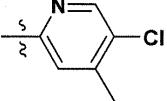
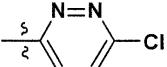
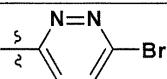
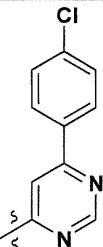
【表 2 3】

実施例番号	R ₁	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)	
222			++	
223			++	10
224			++	
225			++	
226			+++	20
227			++	
228			+++	
229			+++	30
230			+++	
231			++	40
232			++	

【表 2 4】

実施例番号	R ₁	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)
233			+++
234			+++
235			+
236			+
237			+++
238		16	+++
239		15	+++
240			++
241			+
242			++
243			+
244			+++

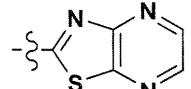
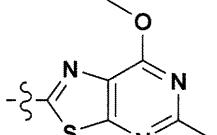
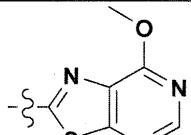
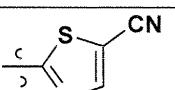
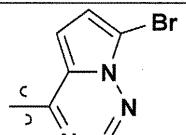
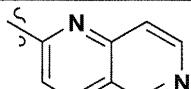
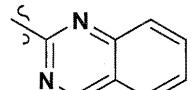
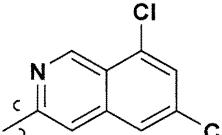
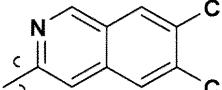
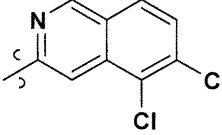
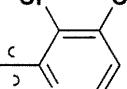
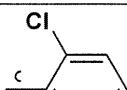
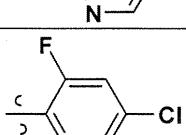
【表 25】

実施例 番号	R ₁	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)
245			+++
246			+++
247			++
248			++
249			+
250			+++
251			+++
252			+++
253			+++
254			++
255			++
256			+++

【表 2 6】

実施例 番号	R ₁	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)
257			+++
258			+
259			+
260			++
261			+++
262			+
263			+++
264			++
265			+++
266			+
267			+++
268			+++
269			+
270			+++
271			+++

【表 27】

実施例番号	R ₁	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)
272			+++
273			+
274			+
275			++
276			+++
277			+++
278			+++
279			++
280			
281			+++
282			++
283			++
284			+++

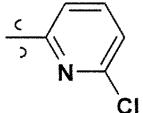
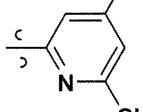
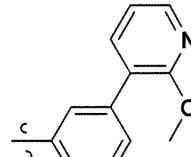
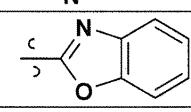
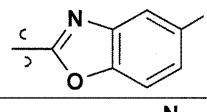
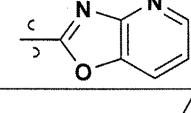
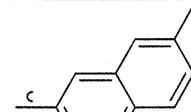
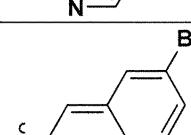
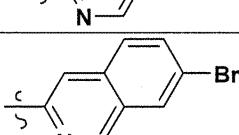
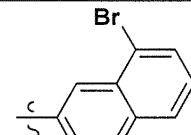
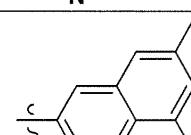
10

20

30

40

【表 28】

実施例番号	R ₁	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)	FLIPR α 7-HI (EC ₅₀ , nM)
285			++
286			++
287			++
288			+++
289			+++
290			+++
291			+++
292			+++
293			++
294			+++
295			++

^a EC₅₀ nM値に基づく活性:

+++ = < 100 nM

++ = 100 - 1000 nM

+ = 1000 - 100000 nM

^b NT = 試験せず

NA = 活性でない (> 1000000 nM)

(医薬組成物および治療方法)

式Iの化合物は、7に結合し、情動障害および神経変性障害の治療において有用であり得る。従って、本発明の別の態様は、式Iの化合物もしくは医薬的に許容されるその塩、および医薬的に許容される担体を含有する組成物である。

【0050】

本発明の別の態様は、情動障害または神経変性障害の治療のための医薬の製造における式Iの化合物の使用である。

【0051】

本発明の別の態様は、統合失調症またはアルツハイマー病の治療のための医薬の製造における式Iの化合物の使用である。

10

【0052】

本発明の別の態様は、治療上有効な量の式Iの化合物を患者に投与することを含む、情動障害または神経変性障害の治疗方法である。

【0053】

本発明の別の態様は、治療上有効な量の式Iの化合物を患者に投与することを含む、統合失調症またはアルツハイマー病の治疗方法である。

【0054】

本発明の別の態様は、治療上有効な量の式Iの化合物を患者に投与することを含む、統合失調症の治疗方法である。

20

【0055】

本発明の別の態様は、治療上有効な量の式Iの化合物を患者に投与することを含む、アルツハイマー病の治疗方法である。

【0056】

「患者」とは、情動障害および神経変性障害の分野の医師により理解されるように、療法に適した人を意味する。

【0057】

「治療」、「療法」、および関連する用語は、情動障害および神経変性障害の分野の医師により理解されるように、用いられる。

【0058】

本発明の化合物は、通常、治療上有効な量の化合物またはその医薬的に許容される塩および医薬的に許容される担体を含む医薬組成物として提供され、通常の賦形剤を有してもよい。医薬的に許容される担体は、許容される安全性プロファイルを有する従来既知の担体である。組成物は、例えばカプセル剤、錠剤、トローチ剤 (lozenge)、および散剤ならびに液体懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤 (elixir)、および液剤を含む、全て的一般的な固形および液状形態を包含する。組成物は一般的な製剤技術を用いて製造され、通常の賦形剤(例えば結合剤および湿潤剤)およびベヒクル(例えば水およびアルコール)が組成物に一般的に用いられる。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, 17th edition, 1985を参照。

30

【0059】

固体組成物は通常、用量当たり約1~1000 mgの活性成分を提供するように、用量単位および組成物中に製剤化することが好ましい。投与量のいくつかの例は、1 mg、10 mg、100 mg、250 mg、500 mg、および1000 mgである。通常、他の薬剤は、臨床的に用いられる種類の薬剤と同様の単位範囲で存在するであろう。典型的には、これは0.25~1000 mg/単位である。

40

【0060】

液体組成物は通常、用量単位内である。通常、液体組成物は1~100 mg/mLの単位用量内であろう。投与量のいくつかの例は、1 mg/mL、10 mg/mL、25 mg/mL、50 mg/mL、および100 mg/mLである。通常、他の薬剤は、臨床的に用いられる種類の薬剤と同様の単位範囲で存在するであろう。典型的には、これは1~100 mg/mLである。

【0061】

50

本発明は全ての一般的な投与様式を包含し;経口および非経口方法が好ましい。通常、投与レジメンは臨床的に用いられる他の薬剤と同様であろう。典型的には、1日用量は、体重1kg当たり1~100 mg/日であろう。一般的には、経口ではより多くの化合物が必要とされ、非経口ではあまり必要とされない。しかしながら、具体的な投与レジメンは正確な医学的判断を用いて医師により決定されるであろう。

【0062】

(具体的実施態様の説明)

¹H-NMRスペクトルはBruker 500、400、または300 MHz装置で実施し、化学シフトはテトラメチルシラン(=0.0)を基準にして、ppm()で報告した。エバボレートは全て減圧下で行った。他に特別な記載のない限り、LC/MS分析は、流速 4 mL/分、0.1%TFA含有メタノール/水 グラジエント[3分で0-100%、4分のランタイム]、および220 nmにセットしたUV検出器によるPhenomenex-Luna 4.6x50mm S 10 逆相カラムか、あるいは流速 5 mL/分、10 mM 酢酸アンモニウム含有アセトニトリル/水 グラジエント[3分で5-95%、4分のランタイム]、および220 nmにセットしたUV検出器によるGemini C18 4.6x50mm 5u 逆相カラムを用いて、島津機器において実施した(陰イオン質量分析)。他に特別な記載のない限り、精製は、0.1%のトリフルオロ酢酸(TFA)含有メタノール-水のグラジエントを用いたプレパラティブC-18カラム、および流速40 mL/分で12分のグラジエントでのXTERRA 30x100 mm S 5 カラムを用いた島津高速液体プレパラティブクロマトグラフィーシステムを使用することにより、実施することができた。

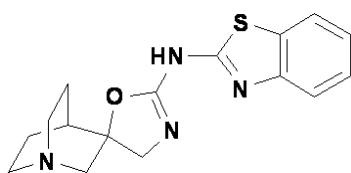
【実施例】

【0063】

実施例1

N-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

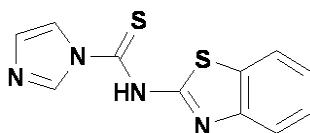
【化10】



【0064】

工程A:N-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-¹H-イミダゾール-1-カルボチオアミド

【化11】

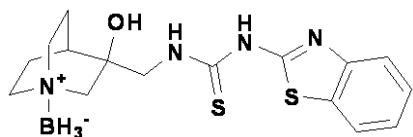


ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン(20 g, 133 mmol) / アセトニトリル(300 mL)に、1,1'-チオカルボニルジイミダゾール(30.8 g, 173 mmol)を加えた。該反応液を50 °Cで24時間攪拌した。該反応液を室温に冷却し、沈殿物を濾過し、アセトニトリル(2 x 50 mL)で洗浄した。黄色の粉末を、真空オーブン(40 °C)中で2時間乾燥させた。生成物、N-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-¹H-イミダゾール-1-カルボチオアミド(28.9 g, 111 mmol)を、さらなる精製は行わずにそのまま次の工程に用いた。

【0065】

工程B:(3-((3-ベンゾ[d]チアゾール-2-イルチオウレイド)メチル)-3-ヒドロキシ-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート

【化12】

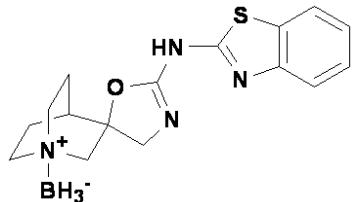


Swain C.J., et. al., J. Med. Chem., 35:1019-1031 (1992) に従って合成した(3-(アミノメチル)-3-ヒドロキシ-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート (6.0 g, 35 mmol) を、N-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-¹H-イミダゾール-1-カルボチオアミド (9.2 g, 35 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(100 mL) に加えた。該反応液を65 で15時間攪拌した。該反応液を冷却し、濃縮して、粗生成物を得た。粗物質をラッシュクロマトグラフィー(50-100% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、生成物としてTLCにより検出された第1スポット/画分を得た。該画分を合わせて濃縮し、(3-((3-ベンゾ[d]チアゾール-2-イルチオウレイド)メチル)-3-ヒドロキシ-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(10.6 g, 29.1 mmol, 83% 収率)をオフホワイト色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.88 (s, 1 H), 10.30 (s, 1 H), 7.94 (d, J=7.63 Hz, 1 H), 7.55 - 7.74 (m, 1 H), 7.37 - 7.53 (m, J=7.32, 7.32 Hz, 1 H), 7.16 - 7.37 (m, J=7.63, 7.63 Hz, 1 H), 5.39 (s, 1 H), 3.85 (d, 2 H), 2.65 - 3.08 (m, 6 H), 1.99 - 2.22 (m, 1 H), 1.79 - 1.97 (m, 2 H), 1.66 - 1.79 (m, 1 H), 1.08 - 1.63 (m, 4 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 3.40; [M+H]⁺ = 363.1

【0066】

工程C:(2-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)-4H-1'-アンモニオスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート

【化13】

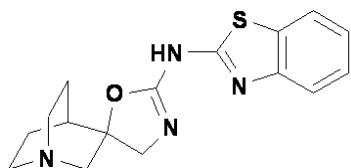


(3-((3-ベンゾ[d]チアゾール-2-イルチオウレイド)メチル)-3-ヒドロキシ-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(10.6 g, 29.1 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(100 mL) に、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(11.4 mL, 72.8 mmol) を加えた。該反応液を70 で4時間攪拌した。該反応液を濃縮して、粗残渣を得た。少量の酢酸エチル(20 mL)を加え、該懸濁液を超音波処理した。固体物を濾過し、少量の酢酸エチル(2 x 10 mL)で洗浄した。該固体物を真空オーブン(80)で乾燥させ、(2-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)-4H-1'-アンモニオスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート(6.83 g, 20.8 mmol, 72% 収率)を白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 9.09 (ブロード. s., 1 H) 7.81 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 7.63 (d, J=7.93 Hz, 1 H) 7.30 - 7.40 (m, 1 H) 7.15 - 7.24 (m, 1 H) 3.88 (d, J=10.38 Hz, 1 H) 3.77 (d, J=10.38 Hz, 1 H) 3.25 - 3.37 (m, 1 H) 3.17 (dd, J=14.95, 1.83 Hz, 1 H) 2.99 - 3.10 (m, 1 H) 2.79 - 2.98 (m, 3 H) 2.27 (ブロード. s., 1 H) 1.98 - 2.11 (m, 1 H) 1.71 - 1.88 (m, 3 H) 1.45 (ブロード. s., 3 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 2.44; [M+H-BH₃]⁺ = 315.1.

【0067】

工程D:N-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化14】



(2-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)-4H-1'-アンモニオスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート(6.6 g, 20.1 mmol) / アセトン(9 mL)に、3M HCl(50.3 mL, 151 mmol)を加えた。該反応液を室温で4時間攪拌した。TLCによると該反応は完了していた(低いスポット)。酢酸エチルを加えた後、水層を分離した。該水層を、1N 水酸化ナトリウムで中和した。生成物を酢酸エチル(2 x 150 mL)で抽出した。有機部分を合わせて、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して白色の粉末を得た。少量の酢酸エチル(20 mL)を該粉末に加えた。固体物を超音波処理し、濾過して、ラセミ体のN-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(5.13 g, 16.3 mmol, 81% 収率)を白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 9.02 (ブロード. s., 1 H) 7.79 (d, J=7.02 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 7.29 - 7.38 (m, 1 H) 7.15 - 7.22 (m, 1 H) 3.90 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 3.65 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 2.98 - 3.10 (m, 2 H) 2.73 - 2.88 (m, 2 H) 2.67 (t, J=7.78 Hz, 2 H) 2.07 (ブロード. s., 1 H) 1.93 (ブロード. s., 1 H) 1.42 - 1.67 (m, 3 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.15; [M+H]⁺ = 315.3.

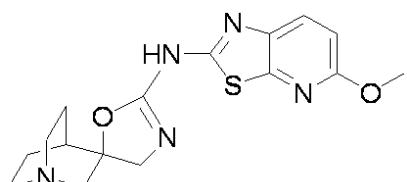
¹CO₂/(メタノール/ACN/DEA = 70/30/0.1 (v/v/v)) = 77/23から成る移動相を用いたChiralpak AD-H (3x25 cm, 5 uM)カラムを用いて、エナンチオマーを分離した。波長は300 nmにセットした。分離したピークを減圧濃縮して、白色の粉末を得た。カラムの第1ピークは(S)-N-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(1.45 g, 4.61 mmol, 29.4% 収率)であった。(1a; S-異性体): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 9.03 (ブロード. s., 1 H) 7.78 (d, J=7.05 Hz, 1 H) 7.61 (d, J=7.55 Hz, 1 H) 7.27 - 7.37 (m, 1 H) 7.11 - 7.23 (m, 1 H) 3.89 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 3.64 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 2.96 - 3.09 (m, 2 H) 2.71 - 2.88 (m, 2 H) 2.66 (t, J=7.81 Hz, 2 H) 2.02 - 2.11 (m, 1 H) 1.85 - 1.97 (m, 1 H) 1.41 - 1.65 (m, 3 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.15; [M+H]⁺ = 315.3. 旋光度 (1.23 mg/mL, DMSO) = +5.20°. 第2ピークは(R)-N-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン (1.21 g, 3.85 mmol, 24.5% 収率)であった。(1b; R-異性体): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 9.02 (ブロード. s., 1 H) 7.79 (d, J=7.32 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 7.33 (t, J=7.63 Hz, 1 H) 7.18 (t, J=7.48 Hz, 1 H) 3.90 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 3.65 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 2.98 - 3.10 (m, 2 H) 2.73 - 2.87 (m, 2 H) 2.67 (t, J=7.63 Hz, 2 H) 2.08 (ブロード. s., 1 H) 1.93 (ブロード. s., 1 H) 1.42 - 1.67 (m, 3 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.15; [M+H]⁺ = 315.3; 旋光度 (3.9 mg/mL, DMSO) = -3.92°.

【0068】

実施例2

N-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化15】



【0069】

工程A:5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-アミン

10

20

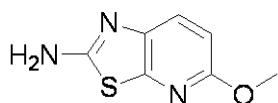
30

30

40

50

【化16】



メカニカルスター、滴下漏斗および温度計を備えた、500mLの3ツロフラスコにおいて、酢酸(100 mL)を加え、氷浴中で冷却した。チオシアン酸カリウム(40 g, 412 mmol)および6-メトキシピリジン-3-アミン(6.2 g, 49.9 mmol)を、該反応混合液に加えた。該反応液を、氷-塩浴中で、該反応液温度が<0 に達するまで冷却した。臭素(8 mL, 156 mmol) / 酢酸(30.0 mL)溶液を、反応液温度<0 を維持する速度で、2時間かけて滴下した。

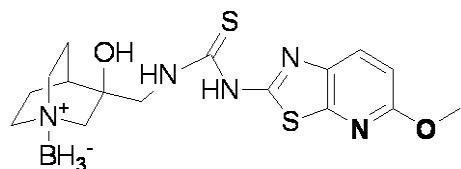
メカニカルスターによる攪拌を要した。添加の完了後、該混合液を、攪拌したまま、終夜、ゆっくりと室温に昇温させた。次いで、水(30 mL)を加え、該混合液を油浴中で85

に加熱した。その後、該混合液を熱いうちに濾過した。オレンジ色の濾過ケーキを反応フラスコに戻し、さらなる50 mLの酢酸を加えた。該混合液を、再度85 に加熱した後、もう一度、熱いうちに濾過した。濾液を合わせて氷浴中で冷却し、濃水酸化アンモニウムを用いてpH 8に中和した。紫色の沈殿物が生じ、それを濾過により集めて、5 gの粗物質を得た。この粗物質をメタノール(40 mL)から再結晶化させて、5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-アミン(3 g, 16.55 mmol, 33.1% 収率)を紫色の結晶状物質として得た。
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.60 (1 H, d, J=8.42 Hz), 7.41 (2 H, s), 6.67 (1 H, d, J=8.78 Hz), 3.81 (3 H, s).

【0070】

工程B:(3-ヒドロキシ-3-((3-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)チオウレイド)メチル)-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート

【化17】



5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-アミン(2.4g, 13.24 mmol)を、5 × 20 mLのスクリューキャップバイアルに分けた。各バイアルに、アセトニトリル(10 mL)およびチオカルボニルジイミダゾール(600 mg)を加えた。全てのバイアルを60 で終夜加熱した。該反応バイアルを合わせて濃縮し、クルドなN-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-¹H-イミダゾール-1-カルボチオアミド生成物を得た。

【0071】

この粗生成物をN,N-ジメチルホルムアミド(50mL)中に懸濁し、その後、(3-(アミノメチル)-3-ヒドロキシ-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(2.7g, 15.88 mmol)を加えた。該反応液を70 で4時間加熱した。LC/MSにより、変換が本質的に完了したことが示された。該反応液を室温に冷却した後、水に注ぎ入れた。該生成物を、第一にトルエンで抽出し、次いでクロロホルムで抽出した。有機部分を合わせ、水および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して、粗物質を得た。この粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー(20-100% 酢酸エチル-ヘキサン)により精製した。生成物画分を集め、減圧濃縮して、(3-ヒドロキシ-3-((3-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)チオウレイド)メチル)-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(1.36 g, 3.46 mmol, 26.1% 収率)を得た。¹HNMRにより、1: 0.55モル比の(3-ヒドロキシ-3-((3-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)チオウレイド)メチル)-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(1.36 g, 3.46 mmol, 26.1% 収率):5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-アミン(.34 g, 1.876 mmol, 14.17% 収率)が示された。該混合物を、さらなる精製は行わずにそのまま次の工程に用いた。MS (LC/MS) 保持時間 = 3.23; [M+H]⁺ = 392.1.

【0072】

10

20

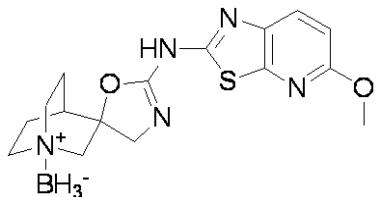
30

40

50

工程C: (2-(5-メトキシ-3a,7a-ジヒドロチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルアミノ)-4H-1'-アンモニオスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート

【化18】



10

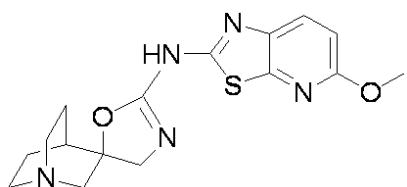
(3-ヒドロキシ-3-((3-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)チオウレイド)メチル)-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(1.7 g, 3.46 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)に、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(1.89 mL, 12.10 mmol)を加えた。該反応液を70 °Cで2時間攪拌した。該混合液を冷却した後、水に注ぎ入れた。該生成物をトルエンおよびクロロホルムで抽出した。有機層を合わせ、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して、粗物質を得た。この固体物質をエーテルでトリチュレーント。その後、該固体物を濾過し、乾燥させて、(2-(5-メトキシ-3a,7a-ジヒドロチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルアミノ)-4H-1'-アンモニオスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート(700 mg, 1.94 mmol, 56.0% 収率)を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.98 (1 H, s), 7.86 (1 H, d, J=8.78 Hz), 6.81 (1 H, d, J=8.42 Hz), 3.87 (3 H, s), 3.83 (1 H, s), 3.68 - 3.78 (1 H, m), 3.31 (1 H, s), 3.15 - 3.29 (1 H, m), 2.78 - 3.14 (4 H, m), 2.26 (1 H, ブロード. s.), 2.04 (1 H, ブロード. s.), 1.63 - 1.89 (3 H, m).

20

【0073】

工程D:N-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化19】



30

(2-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルアミノ)-4H-1'-アンモニオスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート(780 mg, 2.17 mmol) / アセトン(10 mL)に、3M HCl(10 mL, 329 mmol)を加えた。該反応液を室温で2時間攪拌した。クロロホルムおよび水を加えた後、水層を分離した。該水層を炭酸水素ナトリウムで中和した。生成物をクロロホルム(2x)で抽出した。有機部分を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させて、濾過し、減圧濃縮して、ラセミ体のN-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(588 mg, 1.70 mmol, 78% 収率)を白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.90 (1 H, ブロード. s.), 7.82 - 7.86 (1 H, m), 6.80 (1 H, d, J=8.85 Hz), 3.84 - 3.89 (4 H, m), 3.61 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.03 (2 H, d, J=5.19 Hz), 2.73 - 2.86 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, J=7.78 Hz), 2.07 (1 H, ブロード. s.), 1.92 (1 H, ブロード. s.), 1.45 - 1.65 (3 H, m). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.29; [M+H]⁺ = 346.1.

40

CO₂中の35%メタノール(0.1% DEA)から成る移動相を用いたChiralpak AD-H (30 x 250 mm, 5 μm)カラムを用いて、エナンチオマーを分離した。波長は300 nmにセットした。分離したピークを減圧濃縮して、白色の粉末を得た。カラムの第1ピークは(S)-N-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン。

50

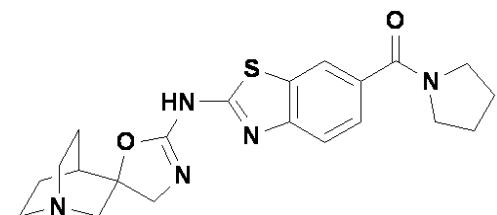
2.2.2]オクタン]-2-アミン(212 mg, 0.61 mmol, 36.1%収率)であった。(2a; S-異性体): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.89 (1 H, プロード. s.), 7.84 (1 H, d, J=8.85 Hz), 6.77 - 6.82 (1 H, m), 3.84 - 3.89 (4 H, m), 3.61 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.03 (2 H, d, J=5.19 Hz), 2.74 - 2.86 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, J=7.63 Hz), 2.06 (1 H, プロード. s.), 1.92 (1 H, プロード. s.), 1.44 - 1.65 (3 H, m). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.47; [M+H]⁺ = 346.2. 旋光度 (3.57 mg/ml, DMSO) = -2.58°. 第2ピークは(R)-N-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(242 mg, 0.70 mmol, 41.2%収率)であった。(2b; R-異性体): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.89 (1 H, プロード. s.), 7.84 (1 H, d, J=8.85 Hz), 6.79 (1 H, d, J=8.55 Hz), 3.82 - 3.90 (4 H, m), 3.61 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.03 (2 H, d, J=5.49 Hz), 2.74 - 2.86 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, J=7.78 Hz), 2.06 (1 H, プロード. s.), 1.92 (1 H, プロード. s.), 1.42 - 1.67 (3 H, m). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.30; [M+H]⁺ = 346.2. 旋光度 (3.29 mg/ml, DMSO) = +2.43°.

【0074】

実施例3

(2-(5H-1'-アザスピロ[オキサゾール-4,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-イルアミン)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)ピロリジン-1-イル)メタノン

【化20】

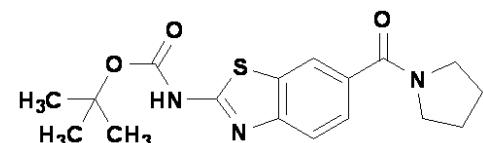


10

20

【0075】

工程A:6-(ピロリジン-1-カルボニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルカルバミン酸tert-ブチル



30

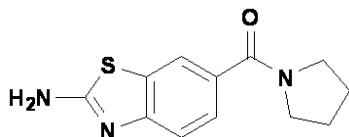
250 mLフラスコ中に、テトラヒドロフラン(50 mL)中の2-(tert-ブトキカルボニル-アミノ)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸(1.0 g, 3.4 mmol)およびピロリジン(0.559 mL, 6.8 mmol)を加えた。この溶液に、EDC(1.3 g, 6.8 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(hydroxybenzotriazole) (1.041 g, 6.8 mmol)およびヒューニッヒ塩基(2.37 mL, 13.59 mmol)を加えた。該反応液を25℃で1時間攪拌した。次いで、該反応液を水およびジクロロメタンに注ぎ入れた。水をジクロロメタンで3回抽出し、有機層を合わせて濃縮した。該残渣を少量のジクロロメタンに溶解させ、ジエチルエーテル/ヘキサンを用いて析出させた(precipitated out)。該フラスコをフリーザーに1時間置き、濾過した。白色の沈殿物を集め、6-(ピロリジン-1-カルボニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルカルバミン酸tert-ブチル(1.09 g, 3.14 mmol, 92%収率)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.95 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.61 - 7.77 (m, J=8.39, 1.98 Hz, 1 H), 7.46 - 7.63 (m, 1 H), 3.39 - 3.63 (m, 4 H), 1.74 - 2.00 (m, 4 H), 1.45 - 1.62 (m, 9 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 3.40; [M+H]⁺ = 363.1.

40

【0076】

工程B:(2-アミノベンゾ[d]チアゾール-6-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン(methone)

【化21】

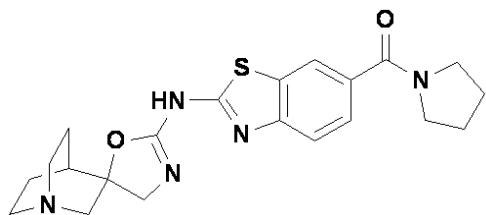


6-(ピロリジン-1-カルボニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルカルバミン酸tert-ブチル(1.09 g, 3.14 mmol)をジクロロメタン(10 mL)およびTFA(3 mL, 38.9 mmol)中に溶解させ、該反応液を25℃で終夜攪拌した。該反応液を分液漏斗に注ぎ入れ、炭酸水素ナトリウムで慎重に中和した。該液体を、クロロホルム/メタノール(4:1)で3回抽出した。有機層を白色の残渣に濃縮し、ジエチルエーテル中でトリチュレートした。沈殿物を集め、(2-アミノベンゾ[d]チアゾール-6-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン(0.497 g, 2.0 mmol, 64%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.86 (d, J=1.51 Hz, 1 H), 7.65 (s, 2 H), 7.35 - 7.46 (m, 1 H), 7.26 - 7.35 (m, 1 H), 3.41 - 3.57 (m, 4 H), 1.64 - 1.97 (m, 4 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.39; [M+H]⁺ = 248.1.

【0077】

工程C:(2-(5H-1'-アザスピロ[オキサゾール-4,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-イルアミン)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)ピロリジン-1-イル)メタノン

【化22】



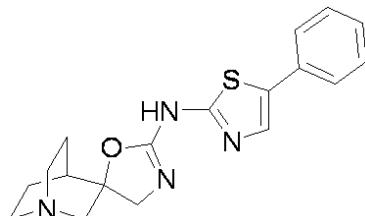
(2-(5H-1'-アザスピロ[オキサゾール-4,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-イルアミン)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)ピロリジン-1-イル)メタノンを、実施例1、工程A～Dの一般的方法に従って、(2-アミノベンゾ[d]チアゾール-6-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン(実施例3、工程B)を出発物質として用いて、製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 9.05 (ブロード. s., 1 H) 7.99 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.60 (d, J=8.31 Hz, 1 H) 7.48 (dd, J=8.31, 1.76 Hz, 1 H) 3.90 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 3.65 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 3.42 - 3.52 (m, 4 H) 3.04 (s, 2 H) 2.75 - 2.87 (m, 2 H) 2.67 (t, J=7.81 Hz, 2 H) 2.08 (ブロード. s., 1 H) 1.76 - 1.98 (m, 5 H) 1.41 - 1.65 (m, 3 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.33; [M+H]⁺ = 412.2.

【0078】

実施例4

N-(5-フェニルチアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化23】



【0079】

工程A:(3-ヒドロキシ-3-((3-(5-フェニルチアゾール-2-イル)チオウレイド)メチル)-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート

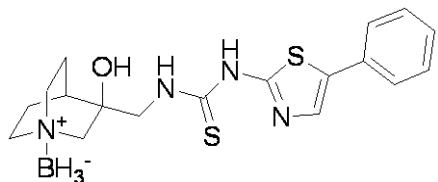
10

20

30

40

【化 2 4】

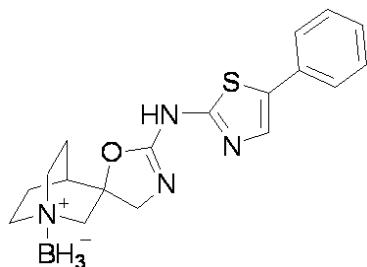


5-フェニルチアゾール-2-アミン(0.52 g, 2.9 mmol) / アセトニトリル(6 mL)に、1,1'-チオカルボニルジイミダゾール(0.68 g, 3.8 mmol)を加えた。該反応混合液を65 で2時間攪拌した。沈殿物を濾過し、アセトニトリル(2 × 20 mL)で洗浄して、中間体N-(5-フェニルチアゾール-2-イル)-¹H-イミダゾール-1-カルボチオアミドを得た。該中間体をN,N-ジメチルホルムアミド(30 mL)中に溶解させ、(3-(アミノメチル)-3-ヒドロキシ-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(0.5 g, 2.9 mmol)で処理した。該反応混合液を65 で5時間攪拌した。該反応液を減圧濃縮して、シリカゲルクロマトグラフィー(30-100% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製した。生成物画分を合わせて、減圧濃縮し、(3-ヒドロキシ-3-((3-(5-フェニルチアゾール-2-イル)チオウレイド)メチル)-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(.85 g, 2.19 mmol, 74.4% 収率)を白色の粉末として得た。該LC/MS条件:保持時間 3.26 ($M+1-BH_3 = 375.33$)で、LC/MSによって BH_3 が欠損した生成物が確認された。

【0080】

工程B:(2-(5-フェニルチアゾール-2-イルアミノ)-4H-1'-アンモニオスピロ-[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート 20

【化 2 5】

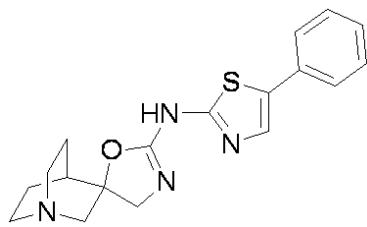


(3-ヒドロキシ-3-((3-(5-フェニルチアゾール-2-イル)チオウレイド)メチル)-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(0.8 g, 2.1 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)に、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(1.12 mL, 7.2 mmol)を加えた。該反応混合液を70 で4時間攪拌した。該反応液を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(40-100% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製した。生成物画分を合わせて減圧濃縮して、(2-(5-フェニルチアゾール-2-イルアミノ)-4H-1'-アンモニオスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート(0.51 g, 1.44 mmol, 70% 収率)を白色の粉末として得た。LC/MS条件: 保持時間 2.46 ($M+1-BH_3 = 341.36$)で、LCMS-質量は BH_3 欠損に対応する。

【0081】

工程C:N-(5-フェニルチアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン 40

【化 2 6】



(2-(5-フェニルチアゾール-2-イルアミノ)-4H-1'-アンモニオスピロ[オキサゾール-5,3-

10

20

30

40

50

'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート(0.56 g, 1.58 mmol) / アセトン(9 mL)に、3M HCl(3.95 mL, 11.86 mmol)を加えた。該反応混合液を室温で4時間攪拌した後、1N 水酸化ナトリウムで中和した。該生成物を、酢酸エチル(2 x 20 mL)、次いでクロロホルム(2 x 20 mL)で抽出した。有機部分を合わせて、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して、白色の粉末を得た。該粗生成物を逆相HPLC(Phenomenex Luna 30 X 100mm; 220 波長; グラジエント時間 10分; 流速 40 mL/分; 溶媒A; 10% メタノール-90% 水-0.1%TFA, 溶媒B; 90% メタノール-10% 水-0.1%TFA)により精製した。画分を合わせて、1N 水酸化ナトリウムで中和し、酢酸エチル(2 x 30 mL)およびクロロホルム(2 x 30 mL)で抽出した。有機部分を合わせて、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して、N-(5-フェニルチアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(0.4 g, 1.175 mmol, 74.3% 収率)を白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.63 (1 H, ブロード. s.), 7.71 (1 H, s), 7.52 (2 H, d, J=7.32 Hz), 7.37 (2 H, t, J=7.78 Hz), 7.25 (1 H, t, J=7.32 Hz), 3.82 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.57 (1 H, d, J=9.77 Hz), 3.02 (2 H, d, J=4.27 Hz), 2.79 (2 H, t, J=7.63 Hz), 2.66 (2 H, t, J=7.63 Hz), 2.04 (1 H, ブロード. s.), 1.92 - 1.97 (1 H, m), 1.44 - 1.65 (3 H, m). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.52; [M+H]⁺ = 341.3.

30% メタノール(0.1%DEA) / CO₂から成る移動相および300 nmでのUV測定によるChirald pak AS-H(30 x 250mm, 5 μm)カラムを用いて、エナンチオマーを分離した。分離したピークを減圧濃縮して、白色の粉末を得た。カラムの第1ピークから0.4 g, 1.15 mmol, 32.7 %を得た。(4a, S-異性体): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.69 (s, 1 H), 7.69 - 7.87 (m, 1 H), 7.52 - 7.66 (m, J=10.99 Hz, 2 H), 7.37 - 7.51 (m, 2 H), 7.21 - 7.38 (m, 2 H), 3.52 - 4.00 (m, 2 H), 2.98 - 3.23 (m, 2 H), 2.78 - 2.94 (m, 2 H), 2.64 - 2.78 (m, 2 H), 1.88 - 2.19 (m, J=60.43 Hz, 2 H), 1.40 - 1.77 (m, 3 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.77; [M+H]⁺ = 341.1. 第2ピークから、0.4 g, 1.15 mmol, 32.7 %を得た。(4b, R-異性体): L M.P. 187-9. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.64 (s, 1 H), 7.62 - 7.84 (m, 1 H), 7.44 - 7.61 (m, 2 H), 7.33 - 7.46 (m, 2 H), 7.18 - 7.31 (m, 1 H), 3.50 - 3.99 (m, 2 H), 2.94 - 3.14 (m, 2 H), 2.74 - 2.91 (m, 2 H), 2.61 - 2.72 (m, 2 H), 2.05 (s, 1 H), 1.82 - 2.00 (m, 1 H), 1.34 - 1.72 (m, 3 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.78; [M+H]⁺ = 341.1.

【0082】

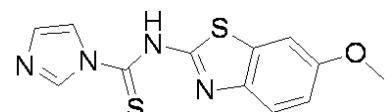
実施例5

N-(6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【0083】

工程A:N-(6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-¹H-イミダゾール-1-カルボチオアミド

【化27】



6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-アミン (0.53 g, 2.94 mmol) / アセトニトリル(20 mL)に、1,1'-チオカルボニルジイミダゾール(0.681 g, 3.82 mmol)を加えた。該反応混合液を65 °Cで24時間攪拌した。沈殿物を濾過し、アセトニトリル(2 x 20 mL)で洗浄して生成物を得た。該生成物を、いずれのさらなる精製もしくはキャラクタライズも行わずに、そのまま次の工程に用いた。

【0084】

工程B:(3-ヒドロキシ-3-((3-(6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-チオウレイド)メチル)-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート

10

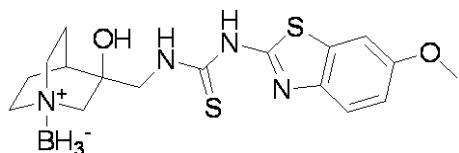
20

30

40

50

【化 2 8】

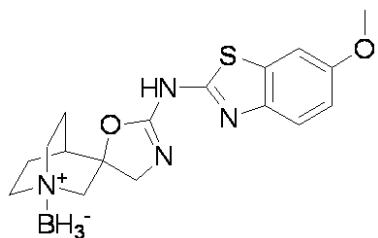


N-(6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-¹H-イミダゾール-1-カルボチオアミド(.82 g, 2.82 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)に、(3-(アミノメチル)-3-ヒドロキシ-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(0.48 g, 2.82 mmol)を加えた。該反応混合液を65℃で6時間攪拌した。該反応液を減圧濃縮し、次いでシリカゲルクロマトグラフィー(30%-100% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製した。純粋な画分を合わせて、濃縮して、(3-ヒドロキシ-3-((3-(6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)チオウレイド)メチル)-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(0.7 g, 1.78 mmol, 63.2% 収率)を白色の粉末として得た。LC/MS条件: 保持時間3.11 ($M+1-BH_3 = 379.4$)で、 BH_3 を欠損する生成物がLC/MSによって確認された。

【0085】

工程C:(2-(6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)-4H-1'-アンモニオスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート

【化 2 9】

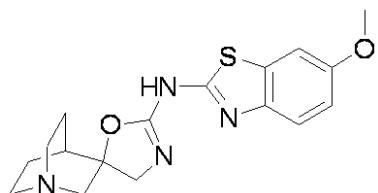


(3-ヒドロキシ-3-((3-(6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)チオウレイド)メチル)-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(0.68 g, 1.73 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)に、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(0.95 mL, 6.1 mmol)を加えた。該反応混合液を70℃で4時間攪拌した。該反応液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(40%-100% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製した。生成物画分を合わせて、減圧濃縮し、(2-(6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)-4H-1'-アンモニオスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート(0.35 g, 0.98 mmol, 56.4% 収率)を白色の粉末として得た。LC/MS $MH^+ - BH_3 = 345.2$

【0086】

工程D:N-(6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化 3 0】



(2-(6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)-4H-1'-アンモニオスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート(0.33 g, 0.921 mmol) / アセトン(9 mL)に、3M HCl(2.30 mL, 6.91 mmol)を加えた。該反応液を室温で4時間攪拌した後、1N 水酸化ナトリウムで中和した。生成物を、酢酸エチル(2 x 20 mL)、次いでクロロホルム(2 x 20 mL)で抽出した。有機部分を合わせて、硫酸マグネシウムで乾燥

させ、濾過し、減圧濃縮して、白色の粉末を得た。該粗生成物を、逆相HPLC(Phenomenex Luna 30 X 100mm; 220 波長；グラジエント時間 10 分；流速 40 mL/分；溶媒A; 10% メタノール-90% 水-0.1% TFA, 溶媒B; 90% メタノール-10% 水-0.1% TFA)により精製した。画分を合わせて、1N 水酸化ナトリウムで中和し、酢酸エチル(2 x 30 mL)で抽出した。有機部分を合わせて、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して、N-(6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(0.25 g, 0.73 mmol, 79% 収率)を白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.88 (1 H, d, J=1.22 Hz), 7.48 - 7.52 (1 H, m), 7.40 (1 H, d, J=2.75 Hz), 6.92 (1 H, dd, J=8.70, 2.59 Hz), 3.87 (1 H, d, J=9.77 Hz), 3.77 (3 H, s), 3.61 (1 H, d, J=9.77 Hz), 3.03 (2 H, s), 2.75 - 2.86 (2 H, m), 2.67 (2 H, t, J=7.78 Hz), 2.06 (1 H, ブロード. s.), 1.91 (1 H, ブロード. s.), 1.41 - 1.65 (3 H, m). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.44; [M+H]⁺ = 345.3.

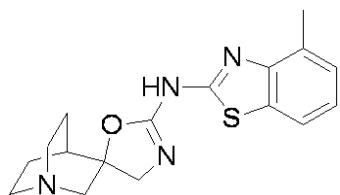
23% メタノール(0.1% DEA) / CO₂から成る移動相および220 nmでのUV測定によるChiralyak AD-H(30 x 250mm, 5 μm)カラムを用いて、エナンチオマーを分離した。分離したピークを減圧濃縮して、白色の粉末を得た。カラムの第1ピークから205.5 mg, 0.60 mmol, 4.1%を得た。(5a, S-異性体): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.88 (1 H, ブロード. s.), 7.50 (1 H, d, J=8.81 Hz), 7.40 (1 H, d, J=2.52 Hz), 6.92 (1 H, dd, J=8.81, 2.77 Hz), 3.87 (1 H, d, J=9.82 Hz), 3.77 (3 H, s), 3.58 - 3.65 (1 H, m), 3.02 (2 H, s), 2.74 - 2.86 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, J=7.68 Hz), 2.03 - 2.08 (1 H, m), 1.91 (1 H, ブロード. s.), 1.39 - 1.65 (3 H, m). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.40; [M+H]⁺ = 345.2. 第2ピークから206.9 mg, 0.6 mmol, 34%を得た。(5b, R-異性体): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.88 (1 H, ブロード. s.), 7.50 (1 H, d, J=8.56 Hz), 7.40 (1 H, d, J=2.52 Hz), 6.93 (1 H, dd, J=8.81, 2.52 Hz), 3.87 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.77 (3 H, s), 3.62 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.02 (2 H, s), 2.75 - 2.86 (2 H, m), 2.67 (2 H, t, J=7.68 Hz), 2.04 - 2.09 (1 H, m), 1.92 (1 H, ブロード. s.), 1.42 - 1.66 (3 H, m). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.70; [M+H]⁺ = 345.1.

【0087】

実施例6

N-(4-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

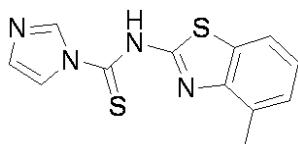
【化31】



【0088】

工程A:N-(4-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-¹H-イミダゾール-1-カルボチオアミド

【化32】



4-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-アミン(1.1 g, 6.7 mmol) / アセトニトリル(30 mL)に、1,1'-チオカルボニルジイミダゾール(1.552 g, 8.71 mmol)を加えた。該反応混合液50度で18時間攪拌した。該反応液を室温に冷却し、沈殿物を濾過して、アセトニトリル(2 x 50 mL)で洗浄した。黄色の粉末を、真空オープン(50 °C)中で1時間乾燥させて、N-(4-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-¹H-イミダゾール-1-カルボチオアミド(900 mg, 3.28 mmol, 49% 収率)を得て、次いで、いずれのさらなる精製もしくはキャラクタライズも行

10

20

30

40

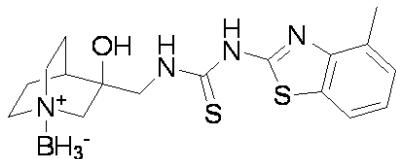
50

わざに次の工程に用いた。

【0089】

工程B:(3-ヒドロキシ-3-((3-(4-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)チオウレイド)メチル)-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート

【化33】



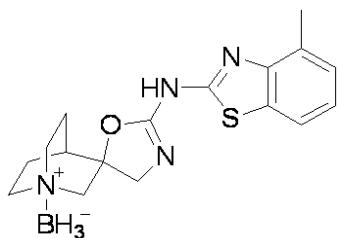
10

N-(4-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-¹H-イミダゾール-1-カルボチオアミド(0.71 g, 2.59 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)に、(3-(アミノメチル)-3-ヒドロキシ-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(0.44 g, 2.59 mmol)を加えた。該反応混合液を70℃で4時間攪拌した。該反応液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(40-100% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製した。生成物画分を減圧濃縮して、(3-ヒドロキシ-3-((3-(4-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)チオウレイド)メチル)-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(0.65 g, 1.73 mmol, 66.7% 収率)を白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.93 (1 H, s), 7.74 (1 H, d, J=7.63 Hz), 7.22 - 7.26 (1 H, m), 7.19 (1 H, t, J=7.63 Hz), 3.75 - 3.93 (2 H, m), 2.72 - 2.95 (6 H, m), 2.56 (3 H, s), 2.03 - 2.14 (1 H, m), 1.95 (1 H, ブロード. s.), 1.78 - 1.87 (1 H, m), 1.73 (1 H, ddd, J=13.81, 9.23, 5.04 Hz), 1.56 (1 H, td, J=9.99, 7.78 Hz), 1.38 (2 H, ブロード. s.). (LC/MS) 保持時間 = 3.70; [M+H]⁺ = 375.2.

【0090】

工程C:(2-(4-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)-4H-1'-アンモニオ-スピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート

【化34】



30

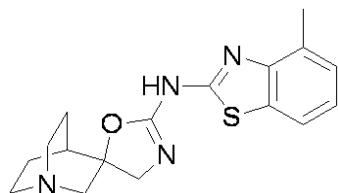
(3-ヒドロキシ-3-((3-(4-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)チオウレイド)メチル)-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(0.62 g, 1.65 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)に、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(0.33 mL, 2.14 mmol)を加えた。該反応混合液を70℃で4時間攪拌した。該反応液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(40-100% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製した。生成物画分を減圧濃縮して、(2-(4-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)-4H-1'-アンモニオスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート(0.4 g, 1.17 mmol, 70.9% 収率)を白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.90 (s, 1 H), 7.61 (d, J=7.63 Hz, 1 H), 7.13 - 7.17 (m, 1 H), 7.09 (t, J=7.48 Hz, 1 H), 3.90 (d, J=10.38 Hz, 1 H), 3.77 (d, J=10.38 Hz, 1 H), 3.32 (s, 3 H), 3.30 (d, J=1.53 Hz, 1 H), 3.13 - 3.20 (m, 2 H), 3.00 - 3.09 (m, 1 H), 2.85 - 2.94 (m, 4 H), 2.57 (s, 4 H), 2.28 (s, 1 H), 2.06 (s, 1 H), 1.75 - 1.83 (m, 4 H), 1.45 (s, 1 H). (LC/MS) 保持時間 = 2.73; [M+H]⁺ = 343.2.

【0091】

工程D:N-(4-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

50

【化35】



(2-(4-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)-4H-1'-アンモニオスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート(0.38 g, 1.11 mmol) / アセトン(9 mL)に、3M HCl(2.78 mL, 8.33 mmol)を加えた。該反応混合液を室温で4時間攪拌した。酢酸エチルを加え、水層を集めて、1N 水酸化ナトリウムで中和した。生成物を酢酸エチル(2 x 40 mL)で抽出した。有機部分を合わせて、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して、N-(4-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(0.195 g, 0.594 mmol, 53.5% 収率)を白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.84 (s, 1 H), 7.60 (d, J=7.32 Hz, 1 H), 7.13 7.17 (m, 1 H), 7.08 (t, J=7.63 Hz, 1 H), 3.92 (d, J=10.07 Hz, 1 H), 3.66 (d, J=9.77 Hz, 1 H), 3.04 (s, 2 H), 2.76 - 2.85 (m, 2 H), 2.68 (t, J=7.48 Hz, 2 H), 2.56 (s, 3 H), 2.09 (s, 1 H), 1.93 (s, 1 H), 1.61 (d, J=3.05 Hz, 1 H), 1.60 (s, 1 H), 1.50 (dd, J=7.17, 2.59 Hz, 1 H). (LC/MS) 保持時間 = 1.76; [M+H]⁺ = 329.2.

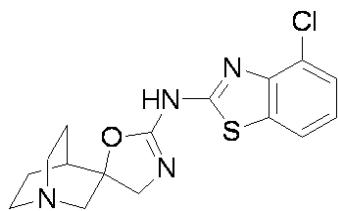
30% メタノール(0.1%DEA) / CO₂から成る移動相および300 nmでのUV測定によるChiralc el OJ-H(30 x 250mm, 5 μm)カラムを用いて、エナンチオマーを分離した。分離したピークを減圧濃縮して、白色の粉末を得た。カラムの第1ピークから0.07 g, 0.21 mmol, 38.9%を得た。(6a, S-異性体): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.83 (ブロード. s., 1 H) 7.59 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 7.11 - 7.18 (m, 1 H) 7.08 (t, J=7.63 Hz, 1 H) 3.92 (d, J=10.38 Hz, 1 H) 3.66 (d, J=9.77 Hz, 1 H) 3.04 (s, 2 H) 2.73 - 2.89 (m, 2 H) 2.61 - 2.72 (m, 2 H) 2.56 (s, 3 H) 2.09 (ブロード. s., 1 H) 1.93 (ブロード. s., 1 H) 1.43 - 1.71 (m, 3 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.75; [M+H]⁺ = 329.1. 第2ピークから0.07 g, 0.21 mmol, 38.1%を得た。(6b, R-異性体): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.84 (ブロード. s., 1 H) 7.59 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 7.15 (d, J=7.20 Hz, 1 H) 7.08 (t, J=7.48 Hz, 1 H) 3.92 (d, J=9.77 Hz, 1 H) 3.66 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 3.00 - 3.09 (m, 2 H) 2.73 - 2.87 (m, 2 H) 2.62 - 2.72 (m, 2 H) 2.56 (s, 3 H) 2.05 - 2.12 (m, 1 H) 1.93 (ブロード. s., 1 H) 1.56 - 1.67 (m, 2 H) 1.45 - 1.55 (m, 1 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.75; [M+H]⁺ = 329.1.

【0092】

実施例7

N-(4-クロロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化36】



【0093】

工程A:N-(4-クロロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-¹H-イミダゾール-1-カルボチオアミド

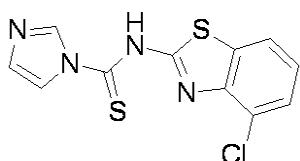
10

20

30

40

【化37】

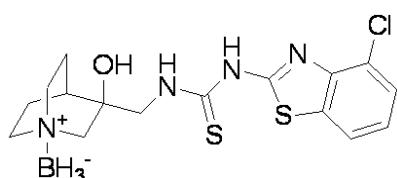


4-クロロベンゾ[d]チアゾール-2-アミン(1.12 g, 6.07 mmol) / アセトニトリル(30 mL)に、1,1'-チオカルボニルジイミダゾール(1.405 g, 7.89 mmol)を加えた。該反応混合液を50℃で18時間攪拌した。該反応液を室温に冷却し、沈殿物を濾過し、アセトニトリル(2×50 mL)で洗浄した。黄色の粉末を真空オーブン(40℃)中で1時間乾燥させ、N-(4-クロロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-¹H-イミダゾール-1-カルボチオアミド(0.33 g, 1.12 mmol, 18.5% 収率)を得て、次いで、いずれのさらなる精製もしくはキャラクタライズも行わずに次の工程に用いた。

【0094】

工程B:(3-((3-(4-クロロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)チオウレイド)メチル)-3-ヒドロキシ-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート

【化38】

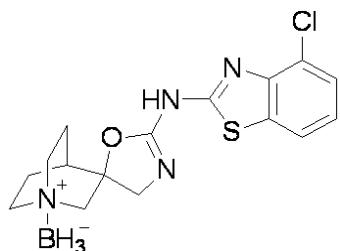


N-(4-クロロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-¹H-イミダゾール-1-カルボチオアミド(0.3 g, 1.018 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)に、(3-(アミノメチル)-3-ヒドロキシ-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(0.173 g, 1.018 mmol)を加えた。該反応混合液を、70℃で4時間攪拌した。該反応液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(60-100% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製した。生成物画分を減圧濃縮して、(3-((3-(4-クロロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)チオウレイド)メチル)-3-ヒドロキシ-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(0.25 g, 0.63 mmol, 61.9% 収率)を白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.19 (s, 1 H) 9.72 (ブロード. s., 1 H) 7.93 (d, J=7.93 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=7.93 Hz, 1 H) 7.26 - 7.32 (m, 1 H) 5.32 (s, 1 H) 3.88 (dd, J=13.73, 4.88 Hz, 1 H) 3.75 (dd, J=13.73, 4.88 Hz, 1 H) 2.73 - 2.95 (m, 6 H) 2.08 (ブロード. s., 1 H) 1.96 (ブロード. s., 1 H) 1.79 - 1.89 (m, 1 H) 1.68 - 1.78 (m, 1 H) 1.52 - 1.61 (m, 1 H) 1.39 (ブロード. s., 3 H).

【0095】

工程C:(2-(4-クロロベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)-4H-1'-アンモニオスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート

【化39】



(3-((3-(4-クロロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)チオウレイド)メチル)-3-ヒドロキシ-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(0.23 g, 0.58 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)に、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(0.117 mL, 0.75 mmol)を加えた。該反応混合液を、70℃で4時間攪拌した。該反応液を濃縮し、シリ

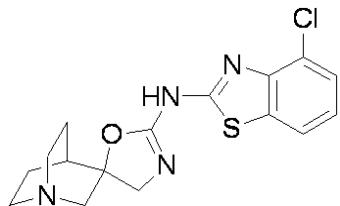
カゲルクロマトグラフィー(40-100% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製した。生成物画分を減圧濃縮して、(2-(4-クロロベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)-4H-1'-アンモニオスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート(0.1 g, 0.27 mmol, 47.6% 収率)を白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.95 (s, 1 H) 7.79 (d, J=7.93 Hz, 1 H) 7.42 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 7.18 (t, J=7.93 Hz, 1 H) 3.92 (d, J=10.38 Hz, 1 H) 3.77 (d, J=10.38 Hz, 1 H) 3.26 - 3.38 (m, 1 H) 3.19 (dd, J=15.26, 1.53 Hz, 1 H) 3.01 - 3.11 (m, 1 H) 2.81 - 3.00 (m, 3 H) 2.31 (ブロード. s., 1 H) 2.03 - 2.15 (m, 1 H) 1.70 - 1.89 (m, 3 H) 1.45 (ブロード. s., 3 H).

【0096】

10

工程D:N-(4-クロロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化40】



(2-(4-クロロベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)-4H-1'-アンモニオスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート(0.08 g, 0.221 mmol) / アセトン(9 mL)に、3M HCl(0.551 mL, 1.654 mmol)を加えた。該反応混合液を室温で4時間攪拌した。酢酸エチルを加え、水層を集め、1N 水酸化ナトリウムで中和した。生成物を酢酸エチル(2 x 40 mL)で抽出した。有機部分を合わせて、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して、N-(4-クロロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(0.05 g, 0.14 mmol, 65.0% 収率)を白色の粉末として得た。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.90 (ブロード. s., 1 H) 7.77 (dd, J=7.78, 1.07 Hz, 1 H) 7.41 (dd, J=7.78, 1.07 Hz, 1 H) 7.17 (t, J=7.78 Hz, 1 H) 3.94 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 3.67 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 3.00 - 3.11 (m, 2 H) 2.76 - 2.88 (m, 2 H) 2.68 (t, J=7.63 Hz, 2 H) 2.11 (ブロード. s., 1 H) 1.91 - 2.00 (m, 1 H) 1.47 - 1.67 (m, 3 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 2.11; [M+H]⁺ = 349.1.

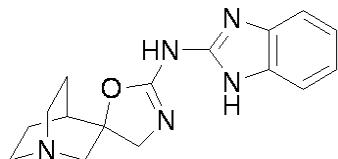
30% メタノール(0.1% DEA) / CO₂から成る移動相によるChiralcel OJ-H(30 x 250mm, 5 μm)カラムを用いて、エナンチオマーを分離した。波長は220 nmにセットした。分離したピークを減圧濃縮して、白色の粉末を得た。カラムの第1ピークは(S)-N-(4-クロロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(0.11 g, 0.30 mmol, 34.8% 収率)であった。(7a, S-異性体): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.90 (ブロード. s., 1 H) 7.77 (d, J=7.32 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=7.93 Hz, 1 H) 7.17 (t, J=7.93 Hz, 1 H) 3.94 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 3.67 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 3.00 - 3.11 (m, 2 H) 2.76 - 2.90 (m, 2 H) 2.68 (t, J=7.78 Hz, 2 H) 2.11 (ブロード. s., 1 H) 1.91 - 2.01 (m, 1 H) 1.47 - 1.68 (m, 3 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 2.06; [M+H]⁺ = 349.1. 第2ピークは(R)-N-(4-クロロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(0.11 g, 0.30 mmol, 35.2% 収率)であった。(7b, R-異性体): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.89 (ブロード. s., 1 H) 7.77 (d, J=7.93 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=7.93 Hz, 1 H) 7.16 (t, J=7.93 Hz, 1 H) 3.94 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 3.67 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 2.99 - 3.11 (m, 2 H) 2.74 - 2.88 (m, 2 H) 2.68 (t, J=7.78 Hz, 2 H) 2.11 (ブロード. s., 1 H) 1.90 - 2.01 (m, 1 H) 1.44 - 1.68 (m, 3 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 2.07; [M+H]⁺ = 349.1.

【0097】

50

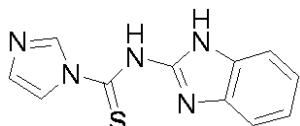
実施例8

N-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシク
ロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン
【化41】



【0098】

工程A:N-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-¹H-イミダゾール-1-カルボチオアミド
【化42】

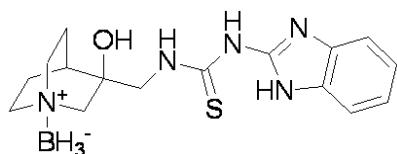


1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン(1.28 g, 9.61 mmol) / アセトニトリル(30 mL)に、1,1'-チオカルボニルジイミダゾール(2.227 g, 12.5 mmol)を加えた。該反応混合液を50℃で18時間攪拌した。該反応液を室温に冷却し、沈殿物を濾過し、アセトニトリル(2 × 50 mL)で洗浄した。黄色の粉末を真空オーブン(40℃)中で1時間乾燥させ、N-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-¹H-イミダゾール-1-カルボチオアミド(1.8 g, 7.4 mmol, 77% 収率)を得て、次いで、いずれのさらなる精製もしくはキャラクタライズも行わずに次の工程に用いた。

【0099】

工程B:(3-((3-¹H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルチオウレイド)メチル)-3-ヒドロキシ-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート

【化43】



N-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-¹H-イミダゾール-1-カルボチオアミド(1.07 g, 4.4 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)に、(3-(アミノメチル)-3-ヒドロキシ-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(0.748 g, 4.4 mmol)を加えた。該反応混合液を70℃で4時間攪拌した。該反応液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(60-100% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製した。生成物画分を減圧濃縮して、(3-((3-¹H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルチオウレイド)メチル)-3-ヒドロキシ-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(1.28 g, 3.71 mmol, 84% 収率)を白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.41 (s, 1 H), 1.16 (s, 1 H), 7.43 (d, J=3.05 Hz, 3 H), 7.13 (ddd, J=9.46, 3.81, 3.51 Hz, 3 H), 5.36 (s, 1 H), 4.01-4.07 (m, 3 H), 3.79 (dd, J=13.28, 4.12 Hz, 1 H), 2.83-2.92 (m, 6 H), 2.71 (d, J=14.04 Hz, 2 H), 2.04-2.13 (m, 2 H), 1.89-1.94 (m, 3 H), 1.74 (td, J=9.46, 5.49 Hz, 2 H), 1.51-1.59 (m, 2 H), 1.38 (s, 2 H), 1.31 (s, 1 H). LC/MSにより、LC/MS条件：保持時間 2.75 (M+1-BH₃ = 332.2)で、BH₃を欠損した生成物が確認された。

【0100】

工程C:(2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)-4H-1'-アンモニオスピロ-[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート

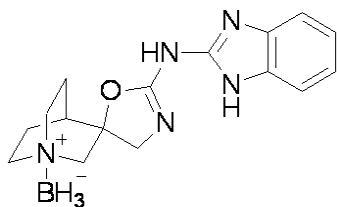
10

20

30

40

【化44】

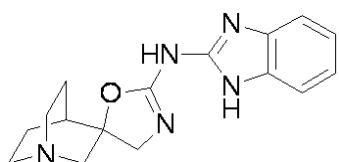


(3-((3-¹H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルチオウレイド)メチル)-3-ヒドロキシ-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(1.0 g, 2.9 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)に、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(0.587 mL, 3.77 mmol)を加えた。該反応混合液を70 °Cで4時間攪拌した。該反応液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(40-100% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製した。生成物画分を減圧濃縮して、(2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)-4H-1'-アンモニオスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート(0.81 g, 2.6 mmol, 90% 収率)を白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.29 (s, 1 H), 6.99 - 7.05 (m, 2 H), 3.90 (t, J=9.77 Hz, 1 H), 3.75 (d, J=10.38 Hz, 1 H), 3.26 - 3.35 (m, 1 H), 3.13 (dd, J=14.95, 1.53 Hz, 1 H), 2.98 - 3.06 (m, 1 H), 2.84 - 2.92 (m, 3 H), 2.22 (s, 1 H), 1.98 - 2.05 (m, 1 H), 1.72 - 1.82 (m, 3 H), 1.45 (s, 1 H). LC/MSにより、LC/MS条件：保持時間 2.29 (M+1-BH₃ = 298.2)で、BH₃を欠損した生成物が確認された。

【0101】

工程D:N-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ-[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化45】



(2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)-4H-1'-アンモニオスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート(0.77 g, 2.5 mmol) / nアセトン(9 mL)に、3M HCl(6.2 mL, 18.6 mmol)を加えた。該反応液を、室温で4時間攪拌した。酢酸エチルを加え、水層を冷却し、1N 水酸化ナトリウムで中和した。生成物を酢酸エチル(2 x 40 mL)で抽出した。有機部分を合わせて、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して、N-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(0.5 g, 1.68 mmol, 68% 収率)を白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.45 (s, 1 H), 9.20 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.00 (dd, J=5.65, 2.90 Hz, 4 H), 3.91 (d, J=10.07 Hz, 2 H), 3.64 (d, J=10.07 Hz, 2 H), 2.98 - 3.05 (m, 4 H), 2.73 - 2.82 (m, 4 H), 2.67 (t, J=7.63 Hz, 4 H), 2.03 (d, J=2.75 Hz, 2 H), 1.85 - 1.92 (m, 2 H), 1.54 - 1.63 (m, 4 H), 1.44 - 1.51 (m, 2 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.30; [M+H]⁺ = 298.2.

30% メタノール(0.1%DEA) / CO₂から成る移動相および330 nmでのUV測定によるChiralpak AS-H(30 x 250mm, 5 μm)カラムを用いてエナンチオマーを分離した。分離したピークを減圧濃縮して、白色の粉末を得た。カラムの第1ピークから、0.11 g, 0.36 mmol, 33.0%を得た。(8a; R-異性体): M.P. 255 (度). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.43 (ブロード. s., 1 H) 9.16 (ブロード. s., 1 H) 7.14 - 7.53 (m, 2 H) 6.82 - 7.09 (m, 2 H) 3.91 (d, J=9.77 Hz, 1 H) 3.64 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 2.96 - 3.09 (m, 2 H) 2.71 - 2.87 (m, 2 H) 2.62 - 2.73 (m, 2 H) 2.01 - 2.08 (m, 1 H) 1.81 - 1.97 (m, 1 H) 1.54 - 1.66 (m, 2 H) 1.40 - 1.53 (m, 1 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.26; [M+H]⁺ = 298.2. 第2ピークから、0.11 g, 0.36 mmol, 33.0%を得た。(8b; S-異性体):

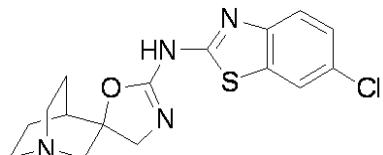
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.43 (ブロード. s., 1 H) 9.20 (ブロード. s., 1 H) 7.10 - 7.60 (m, 2 H) 6.83 - 7.11 (m, 2 H) 3.91 (d, J=9.77 Hz, 1 H) 3.64 (d, J=9.77 Hz, 1 H) 2.94 - 3.16 (m, 2 H) 2.71 - 2.86 (m, 2 H) 2.59 - 2.72 (m, 2 H) 1.97 - 2.09 (m, 1 H) 1.81 - 1.95 (m, 1 H) 1.53 - 1.71 (m, 2 H) 1.41 - 1.53 (m, 1 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.28; [M+H]⁺ = 298.2.

【0102】

実施例9

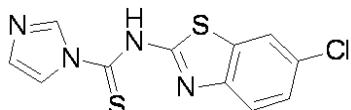
N-(6-クロロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化46】



【0103】

工程A:N-(6-クロロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-¹H-イミダゾール-1-カルボチオアミド
【化47】

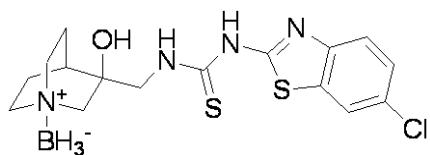


6-クロロベンゾ[d]チアゾール-2-アミン(1.14 g, 6.17 mmol) / アセトニトリル(30 mL)に、1,1'-チオカルボニルジイミダゾール(1.43 g, 8 mmol)を加えた。該反応液を50℃で1時間攪拌した。該反応液を室温に冷却し、沈殿物を濾過し、アセトニトリル(2 × 50 mL)で洗浄した。黄色の粉末を真空オーブン(40℃)中で1時間乾燥させ、N-(6-クロロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-¹H-イミダゾール-1-カルボチオアミド(1.16 g, 3.9 mmol, 64%収率)を得て、次いで、いずれのさらなる精製もしくはキャラクタライズも行わずに次の工程に用いた。

【0104】

工程B:(3-((3-(6-クロロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)チオウレイド)メチル)-3-ヒドロキシ-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート

【化48】



N-(6-クロロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-¹H-イミダゾール-1-カルボチオアミド(0.86 g, 2.9 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)に、(3-(アミノメチル)-3-ヒドロキシ-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(0.5 g, 2.9 mmol)を加えた。該反応液を70℃で4時間攪拌した。該反応液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(60-100% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製した。生成物画分を減圧濃縮して、(3-((3-(6-クロロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)チオウレイド)メチル)-3-ヒドロキシ-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(0.4 g, 1.01 mmol, 34.6%収率)を白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.92 (ブロード. s., 1 H) 9.89 (ブロード. s., 1 H) 8.08 (ブロード. s., 1 H) 7.62 (ブロード. s., 1 H) 7.40 - 7.50 (m, 1 H) 5.40 (ブロード. s., 1 H) 3.88 (d, J=10.20 Hz, 1 H) 3.76 (d, J=10.20 Hz, 1 H) 2.67 - 3.02 (m, 6 H) 2.08 (ブロード. s., 1 H) 1.80 - 1.95 (m, 2 H) 1.73 (ブロード. s., 1 H) 1.01 - 1.63 (m, 4 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.28; [M+H]⁺ = 298.2.

10

20

30

40

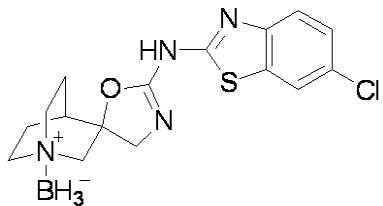
50

= 3.87; [M+H]⁺ = 395.1.

【0105】

工程C:(2-(6-クロロベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)-4H-1'-アンモニオスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート

【化49】



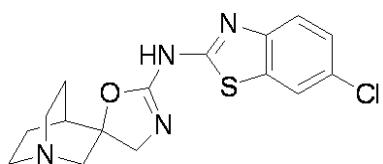
10

(3-((3-(6-クロロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)チオウレイド)メチル)-3-ヒドロキシ-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(0.37 g, 0.93 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)に、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(0.19 mL, 1.2 mmol)を加えた。該反応液を70 度で4時間攪拌した。該反応液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(40-100% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製した。生成物画分を減圧濃縮して、(2-(6-クロロベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)-4H-1'-アンモニオスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート(0.12 g, 0.33 mmol, 35.5% 収率)を白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 9.10 (ブロード. s., 1 H) 7.95 (d, J=2.14 Hz, 1 H) 7.60 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 7.36 (dd, J=8.55, 2.14 Hz, 1 H) 3.88 (d, J=10.38 Hz, 1 H) 3.76 (d, J=10.38 Hz, 1 H) 3.26 - 3.37 (m, 1 H) 3.17 (dd, J=14.95, 1.83 Hz, 1 H) 3.00 - 3.11 (m, 1 H) 2.80 - 2.97 (m, 3 H) 2.28 (ブロード. s., 1 H) 2.00 - 2.11 (m, 1 H) 1.69 - 1.88 (m, 3 H) 1.46 (ブロード. s., 3 H). LC/MS : 保持時間 2.94 (M+1-BH₃ = 349.1).

【0106】

工程D:N-(6-クロロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化50】



30

(2-(6-クロロベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)-4H-1'-アンモニオスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート(0.1 g, 0.28 mmol) / アセトン(9 mL)に、3M HCl(0.69 mL, 2.07 mmol)を加えた。該反応液を室温で4時間攪拌した。酢酸エチルを加えて、水層を集め、1N 水酸化ナトリウムで中和した。生成物を酢酸エチル(2 x 40 mL)で抽出した。有機部分を合わせて、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して、N-(6-クロロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(0.06 g, 0.17 mmol, 62.4% 収率)を白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 9.03 (ブロード. s., 1 H) 7.93 (d, J=2.14 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 7.35 (dd, J=8.55, 2.14 Hz, 1 H) 3.90 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 3.65 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 2.99 - 3.11 (m, 2 H) 2.73 - 2.89 (m, 2 H) 2.67 (t, J=7.63 Hz, 2 H) 2.08 (ブロード. s., 1 H) 1.82 - 1.99 (m, 1 H) 1.43 - 1.67 (m, 3 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 2.07; [M+H]⁺ = 349.1.

30% メタノール(0.1% DEA) / CO₂ から成る移動相および220 nmでのUV測定によるChiralpak AS-H(30 x 250mm, 5 μm)カラムを用いて、エナンチオマーを分離した。分離したピークを減圧濃縮して、白色の粉末を得た。カラムの第1ピークから0.034 g, 0.10 mmol, 36.2%を得た。(9a; S-異性体): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 9.02 (ブロード. s., 1 H) 7.93 (d, J=2.14 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 7.35 (dd, J=8.55, 2.14 Hz, 1 H)

40

50

Hz, 1 H) 3.90 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 3.65 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 2.97 - 3.11 (m, 2 H) 2.73 - 2.89 (m, 2 H) 2.67 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 2.08 (ブロード. s., 1 H) 1.93 (ブロード. s., 1 H) 1.43 - 1.69 (m, 3 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 2.05; [M+H]⁺ = 349.1. 旋光度 = + 4.00°. 第2ピークから0.037 g, 0.10 mmol, 39.4%を得た。(9b; R-異性体): ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) ppm 9.02 (ブロード. s., 1 H) 7.93 (d, J=2.14 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 7.35 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1 H) 3.90 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 3.65 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 2.93 - 3.13 (m, 2 H) 2.72 - 2.91 (m, 2 H) 2.62 - 2.73 (m, 2 H) 2.08 (ブロード. s., 1 H) 1.93 (d, J=1.22 Hz, 1 H) 1.44 - 1.68 (m, 3 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 2.04; [M+H]⁺ = 349.1. 旋光度 = -3.74°.

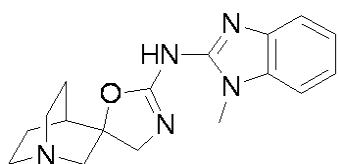
10

【0107】

実施例10

N-(1-メチル-¹H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化51】

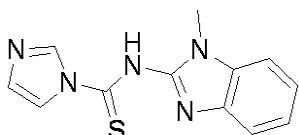


20

【0108】

工程A:N-(1-メチル-¹H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-¹H-イミダゾール-1-カルボチオアミド

【化52】



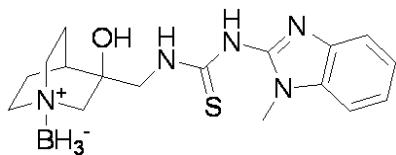
1-メチル-¹H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン(1.28 g, 8.7 mmol) / アセトニトリル(30 mL)に、1,1'-チオカルボニルジイミダゾール(2.015 g, 11.31 mmol)を加えた。該反応液を50°Cで18時間攪拌した。該反応液を室温に冷却し、沈殿物を濾過し、アセトニトリル(2 x 50 mL)で洗浄した。黄色の粉末を真空オーブン(40°C)中で1時間乾燥させ、N-(1-メチル-¹H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-¹H-イミダゾール-1-カルボチオアミド(1.6 g, 6.22 mmol, 71.5%収率)を得て、次いで、いずれのさらなる精製もしくはキャラクタライズも行わずに次の工程に用いた。

30

【0109】

工程B:(3-ヒドロキシ-3-((3-(1-メチル-¹H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)チオウレイド)メチル)-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート

【化53】



40

N-(1-メチル-¹H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-¹H-イミダゾール-1-カルボチオアミド(1.04 g, 4.04 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)に、(3-(アミノメチル)-3-ヒドロキシ-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(0.687 g, 4.04 mmol)を加えた。該反応液を70°Cで4時間攪拌した。該反応液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(60-100% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製した。生成物画分を減圧濃縮して、(3-ヒドロキシ-3-((3-(1-メチル-¹H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)チオウ

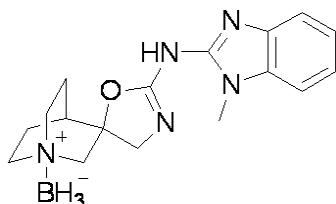
50

レイド)メチル)-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(1.28 g, 3.56 mmol, 88% 収率)を白色の粉末として得た。LC/MSにより、LC/MS条件：保持時間 3.01 ($M+1\text{-BH}_3 = 346.2$)で、 BH_3 を欠損した生成物が確認された。

【0110】

工程C:(2-(1-メチル-¹H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)-4H-1'-アンモニオスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート

【化54】



10

(3-ヒドロキシ-3-((3-(1-メチル-¹H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)チオウレイド)メチル)-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート (1.19 g, 3.31 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)に、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(1.55 mL, 9.9 mmol)を加えた。該反応液を70 °Cで4時間攪拌した。該反応液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(40-100% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製した。生成物画分を減圧濃縮して、(2-(1-メチル-¹H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)-4H-1'-アンモニオスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート(0.94 g, 2.9 mmol, 87% 収率)を白色の粉末として得た。

20

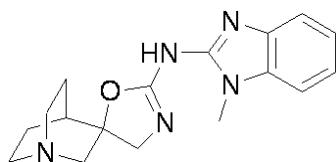
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 9.36 (ブロード. s., 1 H) 7.34 - 7.44 (m, 1 H) 7.26 - 7.34 (m, 1 H) 7.00 - 7.12 (m, 2 H) 3.90 (d, J=10.32 Hz, 1 H) 3.77 (d, J=10.32 Hz, 1 H) 3.57 (s, 3 H) 3.28 (dd, J=14.86, 2.27 Hz, 1 H) 3.13 (dd, J=14.86, 1.51 Hz, 1 H) 2.95 - 3.08 (m, 1 H) 2.75 - 2.95 (m, 3 H) 2.22 (ブロード. s., 1 H) 1.96 - 2.11 (m, 1 H) 1.67 - 1.89 (m, 3 H) 1.43 (ブロード. s., 3 H). LC/MS : 保持時間 2.37 ($M+1\text{-BH}_3 = 312.2$).

【0111】

工程D:N-(1-メチル-¹H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

30

【化55】



(2-(1-メチル-¹H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルアミノ)-4H-1'-アンモニオスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート(0.92 g, 2.8 mmol) / アセトン(9 mL)に、3M HCl(7.1 mL, 21.2 mmol)を加えた。該反応液を室温で4時間攪拌した。酢酸エチルを加えて、水層を集め、1N 水酸化ナトリウムで中和した。生成物を酢酸エチル(2 × 40 mL)で抽出した。有機部分を合わせて、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して、N-(1-メチル-¹H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(0.84 g, 2.7 mmol, 95% 収率)を白色の粉末として得た。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 9.24 - 9.39 (m, 1 H) 7.33 - 7.42 (m, 1 H) 7.25 - 7.33 (m, 1 H) 6.99 - 7.10 (m, 2 H) 3.92 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 3.66 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 3.57 (s, 3 H) 2.97 - 3.08 (m, 2 H) 2.78 (t, J=7.81 Hz, 2 H) 2.67 (t, J=7.81 Hz, 2 H) 2.01 - 2.09 (m, 1 H) 1.80 - 1.96 (m, 1 H) 1.40 - 1.66 (m, 3 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.49; [M+H]⁺ = 312.2. 22% メタノール(0.1%DEA) / CO₂から成る移動相および300 nmでのUV測定によるChiralc el OJ-H(30 × 250mm, 5 μm)カラムを用いて、エナンチオマーを分離した。分離したピー

50

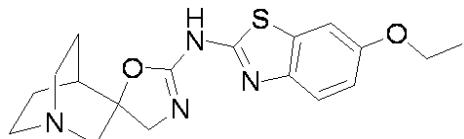
クを減圧濃縮して、白色の粉末を得た。カラムの第1ピークから0.065 g, 0.205 mmol, 3.9.8%を得た。(10a; R-異性体): ^1H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) ppm 9.31 (ブロード. s., 1 H) 7.35 - 7.45 (m, 1 H) 7.26 - 7.34 (m, 1 H) 7.00 - 7.15 (m, 2 H) 3.93 (d, J=10.10 Hz, 1 H) 3.67 (d, J=10.10 Hz, 1 H) 3.59 (s, 3 H) 2.93 - 3.13 (m, 2 H) 2.74 - 2.89 (m, 2 H) 2.61 - 2.74 (m, 2 H) 2.05 (ブロード. s., 1 H) 1.91 (ブロード. s., 1 H) 1.38 - 1.68 (m, 3 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.37; [M+H]⁺ = 312.2. 旋光度 = - 16.02°. 第2ピークから0.06 g, 0.19 mmol, 36.8%を得た。(10b; S-異性体): ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 9.31 (ブロード. s., 1 H) 7.33 - 7.43 (m, 1 H) 7.25 - 7.33 (m, 1 H) 6.93 - 7.11 (m, 2 H) 3.93 (dd, J=9.92, 3.20 Hz, 1 H) 3.67 (dd, J=9.92, 3.20 Hz, 1 H) 3.58 (s, 3 H) 2.94 - 3.13 (m, 2 H) 2.74 - 2.85 (m, 2 H) 2.59 - 2.72 (m, 2 H) 2.04 (ブロード. s., 1 H) 1.90 (ブロード. s., 1 H) 1.37 - 1.70 (m, 3 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.37; [M+H]⁺ = 312.2. 旋光度 = + 35.99°.

【0112】

実施例11

N-(6-エトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化56】



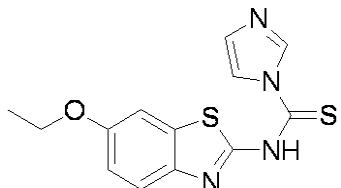
10

20

【0113】

工程A:N-(6-エトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)- ^1H -イミダゾール-1-カルボチオアミド

【化57】



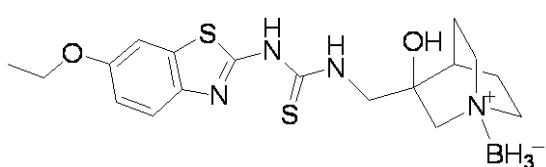
30

バイアルに、アセトニトリル(15 mL)中の6-エトキシベンゾ[d]チアゾール-2-アミン(1.5 g, 7.72 mmol)およびジ(1H-イミダゾール-1-イル)メタンチオン(1.789 g, 10.04 mmol)を入れた。該反応液を、終夜、80℃に加熱した。該反応混合液を濾過し、沈殿物を集め、2.4グラム(7.88 mmol, 102%)のさび色の固形物を得た。

【0114】

工程B:(3-((3-(6-エトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)チオウレトイド)メチル)-3-ヒドロキシ-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート

【化58】



40

バイアルに、N,N-ジメチルホルムアミド(8 mL)中のN-(6-エトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)- ^1H -イミダゾール-1-カルボチオアミド(2.4 g, 7.88 mmol)および(3-(アミノメチル)-3-ヒドロキシ-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(1.341 g, 7.88 mmol)を入れた。該反応液を80℃に加熱した。2時間後、該反応液を水およびクロロホルムに注ぎ入れ、有機部分を抽出し、濃縮して、赤色の油状物を得た。該物

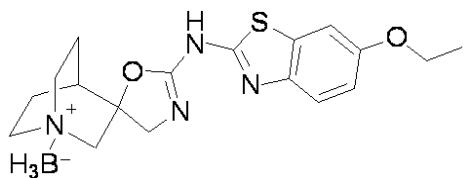
50

質を、いずれの精製もしくはキャラクタライズも行わずに次の工程に用いた。

【0115】

工程C:(2-(6-エトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)-4H-1'-アンモニオスピロ-[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート

【化59】



10

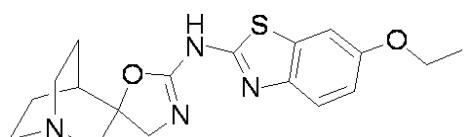
フラスコに、N,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)中の(3-((3-(6-エトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)チオウレイド)-メチル)-3-ヒドロキシ-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(3.2 g, 7.9 mmol)およびN,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(4.3 mL, 27.6 mmol)を入れた。該反応液を70℃に2時間加熱した後、水およびクロロホルムに注ぎ入れた。有機部分を集め、濃縮して残渣を得た。該残渣をエーテル中でトリチュレートし、沈殿物を減圧濾過により集め、1.11グラム(2.98 mmol, 37.8%)の灰色の粉末を得た。

【0116】

工程D:N-(6-エトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

20

【化60】



バイアルに、アセトン(10 mL)中の(2-(6-エトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)-4H-1'-アンモニオスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート(500 mg, 1.34 mmol)およびHCl(8.06 mL, 24.17 mmol)を入れた。該反応液をHPLCによりモニターした。2時間後、LC/MSにより該反応を完了した。該反応液を水およびクロロホルムに注ぎ入れ、有機層を採取した。水層を中和し、クロロホルム(2x)で抽出した。第2のクロロホルム画分を濃縮し、白色の残渣を得た。該固体物をエーテル中でトリチュレートし、沈殿物を集め、314.4 mg(0.877 mmol, 65.3%)の目的の物質を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.89 (1 H, プロード. s.), 7.50 (1 H, d, J=8.81 Hz), 7.38 (1 H, d, J=2.52 Hz), 6.91 (1 H, dd, J=8.81, 2.52 Hz), 4.03 (2 H, q, J=7.05 Hz), 3.87 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.62 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.02 (2 H, s), 2.78 (2 H, t, J=7.81 Hz), 2.66 (2 H, t, J=7.68 Hz), 2.05 (1 H, プロード. s.), 1.91 (1 H, プロード. s.), 1.42 - 1.67 (3 H, m), 1.33 (3 H, t, J=7.05 Hz). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.60; [M+H]⁺ = 359.0.

30%メタノール(0.1%DEA)/CO₂から成る移動相および300 nmでのUV測定によるChiralyptak AS-H(30 x 250mm, 5 μm)カラムを用いて、エナンチオマーを分離した。分離したピークを減圧濃縮して、白色の粉末を得た。カラムの第1ピークから62.4 mg, 0.17 mmol, 31.2%を得た。(11a; S-異性体): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.87 (1 H, プロード. s.), 7.49 (1 H, d, J=8.55 Hz), 7.38 (1 H, d, J=2.44 Hz), 6.91 (1 H, dd, J=8.85, 2.44 Hz), 4.03 (2 H, q, J=7.02 Hz), 3.87 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.61 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.02 (2 H, s), 2.72 - 2.85 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, J=7.63 Hz), 2.05 (1 H, プロード. s.), 1.91 (1 H, プロード. s.), 1.43 - 1.64 (3 H, m), 1.33 (3 H, t, J=7.02 Hz). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.81; [M+H]⁺ = 359.1. 第2ピークから58.9 mg, 0.164 mmol, 29.5%を得た。(11b; R-異性体): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.86 (1 H, プロード. s.), 7.48 (1 H, d, J=8.85 Hz), 7.37 (1 H, d, J=2.44 Hz), 6.91 (1 H, d, J=2.75 Hz), 4.02 (2 H, q, J=7.02 Hz), 3.86 (1 H, d, J=9.77 Hz), 3

40

50

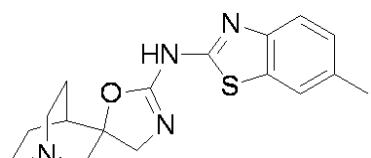
.61 (1 H, d, $J=9.77$ Hz), 3.01 (2 H, s), 2.72 - 2.85 (2 H, m), 2.62 - 2.69 (2 H, m), 2.04 (1 H, d, $J=2.44$ Hz), 1.90 (1 H, d, $J=4.27$ Hz), 1.42 - 1.63 (3 H, m), 1.29 - 1.35 (3 H, m). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.52; $[M+H]^+$ = 359.1.

【0117】

実施例12

N-(6-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化61】

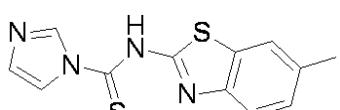


10

【0118】

工程A:N-(6-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-¹H-イミダゾール-1-カルボチオアミド

【化62】



20

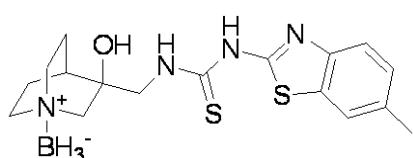
6-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-アミン(1. g, 6.2 mmol) / アセトニトリル(30 mL)に、1,1'-チオカルボニルジイミダゾール(1.44 g, 8.1 mmol)を加えた。該反応液を、50で18時間攪拌した。該反応液を室温に冷却し、沈殿物を濾過し、アセトニトリル(2 × 50 mL)で洗浄した。黄色の粉末を真空オーブン(40)中で1時間乾燥させ、N-(6-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-¹H-イミダゾール-1-カルボチオアミド(1.06 g, 3.86 mmol, 62 %収率)を得て、次いで、いずれのさらなる精製もしくはキャラクタライズも行わずに次の工程で使用した。

【0119】

工程B:(3-ヒドロキシ-3-((3-(6-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)チオウレイド)メチル)-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート

30

【化63】



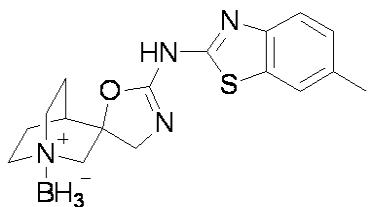
N-(6-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-¹H-イミダゾール-1-カルボチオアミド(0.96 g, 3.5 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)に、(3-(アミノメチル)-3-ヒドロキシ-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(0.595 g, 3.5 mmol)を加えた。該反応液を70 で4時間攪拌した。該反応混合液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(40-100% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製した。生成物画分を減圧濃縮して、(3-ヒドロキシ-3-((3-(6-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)チオウレイド)メチル)-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(0.88 g, 2.338 mmol, 66.8%収率)を白色の粉末として得た。MS (LC/MS) 保持時間 = 3.71; $[M+H]^+$ = 375.2.

40

【0120】

工程C:(2-(6-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)-4H-1'-アンモニオスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート

【化64】

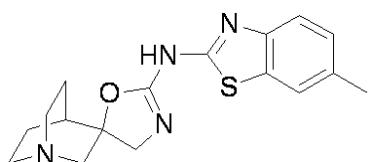


(3-ヒドロキシ-3-((3-(6-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)チオウレイド)メチル)-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(0.86 g, 2.285 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)に、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(0.288 g, 2.285 mmol)を加えた。該反応液を70 °Cで4時間攪拌した。該反応液を濃縮し、酢酸エチルを加えた。沈殿物を濾過し、さらなる酢酸エチルで洗浄した。粉末を真空オーブン(70 °C)中で乾燥させて、(2-(6-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)-4H-1'-アンモニオスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート(0.65 g, 1.899 mmol, 83% 収率)を白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 9.03 (1 H, ブロード. s.), 7.59 (1 H, s), 7.51 (1 H, d, J=8.24 Hz), 7.15 (1 H, d, J=8.24 Hz), 3.86 (1 H, d, J=10.38 Hz), 3.74 (1 H, d, J=10.38 Hz), 3.29 (1 H, dd, J=15.26, 1.83 Hz), 3.14 (1 H, d, J=15.26 Hz), 2.99 - 3.09 (1 H, m), 2.80 - 2.95 (3 H, m), 2.36 (3 H, s), 2.25 (1 H, ブロード. s.), 2.03 (1 H, t, J=10.22 Hz), 1.70 - 1.85 (3 H, m). MS (LC/MS) 保持時間 = 2.78; [M+H]⁺ = 343.2.

【0121】

工程D:N-(6-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化65】



(2-(6-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)-4H-1'-アンモニオスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート(0.24 g, 0.70 mmol) / アセトン(9 mL)に、3M HCl(1.753 mL, 5.26 mmol)を加えた。該反応混合液を室温で4時間攪拌した。酢酸エチルを加え、水層を集め、1N 水酸化ナトリウムで中和した。生成物を酢酸エチル(2 × 40 mL)で抽出した。有機部分を合わせて、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して、N-(6-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(0.19 g, 0.58 mmol, 83% 収率)を白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.96 (1 H, ブロード. s.), 7.57 (1 H, s), 7.49 (1 H, d, J=8.24 Hz), 7.13 (1 H, d, J=8.24 Hz), 3.88 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.63 (1 H, d, J=9.77 Hz), 2.98 - 3.04 (2 H, m), 2.72 - 2.85 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, J=7.63 Hz), 2.36 (3 H, s), 2.05 (1 H, d, J=2.14 Hz), 1.91 (1 H, ブロード. s.), 1.53 - 1.64 (2 H, m), 1.42 - 1.53 (1 H, m). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.79; [M+H]⁺ = 329.2.

30%メタノール(0.1%DEA) / CO₂、および300 nmでのUV測定によるChiralcel OJ-H(4.6 × 25 cm, 5 μm)カラムを用いて、エナンチオマーを分離した。分離したピークを減圧濃縮して白色の粉末を得た。カラムの第1ピークから0.11 g, 0.34 mmol, 55 %を得た。12a; R-異性体): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.95 (s, 1 H), 7.57 (s, 2 H), 7.48 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.13 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 3.89 (d, J=10.38 Hz, 2 H), 3.63 (d, J=10.38 Hz, 2 H), 2.99 - 3.06 (m, 4 H), 2.75 - 2.84 (m, 4 H), 2.67 (t, J=7.63 Hz, 4 H), 2.37 (s, 7 H), 2.06 (s, 2 H), 1.92 (s, 2 H), 1.55 - 1.64 (m, 4 H), 1.49 (dd, J=9.77, 2.44 Hz, 2 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.80; [M+H]⁺ = 329.2. 旋

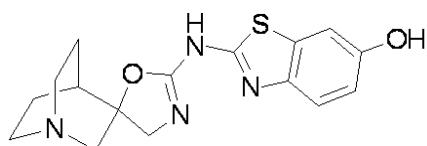
光度 = -4.52. 第2ピークから0.11 g, 0.34 mmol, 55%を得た。(12b; S-異性体): ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.96 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.49 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 3.89 (d, J=10.07 Hz, 1 H), 3.63 (d, J=10.07 Hz, 1 H), 3.03 (d, J=2.44 Hz, 2 H), 2.75 - 2.84 (m, 2 H), 2.67 (t, J=7.78 Hz, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 2.06 (s, 1 H), 1.92 (s, 1 H), 1.55 - 1.64 (m, 2 H), 1.49 (dd, J=9.77, 2.75 Hz, 1 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.80; [M+H]⁺ = 329.2. 旋光度= + 10.08.

【0122】

実施例13

2-(4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-イルアミノ)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール 10

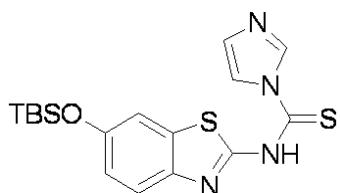
【化66】



【0123】

工程A:N-(6-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)- ^1H -イミダゾール-1-カルボチオアミド

【化67】

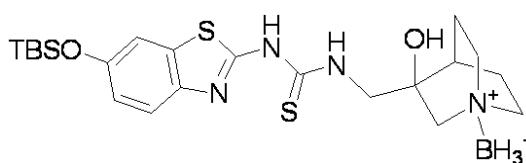


6-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン(WO 2007/086800 p.102に記載の通り製造)(3.1 g, 11.05 mmol) / アセトニトリル(30 mL)に、チオカルボニルジイミダゾール(2.56 g, 14.37 mmol)を加えた。該反応液を、70 に終夜加熱した。該反応液を室温に冷却し、沈殿物を濾過し、アセトニトリルで洗浄して、黄色の固体を得た。該生成物、N-(6-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)- ^1H -イミダゾール-1-カルボチオアミド(3.85 g, 9.86 mmol, 89%収率)を、いずれのさらなる精製も行わずに次の工程にそのまま用いた。MS (LC/MS) 保持時間 = 2.56; [M+H]⁺ = 388.9. 30

【0124】

工程B:(3-((3-(6-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)チオウレイド)メチル)-3-ヒドロキシ-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート

【化68】



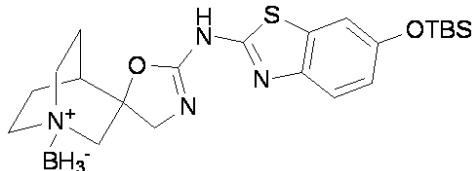
N-(6-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)- ^1H -イミダゾール-1-カルボチオアミド(3.85 g, 9.86 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(40 mL)に、(3-(アミノメチル)-3-ヒドロキシ-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(1.68 g, 9.86 mmol)を得た。該反応液を80 で2時間加熱した。該反応液を冷却した後、クロロホルムおよび水の混合液に注ぎ入れた。有機層を集め、減圧濃縮して、(3-((3-(6-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)チオウレ 50

イド)メチル)-3-ヒドロキシ-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(6.2 g)を黄色の油状物として得た。

【0125】

工程C:(2-(6-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)-4H-1'-アンモニオスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート

【化69】



10

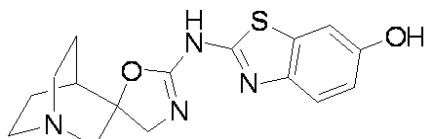
(3-((3-(6-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)チオウレイド)メチル)-3-ヒドロキシ-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(4.9 g, 9.9 mmol) / N,N -ジメチルホルムアミド(10 mL)に、1,3-ジイソプロピルカルボジイミド(5.4 mL, 34.5 mmol)を加えた。該反応液を80℃に加熱し、LC/MSによりモニターした。該反応液を冷却した後、クロロホルムおよび水の混合液に注ぎ入れた。有機層を集め、減圧濃縮した。残った残渣をエーテル中でトリチュレートした。沈殿物を集めて、(2-(6-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)-4H-1'-アンモニオスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート(3.28 g, 7.15 mmol, 72.6% 収率)を得た。MS (LC/MS) 保持時間 = 3.60; $[\text{M}+\text{H}-\text{BH}_3]^+ = 445.2$.

20

【0126】

工程D:2-(4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-イルアミノ)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール

【化70】



30

(2-(6-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)-4H-1'-アンモニオスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート(3.2 g, 6.98 mmol) / アセトン(10 mL)に、HCl(8.14 mL, 24.43 mmol)を加えた。該反応液を室温で3時間攪拌した。該混合液を水に注ぎ入れ、飽和炭酸水素ナトリウムで中和した。次いで、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を集め、減圧濃縮した。残った残渣をエーテル中でトリチュレートして、ラセミ体の2-(4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-イルアミノ)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール(958 mg, 2.90 mmol, 41.5% 収率)を白色の粉末として得た。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) ppm 9.36 (1 H, ブロード. s.), 8.85 (1 H, ブロード. s.), 7.41 (1 H, d, $J=8.85$ Hz), 7.12 (1 H, d, $J=2.44$ Hz), 6.78 (1 H, dd, $J=8.85$, 2.44 Hz), 3.86 (1 H, d, $J=10.07$ Hz), 3.61 (1 H, d, $J=10.07$ Hz), 2.96 - 3.06 (2 H, m), 2.71 - 2.85 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, $J=7.78$ Hz), 2.04 (1 H, ブロード. s.), 1.90 (1 H, ブロード. s.), 1.43 - 1.64 (3 H, m). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.03; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 331.29$.

40

30% メタノール(0.1%DEA) / CO_2 から成る移動相によるChiralpak AD-H(30 x 250mm, 5 μm)カラムを用いて、エナンチオマーを分離した。波長は300 nmにセットした。分離したピークを減圧濃縮して、白色の粉末を得た。カラムの第1ピークは(S)-2-(4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-イルアミノ)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール(395.2 mg, 1.19 mmol, 41.4% 収率)であった。(13a, S-異性体): ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) ppm 9.36 (1 H, ブロード. s.), 8.84 (1 H, ブロード. s.), 7.41 (1 H, d, $J=8.55$ Hz), 7.12 (1 H, d, $J=2.44$ Hz), 6.78 (1 H, dd, $J=8.55$, 2.44 Hz), 50

50

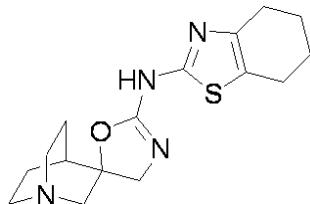
3.86 (1 H, d, J=9.77 Hz), 3.61 (1 H, d, J=10.07 Hz), 2.96 - 3.05 (2 H, m), 2.72 - 2.84 (2 H, m), 2.65 (2 H, t, J=7.63 Hz), 2.04 (1 H, ブロード. s.), 1.90 (1 H, ブロード. s.), 1.52 - 1.64 (2 H, m), 1.43 - 1.52 (1 H, m). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.30; [M+H]⁺ = 331.4. 第2ピークは(R)-2-(4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-イルアミノ)ベンゾ[d]チアゾール-6-オール(375 mg, 1.14 mmol, 39.3%収率)であった。(13b, R-異性体): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.40 (1 H, d, J=8.55 Hz), 7.11 (1 H, d, J=2.44 Hz), 6.77 (1 H, dd, J=8.55, 2.44 Hz), 3.86 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.60 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.01 (2 H, s), 2.73 - 2.84 (2 H, m), 2.65 (2 H, t, J=7.78 Hz), 2.04 (1 H, ブロード. s.), 1.90 (1 H, ブロード. s.), 1.54 - 1.62 (2 H, m), 1.43 - 1.52 (1 H, m). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.43; [M+H]⁺ = 331.4.

【0127】

実施例14

N-(4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化71】

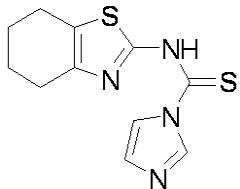


20

【0128】

工程A:N-(4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-¹H-イミダゾール-1-カルボチオアミド

【化72】



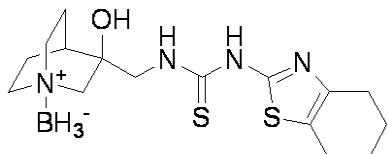
30

4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-アミン(0.5 g, 3.24 mmol) / アセトニトリル(20 mL)に、ジ(1H-イミダゾール-1-イル)メタンチオン(0.58 g, 3.24 mmol)を加えた。該反応液を50℃で4時間攪拌した。該反応液を冷却し、濃縮して、粗生成物を得た。該粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(50-100% 酢酸エチル-ヘキサン)により精製して、N-(4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-¹H-イミダゾール-1-カルボチオアミド(0.60 g, 2.27 mmol, 70.0%収率)を白色の粉末として得た。

【0129】

工程B:(3-ヒドロキシ-3-((3-(4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)チオウレイド)メチル)-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート

【化73】



40

N-(4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-¹H-イミダゾール-1-カルボチオアミド(0.54 g, 2 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)に、(3-(アミノメチル)-3-ヒドロキシ-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(0.35 g

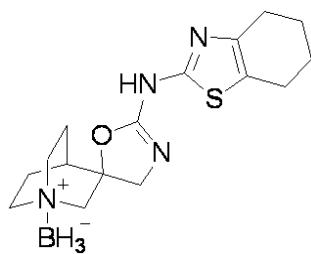
50

, 2 mmol)を加えた。該反応液を50 °Cで3時間攪拌した。該反応液を冷却し、濃縮して、粗生成物を得た。該粗物質をフラッショクロマトグラフィー(50-100% 酢酸エチル-ヘキサン)により精製し、第1スポット/画分(TLC)を生成物として得た。該画分を合わせて、濃縮し、(3-ヒドロキシ-3-((3-(4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)チオウレイド)メチル)-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(0.5 1 g, 1.39 mmol, 68.2% 収率)を白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D6) ppm 11.46 (s, 1 H), 5.26 (s, 1 H), 3.89 (dd, J=13.58, 5.34 Hz, 1 H), 3.68 (dd, J=13.73, 4.88 Hz, 1 H), 2.55 - 2.94 (m, 8 H), 2.06 (dd, J=9.31, 3.20 Hz, 1 H), 1.66 - 1.90 (m, 6 H), 1.21 - 1.59 (m, 4 H); [M+H]⁺ = 365.1.

【0130】

工程C:(2-(4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)-4H-1'-アンモニオスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート

【化74】



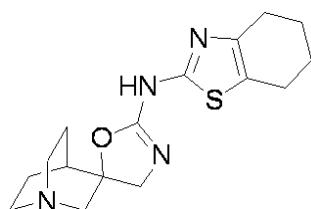
10

(3-ヒドロキシ-3-((3-(4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)チオウレイド)メチル)-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(0.5 g, 1.37 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)に、N,N-ジイソプロピルカルボジイミド(0.74 mL, 4.78 mmol)を加えた。該反応液を70 °Cで4時間攪拌した。該反応液を濃縮し、粗残渣を得た。該粗物質をフラッショクロマトグラフィー(50-100% 酢酸エチル-ヘキサン)により精製し、第2スポット/画分(TLC)を生成物として得た。該画分を合わせて、濃縮し、(2-(4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)-4H-1'-アンモニオスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート(0.38 g, 1.14 mmol, 84% 収率)を白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D6) ppm 8.26 - 8.86 (m, 1 H), 3.78 (d, J=9.46 Hz, 1 H), 3.66 (d, J=9.77 Hz, 1 H), 3.19 - 3.30 (m, J=14.95, 2.14 Hz, 1 H), 2.96 - 3.12 (m, 2 H), 2.78 - 2.94 (m, 3 H), 2.54 - 2.65 (m, 4 H), 2.19 (s, 1 H), 2.00 (s, 1 H), 1.66 - 1.85 (m, 7 H), 1.43 (m, 3 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 2.50; [M+H-BH₃]⁺ = 319.1.

【0131】

工程D:N-(4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化75】



20

(2-(4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イルアミノ)-4H-1'-アンモニオスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート(0.36 g, 1.08 mmol) / アセトン(9 mL)に、3M HCl(0.36 mL, 1.08 mmol)を加えた。該反応液を室温で4時間攪拌した。TLCによると該反応は完了していた(低いスポット)。酢酸エチルを加えた後、水層を分離した。水層を1N 水酸化ナトリウムで中和した。該生成物を酢酸エチル(2 x 40 mL)で抽出した。有機部分を合わせて、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮して、ラセミ体のN-(4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4H-1'-アザ

30

40

50

スピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(0.28 g, 0.84 mmol, 78 % 収率)を白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D6) ppm 8.30 - 8.75 (ブロード.s, 1 H), 3.79 (d, J=9.44 Hz, 1 H), 3.55 (d, J=9.76 Hz, 1 H), 2.90 - 3.03 (m, 2 H), 2.54 - 2.84 (m, 8 H), 2.00 (s, 1 H), 1.81 - 1.93 (m, 1 H), 1.75 (d, J=2.44 Hz, 4 H), 1.36 - 1.67 (m, 3 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.39; [M+H]⁺ = 319.1.

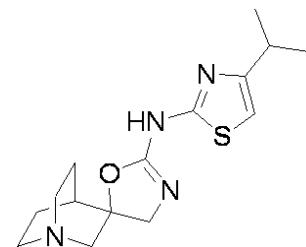
23%メタノール(0.1%DEA) / CO₂から成る移動相によるChiralpak AD-H(30 x 250mm, 5 μm)を用いて、エナンチオマーを分離した。波長は300 nmにセットした。分離したピークを減圧濃縮して、白色の粉末を得た。カラムの第1ピークは(S)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(0.1 g, 0.29 mmol, 36.8%収率)であった。(14a, S-異性体): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-D6) ppm 8.29 - 8.89 (ブロード.s, 1 H), 3.80 (d, J=9.46 Hz, 1 H), 3.54 (d, J=9.77 Hz, 1 H), 2.94 - 3.04 (m, 2 H), 2.55 - 2.85 (m, 8 H), 2.00 (s, 1 H), 1.85 - 1.94 (m, 1 H), 1.70 - 1.81 (m, J=2.43 Hz, 4 H), 1.39 - 1.65 (m, 3 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.54; [M+H]⁺ = 319.1. 第2ピークは(R)-N-(4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(0.11 g, 0.30 mmol, 38.2%収率)であった。(14b, R-異性体): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-D6) ppm 8.24 - 8.96 (ブロード.s, 1 H), 3.79 (d, J=9.46 Hz, 1 H), 3.52 (d, J=9.76 Hz, 1 H), 2.95 - 3.08 (m, 2 H), 2.55 - 2.80 (m, 8 H), 2.00 (s, 1 H), 1.85 - 1.90 (m, 1 H), 1.70 - 1.79 (m, J=2.42 Hz, 4 H), 1.39 - 1.63 (m, 3 H); [M+H]⁺ = 319.1.

【0132】

実施例15

N-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

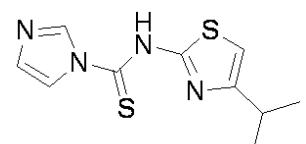
【化76】



【0133】

工程A:N-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)-¹H-イミダゾール-1-カルボチオアミド

【化77】



4-イソプロピルチアゾール-2-アミン(1.04 g, 7.31 mmol) / アセトニトリル(30 mL)に、1,1-チオカルボニルジイミダゾール(1.7 g, 9.5 mmol)を加えた。該反応液を50 °Cで18時間攪拌した。該反応液を室温に冷却し、沈殿物を濾過し、アセトニトリル(2 x 50 mL)で洗浄した。黄色の粉末を真空オーブン(40 °C)中で2時間乾燥させた。生成物、N-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)-¹H-イミダゾール-1-カルボチオアミド(1.02 g, 4.04 mmol, 55.3%収率)を、いずれのさらなる精製も行わずに次の工程にそのまま用いた。

【0134】

工程B:(3-ヒドロキシ-3-((3-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)チオウレイド)メチル)-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート

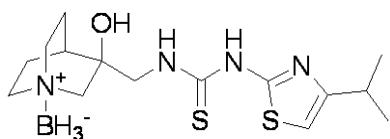
10

20

30

40

【化78】

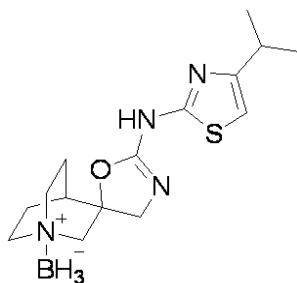


N-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)-¹H-イミダゾール-1-カルボチオアミド (0.57 g, 2.26 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)に、(3-(アミノメチル)-3-ヒドロキシ-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(0.38 g, 2.26 mmol)を加えた。該反応液を70 で24時間攪拌した。該反応液を冷却し、濃縮して、粗生成物を得た。該粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(50-100% 酢酸エチル-ヘキサン)により精製して、(3-ヒドロキシ-3-((3-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)チオウレイド)メチル)-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート (0.56 g, 1.58 mmol, 70.0% 収率)を白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.62 (s, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 5.31 (s, 1 H), 3.58 - 3.96 (m, 2 H), 2.63 - 3.11 (m, 7 H), 2.00 - 2.22 (m, 1 H), 1.65 - 1.97 (m, 3 H), 1.16 - 1.61 (m, 10 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 3.43; [M+H]⁺ = 353.2.

【0135】

工程C:(2-(5-イソプロピルチアゾール-2-イルアミノ)-4H-1'-アンモニオスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート

【化79】

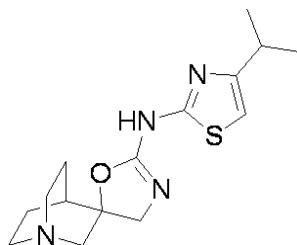


(3-ヒドロキシ-3-((3-(5-イソプロピルチアゾール-2-イル)チオウレイド)メチル)-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(0.54 g, 1.52 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)に、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(0.83 mL, 5.33 mmol)を加えた。該反応液を50 で24時間攪拌した。該反応液を濃縮し、粗残渣を得た。該粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(50-100% 酢酸エチル-ヘキサン)により精製し、第2スポット/画分(TLC)を生成物として得た。画分を合わせて、濃縮し、(2-(5-イソプロピルチアゾール-2-イルアミノ)-4H-1'-アンモニオスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート(0.39 g, 1.22 mmol, 80% 収率)を白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 6.55 (s, 1 H), 3.75 (m, 2 H), 3.20 - 3.31 (m, 1 H), 2.96 - 3.15 (m, 2 H), 2.77 - 2.97 (m, 4 H), 2.22 (s, 1 H), 2.01 (s, 1 H), 1.68 - 1.90 (m, 3 H), 1.43 (s, 3 H), 1.21 (d, J=7.02 Hz, 6 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 2.36; [M+H-BH₃]⁺ = 307.2.

【0136】

工程D:N-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化 8 0】



(2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イルアミノ)-4H-1'-アンモニオスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート(0.42 g, 1.31 mmol) / アセトン(9 mL)に、3M HCl(0.44 mL, 1.31 mmol)を加えた。該反応液を室温で4時間攪拌した。TLCによると該反応は完了していた(低いスポット)。酢酸エチルを加えた後、水層を分離した。水層を1N 水酸化ナトリウムで中和した。生成物を酢酸エチル(2 × 40 mL)で抽出した。有機部分を合わせて、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して、ラセミ体のN-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(0.34 g, 1.05 mmol, 80% 収率)を白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) ppm 8.20 - 8.91 (m, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 3.83 (d, J=9.46 Hz, 1 H), 3.57 (d, J=9.46 Hz, 1 H), 2.99 (s, 2 H), 2.58 - 2.92 (m, 5 H), 2.02 (s, 1 H), 1.82 - 1.96 (m, 1 H), 1.38 - 1.66 (m, 3 H), 1.20 (d, J=7.02 Hz, 6 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.27; [M+H]⁺ = 307.1.

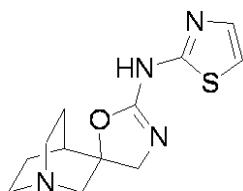
23% メタノール(0.1% DEA) / CO₂から成る移動相によるChiralcel OJ-H(30 × 250mm, 5 μm)カラムを用いて、エナンチオマーを分離した。波長は300 nmにセットした。分離したピークを減圧濃縮して、白色の粉末を得た。カラムの第1ピークは、(S)-N-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(0.01 g, 0.03 mmol, 2.95% 収率)であった。(15a, S-異性体): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) ppm 8.35 - 8.95 (m, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 3.82 (d, J=9.41 Hz, 1 H), 3.57 (d, J=9.46 Hz, 1 H), 2.99 (s, 2 H), 2.60 - 2.88 (m, 5 H), 2.02 (s, 2 H), 1.82 - 1.96 (m, 1 H), 1.38 - 1.65 (m, 3 H), 1.20 (d, J=6.71 Hz, 6 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.38; [M+H]⁺ = 307.1. 第2ピークは、(R)-N-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(0.02 g, 0.05 mmol, 4.83% 収率)であった。(15b, R-異性体): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) ppm 8.35 - 8.91 (m, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 3.82 (d, J=9.44 Hz, 1 H), 3.57 (d, J=9.46 Hz, 1 H), 2.99 (s, 2 H), 2.60 - 2.90 (m, 5 H), 2.02 (s, 2 H), 1.82 - 1.96 (m, 1 H), 1.38 - 1.62 (m, 3 H), 1.20 (d, J=6.78 Hz, 6 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.49; [M+H]⁺ = 307.3.

【0137】

実施例16

N-(チアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化 8 1】



【0138】

工程A:N-(チアゾール-2-イル)-¹H-イミダゾール-1-カルボチオアミド

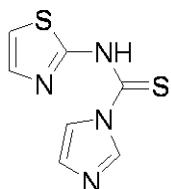
10

20

30

40

【化 8 2】

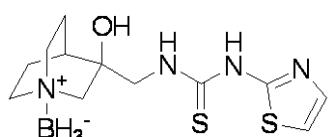


アセトニトリル(30 mL)およびテトラヒドロフラン(5 mL)中のチアゾール-2-アミン(2.1 g, 21.17 mmol)に、ジ(1H-イミダゾール-1-イル)メタンチオン(4.90 g, 27.5 mmol)を加えた。該反応液を60 で5時間攪拌した。該反応液を室温に冷却し、沈殿物を濾過し、冷却したアセトニトリル(2 x 15 mL)で洗浄して、オレンジ-茶色の粉末を得た。該生成物、N-(チアゾール-2-イル)-¹H-イミダゾール-1-カルボチオアミド(3.70 g, 17.60 mmol, 83% 収率)を、いずれのさらなるキャラクタライズも行わずに次の工程にそのまま用いた。

【0139】

工程B:(3-ヒドロキシ-3-((3-チアゾール-2-イルチオウレイド)メチル)-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート

【化 8 3】

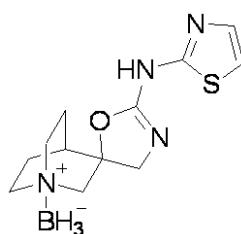


N-(チアゾール-2-イル)-¹H-イミダゾール-1-カルボチオアミド(1.7 g, 8 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(30 mL)に、(3-(アミノメチル)-3-ヒドロキシ-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(1.37 g, 8 mmol)を加えた。該反応液を50 で4時間攪拌した。該反応液を冷却し、濃縮して、粗生成物を得た。該粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(50-100% 酢酸エチル-ヘキサン)により精製して、第1スポット/画分(TLC)を生成物として得た。該画分を合わせて、濃縮し、(3-ヒドロキシ-3-((3-チアゾール-2-イルチオウレイド)メチル)-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(1.5 g, 4.80 mmol, 59.8% 収率)を白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.64 (s, 1 H), 7.42 (d, J=3.36 Hz, 1 H), 7.14 (m, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 3.78 (dd, 2 H), 2.59 - 3.02 (m, 6 H), 1.99 - 2.18 (m, 1 H), 1.79 - 1.92 (m, 2 H), 1.64 - 1.80 (m, 1 H), 1.19 - 1.65 (m, 4 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 2.73; [M+H]⁺ = 311.1.

【0140】

工程C:(2-(チアゾール-2-イルアミノ)-4H-1'-アンモニオスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート

【化 8 4】



(3-ヒドロキシ-3-((3-チアゾール-2-イルチオウレイド)メチル)-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(1.2 g, 3.84 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)に、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(2.09 mL, 13.45 mmol)を加えた。該反応液を50 で24時間攪拌した。該反応液を濃縮し、粗残渣を得た。該粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(50-100% 酢酸エチル-ヘキサン)により精製し、第1スポット/画分(TLC)を生成物として得た。該画分を合わせて、濃縮し、(2-(チアゾール-2-イルアミノ)-4H-1'-アンモニオスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート(1.0 g, 3.20 mmol, 83.3% 収率)を得た。

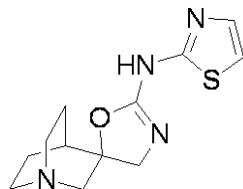
ミノ)-4H-1'-アンモニオスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート(0.84 g, 3.02 mmol, 79% 収率)を白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) ppm 8.37 - 9.14 (m, 1 H), 7.32 (d, J=3.66 Hz, 1 H), 7.04 (d, J=3.66 Hz, 2 H), 3.79 (d, J=10.07 Hz, 1 H), 3.67 (d, J=10.07 Hz, 1 H), 3.20 - 3.29 (m, J=14.95, 2.14 Hz, 1 H), 2.97 - 3.15 (m, 2 H), 2.78 - 2.94 (m, 3 H), 2.22 (s, 1 H), 1.95 - 2.08 (m, 1 H), 1.66 - 1.85 (m, 3 H), 1.43 (s, 3 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.57; [M+H-BH₃]⁺ = 265.1.

【0141】

工程D:N-(チアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

10

【化85】



(2-(チアゾール-2-イルアミノ)-4H-1'-アンモニオスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート(0.57 g, 2.05 mmol) / アセトン(9 mL)に、3M HCl(0.68 mL, 2.05 mmol)を加えた。該反応液を室温で4時間攪拌した。TLCによると該反応は完了していた(低いスポット)。酢酸エチルを加えた後、水層を分離した。水層を1N 水酸化ナトリウムで中和した。該生成物を酢酸エチル(2 × 40 mL)で抽出した。有機部分を合わせて、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して、ラセミ体のN-(チアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(0.4 g, 1.44 mmol, 70.2% 収率)を白色の粉末として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.64 (s, 1 H), 7.24 (d, J=3.74 Hz, 2 H), 7.01 (d, J=3.75 Hz, 2 H), 3.78 (d, J=9.80 Hz, 2 H), 3.53 (d, J=9.80 Hz, 2 H), 2.97 - 3.05 (m, 4 H), 2.74 - 2.86 (m, 4 H), 2.65 (t, J=7.84 Hz, 4 H), 2.01 (s, 2 H), 1.88 (s, 2 H), 1.53 - 1.64 (m, 4 H), 1.45 - 1.56 (m, 2 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.28; [M+H]⁺ = 265.1.

20

23% メタノール(0.1% DEA) / CO₂から成る移動相によるChiralcel OJ-H(30 × 250mm, 5 μm)カラムを用いて、エナンチオマーを分離した。波長は300 nmにセットした。分離したピークを減圧濃縮して、白色の粉末を得た。カラムの第1ピークは、(S)-N-(チアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(0.12 g, 0.43 mmol, 18.80% 収率)であった。(16a, S-異性体): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

ppm 8.64 (s, 1 H), 7.26 (d, J=3.75 Hz, 2 H), 7.00 (d, J=3.77 Hz, 2 H), 3.78 (d, J=9.81 Hz, 2 H), 3.54 (d, J=9.82 Hz, 2 H), 2.95 - 3.10 (m, 4 H), 2.75 - 2.82 (m, 4 H), 2.65 (t, J=7.80 Hz, 4 H), 2.01 (s, 2 H), 1.88 (s, 2 H), 1.53 - 1.60 (m, 4 H), 1.42 - 1.51 (m, 2 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.32; [M+H]⁺ = 265.1. 第2ピークは、(R)-N-(チアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(0.15 g, 0.52 mmol, 22.96% 収率)であった。(16b, R-異性体): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.64 (s, 1 H), 7.25 (d, J=3.74 Hz, 2 H), 7.00 (d, J=3.76 Hz, 2 H), 3.78 (d, J=9.80 Hz, 2 H), 3.53 (d, J=9.80 Hz, 2 H), 2.95 - 3.08 (m, 4 H), 2.75 - 2.84 (m, 4 H), 2.65 (t, J=7.80 Hz, 4 H), 2.01 (s, 2 H), 1.88 (s, 2 H), 1.54 - 1.62 (m, 4 H), 1.43 - 1.53 (m, 2 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.28; [M+H]⁺ = 265.3.

40

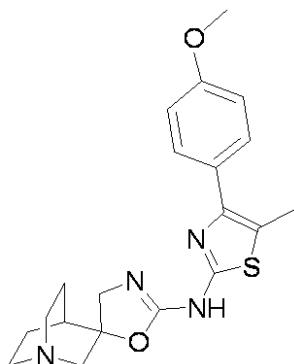
【0142】

実施例17

N-(4-(4-メトキシフェニル)-5-メチルチアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

50

【化 8 6】

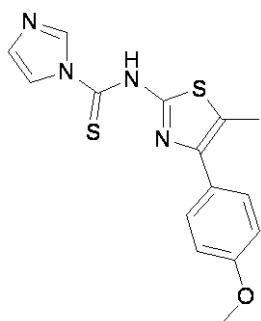


10

【0143】

工程A:N-(4-(4-メトキシフェニル)-5-メチルチアゾール-2-イル)-¹H-イミダゾール-1-カルボチオアミド

【化 8 7】



20

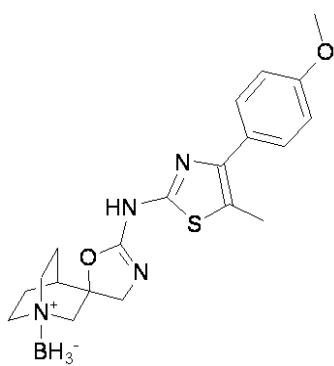
4-(4-メトキシフェニル)-5-メチルチアゾール-2-アミン(0.98 g, 4.45 mmol) / アセトニトリル(25 mL)に、ジ(1H-イミダゾール-1-イル)メタンチオン(1.03 g, 5.78 mmol)を加えた。該反応液を50℃で3時間攪拌した。該反応液を室温に冷却し、沈殿物を濾過した。粉末をアセトニトリル(2 × 10 mL)で洗浄し、乾燥させて、ラセミ体のN-(4-(4-メトキシフェニル)-5-メチルチアゾール-2-イル)-¹H-イミダゾール-1-カルボチオアミド(1.28 g, 3.87 mmol, 87% 収率)を黄色の粉末として得た。該生成物をそのまま次の工程に用いた。

30

【0144】

工程B:(2-(4-(4-メトキシフェニル)-5-メチルチアゾール-2-イルアミノ)-4H-1'-アンモニオスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート

【化 8 8】



40

N-(4-(4-メトキシフェニル)-5-メチルチアゾール-2-イル)-¹H-イミダゾール-1-カルボキサミド(0.44 g, 1.39 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(25 mL)に、(3-(アミノメチル)-3-ヒドロキシ-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(0.24 g, 1.39 mmol)を加えた。該反応液を70℃で2時間攪拌した。N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(0.65 mL, 4.16 mmol)を加え、該反応液を75℃に2時間加熱した。該反応液を冷却し、濃縮して、粗生成物を得た。該粗物質を、カラムクロマトグラフィー(60-100%

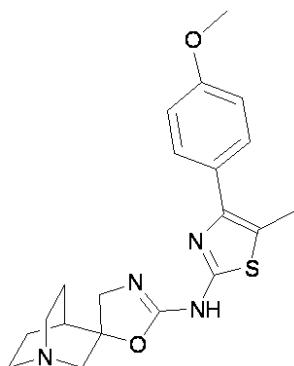
50

酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、(2-(4-(4-メトキシフェニル)-5-メチルチアゾール-2-イルアミノ)-4H-1'-アンモニオスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート(0.41 g, 1.029 mmol, 74.2%収率)を黄色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D6) ppm 7.59 (d, J=7.63 Hz, 2 H), 6.98 (d, J=8.55 Hz, 2 H), 3.80 (s, 4 H), 3.67 (s, 1 H), 3.24 - 3.31 (m, 1 H), 3.13 (s, 1 H), 3.03 (s, 1 H), 2.83 - 2.92 (m, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 2.23 (s, 1 H), 2.07 (s, 1 H), 1.73 - 1.82 (m, 2 H), 1.44 (s, 1 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 2.88; [M+H]⁺ = 399.34.

【0145】

工程C:N-(4-(4-メトキシフェニル)-5-メチルチアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化89】



10

20

(3-ヒドロキシ-3-((3-(4-(4-メトキシフェニル)-5-メチルチアゾール-2-イル)チオウレイド)メチル)-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(0.08 g, 0.19 mmol) / アセトン(9 mL)に、2M HCl(0.09 mL, 0.19 mmol)を加えた。該反応液を室温で1時間攪拌した。TLCによると該反応は完了していた(低いスポット)。酢酸エチルを加えて、水層を集め、1N 水酸化ナトリウムで中和した。生成物を酢酸エチル(2 × 40 mL)で抽出した。有機部分を合わせて、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して、ラセミ体のN-(4-(4-メトキシフェニル)-5-メチルチアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(0.05 g, 0.12 mmol, 66.8% 収率)を白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D6) ppm 7.58 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 6.98 (d, J=8.55 Hz, 2 H), 3.83 (d, J=9.16 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.56 (d, J=9.46 Hz, 1 H), 3.00 (s, 2 H), 2.74 - 2.83 (m, 2 H), 2.66 (t, J=7.63 Hz, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.03 (s, 1 H), 1.91 (s, 1 H), 1.54 - 1.62 (m, 2 H), 1.48 (d, J=7.02 Hz, 1 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 2.04; [M+H]⁺ = 385.28.

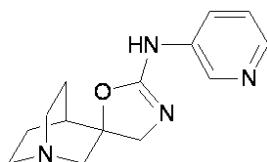
30

【0146】

実施例18

(E)-N-(1'-アザスピロ[オキサゾリジン-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-イルデン)ピリジン-3-アミン

【化90】

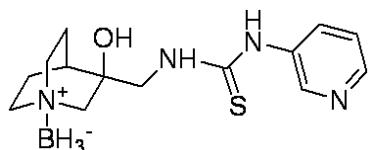


40

【0147】

工程A:(3-ヒドロキシ-3-((3-ピリジン-3-イルチオウレイド)メチル)-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート

【化91】

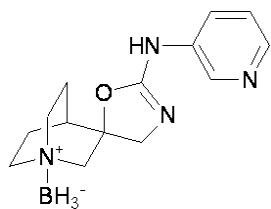


(3-(アミノメチル)-3-ヒドロキシ-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(247 mg, 1.45 mmol) / テトラヒドロフラン(3 mL)の攪拌懸濁液に、3-イソチオシアネートピリジン(298 mg, 2.19 mmol) / テトラヒドロフラン(1.5 mL)の溶液を加え、該反応混合液を室温で終夜攪拌した。該反応混合液を減圧エバポレートし、残渣を(白色のロウ様固体)カラムクロマトグラフィー(3% メタノール/酢酸エチル)により精製し、(3-ヒドロキシ-3-((3-ピリジン-3-イルチオウレイド)メチル)-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(294.6 mg, 0.96 mmol, 66.2% 収率)を白色の泡状物質として得た。¹H NMR (500 MHz, MeOD-d₄) ppm 8.56 - 8.70 (m, 1 H), 8.24 - 8.36 (m, 1 H), 8.08 - 8.16 (m, 1 H), 7.32 - 7.48 (m, 1 H), 4.02 - 4.18 (m, 1 H), 3.67 - 3.77 (m, 1 H), 3.53 - 3.62 (m, 1 H), 2.88 - 3.11 (m, 3 H), 2.70 - 2.88 (m, 1 H), 2.15 - 2.29 (m, 1 H), 1.92 - 2.12 (m, 2 H), 1.73 - 1.89 (m, 1 H), 1.54 - 1.69 (m, 2 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.00; [MH+-BH₃] = 293.10.

【0148】

工程B:(E)-(2-(ピリジン-3-イルイミノ)-1'-アンモニオスピロ[オキサゾリジン-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート

【化92】

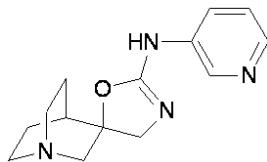


(3-ヒドロキシ-3-((3-ピリジン-3-イルチオウレイド)メチル)-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(294.6 mg, 0.96 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)溶液に、N,N'-メタンジイルイデンジプロパン-2-アミン(121 mg, 0.96 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)溶液を加え、該反応混合液を室温で7日間静置した。さらなる133 mg N,N'-メタンジイルイデンジプロパン-2-アミン / 0.5 mL N,N-ジメチルホルムアミドを加え、該反応液をさらに7日間そのままにし続けた。該反応液をカラムクロマトグラフィー(5-10% メタノール/酢酸エチル)により精製し、(E)-(2-(ピリジン-3-イルイミノ)-1'-アンモニオスピロ[オキサゾリジン-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート(134.3 mg, 0.49 mmol, 51.3% 収率)を得た。¹H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 8.34 - 8.60 (m, 1 H), 8.16 (d, J=4.27 Hz, 1 H), 7.59 - 7.96 (m, 1 H), 7.35 (dd, J=8.24, 4.88 Hz, 1 H), 3.89 (ブロード. s., 1 H), 3.65 (d, J=9.46 Hz, 1 H), 3.16 - 3.23 (m, 1 H), 3.04 - 3.16 (m, 1 H), 2.85 - 3.04 (m, 2 H), 2.23 (ブロード. s., 1 H), 1.74 - 1.97 (m, 4 H), 1.36 - 1.70 (m, 2 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.65; [M+H-BH₃]⁺ = 259.21.

【0149】

工程C:(E)-N-(1'-アザスピロ[オキサゾリジン-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-イリデン)ピリジン-3-アミン

【化93】



(E)-(2-(ピリジン-3-イルイミノ)-1'-アソニオスピロ[オキサゾリジン-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート(127 mg, 0.47 mmol) / アセトン(5 mL)懸濁液に、3M 塩酸(2 mL, 6.00 mmol)を加え、該混合液を室温で2時間静置した。次いで、それを水およびクロロホルムを含む分液漏斗に加えた。層を分離した後、水層を炭酸ナトリウム溶液で塩基性にし、該混合液をクロロホルムで再抽出した。最後に、水相を酢酸エチルで洗浄した。有機部分を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(1%水酸化アンモニウム/9%メタノール/90%ジクロロメタン)により精製し、ラセミ体の(E)-N-(1'-アザスピロ[オキサゾリジン-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-イリデン)ピリジン-3-アミン(19 mg, 0.074 mmol, 15.8% 収率)を白色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz, MeOD-d₄) ppm 8.39 (ブロード. s., 1 H), 8.14 (d, J=4.27 Hz, 1 H), 7.72 (ブロード. s., 1 H), 7.34 (dd, J=8.24, 4.88 Hz, 1 H), 3.89 (d, J=9.77 Hz, 1 H), 3.57 (d, J=10.38 Hz, 1 H), 3.14 - 3.27 (m, 1 H), 3.00 - 3.13 (m, 1 H), 2.70 - 3.00 (m, 4 H), 1.97 - 2.22 (m, 2 H), 1.54 - 1.84 (m, 3 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.26; [M+H]⁺ = 259.16.

10

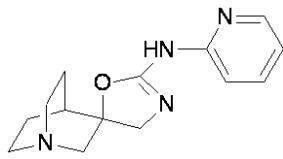
20

【0150】

実施例19

N-(ピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化94】

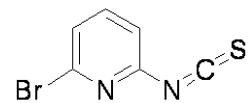


30

【0151】

工程A:2-プロモ-6-イソチオシアネートピリジン

【化95】



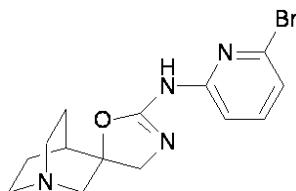
40

6-プロモピリジン-2-アミン(253 mg, 1.46 mmol)、クロロホルム(2 mL)、炭酸水素ナトリウム(850 mg, 10.12 mmol)および水(3 mL)の混合液を作製し、これに、チオホスゲン(190 mg, 1.65 mmol) / クロロホルム(1 mL)溶液を加えた。該反応混合液を室温で4時間攪拌した。該反応混合液を分液漏斗に移し入れ、酢酸エチルおよび水間に分配した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒をエバポレートして、黄色の固体を得た。該固体をカラムクロマトグラフィー(5% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、2-プロモ-6-イソチオシアネートピリジン(281 mg, 1.31 mmol, 89% 収率)を白色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 7.50 - 7.62 (m, 1 H), 7.34 - 7.43 (m, 1 H), 6.91 - 7.11 (m, 1 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.92; [M+H]⁺ = 216.86.

【0152】

工程B:N-(6-プロモピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化96】

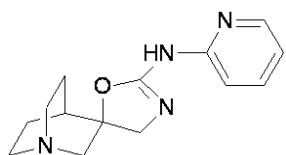


N,N-ジメチルホルムアミド(8 mL)およびヒューニッヒ塩基(0.6 mL, 3.44 mmol)中の2-ブロモ-6-イソチオシアネートピリジン(281 mg, 1.31 mmol)の溶液に、(+/-)3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オールニ塩酸塩(300 mg, 1.31 mmol)を加え、得られた混合液を75に2.5時間加熱した。MS (LC/MS) 保持時間 = 1.04; [M+H]⁺ = 373.01. この反応混合液に、ジ-イソプロピル-カルボジイミド(523 mg, 4.14 mmol)を加え、75で2.25時間、加熱を続けた。該混合液を、週末を通して室温に冷却した。該反応混合液を減圧濃縮した。該物質を、カラムクロマトグラフィー、次いでプレパラティブHPLCにより精製して、N-(6-ブロモピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(291.5 mg, 0.86 mmol, 66.2 5 % 収率)を黄色の固体として得た(2-アミノ-6-ブロモピリジン不純物を含む)。MS (LC/MS) 保持時間 = 0.65; [M+H]⁺ = 337.0.

【0153】

工程C:N-(ピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化97】



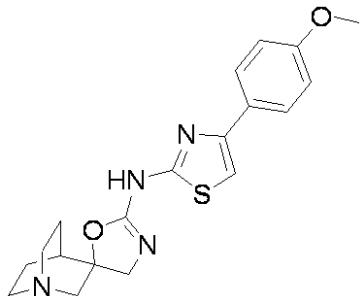
N-(6-ブロモピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(291 mg, 0.86 mmol) / メタノール(20 mL)に、パール装置 (Parr apparatus) において2時間、10%パラジウム炭素(23 mg)上で、水素付加した。該触媒を濾過により除去し、該濾過物を減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(0.7%水酸化アンモニウム / 6.3%メタノール / 93%クロロホルム)により精製して、ラセミ体のN-(ピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(41.3 mg, 0.16 mmol, 18.6 5 % 収率)を得た。¹H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 8.13 - 8.33 (m, 1 H), 7.57 - 7.72 (m, 1 H), 6.83 - 7.04 (m, 2 H), 3.97 (d, J=10.07 Hz, 1 H), 3.66 (d, J=10.07 Hz, 1 H), 3.18 - 3.27 (m, 1 H), 3.03 - 3.14 (m, 1 H), 2.94 (t, J=7.63 Hz, 2 H), 2.70 - 2.90 (m, 2 H), 2.06 - 2.24 (m, 2 H), 1.57 - 1.87 (m, 3 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.76; [M+H]⁺ = 259.25.

【0154】

実施例20

N-(4-(4-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化98】



10

20

30

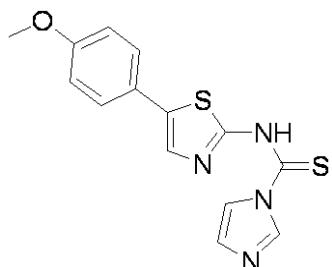
40

50

【0155】

工程A:N-(5-(4-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル)-¹H-イミダゾール-1-カルボチオアミド

【化99】



10

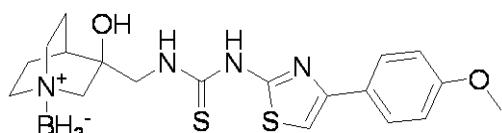
アセトニトリル(30 mL)およびテトラヒドロフラン(5 mL)中の5-(4-メトキシフェニル)チアゾール-2-アミン(1.07 g, 5.19 mmol)に、ジ(1H-イミダゾール-1-イル)メタンチオン(1.20 g, 6.74 mmol)を加えた。該反応液を60 °Cで18時間攪拌した。該反応液を室温に冷却し、沈殿物を濾過した。粉末を冷アセトニトリル(2 x 15 mL)で洗浄し、乾燥させて、N-(5-(4-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル)-¹H-イミダゾール-1-カルボチオアミド(0.59 g, 1.86 mmol, 35.9% 収率)をオレンジ-茶色の粉末として得た。該生成物をいずれのさらなるキャラクタライズも行わずに次の工程にそのまま用いた。

【0156】

20

工程B:(3-ヒドロキシ-3-((3-(4-(4-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル)チオウレイド)メチル)-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート

【化100】



N-(4-(4-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル)-¹H-イミダゾール-1-カルボチオアミド(0.57 g, 1.82 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)に、(3-(アミノメチル)-3-ヒドロキシ-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(0.31 g, 1.82 mmol)を加えた。該反応液を60 °Cで4時間攪拌した。該反応液を冷却し、濃縮して、粗生成物を得た。該粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(60-100% 酢酸エチル-ヘキサン)により精製し、第1スポット/画分(TLC)を生成物として得た。該画分を合わせて、減圧濃縮し、(3-ヒドロキシ-3-((3-(4-(4-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル)チオウレイド)メチル)-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(0.6 g, 1.43 mmol, 79% 収率)を白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.74 (s, 1 H), 7.91 (d, J=8.55 Hz, 2 H), 7.43 (s, 1 H), 6.97 (d, J=8.85 Hz, 2 H), 5.50 (s, 1 H), 3.62 - 3.98 (m, 5 H), 2.70 - 3.10 (m, 6 H), 2.13 (s, 1 H), 1.94 (s, 1 H), 1.66 - 1.91 (m, 2 H), 1.11 - 1.62 (m, 4 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 3.54; [M+H]⁺ = 417.1.

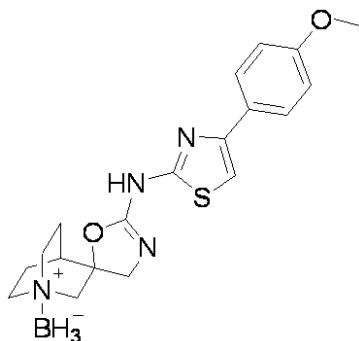
30

【0157】

40

工程C:(2-(4-(4-メトキシフェニル)チアゾール-2-イルアミノ)-4H-1'-アンモニオスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート

【化101】



10

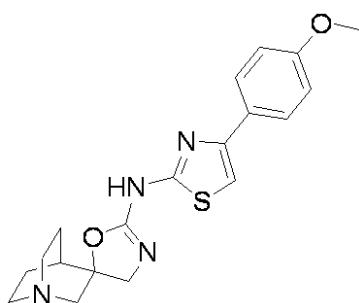
(3-ヒドロキシ-3-((3-(4-(4-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル)チオウレイド)メチル)-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(0.59 g, 1.41 mol) / N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)に、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(0.66 mL, 4.23 mmol)を加えた。該反応液を70 °Cで24時間攪拌した。溶媒を減圧除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(50-100% 酢酸エチル-ヘキサン)により精製して、第1部分 (component) を生成物として集め、(2-(4-(4-メトキシフェニル)チアゾール-2-イルアミノ)-4H-1'-アンモニオスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート(0.45 g, 1.17 mmol, 83% 収率)を白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.65 (s, 1 H), 7.89 (d, J=7.32 Hz, 2 H), 7.15 - 7.43 (m, 1 H), 6.95 (d, J=8.85 Hz, 2 H), 3.64 - 3.93 (m, 5 H), 3.23 - 3.31 (m, J=1.53 Hz, 1 H), 3.09 - 3.21 (m, 1 H), 2.99 - 3.09 (m, 1 H), 2.79 - 2.97 (m, 3 H), 2.25 (s, 1 H), 1.96 - 2.16 (m, 1 H), 1.68 - 1.91 (m, 3 H), 1.45 (s, 3 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 2.80; [M+H-BH₃]⁺ = 371.1.

20

【0158】

工程D:N-(4-(4-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化102】



30

(2-(4-(4-メトキシフェニル)チアゾール-2-イルアミノ)-4H-1'-アンモニオスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-1'-イル)トリヒドロボレート(0.41 g, 1.07 mol) / アセトン(9 mL)に、3M HCl(0.36 mL, 1.07 mmol)を加えた。該反応液を室温で4時間攪拌した。TLCによると該反応は完了していた(低いスポット)。酢酸エチルを加えた後、水層を分離した。該水層を1N 水酸化ナトリウムで中和した。生成物を酢酸エチル(2 x 40 mL)で抽出した。有機部分を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して、ラセミ体のN-(4-(4-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(0.3 g, 0.77 mmol, 72.1% 収率)を白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.56 (s, 1 H), 7.77 - 8.00 (m, J=8.55 Hz, 2 H), 7.27 (s, 1 H), 6.80 - 7.08 (m, 2 H), 3.87 (d, J=9.77 Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.61 (d, J=9.77 Hz, 1 H), 3.02 (s, 3 H), 2.60 - 2.92 (m, 4 H), 2.06 (s, 2 H), 1.82 - 2.00 (m, 1 H), 1.39 - 1.70 (m, 3 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.95; [M+H]⁺ = 371.2.

40

30% メタノール(0.1% DEA) / CO₂から成る移動相によるChiraldak AD-H(30 x 250mm, 5 μm)カラムを用いて、エナンチオマーを分離した。波長は220 nmにセットした。分離した

50

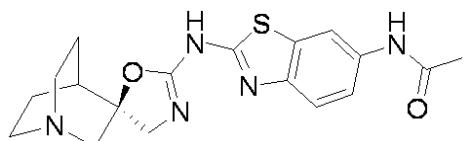
ピークを減圧濃縮して、白色の粉末を得た。カラムの第1ピークは(S)-N-(4-(4-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(0.035 g, 0.09 mmol, 22.87%収率)であった。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.56 (1 H, ブロード. s.), 7.86 (2 H, d, J=8.55 Hz), 7.25 (1 H, s), 6.93 - 6.96 (2 H, m), 3.86 (1 H, d, J=9.77 Hz), 3.78 (3 H, s), 3.60 (1 H, d, J=9.46 Hz), 3.01 (2 H, s), 2.72 - 2.84 (2 H, m), 2.62 - 2.71 (2 H, m), 2.05 (1 H, ブロード. s.), 1.91 (1 H, ブロード. s.), 1.55 - 1.64 (2 H, m), 1.44 - 1.52 (1 H, m). MS (LC/MS) 保持時間 = 2.03; [M+H]⁺ = 371.3. 第2ピークは(R)-N-(4-(4-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(0.055 g, 0.15 mmol, 35.9%収率)であった。(21b, R-異性体): ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.58 (1 H, ブロード. s.), 7.87 (2 H, d, J=8.55 Hz), 7.26 (1 H, s), 6.92 - 6.97 (2 H, m), 3.86 (1 H, d, J=9.77 Hz), 3.78 (3 H, s), 3.60 (1 H, d, J=9.77 Hz), 3.01 (2 H, s), 2.73 - 2.85 (2 H, m), 2.63 - 2.71 (2 H, m), 2.05 (1 H, ブロード. s.), 1.91 (1 H, ブロード. s.), 1.54 - 1.64 (2 H, m), 1.43 - 1.53 (1 H, m). MS (LC/MS) 保持時間 = 2.03; [M+H]⁺ = 371.3.

【0159】

実施例21

(R)-N-(2-(4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-イル)アミノ)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アセトアミド

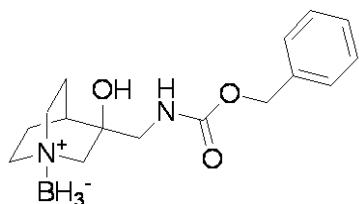
【化103】



【0160】

工程A: (3-((ベンジルオキシカルボニルアミノ)メチル)-3-ヒドロキシ-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート

【化104】



(3-(アミノメチル)-3-ヒドロキシ-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(10 g, 47.0 mmol) / ジクロロメタン(150 mL)に、炭酸ナトリウム(200 mL, 200 mmol)およびクロロギ酸ベンジル(9.5 mL, 66.5 mmol)を加えた。該反応混合液を室温で40分間攪拌した。ジクロロメタンおよび水を加えた後、水層を分離し、ジクロロメタン(2x)で再度抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(12-100% 酢酸エチル-ヘキサン)により精製した。生成物画分を合わせて濃縮し、ラセミ体の(3-((ベンジルオキシカルボニルアミノ)メチル)-3-ヒドロキシ-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(3 g, 9.86 mmol, 20.96%収率)を透明な油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 7.30 - 7.43 (5 H, m), 5.27 (1 H, ブロード. s.), 5.12 (2 H, s), 3.36 (2 H, d, J=6.04 Hz), 2.76 - 3.21 (6 H, m), 2.21 (1 H, ブロード. s.), 1.97 (1 H, ブロード. s.), 1.71 - 1.86 (2 H, m).

20%アセトニトリル/メタノール(1:1) / CO₂から成る移動相によるChiralpak OJ-H(5 x 25)カラムを用いて、エナンチオマーを分離した。波長は210 nmにセットした。カラムの第1ピークは、無色の油状物としての(R)-(3-(アミノメチル)-3-ヒドロキシ-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(37.67 g, 123 mmol)であった。

10

20

30

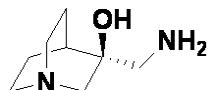
40

50

旋光度: +28.2, c=2.9 (クロロホルム中)。カラムの第2ピークは、薄い琥珀色の油状物としての(S)-(3-((ベンジルオキシカルボニルアミノ)メチル)-3-ヒドロキシ-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(46.82 g, 153 mmol)であった。旋光度: -27.4, c=2.5 (クロロホルム中)

【0161】

工程B:(S)-3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オール, 2 HCl
【化105】



10

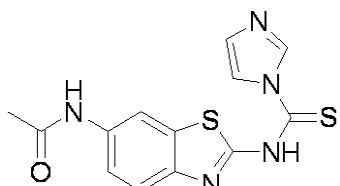
(S)-(3-((ベンジルオキシカルボニルアミノ)メチル)-3-ヒドロキシ-1-アンモニオビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)トリヒドロボレート(20.5 g, 67 mmol) / アセトン(120 mL)溶液を、氷浴で冷却した。3M HCl水溶液(120 mL, 360 mmol)を2分かけて加えた。激しい気泡の発生が観察された。10分後、冷氷浴を除去し、該混合液を室温に昇温させた。20分後、それをメタノール(800 mL)で希釈し、窒素でフラッシュした。パラジウム炭素(2 g, 1.88 mmol)を加え、該反応液を窒素でフラッシュし、水素バルーンを取り付けた。該反応混合液を室温で終夜攪拌した。次いで、窒素でフラッシュし、メタノールを用い、セライトのパッドを通して濾過した。溶媒をエバボレートし、クルードな黄色の固体を得た。該固体を水(25 mL)に溶解させた後、エタノール(400 mL)を加えた。すぐに、白色の結晶状物質が形成された。それらを濾過により集め、エタノール、続いてエーテルで洗浄した。白色の結晶性固体、(S)-3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オール, 2 HCl(10.7 g, 46.7 mmol, 69.3% 収率)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.93 (1 H, ブロード. s.), 8.24 (3 H, ブロード. s.), 6.02 (1 H, s), 3.26 (1 H, d, J=13.43 Hz), 2.99 - 3.22 (5 H, m), 2.10 - 2.19 (2 H, m), 1.81 - 1.90 (1 H, m), 1.72 - 1.81 (1 H, m), 1.60 - 1.72 (1 H, m). 旋光度: []²⁰D = -50.9° (c=6.4, 水).

20

【0162】

工程C:N-(2-(1H-イミダゾール-1-カルボチオアミド)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アセトアミド

【化106】



30

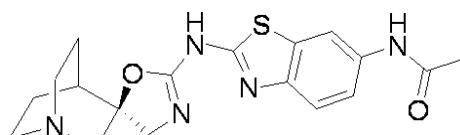
N-(2-アミノベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アセトアミド(4 g, 19.3 mmol) / アセトニトリル(100 mL)に、ジ(1H-イミダゾール-1-イル)メタンチオン(3.44 g, 19.30 mmol)を加えた。該反応液を80 °Cで終夜攪拌した。該反応液を室温に冷却し、沈殿物を濾過した。生成物、N-(2-(1H-イミダゾール-1-カルボチオアミド)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アセトアミド(3.6 g, 11.34 mmol, 58.85% 収率)を、いずれのさらなる精製は行わずに次の工程にそのまま用いた。

40

【0163】

工程D:(R)-N-(2-(4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-イルアミノ)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アセトアミド

【化107】



N-(2-(1H-イミダゾール-1-カルボチオアミド)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アセトアミド

50

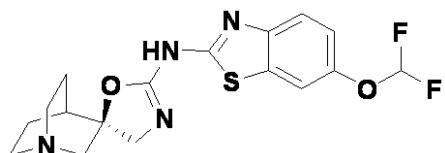
ド(300 mg, 0.95 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)に、(S)-3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オール, 2 HCl(238 mg, 1 mmol)およびトリエチルアミン(0.39 mL, 2.84 mol)を加えた。該反応液を80 に3時間加熱した。次いで、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(0.59 mL, 3.78 mmol)を、該反応混合液に加えた。該混合液を80 でさらに2時間加熱した。該反応液を冷却した後、クロロホルムおよび水を該混合液に加えた。有機層を減圧濃縮して、粗生成物を得た。該粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー(2-20% [10% 水酸化アンモニウム/メタノール-クロロホルム)により精製した。その後、生成物画分をエーテルでトリチュレートし、(R)-N-(2-(4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-イルアミノ)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アセトアミド(144.5 mg, 0.39 mmol, 41.2% 収率)を白色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 9.98 (1 H, s), 8.93 (1 H, ブロード. s.), 8.12 (1 H, d, J=1.83 Hz), 7.52 (1 H, d, J=8.42 Hz), 7.38 (1 H, dd, J=8.60, 2.01 Hz), 3.88 (1 H, d, J=9.88 Hz), 3.62 (1 H, d, J=9.88 Hz), 3.02 (2 H, s), 2.74 - 2.85 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, J=7.68 Hz), 2.05 (4 H, s), 1.91 (1 H, ブロード. s.), 1.41 - 1.64 (3 H, m). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.55; [M+H]⁺ = 372.2.

【0164】

実施例22

(R)-N-(6-(ジフルオロメトキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

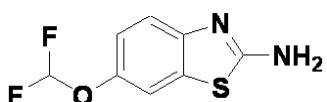
【化108】



【0165】

工程A:6-(ジフルオロメトキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

【化109】

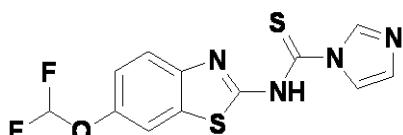


4-(ジフルオロメトキシ)アニリン(9.55 g, 60 mmol) / 酢酸(90 mL)に、チオシアノ酸カリウム(KSCN)(12.41 mL, 240 mmol)を加えた。該混合液を20分間攪拌した(KSCNが溶液に溶解した)。この混合液に、臭素(3.08 mL, 60.0 mmol) / 酢酸(40 mL)を20分かけて滴下した。該反応液を室温で終夜攪拌した。それを800 mLの氷水および200 mLの飽和水酸化アンモニウムの混合液に注ぎ入れた。生成物を酢酸エチル(5x)で抽出した。有機部分を合わせて、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して、6-(ジフルオロメトキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン(12.6 g, 52.4 mmol, 87% 収率)を黄色の固体として得た。

【0166】

工程B:N-(6-(ジフルオロメトキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-¹H-イミダゾール-1-カルボチオアミド

【化110】



6-(ジフルオロメトキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン(0.5 g, 2.3 mmol) / アセトニトリル(15 mL)に、1,1'-チオカルボニルジイミダゾール(0.49 g, 2.8 mmol)を加えた。該反応液を70 で終夜攪拌した。該反応液を室温に冷却し、沈殿物を濾過して、N-(6-(ジフ

10

20

30

40

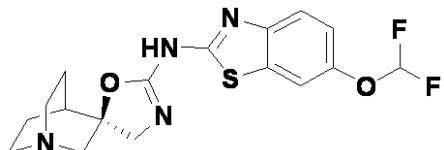
50

ルオロメトキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-¹H-イミダゾール-1-カルボチオアミド(500 mg, 1.53 mmol, 66.3% 収率)を黄色の固体として得た。

【0167】

工程C:(R)-N-(6-(ジフルオロメトキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化111】



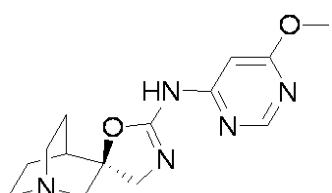
10

N-(6-(ジフルオロメトキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-¹H-イミダゾール-1-カルボチオアミド(285 mg, 0.87 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(5 mL) 溶液に、(S)-3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オール, 2 HCl(200 mg, 0.87 mmol) およびトリエチルアミン(0.4 mL, 2.87 mmol) を加えた。該反応液を70℃に2時間加熱した。次いで、N,N'-ジイソブロピルカルボジイミド(0.4 mL, 2.57 mmol)を該反応混合液に加えた。該混合液を70℃でさらに3時間加熱した。その後、それを冷却し、トルエン/0.3M 水酸化ナトリウムに注ぎ入れた。生成物を、トルエン(4x)およびクロロホルム(3x)で抽出した。有機部分を合わせて、水(3x)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して、粗生成物を得た。該粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー(2-20% [10% 水酸化アンモニウム/メタノール]-クロロホルム)により精製して、(R)-N-(6-(ジフルオロメトキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(186.2 mg, 0.49 mmol, 55.5% 収率)を白色の粉末として得た。M.P. 223-5℃. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.99 (1 H, プロード. s.), 7.69 (1 H, d, J=2.75 Hz), 7.61 (1 H, d, J=8.55 Hz), 7.02 - 7.34 (2 H, m), 3.89 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.64 (1 H, d, J=9.77 Hz), 3.03 (2 H, d, J=2.44 Hz), 2.73 - 2.86 (2 H, m), 2.62 - 2.70 (2 H, m), 2.07 (1 H, プロード. s.), 1.92 (1 H, プロード. s.), 1.54 - 1.65 (2 H, m), 1.44 - 1.53 (1 H, m). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.43; [M+H]⁺ = 381.1.

【0168】

実施例23
(R)-N-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化112】

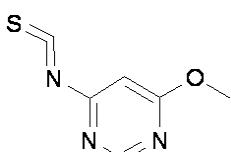


30

【0169】

工程A:4-イソチオシアネート-6-メトキシピリミジン

【化113】



40

1,1'-チオカルボニルジピリジン-2(1H)-オン(1.86 g, 7.99 mmol) / ジクロロメタンの明るいオレンジ色の溶液に、室温で、6-メトキシピリミジン-4-アミン(1 g, 8 mmol)を加えた。該オレンジ色の溶液を室温で18時間攪拌した。LC/MSにより、主要なピークのうち

50

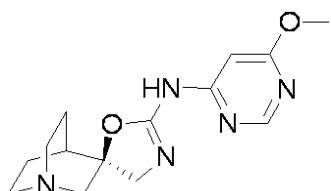
の1つとして目的の生成物が示された。該濃いオレンジ色の溶液を濃縮し、残った残渣を濾過した。濾液をシリカゲルクロマトグラフィー(10-50% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、4-イソチオシアネート-6-メトキシピリミジン(0.72 g, 4.3 mmol, 54% 収率)を黄色の油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.49 (1 H, d, J=5.79 Hz), 6.95 (1 H, d, J=5.79 Hz), 3.92 (3 H, s). MS (LC/MS) 保持時間 = 3.15; [M+H]⁺ = 168.1.

【0170】

工程B:(R)-N-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化114】

10



(S)-3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オール二塩酸塩(実施例21の工程Bから)(0.34 g, 1.49 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(15 mL)に、Cs₂CO₃(1.22 g, 3.74 mmol)および4-イソチオシアネート-6-メトキシピリミジン(0.25 g, 1.5 mmol)を加えた。該懸濁液を室温で30分間攪拌した。次いで、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(0.7 mL, 4.5 mmol)を加え、該混合液を室温で18時間攪拌した。該混合液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(5-15 % [9:1 メタノール:水酸化アンモニウム]/クロロホルム)により精製して、(R)-N-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(0.21 g, 0.72 mmol, 48.2% 収率)を白色の固形物として得た。M.P. 186-8. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 8.40 (1 H, s), 6.17 (1 H, ブロード. s.), 3.92 - 4.04 (1 H, m), 3.89 (3 H, s), 3.68 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.12 - 3.23 (1 H, m), 2.98 - 3.12 (1 H, m), 2.67 - 2.97 (4 H, m), 2.11 (2 H, ブロード. s.), 1.48 - 1.82 (3 H, m). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.82; [M+H]⁺ = 290.3.

20

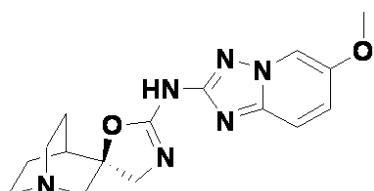
【0171】

実施例24

30

(R)-N-(6-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化115】

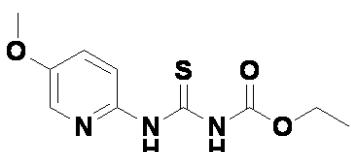


【0172】

40

工程A:5-メトキシピリジン-2-アミンエトキカルボニルチオウレア

【化116】



5-メトキシピリジン-2-アミン(5g, 40 mmol) / ジオキサン(40 mL)に、エトキカルボニルイソチオシアネート(5.23 mL, 44.3 mmol)を加えた。該反応混合液を室温で終夜攪拌した。該混合液を減圧濃縮して、5-メトキシピリジン-2-アミンエトキカルボニルチオ

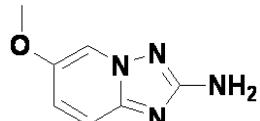
50

ウレア(10.28 g, 40.3 mmol, 100% 収率)を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.203 (1 H, ブロード. s.), 11.37 (1 H, ブロード. s.), 8.53 (1 H, ブロード. s.), 8.11 (1 H, d, J=2.93 Hz), 7.50 (1 H, dd, J=8.97, 3.11 Hz), 4.22 (2 H, q, J=7.07 Hz), 3.84 (3 H, s), 1.26 (3 H, t, J=7.14 Hz). MS (LC/MS) 保持時間 = 2.40; [M+H]⁺ = 256.1.

【0173】

工程B:6-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

【化117】



10

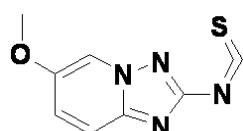
エタノール(57 mL)およびメタノール(57 mL)中の5-メトキシピリジン-2-アミンエトキシカルボニルチオウレア(10.21 g, 40 mmol)に、ヒドロキシリルアミン塩酸塩(14 g, 200 mmol)およびヒューニッヒ塩基(21 mL, 120 mmol)を加えた。該混合液を室温で2時間攪拌し、次いで、60°で4時間加熱した。該反応液を室温に冷却し、濾過して、固体物を除去した。その後、それをクロロホルム中で減圧濃縮した。該固体物を濾過して取り除き、6-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン(6.05 g, 33.2 mmol, 83% 収率)を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.30 (1 H, d, J=1.83 Hz), 7.24 - 7.32 (1 H, m), 7.16 - 7.23 (1 H, m), 5.82 (2 H, ブロード. s.), 3.78 (3 H, s). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.53; [M+H]⁺ = 165.2.

2グラムの6-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミンを、フラッシュクロマトグラフィー(2-20% [10% 水酸化アンモニウム/メタノール]/クロロホルム)により精製して、6-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン(1.35 g, 8.22 mmol, 67.5% 収率)を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.29 (1 H, d, J=2.20 Hz), 7.24 - 7.30 (1 H, m), 7.15 - 7.22 (1 H, m), 5.79 (2 H, s), 3.78 (3 H, s).

【0174】

工程C:2-イソチオシアネート-6-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン

【化118】



30

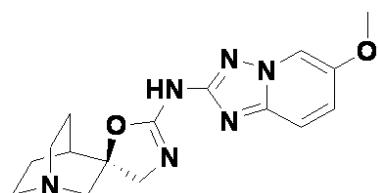
6-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン(0.3 g, 1.8 mmol) / ジクロロメタン(15 mL)に、1,1'-チオカルボニルジ-2(1H)-ピリドン(0.51 g, 2.2 mmol)を加えた。該反応液を室温で終夜攪拌し、減圧濃縮して、フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、2-イソチオシアネート-6-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(166 mg, 0.8 mmol, 44% 収率)を白色の固体物として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm 8.03 (1 H, d, J=2.20 Hz), 7.54 (1 H, d, J=9.88 Hz), 7.34 (1 H, dd, J=9.51, 2.56 Hz), 3.88 (3 H, s).

40

【0175】

工程D:(R)-N-(6-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化119】



50

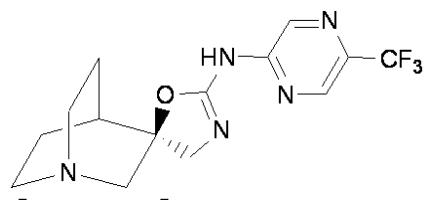
2-イソチオシアネート-6-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(160 mg, 0.78 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(5mL)に、(S)-3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オール, 2 HCl(178 mg, 0.78 mmol)およびトリエチルアミン(0.32 mL, 2.33 mmol)を加えた。該反応液を70 °Cで1時間攪拌した。次いで、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(0.36 mL, 2.33 mmol)を該反応混合液に加えた。該混合液を70 °Cで4時間加熱した後、冷却して、炭酸水素ナトリウム/クロロホルム水溶液に注ぎ入れた。生成物をクロロホルムで抽出した(3x)。有機部分を合わせて、水(3x)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮し、その後、フラッシュクロマトグラフィー(2-20% [10% 水酸化アンモニウム:メタノール]/クロロホルム)により精製して、(R)-N-(6-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ-[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(114.5 mg, 0.33 mmol, 42% 収率)を白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 8.51 (1 H, ブロード. s.), 8.08 (1 H, d, J=2.44 Hz), 7.35 (1 H, d, J=9.77 Hz), 7.18 (1 H, dd, J=9.46, 2.44 Hz), 3.92 (1 H, d, J=8.85 Hz), 3.84 (3 H, s), 3.58 (1 H, d, J=8.85 Hz), 3.36 - 3.41 (1 H, m), 2.72 - 3.05 (4 H, m), 2.18 - 2.26 (1 H, m, J=13.26, 9.98, 3.66, 3.49, 3.49 Hz), 2.13 (1 H, ブロード. s.), 1.79 (1 H, ブロード. s.), 1.67 - 1.76 (1 H, m, J=13.96, 9.84, 4.27, 4.27 Hz), 1.45 - 1.63 (2 H, m). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.86; [M+H]⁺ = 329.2.

【0176】

実施例25

(R)-N-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

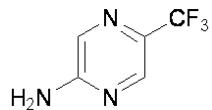
【化120】



【0177】

工程A:5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-アミン

【化121】

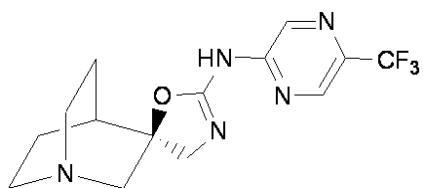


氷浴で冷却した、5,6-ジアミノピリミジン-4-オール(18 g, 143 mmol) / 3M 水酸化ナトリウム(180 mL, 540 mmol)溶液に、3,3-ジブロモ-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オン(2.5.2 g, 93 mmol)を加えた。該反応液を3日間、周囲温度で攪拌した。固体物を濾過し、60% 硫酸(140 mL)に溶解させ、135 °Cで8時間攪拌した。該反応液を冷却し、氷に注ぎ入れ、16時間静置した。該溶液を、濃水酸化アンモニウムでpH 8に中和し、酢酸エチル(5 X 100 mL)で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。固体残渣をベンゼン/ヘキサンから再結晶化させ、5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-アミン(2.28 g, 14 mmol, 15% 収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.32 (1 H, s), 7.99 (1 H, d, J=1.26 Hz), 5.02 (2 H, ブロード. s.). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.56; [M+H]⁺ = 164.0 3.

【0178】

工程B:(R)-N-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化122】



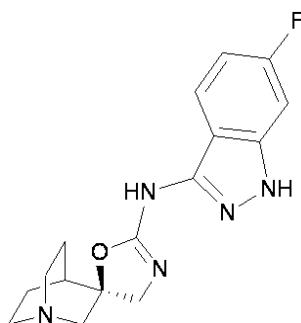
(R)-N-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミンを、実施例23、工程A-Bの一般的方法に従って、および5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-アミン(上記工程Aから)を出発物質として用いることにより、製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 9.08 (1 H, ブロード. s.)¹⁰, 8.35 (1 H, s), 8.32 (1 H, s), 3.95 (1 H, d, J=9.57 Hz), 3.61 (1 H, d, J=9.57 Hz), 3.30 (1 H, dd, J=14.86, 1.76 Hz), 2.65 - 2.99 (5 H, m), 2.05 - 2.16 (2 H, m), 1.64 - 1.74 (1 H, m), 1.42 - 1.57 (2 H, m). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.06; [M+H]⁺ = 328.30.

【0179】

実施例26

(R)-N-(6-フルオロ-¹H-インダゾール-3-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化123】



10

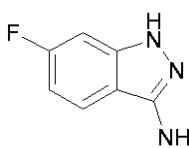
20

【0180】

工程A:6-フルオロ-¹H-インダゾール-3-アミン

30

【化124】



2,4-ジフルオロベンゾニトリル(1.21 g, 8.70 mmol)に、ヒドラジン一水和物(8.46 mL, 174 mmol)を加えた。該混合液を、5時間還流加熱した後、氷に注ぎ入れた。該溶液を酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(25-100% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、6-フルオロ-¹H-インダゾール-3-アミン(0.5 g, 3.3 mmol, 38% 収率)を淡黄色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D6) ppm 11.42 (s, 1 H), 7.70 (dd, J=8.55, 5.49 Hz, 1 H), 6.97 (dd, J=10.07, 1.83 Hz, 1 H), 6.72 - 6.79 (m, 1 H), 5.40 (s, 2 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.61; [M+H]⁺ = 152.11.⁴⁰

【0181】

工程B:6-フルオロ-3-イソチオシアネート-¹H-インダゾール

【化125】

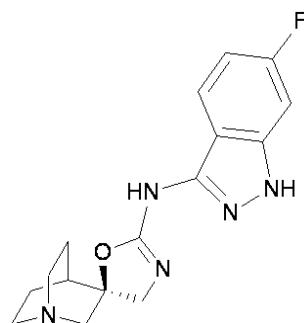


6-フルオロ-¹H-インダゾール-3-アミン(0.32 g, 2.1 mmol) / ジクロロメタン(15 mL)に、1,1'-チオカルボニルジピリジン-2(1H)-オン(0.53 g, 2.30 mmol)を加えた。該反応液を50℃で3時間攪拌した。該反応液を室温に冷却し、該粗生成物をカラムクロマトグラフィー(25% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、6-フルオロ-3-イソチオシアネート-¹H-インダゾール(0.30 g, 1.53 mmol, 73.0% 収率)を淡黄色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 13.39 (s, 1 H), 7.78 (dd, J=8.85, 4.88 Hz, 1 H), 7.41 (d, J=9.31, 1.68 Hz, 1 H), 7.14 (td, J=9.16, 1.83 Hz, 1 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 3.69; [M+H]⁺ = 194.07.

【0182】

工程C:(R)-N-(6-フルオロ-¹H-インダゾール-3-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化126】



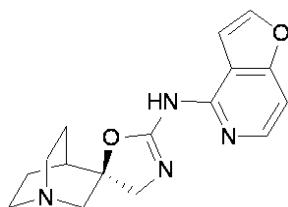
6-フルオロ-3-イソチオシアネート-¹H-インダゾール(0.20 g, 1.04 mmol) / DMF(15 mL)に、トリエチルアミン(0.43 mL, 3.11 mmol)および(S)-3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オール二塩酸塩(0.26 g, 1.14 mmol)を、室温で加えた。該反応液を70℃で2時間攪拌した。該反応液を室温に冷却し、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(0.48 mL, 3.11 mmol)で処理した。次いで、該反応液を70℃に2時間加熱した。該反応液を周囲温度に冷却し、濃縮した。該粗生成物をカラムクロマトグラフィー(85% クロロホルム、14% メタノール、1% 水酸化アンモニウム)により精製して、(R)-N-(6-フルオロ-¹H-インダゾール-3-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(0.22 g, 0.66 mmol, 64% 収率)を白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 12.16 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.59 - 7.67 (m, 1 H), 7.09 (dd, J=9.77, 2.14 Hz, 1 H), 6.81 - 6.88 (m, 1 H), 3.81 (d, J=9.16 Hz, 1 H), 3.56 (d, J=8.85 Hz, 1 H), 3.00 (s, 2 H), 2.78 (s, 2 H), 2.67 (t, J=7.32 Hz, 2 H), 2.01 (d, J=2.44 Hz, 1 H), 1.92 (s, 1 H), 1.59 (d, J=5.80 Hz, 2 H), 1.46 (s, 1 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.44; [M+H]⁺ = 316.16.

【0183】

実施例27

(R)-N-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

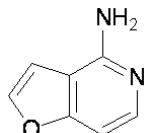
【化127】



【0184】

工程A: フロ[3,2-c]ピリジン-4-アミン

【化128】

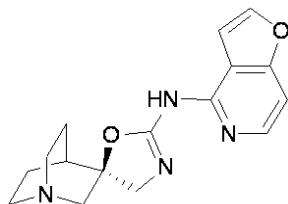


窒素下の4-クロロフロ[3,2-c]ピリジン(1 g, 6.5 mmol) / トルエンに、ラセミ体のBINA P(0.243 g, 0.4 mmol)、Pd₂(dba)₃(0.12 g, 0.13 mmol)およびナトリウムtert-ブトキシド(0.88 g, 9.1 mmol)を加えた。ベンゾフェノンイミン(1.3 mL, 7.81 mmol)を加え、該混合液を80℃に3時間加熱し、室温に冷却した。該反応混合液をエーテルで希釈し、セライトを通して濾過し、エーテルで洗浄した。該濾液を濃縮し、濃いオレンジ色の残渣をメタノール(90 mL)に溶解させ、ヒドロキシリルアミン(1.2 mL, 19.5 mmol)で処理した。該混合液を周囲温度で18時間攪拌し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(95-100% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、フロ[3,2-c]ピリジン-4-アミン(776 mg, 5.79 mmol, 89% 収率)を濃いオレンジ色の固体として得た。MS (LC/MS) 保持時間 = 0.51; [M+H]⁺ = 135.02.

【0185】

工程B: (R)-N-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化129】



(R)-N-(フロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミンを、実施例23、工程A-Bの一般的方法に従って、フロ[3,2-c]ピリジン-4-アミン(上記工程A)を出発物質として用いて、製造した。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 8.08 (1 H, d, J=5.79 Hz), 7.69 (1 H, d, J=2.01 Hz), 6.99 - 7.13 (2 H, m), 4.00 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.69 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.19 - 3.26 (1 H, m), 3.05 - 3.13 (1 H, m), 2.93 (2 H, t, J=7.43 Hz), 2.73 - 2.87 (2 H, m), 2.08 - 2.24 (2 H, m), 1.52 - 1.82 (3 H, m). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.68; [M+H]⁺ = 299.19.

【0186】

実施例28

(R)-N-(5-フェニルピリジン-3-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

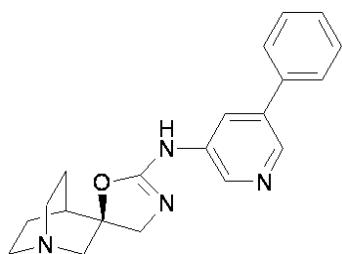
10

20

30

40

【化130】

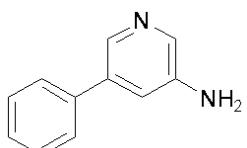


【0187】

工程A:5-フェニルピリジン-3-アミン

10

【化131】



エタノール(3 mL)中に溶解させた、5-ブロモピリジン-3-アミン(248 mg, 1.43 mmol)、
Pd(PPh₃)₄(50.4 mg, 0.04 mmol)、トルエン(3 mL)、炭酸ナトリウム(2 M, 3 mL, 6 mmol)
、およびフェニルボロン酸(195 mg, 1.60 mmol)の混合液を、油浴中において90 °Cで4時間
加熱し、室温に16時間冷却した。該反応混合液を分液漏斗に移し入れ、酢酸エチルおよび
水間に分配した。水相を酢酸エチルでもう1度洗浄し、有機相を合わせて食塩水で洗浄し
、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー
-(80% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、5-フェニルピリジン-3-アミン(31.9 mg,
0.19 mmol, 13% 収率)を白色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 8
8.17 - 8.42 (m, 1 H), 8.02 - 8.20 (m, 1 H), 7.32 - 7.62 (m, 4 H), 7.25 (s, 1 H),
7.06 - 7.20 (m, 1 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.91; [M+H]⁺ = 171.09.

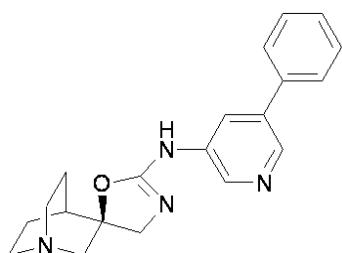
20

【0188】

工程B:(R)-N-(5-フェニルピリジン-3-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシ
クロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

30

【化132】



(R)-N-(5-フェニルピリジン-3-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[
2.2.2]オクタン]-2-アミンを、実施例23、工程A-Bの一般的方法に従って、5-フェニルピ
リジン-3-アミン(上記工程Aから)を出発物質として用いて、製造した。¹H NMR (500 MHz
, MeOD-d₄) ppm 8.40 (ブロード. s., 2 H), 7.66 (d, J=7.32 Hz, 2 H), 7.46 - 7.5
6 (m, 3 H), 7.43 (d, J=7.32 Hz, 1 H), 3.79 - 4.02 (m, 1 H), 3.51 - 3.68 (m, 1 H),
3.22 (d, J=14.95 Hz, 1 H), 3.02 - 3.15 (m, 1 H), 2.72 - 2.99 (m, 3 H), 2.14 (ブロード.
s., 2 H), 1.76 (dd, J=9.31, 4.12 Hz, 3 H), 1.12 - 1.35 (m, 1 H). MS (LC/MS) 保持時間
= 0.90; [M+H]⁺ = 335.17.

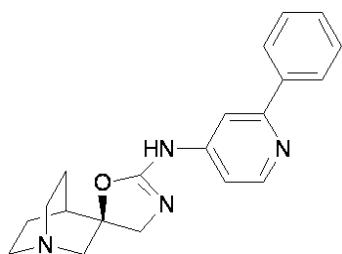
40

【0189】

実施例29

(R)-N-(2-フェニルピリジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[
2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化133】



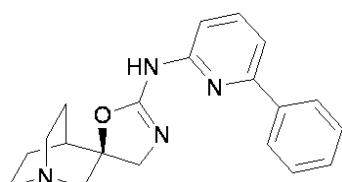
(R)-N-(2-フェニルピリジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミンを、2-プロモピリジン-4-アミンから、実施例28、工程A-Bの一般的方法に従って、製造した。¹H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 8.38 (d, J=5.49 Hz, 1 H), 7.88 (d, J=7.93 Hz, 2 H), 7.71 - 7.84 (m, 1 H), 7.48 (d, J=7.63 Hz, 3 H), 7.19 - 7.36 (m, 1 H), 3.94 - 4.09 (m, 1 H), 3.61 - 3.79 (m, 1 H), 3.17 - 3.27 (m, 1 H), 3.00 - 3.14 (m, 1 H), 2.74 - 3.00 (m, 4 H), 2.05 - 2.23 (m, 2 H), 1.55 - 1.86 (m, 3 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.86; [M+H]⁺ = 335.23.

【0190】

実施例30

(R)-N-(6-フェニルピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化134】



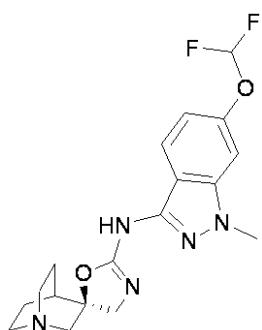
(R)-N-(6-フェニルピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミンを、6-プロモピリジン-2-アミンから、実施例28、工程A-Bの一般的方法に従って、製造した。¹H NMR (500 MHz, MeOD-d₄) ppm 7.91 (d, J=7.63 Hz, 2 H), 7.71 (t, J=7.78 Hz, 1 H), 7.32 - 7.55 (m, 5 H), 4.04 (d, J=10.07 Hz, 1 H), 3.72 (d, J=9.77 Hz, 1 H), 3.23 (d, J=1.22 Hz, 1 H), 3.12 (s, 1 H), 2.95 (s, 2 H), 2.84 (s, 2 H), 2.16 (ブロード. s., 2 H), 1.58 - 1.85 (m, 3 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.75; [M+H]⁺ = 335.23.

【0191】

実施例31

(R)-N-(6-(ジフルオロメトキシ)-1-メチル-¹H-インダゾール-3-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化135】



【0192】

工程A:6-(ジフルオロメトキシ)-1-メチル-¹H-インダゾール-3-アミン

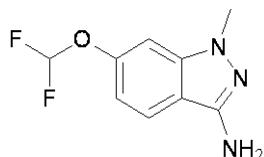
10

20

30

40

【化136】

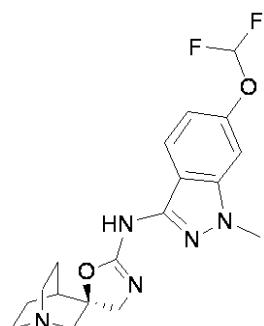


4-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロベンゾニトリル(1 g, 5.3 mmol)に、メチルヒドラン(4.92 g, 107 mmol)を加えた。該混合液を50℃に5時間加熱した後、室温に冷却した。該粗生成物をカラムクロマトグラフィー(40-100% �酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、6-(ジフルオロメトキシ)-1-メチル-¹H-インダゾール-3-アミン(0.5 g, 2.35 mmol, 44% 収率)を白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.70 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 6.73 (d, J=8.55 Hz, 1 H), 5.49 (s, 1 H), 3.70 (s, 3 H).

【0193】

工程B:(R)-N-(6-(ジフルオロメトキシ)-1-メチル-¹H-インダゾール-3-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化137】



10

20

(R)-N-(6-(ジフルオロメトキシ)-1-メチル-¹H-インダゾール-3-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミンを、実施例23、工程A-Bの一般的方法に従って、6-(ジフルオロメトキシ)-1-メチル-¹H-インダゾール-3-アミン(工程A)を出発物質として用いて、製造した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.64 (d, J=8.55 Hz, 1 H), 7.28 (d, J=5.19 Hz, 1 H), 6.83 (dd, J=8.55, 1.83 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.77 - 3.84 (m, 1 H), 3.51 - 3.64 (m, 1 H), 3.00 (s, 2 H), 2.72 - 2.84 (m, 2 H), 2.67 (t, J=7.48 Hz, 2 H), 2.02 (ブロードs., 1 H), 1.85 - 1.98 (m, 1 H), 1.59 (d, J=5.80 Hz, 2 H), 1.36 - 1.53 (m, 1 H), 1.09 (d, J=6.41 Hz, 1 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.04; [M+H]⁺ = 378.19.

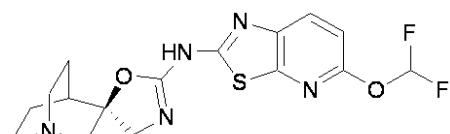
30

【0194】

実施例32

(R)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化138】

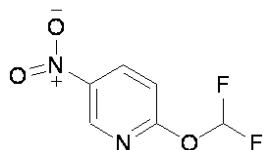


40

【0195】

工程A:2-(ジフルオロメトキシ)-5-ニトロピリジン

【化139】

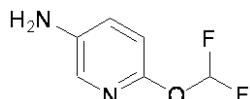


2-ヒドロキシ-5-ニトロピリジン(7 g, 50 mmol) / アセトニトリル(500 mL)に、硫酸ナトリウム(1.5 g, 10.6 mmol)、および2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)酢酸(6.2 mL, 60 mmol)を加え、該反応液を室温で16時間攪拌した。該反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、アセトニトリルを減圧除去した。残った水性成分を酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。該淡い茶色の油状固体をエーテル/ヘキサンでトリチュレートし、濾過し、該濾液を濃縮して、2-(ジフルオロメトキシ)-5-ニトロピリジン(4.7 g, 24.7 mmol, 49%収率)を黄色の油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 9.14 (d, J=2.76 Hz, 1 H), 8.68 (dd, J=9.03, 2.76 Hz, 1 H), 7.98 (s, 0.5 H), 7.62 (s, 0.5 H), 7.34 (d, J=9.03 Hz, 1 H).

【0196】

工程B:6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-アミン

【化140】

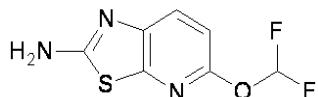


2-(ジフルオロメトキシ)-5-ニトロピリジン(4.7 g, 24.7 mmol) / 脱気メタノール(100 mL)に、10%パラジウム炭素(500 mg, 0.47 mmol)を加え、該反応液を、大気圧で1時間、水素付加した。これに酢酸(2.83 mL, 49.4 mmol)を加え、該反応液を、セライトを通して濾過し、減圧濃縮して、6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-アミン(6.33 g, 25.9 mmol, 105%収率)をオリーブグリーン色の液状物として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) ppm 7.60 (d, J=2.76 Hz, 1 H), 7.37 (s, 0.5 H), 7.15 (dd, J=8.66, 2.89 Hz, 1 H), 7.00 (s, 0.5 H), 6.71 (d, J=8.78 Hz, 1 H).

【0197】

工程C:5-(ジフルオロメトキシ)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-アミン

【化141】



氷浴で冷却した酢酸(10 mL)に、チオシアノ酸カリウム(3.18 g, 32.8 mmol)および6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-アミン(1 g, 4.1 mmol)を加えた。該反応液を、氷-塩浴で、該反応液温度が<0℃に達するまで冷却した。臭素(0.65 mL, 12.7 mmol) / 酢酸(3 mL)溶液を、反応液温度<0℃を維持する速度で、2時間かけて滴下した。これにより、非常に濃い混合液が得られた。添加の完了後、該混合液を攪拌したまま、終夜、ゆっくりと室温に昇温させた。終夜攪拌した後、水(5 mL)を加え、該混合液を油浴中で85℃に加熱した。次いで、該混合液を熱いうちに濾過した。黄色の濾過ケーキを反応フラスコに戻し、さらなる5 mLの酢酸を加えた。該混合液を85℃に再び加熱した後、熱いうちに濾過した。濾液を合わせて、氷浴で冷却し、濃水酸化アンモニウムでpH 8に中和した。黄色の沈殿物が得られ、次いでそれを濾過により集めた。この粗物質を、カラムクロマトグラフィー(12-100%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、5-(ジフルオロメトキシ)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-アミン(321 mg, 1.48 mmol, 36.1%収率)を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.64 - 7.81 (m, 2 H), 6.92 (d, J=8.53 Hz, 1 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.66; [M+H]⁺ = 218.10.

【0198】

10

20

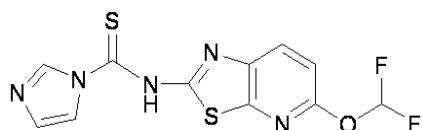
30

40

50

工程D:N-(5-(ジフルオロメトキシ)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-¹H-イミダゾール-1-カルボチオアミド

【化142】

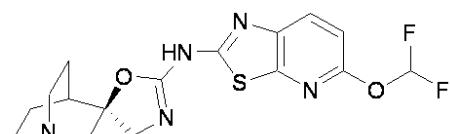


5-(ジフルオロメトキシ)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-アミン(310 mg, 1.43 mmol)および(1H-イミダゾール-1-イル)メタンチオン(311 mg, 1.75 mmol)をアセトニトリル(5 mL)に溶解させ、密閉したバイアル中で、70 に10時間加熱した。次いで、該バイアルをフリーザー中で16時間保存した。固体物を濾過により集め、アセトニトリルで洗浄して、N-(5-(ジフルオロメトキシ)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-¹H-イミダゾール-1-カルボチオアミド(296 mg, 0.72 mmol, 51% 収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.77 (d, J=4.77 Hz, 1 H), 8.06 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 6.94 - 7.13 (m, 1 H).

【0199】

工程E:(R)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化143】



密閉バイアル中のN-(5-(ジフルオロメトキシ)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-¹H-イミダゾール-1-カルボチオアミド(296 mg, 0.72 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(4 mL)に、(S)-3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オール, 2 HCl(175 mg, 0.76 mmol)およびトリエチルアミン(0.3 mL, 2.2 mmol)を加え、該混合液を70 に終夜加熱した。

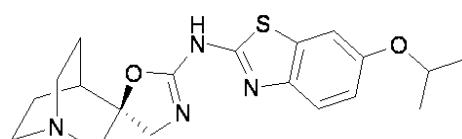
これに、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(350 μL, 2.25 mmol)を加え、該反応液を70 に6時間加熱した。それを周囲温度に冷却し、水/クロロホルムに注ぎ入れ、さらなるクロロホルムで抽出し、減圧濃縮した。次いで、該残渣をトルエンに溶解し、水で洗浄して、残留したN,N-ジメチルホルムアミドを除去した。該反応液を、カラムクロマトグラフィー(2% - 20% (10% 水酸化アンモニウム/メタノール)/クロロホルム)により精製して、(R)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(104 mg, 0.27 mmol, 37% 収率)を淡いクリーム色の固体物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.99 (d, J=8.78 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.03 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 3.87 (d, J=10.04 Hz, 1 H), 3.62 (d, J=10.04 Hz, 1 H), 3.03 (d, J=5.02 Hz, 2 H), 2.80 (d, J=9.03 Hz, 2 H), 2.65 (t, J=7.65 Hz, 2 H), 2.08 (ブロード s., 1 H), 1.83 - 1.99 (m, 1 H), 1.43 - 1.68 (m, 3 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.73; [M+H]⁺ = 382.20.

【0200】

実施例33

(R)-N-(6-イソプロポキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化144】



(R)-N-(6-イソプロポキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン、4-イソプロポキシアニリンから、実施例3

10

20

30

40

50

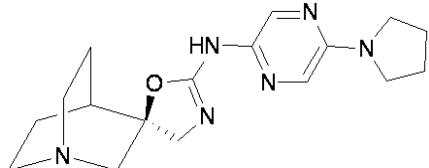
2、工程C-Eの一般的方法に従って製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.49 (d, J=8.78 Hz, 1 H), 7.38 (d, J=2.51 Hz, 1 H), 6.90 (dd, J=8.78, 2.51 Hz, 1 H), 4.50 - 4.68 (m, 1 H), 3.87 (d, J=10.04 Hz, 1 H), 3.62 (d, J=9.79 Hz, 1 H), 2.79 (d, J=9.03 Hz, 2 H), 2.66 (t, J=7.78 Hz, 2 H), 2.06 (ブロード. s., 1 H), 1.85 - 1.96 (m, 1 H), 1.42 - 1.67 (m, 3 H), 1.17 - 1.34 (m, 6 H), 0.96 - 1.19 (m, 2 H).

【0201】

実施例34

(R)-N-(5-(ピロリジン-1-イル)ピラジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化145】

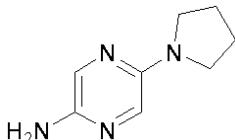


10

【0202】

工程A:5-(ピロリジン-1-イル)ピラジン-2-アミン

【化146】



20

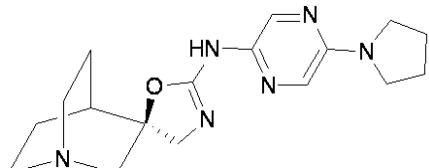
5-ブロモピリジン-2-アミン(1.2 g, 6.9 mmol)およびピロリジン(4 mL, 48 mmol)の混合液を、200 Wで2時間、180°Cでマイクロ波処理した。該反応液を125 mLの酢酸エチルに希釈し、水(3 x 50 mL)および食塩水(50 mL)で抽出した。それを硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。該粗生成物をカラムクロマトグラフィー(0~3% メタノール/塩化メチレン)により精製して、5-(ピロリジン-1-イル)ピラジン-2-アミン(495 mg, 3. mmol, 43.7% 収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.52 (1 H, d, J=1.51 Hz), 7.36 (1 H, d, J=1.76 Hz), 5.21 (2 H, s), 3.24 - 3.29 (4 H, m), 1.90 (4 H, ddd, J=6.48, 3.53, 3.34 Hz). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.52; [M+H]⁺ = 165.29.

30

【0203】

工程B:(R)-N-(5-(ピロリジン-1-イル)ピラジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化147】



(R)-N-(5-(ピロリジン-1-イル)ピラジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミンを、5-(ピロリジン-1-イル)ピラジン-2-アミンから、実施例23、工程A-Bの一般的方法に従って、製造した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 8.51 (1 H, ブロード. s.), 8.02 (1 H, s), 7.44 (1 H, d, J=0.92 Hz), 3.84 (1 H, d, J=9.16 Hz), 3.51 (1 H, d, J=8.85 Hz), 3.39 - 3.45 (4 H, m), 3.31 (1 H, d, J=14.80, 1.07 Hz), 2.69 - 3.04 (5 H, m), 2.15 - 2.25 (1 H, m), 2.09 (1 H, ブロード. s.), 1.98 - 2.02 (4 H + HOD, m), 1.64 - 1.74 (1 H, m), 1.42 - 1.61 (2 H, m). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.76; [M+H]⁺ = 329.40.

40

【0204】

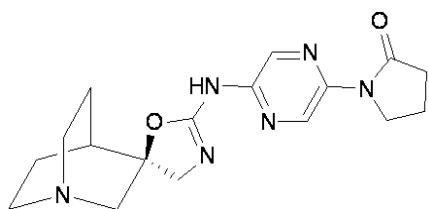
実施例35

(R)-1-(5-(4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-イルア

50

ミノ)ピラジン-2-イル)ピロリジン-2-オン

【化148】

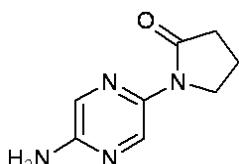


【0205】

工程A:1-(5-アミノピラジン-2-イル)ピロリジン-2-オン

10

【化149】



5-ブロモピリジン-2-アミン(5 g, 29 mmol)、ピロリジン-2-オン(11 mL, 144 mmol)、ヨウ化銅(I)(1.1 g, 5.75 mmol)、炭酸カリウム(7.94 g, 57.5 mmol)、および(1R,2R)-シクロヘキサン-1,2-ジアミン(1.38 mL, 11.49 mmol)の混合液を、ジオキサン(100 mL)中ににおいて、18時間、窒素下で還流した。冷却後、200 mLの酢酸エチルおよび20 mLのメタノールを、該反応液に加えた。これを、セライトを通して濾過し、濃縮し、硫酸ナトリウム上に吸収させ、カラムクロマトグラフィー(0.5% メタノール/塩化メチレン)により精製した。精製した生成物をエーテル/酢酸エチルから再結晶化させて、1-(5-アミノピラジン-2-イル)ピロリジン-2-オン(1.57 g, 8.81 mmol, 30.7% 収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.74 (1 H, d, J=1.51 Hz), 7.69 (1 H, d, J=1.51 Hz), 6.20 (2 H, s), 3.84 (2 H, t, J=7.05 Hz), 2.49 (2 H, t, J=7.93 Hz), 2.04 (2 H, dq, J=7.68, 7.51 Hz). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.48; [M+H]⁺ = 179.27.

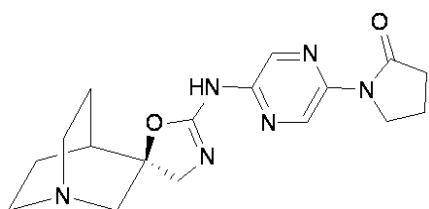
20

【0206】

工程B:(R)-1-(5-(4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-イルアミノ)ピラジン-2-イル)ピロリジン-2-オン

30

【化150】



(R)-1-(5-(4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-イル)アミノ)ピラジン-2-イル)ピロリジン-2-オンを、1-(5-アミノピラジン-2-イル)ピロリジン-2-オンから、実施例23、工程A-Bの一般の方法に従って製造した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 9.20 (1 H, d, J=1.22 Hz), 8.91 (1 H, ブロード. s.), 8.13 (1 H, s), 4.02 (2 H, t, J=7.02 Hz), 3.92 (1 H, d, J=9.46 Hz), 3.58 (1 H, d, J=9.16 Hz), 3.33 (1 H, dd, J=14.95, 1.53 Hz), 2.71 - 3.01 (5 H, m), 2.63 (2 H, t, J=8.09 Hz), 2.08 - 2.23 (4 H, m), 1.66 - 1.76 (1 H, m), 1.42 - 1.61 (2 H, m). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.67; [M+H]⁺ = 343.30.

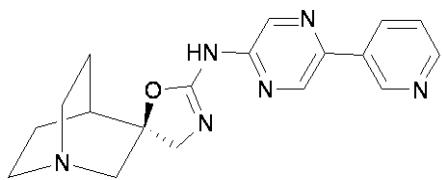
40

【0207】

実施例36

(R)-N-(5-(ピリジン-3-イル)ピラジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

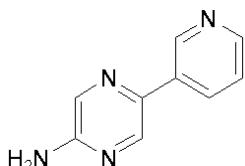
【化151】



【0208】

工程A:5-(ピリジン-3-イル)ピラジン-2-アミン

【化152】



10

ピリジン-3-イルボロン酸(307 mg, 2.50 mmol)、5-プロモピリジン-2-アミン(391 mg, 2.25 mmol)およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(II)(88 mg, 0.13 mmol)を、脱気したジオキサン(12 mL)に加え、該混合液を30分間攪拌した。次いで、炭酸ナトリウム(795 mg, 7.50 mmol)および脱気水(8 mL)を加え、該反応液を、閉じた反応バイアル中において、100 °Cで8時間加熱した。該反応液を、週末を通して周囲温度で静置した。それを酢酸エチル(100 mL)に希釈し、食塩水(3 x 25 mL)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。該粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(0~5% メタノール/酢酸エチル)により精製して、5-(ピリジン-3-イル)ピラジン-2-アミン(235 mg, 1.37 mmol, 54.6% 収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, アセトン) ppm 9.13 (1 H, d, J=1.51 Hz), 8.54 (1 H, d, J=1.26 Hz), 8.50 (1 H, dd, J=4.78, 1.51 Hz), 8.22 - 8.28 (1 H, m), 8.07 (1 H, d, J=1.26 Hz), 7.39 (1 H, ddd, J=7.87, 4.72, 0.76 Hz), 6.05 (2 H, ブロード. s.). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.58; [M+H]⁺ = 173.20.

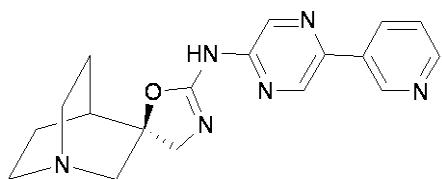
20

【0209】

工程B:(R)-N-(5-(ピリジン-3-イル)ピラジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化153】

30



(R)-N-(5-(ピリジン-3-イル)ピラジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミンを、5-(ピリジン-3-イル)ピラジン-2-アミンから、実施例23、工程A-Bの一般的方法に従って製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 9.12 (1 H, dd, J=2.27, 0.76 Hz), 9.08 (1 H, ブロード. s.), 8.59 (1 H, dd, J=4.78, 1.76 Hz), 8.55 (1 H, d, J=1.51 Hz), 8.45 (1 H, d, J=1.26 Hz), 8.25 (1 H, dt, J=7.99, 1.92 Hz), 7.38 (1 H, ddd, J=8.06, 4.78, 0.76 Hz), 3.97 (1 H, d, J=9.57 Hz), 3.63 (1 H, d, J=9.32 Hz), 3.36 (1 H, dd, J=14.86, 1.76 Hz), 2.69 - 3.06 (5 H, m), 2.14 - 2.24 (1 H, m), 2.12 (1 H, ブロード. s.), 1.66 - 1.77 (1 H, m, J=13.9 Hz), 9.66, 4.31, 4.31 Hz), 1.44 - 1.62 (2 H, m). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.65; [M+H]⁺ = 337.30.

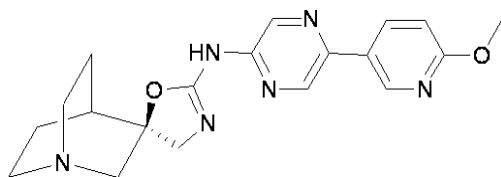
40

【0210】

実施例37

(R)-N-(5-(6-メトキシピリジン-3-イル)ピラジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化154】



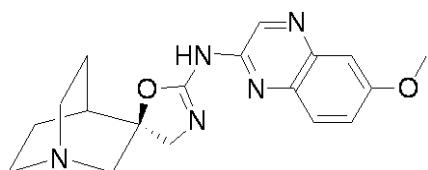
(R)-N-(5-(6-メトキシピリジン-3-イル)ピラジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミンを、5-プロモピリジン-2-アミンから、実施例36、工程A-Bの一般的方法に従って製造した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 9.04 (1 H, ブロード. s.), 8.66 (1 H, d, $J=2.01$ Hz), 8.46 (1 H, d, $J=1.51$ Hz), 8.41 (1 H, d, $J=1.01$ Hz), 8.15 (1 H, dd, $J=8.81, 2.52$ Hz), 6.82 (1 H, d, $J=8.31$ Hz), 3.97 (3 H, s), 3.95 (1 H, d, $J=9.57$ Hz), 3.61 (1 H, d, $J=9.32$ Hz), 3.35 (1 H, d, $J=14.86, 1.51$ Hz), 2.68 - 3.07 (5 H, m), 2.14 - 2.24 (1 H, m, $J=13.27, 9.93, 3.53, 3.38, 3.38$ Hz), 2.11 (1 H, ブロード. s.), 1.67 - 1.77 (1 H, m), 1.45 - 1.61 (2 H, m). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.81; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 367.40$.

【0211】

実施例38

(R)-N-(6-メトキシキノキサリン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

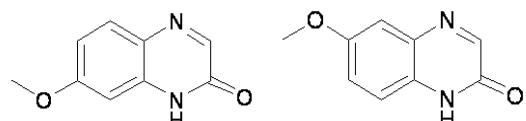
【化155】



【0212】

工程A:7-メトキシキノキサリン-2(1H)-オンおよび6-メトキシキノキサリン-2(1H)-オン

【化156】

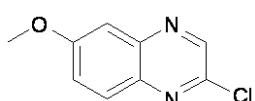


2-オキソ酢酸エチル(18.47 mL, 93 mmol) / トルエンの50%溶液を、4-メトキシベンゼン-1,2-ジアミン(10.73 g, 78 mmol) / エタノール(100 mL)溶液に、周囲温度で加え、該反応液を2時間、還流した。該反応液を減圧濃縮して、エタノールから結晶化させ、6-メトキシキノキサリン-2(1H)-オンおよび7-メトキシキノキサリン-2(1H)-オンの混合物(5.73 g, 32.50 mmol, 42%収率)を得た。 MS (LC/MS) 保持時間 = 0.68; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 177.10$.

【0213】

工程B:2-クロロ-6-メトキシキノキサリン

【化157】



6-メトキシキノキサリン-2(1H)-オンおよび7-メトキシキノキサリン-2(1H)-オンの混合物(5.67 g, 32.20 mmol)を、オキシ塩化リン(120 mL)中で1時間還流した。該反応液を濃縮し、氷を加えることによりクエンチし、その後、炭酸ナトリウムで塩基性にし、酢酸エチル(3 x 200 mL)で抽出した。有機層を合わせて、減圧濃縮した。該粗生成物を硫酸ナトリウム上に吸収させ、カラムクロマトグラフィー(0~5% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、2-クロロ-6-メトキシキノキサリン(2.21 g, 11.36 mmol, 35%収率)を得た。 ^1H

NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 8.69 (s, 1 H), 7.88 (d, $J=9.32$ Hz, 1 H), 7.43 (dd,

10

20

30

40

50

$J=9.32, 2.77 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$), 7.37 (d, $J=2.77 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$), 3.95 (s, 3 H).

【0214】

工程C:N-(2,4-ジメトキシベンジル)-6-メトキシキノキサリン-2-アミン

【化158】

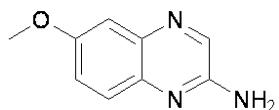


2-クロロ-6-メトキシキノキサリン(0.93 g, 4.77 mmol)および(2,4-ジメトキシフェニル)メタンアミン(2.2 mL, 14.64 mmol)を、ジメチルスルホキシド(5 mL)中で30分間、150度、マイクロ波処理した。該反応液を酢酸エチル(250 mL)中に希釈し、食塩水(3 x 100 mL)で抽出した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(20~80% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、N-(2,4-ジメトキシベンジル)-6-メトキシキノキサリン-2-アミン(1.46 g, 87% 収率)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 8.13 (1 H, s), 7.59 - 7.63 (1 H, m), 7.30 (1 H, d, $J=8.31 \text{ Hz}$), 7.21 - 7.24 (2 H, m), 6.47 (1 H, d, $J=2.27 \text{ Hz}$), 6.42 (1 H, dd, $J=8.31, 2.27 \text{ Hz}$), 5.10 (1 H, t, $J=5.92 \text{ Hz}$), 4.61 (2 H, d, $J=5.79 \text{ Hz}$), 3.88 (3 H, s), 3.84 (3 H, s), 3.78 (3 H, s). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.95; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 326.23$.

【0215】

工程D:6-メトキシキノキサリン-2-アミン

【化159】

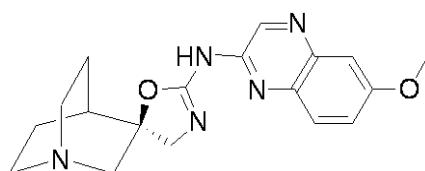


N-(2,4-ジメトキシベンジル)-6-メトキシキノキサリン-2-アミン(2.8 g, 8.61 mmol)を、TFA(10 mL, 130 mmol)およびジクロロメタン(10 mL)中において、周囲温度で30分間攪拌した。溶媒を減圧除去した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(200 mL)を赤色の残渣に加えた後、黄色の固体物が沈殿した。該混合液を、ジクロロメタンで十分に抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して、6-メトキシキノキサリン-2-アミン(1.50 g, 8.56 mmol, 99% 収率)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 8.27 (1 H, s), 7.54 - 7.58 (1 H, m), 7.25 - 7.29 (2 H, m), 4.71 (2 H, ブロード. s.), 3.90 (3 H, s). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.86; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 176.23$.

【0216】

工程E:(R)-N-(6-メトキシキノキサリン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化160】



(R)-N-(6-メトキシキノキサリン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミンを、6-メトキシキノキサリン-2-アミンから、実施例23、工程A-Bの一般的方法に従って製造した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 9.61 (1 H, ブロード. s.), 8.57 (1 H, s), 7.62 (1 H, d, $J=9.06 \text{ Hz}$), 7.23 - 7.32 (2 H, m), 4.01 (1 H, d, $J=9.32 \text{ Hz}$), 3.90 (3 H, s), 3.66 (1 H, d, $J=9.32 \text{ Hz}$), 3.37 (1 H, dd, $J=14.86, 1.51 \text{ Hz}$), 2.68 - 3.08 (5 H, m), 2.15 - 2.25 (1 H, m), 2.10 - 2.14 (1 H, m), 1.67 - 1.77 (1 H, m), 1.42 - 1.63 (2 H, m). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.81; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 340.30$.

10

20

30

40

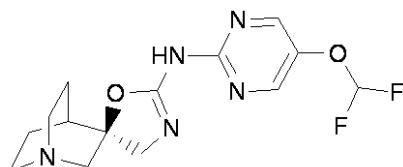
50

【0217】

実施例39

(R)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)ピリミジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化161】

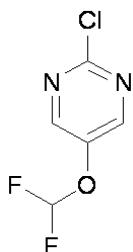


10

【0218】

工程A:2-クロロ-5-(ジフルオロメトキシ)ピリミジン

【化162】



20

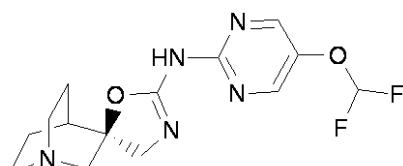
N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)および水(0.2 mL)中の2-クロロピリミジン-5-オール(1 g, 7.66 mmol)および2-クロロ-2,2-ジフルオロ酢酸ナトリウム(3.50 g, 22.98 mmol)を、90 ℃に24時間加熱し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(5-30% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、2-クロロ-5-(ジフルオロメトキシ)ピリミジン(549 mg, 3.04 mmol, 39.7% 収率)を淡黄色の油状物として得た。MS (LC/MS) 保持時間 = 1.32; [M+H]⁺ = 181.14.

【0219】

工程B:(R)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)ピリミジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化163】

30



(R)-N-(5-(ジフルオロメトキシ)ピリミジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミンを、2-クロロ-5-(ジフルオロメトキシ)ピリミジンから、実施例23、工程A-Bの一般的方法に従って製造した。¹H NMR (400 MHz, MeO-d₄) ppm 8.46 (2 H, s), 6.85 (1 H, t), 4.02 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.73 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.28 (1 H, d, J=1.01 Hz), 3.16 (1 H, d), 2.81 - 3.05 (4 H, m), 2.08 - 2.25 (2 H, m), 1.46 - 1.89 (3 H, m). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.53; [M+H]⁺ = 326.30.

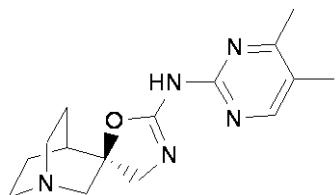
40

【0220】

実施例40

(R)-N-(4,5-ジメチルピリミジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化164】

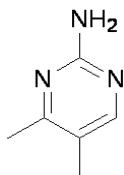


【0221】

工程A:4,5-ジメチルピリミジン-2-アミン

【化165】

10



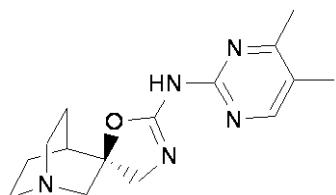
2M アンモニア / メタノール(100 mL)中の4-クロロ-5,6-ジメチルピリミジン-2-アミン(0.35 g, 2.22 mmol)の溶液を窒素でフラッシュし、パラジウム炭素(0.035 g, 0.33 mmol)を加え、窒素でフラッシュし、該反応液を、1気圧、周囲温度で18時間水素付加した。該反応混合液を窒素でフラッシュし、セライトを通して濾過し、該セライトパッドをメタノールで洗浄した。濾液を乾固するまで減圧エバポレートし、4, 5-ジメチルピリミジン-2-アミン(0.35 g, 2.56 mmol, 90% 収率)を得て、それをさらなる精製は行わずに用いた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.89 (1 H, s), 6.19 (2 H, s), 2.18 (3 H, s), 1.99 (3 H, s). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.56; [M+H]⁺ = 124.20.

【0222】

工程B:(R)-N-(4,5-ジメチルピリミジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化166】



20

(R)-N-(4,5-ジメチルピリミジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミンを、4,5-ジメチルピリミジン-2-アミンから、実施例23、工程A-Bの一般的方法に従って製造した。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) ppm 8.22 (1 H, s), 4.01 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.73 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.40 (1 H, d), 3.25 (1 H, d), 2.91 - 3.12 (4 H, m), 2.41 (3 H, s), 2.09 - 2.28 (5 H, m), 1.62 - 1.97 (3 H, m). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.47; [M+H]⁺ = 288.31.

【0223】

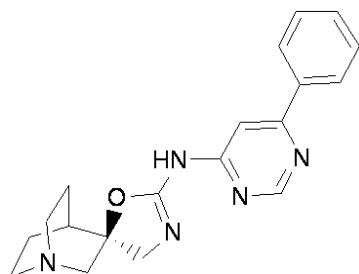
30

実施例41

(R)-N-(6-フェニルピリミジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

40

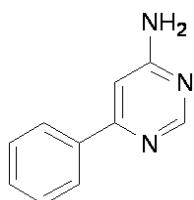
【化167】



【0224】

工程A:6-フェニルピリミジン-4-アミン

【化168】

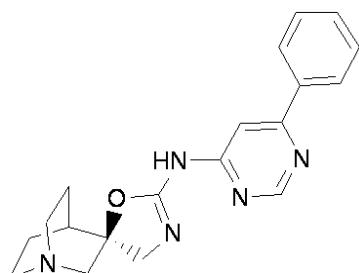


6-クロロピリミジン-4-アミン(0.32 g, 2.5 mmol)、フェニルボロン酸(0.38 g, 3.13 mmol)、飽和炭酸ナトリウム水溶液(0.80 g, 7.50 mmol)およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(0.035 g, 0.05 mmol)の混合物を、ジメトキシエタン(15 mL)/エタノール(2 mL)/水(2mL)の混合液に懸濁させた。該混合液を、125 °Cで20分間マイクロ波処理した後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(10-60% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、6-フェニルピリミジン-4-アミン(167 mg, 0.98 mmol, 39% 収率)をオフホワイト色の固体として得た。MS (LC/MS) 保持時間 = 0.99; [M+H]⁺ = 172.23

【0225】

工程B:(R)-N-(6-フェニルピリミジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化169】



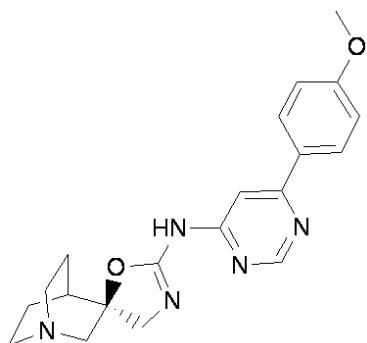
(R)-N-(6-フェニルピリミジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミンを、6-フェニルピリミジン-4-アミンから、実施例23、工程A-Bの一般的方法に従って製造した。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) ppm 9.54 (1 H, d, J=1.01 Hz), 8.75 - 8.86 (2 H, m), 8.18 - 8.28 (3 H, m), 8.00 (1 H, ブロード. s.), 4.70 (1 H, d, J=10.32 Hz), 4.43 (1 H, d, J=10.58 Hz), 3.72 - 3.88 (2 H, m), 3.41 - 3.63 (4 H, m), 2.63 - 2.87 (2 H, m), 2.18 - 2.48 (3 H, m). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.36; [M+H]⁺ = 336.24.

【0226】

実施例42

(R)-N-(6-(4-メトキシフェニル)ピリミジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化170】



10

(R)-N-(6-(4-メトキシフェニル)ピリミジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミンを、6-クロロピリミジン-4-アミンから、実施例41、工程A-Bの一般的方法に従って製造した。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) ppm 8.72 (1 H, d, J=1.26 Hz), 7.90 - 8.00 (2 H, m), 7.16 (1 H, ブロード. s.), 6.96 - 7.05 (2 H, m), 4.04 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.84 (3 H, s), 3.73 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.22 (1 H, d), 3.09 (1 H, d), 2.73 - 2.98 (4 H, m), 2.02 - 2.21 (2 H, m), 1.51 - 1.85 (3 H, m). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.44; [M+H]⁺ = 366.28.

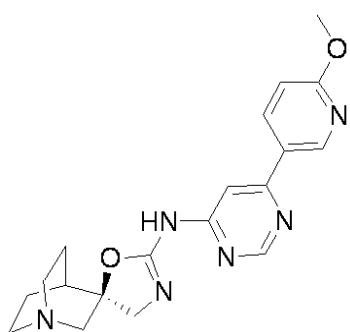
【0227】

実施例43

(R)-N-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

20

【化171】



30

(R)-N-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミンを、6-クロロピリミジン-4-アミンから、実施例41、工程A-Bの一般的方法に従って製造した。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) ppm 8.79 (2 H, dd, J=19.01, 1.89 Hz), 8.27 (1 H, dd, J=8.56, 2.52 Hz), 7.18 (1 H, ブロード. s.), 6.89 (1 H, d, J=8.81 Hz), 4.05 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.96 (3 H, s), 3.74 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.23 (1 H, d), 3.10 (1 H, d), 2.73 - 2.99 (4 H, m), 2.02 - 2.21 (2 H, m), 1.53 - 1.84 (3 H, m). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.34; [M+H]⁺ = 367.25.

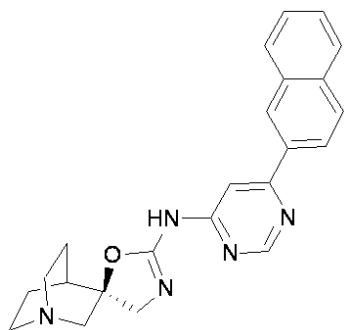
【0228】

40

実施例44

(R)-N-(6-(ナフタレン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化172】



10

(R)-N-(6-(ナフタレン-2-イル)ピリミジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミンを、6-クロロピリミジン-4-アミンから、実施例41、工程A-Bの一般的方法に従って製造した。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) ppm 8.83 (1 H, s), 8.56 (1 H, s), 7.83 - 8.13 (4 H, m), 7.49 - 7.58 (2 H, m), 7.37 (1 H, プロード. s.), 4.06 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.76 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.23 (1 H, s), 3.12 (1 H, d), 2.75 - 3.00 (4 H, m), 2.02 - 2.24 (2 H, m), 1.56 - 1.84 (3 H, m). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.93; [M+H]⁺ = 386.31.

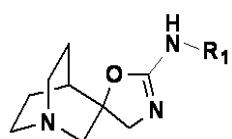
【0229】

表2の化合物は、適当な市販のイソチオシアネートもしくはアミンを用いて、実施例1の方法に従って合成した。実施例3に記載の方法により、アミド-含有中間体を得た。

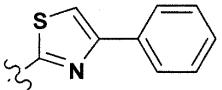
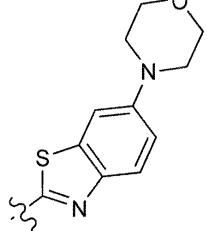
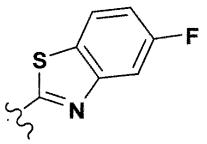
20

表2

【化173】



【表 29】

実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間(分)	LCMSイオン [M + H] ⁺	¹ H NMR
45		1.48	341.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.60 (1 H, ブロード. s.), 7.94 (2 H, d, J=7.63 Hz), 7.43 (1 H, s), 7.39 (2 H, t, J=7.78 Hz), 7.28 (1 H, t, J=7.32 Hz), 3.86 (1 H, d, J=9.77 Hz), 3.60 (1 H, d, J=9.77 Hz), 2.98 – 3.06 (2 H, m), 2.71 – 2.85 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, J=7.78 Hz), 2.05 (1 H, ブロード. s.), 1.91 (1 H, ブロード. s.), 1.53 – 1.64 (2 H, m), 1.48 (1 H, td, J=9.99, 7.78 Hz)
46		1.41	400.4	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.86 (1 H, ブロード. s.), 7.47 (1 H, d, J=8.85 Hz), 7.33 (1 H, d, J=2.44 Hz), 7.01 (1 H, dd, J=8.85, 2.75 Hz), 3.87 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.71 – 3.77 (4 H, m), 3.61 (1 H, d, J=9.77 Hz), 3.06 – 3.12 (4 H, m), 3.01 (2 H, s), 2.72 – 2.86 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, J=7.63 Hz), 2.05 (1 H, ブロード. s.), 1.91 (1 H, ブロード. s.), 1.53 – 1.64 (2 H, m), 1.43 – 1.52 (1 H, m)
47		1.31	333.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.03 (1 H, ブロード. s.), 7.80 (1 H, dd, J=8.70, 5.65 Hz), 7.37 (1 H, dd, J=10.38, 2.44 Hz), 7.04 (1 H, td, J=9.08, 2.59 Hz), 3.89 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.64 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.03 (2 H, d, J=2.75 Hz), 2.74 – 2.85 (2 H, m), 2.62 – 2.70 (2 H, m), 2.07 (1 H, d, J=2.44 Hz), 1.90 (1 H, d, J=8.85 Hz), 1.54 – 1.64 (2 H, m), 1.43 – 1.53 (1 H, m)

10

20

30

40

【表 3 0】

実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間(分)	LCMSイオン [M + H] ⁺	¹ H NMR
48		2.07	383.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.00 (1 H, s), 7.41 – 7.54 (2 H, m), 3.89 (1 H, d, J=11.29 Hz), 3.57 (1 H, d, J=11.60 Hz), 2.96 – 3.03 (1 H, m), 2.88 – 2.93 (1 H, m), 2.73 – 2.81 (2 H, m), 2.64 (2 H, dd, J=8.85, 5.19 Hz), 1.93 (2 H, broad. s.), 1.56 (2 H, broad. s.), 1.38 – 1.50 (1 H, m)
49		2.15	399.4	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.03 (1 H, broad. s.), 7.91 (1 H, broad. s.), 7.65 (1 H, d, J=8.85 Hz), 7.30 (1 H, d, J=7.63 Hz), 3.89 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.64 (1 H, d, J=10.07 Hz), 2.97 – 3.09 (2 H, m), 2.80 (2 H, d, J=8.55 Hz), 2.66 (2 H, t, J=7.48 Hz), 2.08 (1 H, broad. s.), 1.93 (1 H, broad. s.), 1.54 – 1.66 (2 H, m), 1.44 – 1.54 (1 H, m)
50		1.89	333.1	¹ H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 7.51 – 7.58 (1 H, m), 7.17 – 7.25 (1 H, m), 7.08 – 7.16 (1 H, m), 4.04 – 4.13 (1 H, m), 3.72 – 3.82 (1 H, m), 3.30 (1 H, broad. s.), 3.17 (1 H, d, J=14.95 Hz), 3.01 (2 H, t, J=7.48 Hz), 2.80 – 2.92 (2 H, m), 2.12 – 2.27 (2 H, m), 1.66 – 1.88 (3 H, m)

10

20

30

40

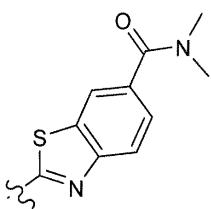
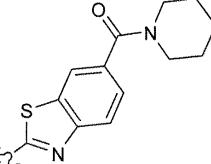
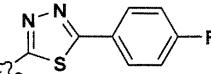
【表 3 1】

実施例 番号	R ₁	LCMS 保持時間(分)	LCMSイオン [M + H] ⁺	¹ H NMR
51		1.24	333.4	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.95 (1 H, ブロード. s.), 7.66 – 7.77 (1 H, m), 7.52 – 7.63 (1 H, m), 7.08 – 7.24 (1 H, m), 3.88 (1 H, d, J=9.77 Hz), 3.63 (1 H, d, J=9.77 Hz), 3.03 (2 H, ブロード. s.), 2.78 (2 H, ブロード. s.), 2.66 (2 H, t, J=7.17 Hz), 2.06 (1 H, ブロード. s.), 1.91 (1 H, ブロード. s.), 1.39 – 1.67 (3 H, m) 10
52		2.05	351.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.01 (1 H, ブロード. s.), 7.88 – 8.00 (1 H, m), 7.53 – 7.64 (1 H, m), 3.88 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.63 (1 H, d, J=10.07 Hz), 2.98 – 3.08 (2 H, m), 2.72 – 2.87 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, J=7.17 Hz), 2.07 (1 H, ブロード. s.), 1.92 (1 H, ブロード. s.), 1.42 – 1.65 (3 H, m) 20
53		1.80	345.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.03 (s, 1 H), 7.65 (d, J=8.55 Hz, 1 H), 7.19 (d, J=2.44 Hz, 1 H), 6.82 (dd, J=8.70, 2.59 Hz, 1 H), 3.90 (d, J=10.07 Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.64 (d, J=10.07 Hz, 1 H), 3.04 (d, J=2.44 Hz, 2 H), 2.75 – 2.84 (m, 2 H), 2.67 (t, J=7.78 Hz, 2 H), 2.07 (s, 1 H), 1.92 (s, 1 H), 1.55 – 1.63 (m, 2 H), 1.49 (dd, J=9.77, 2.75 Hz, 1 H) 30

【表 3 2】

実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間(分)	LCMSイオン [M + H] ⁺	¹ H NMR
54		1.23	345.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.83 (s, 1 H), 7.37 (d, J=7.94 Hz, 1 H), 7.14 (t, J=7.93 Hz, 1 H), 6.92 (d, J=7.93 Hz, 1 H), 3.89 - 3.95 (m, 4 H), 3.66 (d, J=10.07 Hz, 1 H), 3.00 - 3.08 (m, 2 H), 2.76 - 2.85 (m, 2 H), 2.67 (t, J=7.78 Hz, 2 H), 2.08 (s, 1 H), 1.93 (d, J=3.66 Hz, 1 H), 1.60 (ddd, J=15.26, 6.87, 3.20 Hz, 2 H), 1.50 (ddd, J=7.48, 5.19, 2.59 Hz, 1 H) 10
55		1.72	375.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.89 (s, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 3.87 (d, J=10.07 Hz, 1 H), 3.79 (d, J=8.55 Hz, 6 H), 3.62 (d, J=10.07 Hz, 1 H), 2.99 - 3.07 (m, 2 H), 2.75 - 2.84 (m, 2 H), 2.67 (t, J=7.63 Hz, 2 H), 2.06 (s, 1 H), 1.93 (s, 1 H), 1.56 - 1.64 (m, 2 H), 1.46 - 1.55 (m, 1 H) 20
56		2.14	342.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.75 (s, 1 H), 7.84 (dd, J=7.93, 1.53 Hz, 3 H), 7.46 - 7.53 (m, 5 H), 3.85 (d, J=9.77 Hz, 2 H), 3.60 (d, J=10.07 Hz, 2 H), 3.01 - 3.09 (m, 3 H), 2.84 (t, J=7.78 Hz, 3 H), 2.67 (t, J=7.78 Hz, 3 H), 2.09 (s, 2 H), 1.91 - 1.99 (m, 2 H), 1.53 - 1.62 (m, 3 H) 30 40

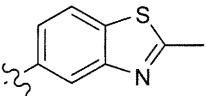
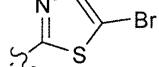
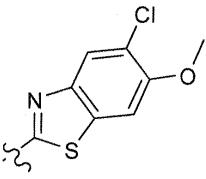
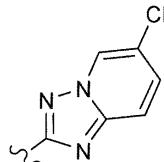
【表 3 3】

実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間(分)	LCMSイオン [M + H] ⁺	¹ H NMR
57		1.04	386.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.05 (1 H, ブロード. s.), 7.86 (1 H, d, J=1.51 Hz), 7.60 (1 H, d, J=8.06 Hz), 7.36 (1 H, dd, J=8.31, 1.76 Hz), 3.90 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.65 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.03 (2 H, s), 2.97 (6 H, s), 2.72 – 2.87 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, J=7.68 Hz), 2.07 (1 H, ブロード. s.), 1.92 (1 H, ブロード. s.), 1.55 – 1.64 (2 H, m), 1.44 – 1.54 (1 H, m)
58		1.57	426.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.06 (1 H, ブロード. s.), 7.83 (1 H, d, J=1.51 Hz), 7.61 (1 H, d, J=8.31 Hz), 7.32 (1 H, dd, J=8.31, 1.76 Hz), 3.90 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.65 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.37 – 3.57 (4 H, m), 3.04 (2 H, d, J=1.76 Hz), 2.73 – 2.86 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, J=7.68 Hz), 2.07 (1 H, d, J=2.52 Hz), 1.92 (1 H, dd, J=8.18, 5.67 Hz), 1.43 – 1.67 (9 H, m)
59		2.17	360.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.74 (s, 1 H), 7.86 – 7.92 (m, 2 H), 7.31 – 7.37 (m, 2 H), 3.85 (d, J=9.77 Hz, 1 H), 3.60 (d, J=9.77 Hz, 1 H), 3.00 – 3.09 (m, 2 H), 2.84 (t, J=7.48 Hz, 2 H), 2.67 (t, J=7.32 Hz, 2 H), 2.09 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 1.89 – 1.98 (m, 1 H), 1.55 – 1.61 (m, 2 H), 1.51 – 1.54 (m, J=11.29 Hz, 1 H)

【表 3 4】

実施例 番号	R ₁	LCMS 保持時間(分)	LCMSイオン [M + H] ⁺	¹ H NMR
60		1.67	332.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 7.87 (s, 1 H), 7.01 (d, J=3.05 Hz, 1 H), 6.68 (dd, J=3.51, 1.68 Hz, 1 H), 3.84 (d, J=10.38 Hz, 1 H), 3.58 (d, J=10.07 Hz, 1 H), 3.03 (d, J=11.29 Hz, 2 H), 2.78 – 2.86 (m, 2 H), 2.66 (t, J=7.48 Hz, 2 H), 2.06 (s, 1 H), 1.87 – 1.96 (m, 1 H), 1.55 – 1.61 (m, 2 H), 1.51 – 1.54 (m, 1 H)
61		1.83	393.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.02 (1 H, ブロード. s.), 8.04 (1 H, d, J=2.01 Hz), 7.49 – 7.53 (1 H, m), 7.43 – 7.47 (1 H, m), 3.88 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.63 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.02 (2 H, s), 2.74 – 2.84 (2 H, m), 2.65 (2 H, t, J=7.68 Hz), 2.06 (1 H, d, J=2.52 Hz), 1.89 (1 H, ブロード. s.), 1.42 – 1.64 (3 H, m)
62		1.16	391.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.21 (1 H, ブロード. s.), 8.40 (1 H, d, J=1.51 Hz), 7.80 – 7.85 (1 H, m), 7.72 – 7.77 (1 H, m), 3.92 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.67 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.21 (3 H, s), 3.05 (2 H, d, J=4.03 Hz), 2.82 (2 H, d, J=6.80 Hz), 2.67 (2 H, t, J=7.43 Hz), 2.10 (1 H, ブロード. s.), 1.94 (1 H, d, J=3.27 Hz), 1.45 – 1.66 (3 H, m)

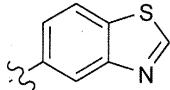
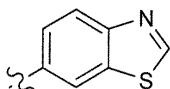
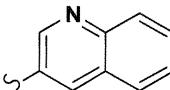
【表 3 5】

実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間(分)	LCMSイオン [M + H] ⁺	¹ H NMR
63		1.35	329.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 8.54 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 3.79 (d, J=10.07 Hz, 1 H), 3.54 (d, J=10.07 Hz, 1 H), 2.98 – 3.05 (m, 2 H), 2.76 – 2.85 (m, 2 H), 2.66 (t, J=7.63 Hz, 2 H), 2.05 (s, 1 H), 1.87 – 1.95 (m, 1 H), 1.41 – 1.68 (m, 3 H)
64		1.02	349.9	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.54 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 3.67 (dd, J=126.04, 10.07 Hz, 2 H), 2.92 – 3.09 (m, 2 H), 2.72 – 2.91 (m, 2 H), 2.60 – 2.73 (m, J=7.63, 7.63 Hz, 2 H), 2.00 – 2.12 (m, 1 H), 1.81 – 1.99 (m, 1 H), 1.35 – 1.69 (m, 3 H)
65		2.14	380	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.93 (s, 1 H), 7.54 – 7.76 (m, J=10.53, 3.81 Hz, 2 H), 3.79 – 4.04 (m, 1 H), 3.56 – 3.72 (m, J=9.92, 3.20 Hz, 1 H), 3.26 – 3.45 (m, 2 H), 2.98 – 3.12 (m, 2 H), 2.75 – 2.90 (m, 2 H), 2.61 – 2.74 (m, J=1.22 Hz, 2 H), 2.09 (s, 1 H), 1.87 – 2.04 (m, 1 H), 1.42 – 1.76 (m, 3 H)
66		1.26	333.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.04 (1 H, d, J=1.22 Hz), 8.44 (1 H, ブロード. s.), 7.52 – 7.69 (2 H, m), 3.77 – 3.82 (1 H, m), 3.68 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.05 – 3.12 (2 H, m), 2.94 – 3.04 (2 H, m), 2.80 – 2.91 (2 H, m), 2.19 (1 H, d, J=1.83 Hz), 2.01 (1 H, ブロード. s.), 1.67 – 1.85 (3 H, m)

【表 3 6】

実施例 番号	R ₁	LCMS 保持時間(分)	LCMSイオン [M + H] ⁺	¹ H NMR
67		0.28	277.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 6.72 – 7.61 (m, 1 H), 3.49 – 3.70 (m, 1 H), 3.31 – 3.46 (m, 1 H), 2.86 – 3.06 (m, J=9.46 Hz, 2 H), 2.56 – 2.84 (m, 4 H), 2.10 – 2.31 (m, 3 H), 1.91 – 2.10 (m, 4 H), 1.70 (s, 1 H), 1.49 – 1.61 (m, 2 H), 1.36 – 1.49 (m, 1 H) 10
68		0.44	276.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.55 (s, 1 H), 5.63 (s, 1 H), 3.57 – 3.74 (m, J=8.55 Hz, 1 H), 3.48 (s, 3 H), 2.96 (s, 2 H), 2.72 – 2.88 (m, 2 H), 2.65 (s, 2 H), 1.93 – 2.17 (m, 4 H), 1.86 (s, 1 H), 1.57 (s, 3 H) 20
69		1.35	339.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.87 (d, J=6.71 Hz, 1 H), 7.80 (d, J=7.02 Hz, 2 H), 7.42 – 7.48 (m, 4 H), 3.49 – 3.57 (m, 1 H), 3.25 – 3.33 (m, 4 H), 2.77 (t, J=15.41 Hz, 2 H), 2.59 – 2.68 (m, 1 H), 2.49 – 2.57 (m, 15 H), 2.24 – 2.31 (m, 2 H), 2.21 (s, 1 H), 1.94 (s, 1 H), 1.47 (s, 2 H) 30
70		0.73	340.1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.20 (1 H, ブロード. s.), 8.29 – 8.42 (1 H, m), 7.63 – 7.76 (2 H, m), 3.91 (1 H, d, J=10.25 Hz), 3.66 (1 H, d, J=10.25 Hz), 3.05 (2 H, s), 2.74 – 2.90 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, J=7.68 Hz), 2.09 (1 H, ブロード. s.), 1.92 (1 H, d, J=4.03 Hz), 1.42 – 1.66 (3 H, m) 40

【表 3 7】

実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間(分)	LCMSイオン [M + H] ⁺	¹ H NMR
71		1.00	315.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.92 (1 H, s), 8.00 (1 H, ブロード. s.), 7.78 (1 H, d, J=8.56 Hz), 7.42 (1 H, d, J=8.06 Hz), 3.92 (1 H, d, J=11.08 Hz), 3.55 (1 H, d, J=10.83 Hz), 3.23 (1 H, d, J=14.86 Hz), 2.83 - 2.90 (2 H, m), 2.65 - 2.83 (2 H, m), 1.89 - 2.17 (3 H, m), 1.41 - 1.75 (3 H, m)
72		0.75	315.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.82 (1 H, s), 8.22 (1 H, s), 7.98 (1 H, d, J=8.56 Hz), 7.21 - 7.25 (1 H, m), 6.37 (1 H, ブロード. s.), 3.99 (1 H, d, J=11.58 Hz), 3.61 (1 H, d, J=11.58 Hz), 3.23 (1 H, d, J=14.86 Hz), 2.89 (2 H, t, J=7.68 Hz), 2.69 - 2.84 (2 H, m), 1.91 - 2.09 (2 H, m), 1.45 - 1.73 (4 H, m)
73		0.85	309.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.70 (1 H, d, J=1.76 Hz), 8.09 (1 H, ブロード. s.), 8.00 (1 H, d, J=8.31 Hz), 7.43 - 7.58 (2 H, m), 3.90 (1 H, d, J=10.58 Hz), 3.54 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.26 (1 H, d, J=14.60 Hz), 2.65 - 3.06 (5 H, m), 2.13 (1 H, ブロード. s.), 2.00 (1 H, ブロード. s.), 1.34 - 1.79 (5 H, m)

10

20

30

【表 3 8】

実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間(分)	LCMSイオン [M + H] ⁺	¹ H NMR
74		0.65	313.2	¹ H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.55 (1 H, s), 7.66 – 7.70 (1 H, m), 7.59 – 7.63 (1 H, m), 4.25 (1 H, d, J=10.99 Hz), 4.04 (1 H, d, J=10.68 Hz), 3.91 (1 H, d, J=14.95 Hz), 3.76 (1 H, dd, J=14.95, 2.44 Hz), 3.45 – 3.53 (1 H, m), 3.29 – 3.40 (3 H, m), 2.61 (1 H, d, J=2.14 Hz), 2.40 (3 H, s), 2.31 (1 H, tt, J=10.26, 3.47 Hz), 2.06 – 2.16 (1 H, m, J=14.23, 9.35, 4.54, 4.54 Hz), 1.92 – 2.06 (2 H, m)
75		1.24	310.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.73 (1 H, d, J=1.76 Hz), 8.66 (1 H, d, J=2.01 Hz), 7.96 (1 H, d, J=9.07 Hz), 7.90 (1 H, ブロード. s.), 7.68 (1 H, ブロード. s.), 7.50 (1 H, ブロード. s.), 3.93 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.56 (1 H, d, J=9.32 Hz), 3.29 (1 H, d, J=14.86 Hz), 2.97 (1 H, d, J=14.86 Hz), 2.88 – 2.94 (2 H, m), 2.69 – 2.87 (2 H, m), 2.12 (1 H, ブロード. s.), 2.06 (1 H, ブロード. s.), 1.64 – 1.73 (1 H, m), 1.46 – 1.64 (2 H, m)
76		1.58	328.2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11.30 (s, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 7.04 – 7.43 (m, 1 H), 6.70 – 7.03 (m, 1 H), 6.54 – 6.69 (m, 1 H), 3.89 (d, J=9.77 Hz, 1 H), 3.53 – 3.81 (m, 4 H), 3.01 (s, 2 H), 2.58 – 2.91 (m, 4 H), 2.03 (s, 1 H), 1.78 – 1.96 (m, 1 H), 1.32 – 1.73 (m, 3 H)

10

20

30

40

【表 3 9】

実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間(分)	LCMSイオン [M + H] ⁺	¹ H NMR
77		1.40	316.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 11.53 (s, 1 H), 9.12 (s, 1 H), 6.94 – 7.46 (m, 2 H), 6.83 (s, 2 H), 3.90 (d, J=9.77 Hz, 1 H), 3.64 (d, J=9.77 Hz, 1 H), 2.90 – 3.09 (m, 2 H), 2.61 – 2.87 (m, 4 H), 1.95 – 2.10 (m, 1 H), 1.88 (d, J=3.05 Hz, 1 H), 1.33 – 1.70 (m, 3 H)
78		0.35	298.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.94 (1 H, s), 7.80 (1 H, ブロード. s.), 7.26 – 7.36 (1 H, m), 7.17 – 7.25 (1 H, m), 3.97 (1 H, d, J=11.33 Hz), 3.59 (1 H, d, J=11.58 Hz), 3.23 (1 H, d, J=14.60 Hz), 2.65 – 3.01 (5 H, m), 1.86 – 2.16 (2 H, m), 1.35 – 1.73 (3 H, m)
79		1.10	376.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.78 (2 H, d, J=5.79 Hz), 8.03 (2 H, d, J=6.04 Hz), 7.73 (1 H, ブロード. s.), 7.48 (1 H, d, J=8.56 Hz), 7.36 (1 H, ブロード. s.), 3.92 (1 H, d, J=8.81 Hz), 3.55 (1 H, d, J=9.06 Hz), 3.24 (1 H, d, J=14.10 Hz), 2.57 – 3.06 (5 H, m), 1.86 – 2.20 (2 H, m), 1.30 – 1.80 (3 H, m)
80		2.36	393.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.00 (1 H, d, J=7.81 Hz), 7.83 – 7.97 (1 H, m), 7.68 (1 H, ブロード. s.), 7.39 – 7.55 (2 H, m), 7.35 (1 H, ブロード. s.), 7.20 (2 H, td, J=8.31, 2.27 Hz), 3.93 (1 H, d, J=10.83 Hz), 3.56 (1 H, d, J=10.58 Hz), 3.24 (1 H, d, J=15.11 Hz), 2.62 – 3.05 (5 H, m), 1.88 – 2.22 (2 H, m), 1.34 – 1.79 (3 H, m)

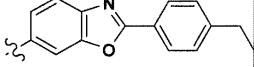
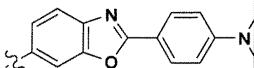
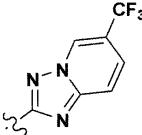
10

20

30

40

【表40】

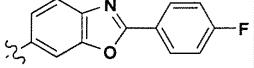
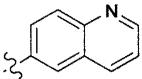
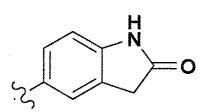
実施例 番号	R ₁	LCMS 保持時間(分)	LCMSイオン [M + H] ⁺	¹ H NMR
81		2.81	403.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.12 (2 H, d, J=8.06 Hz), 7.64 (1 H, ブロード. s.), 7.43 (1 H, d, J=8.56 Hz), 7.32 (3 H, d, J=8.06 Hz), 3.94 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.56 (1 H, d, J=9.57 Hz), 3.24 (1 H, d, J=13.60 Hz), 2.57 – 3.03 (7 H, m), 1.88 – 2.22 (2 H, m), 1.39 – 1.74 (3 H, m), 1.27 (3 H, t, J=7.68 Hz)
82		2.62	418.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.06 (2 H, d, J=9.07 Hz), 7.56 (1 H, ブロード. s.), 7.30 – 7.43 (2 H, m), 6.74 (2 H, d, J=9.07 Hz), 3.95 (1 H, d, J=11.58 Hz), 3.58 (1 H, d, J=11.83 Hz), 3.24 (1 H, d, J=14.10 Hz), 3.05 (6 H, s), 2.61 – 2.99 (5 H, m), 1.88 – 2.13 (2 H, m), 1.35 – 1.81 (4 H, m)
83		1.15	367.1	¹ H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 9.12 (1 H, s), 7.78 – 7.82 (1 H, m), 7.70 – 7.74 (1 H, m), 4.05 (1 H, d, J=9.77 Hz), 3.75 (1 H, d, J=9.77 Hz), 3.29 (1 H, d, J=14.65 Hz), 3.11 – 3.18 (1 H, m), 2.98 (2 H, t, J=7.93 Hz), 2.80 – 2.91 (2 H, m), 2.13 – 2.22 (2 H, m), 1.71 – 1.87 (2 H, m), 1.62 – 1.71 (1 H, m)

10

20

30

【表41】

実施例 番号	R ₁	LCMS 保持時間(分)	LCMSイオン [M + H] ⁺	¹ H NMR
84		1.96	393.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.18 – 8.26 (2 H, m), 7.66 (1 H, s), 7.44 (1 H, d, J=8.56 Hz), 7.32 (1 H, d, J=8.56 Hz), 7.16 – 7.23 (2 H, m), 3.95 (1 H, d, J=11.33 Hz), 3.57 (1 H, d, J=11.33 Hz), 3.25 (1 H, d, J=14.60 Hz), 2.69 – 3.04 (6 H, m), 2.09 (1 H, ブロード. s.), 1.45 – 1.74 (4 H, m) 10
85		1.34	309.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.75 (1 H, dd, J=4.15, 1.64 Hz), 8.04 (1 H, d, J=8.06 Hz), 7.98 (2 H, d, J=8.81 Hz), 7.49 (1 H, d, J=8.81 Hz), 7.31 (1 H, dd, J=8.31, 4.28 Hz), 6.71 (1 H, ブロード. s.), 4.03 (1 H, d, J=11.83 Hz), 3.65 (1 H, d, J=12.09 Hz), 3.25 (1 H, d, J=14.86 Hz), 2.96 (1 H, d, J=14.86 Hz), 2.89 (2 H, t, J=7.55 Hz), 2.69 – 2.84 (2 H, m), 2.07 (1 H, ブロード. s.), 1.98 (1 H, ブロード. s.), 1.57 – 1.73 (2 H, m), 1.44 – 1.55 (1 H, m) 20
86		1.16	313.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9.78 (1 H, ブロード. s.), 7.19 (1 H, ブロード. s.), 6.99 (1 H, d, J=6.80 Hz), 6.67 (1 H, d, J=8.31 Hz), 3.87 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.50 (1 H, d, J=11.08 Hz), 3.46 (2 H, s), 3.21 (1 H, d, J=14.60 Hz), 2.93 (1 H, d, J=15.11 Hz), 2.87 (2 H, t, J=7.68 Hz), 2.65 – 2.81 (2 H, m), 2.04 (1 H, ブロード. s.), 1.96 (1 H, ブロード. s.), 1.40 – 1.75 (3 H, m) 40

【表42】

実施例 番号	R ₁	LCMS 保持時間(分)	LCMSイオン [M + H] ⁺	¹ H NMR
87		1.13	299.2	¹ H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.57 – 8.63 (1 H, m), 7.55 – 7.64 (2 H, m), 7.06 – 7.12 (1 H, m), 4.04 (1 H, dd, J=9.92, 1.98 Hz), 3.81 (1 H, dd, J=10.07, 2.14 Hz), 3.46 – 3.57 (1 H, m), 3.23 (2 H, d, J=10.68 Hz), 3.09 – 3.18 (2 H, m), 2.82 – 3.02 (1 H, m), 2.41 (1 H, ブロード, s.), 2.28 – 2.37 (1 H, m), 1.99 – 2.07 (1 H, m), 1.86 – 1.97 (2 H, m)
88		1.26	342.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.20 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 8.45 – 8.56 (m, J=4.58, 1.53 Hz, 1 H), 8.21 – 8.38 (m, J=7.63 Hz, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.33 – 7.50 (m, J=7.93, 4.88 Hz, 1 H), 3.75 (dd, J=128.64, 9.92 Hz, 2 H), 2.95 – 3.14 (m, 2 H), 2.62 – 2.91 (m, 4 H), 2.06 (s, 1 H), 1.92 (s, 1 H), 1.42 – 1.70 (m, 3 H)
89		2.13	343.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.81 (s, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 3.78 (dd, J=130.16, 9.92 Hz, 2 H), 2.95 – 3.15 (m, 2 H), 2.74 – 2.90 (m, 2 H), 2.61 – 2.72 (m, J=7.78, 7.78 Hz, 2 H), 2.47 – 2.55 (m, J=3.66, 1.83 Hz, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 2.07 (s, 1 H), 1.85 – 2.01 (m, 1 H), 1.41 – 1.70 (m, 3 H)

10

20

30

40

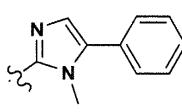
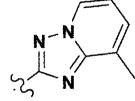
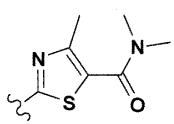
【表 4 3】

実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間(分)	LCMSイオン [M + H] ⁺	¹ H NMR
90		0.55	372.0	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.98 (1 H, s), 8.92 (1 H, ブロード. s.), 8.11 (1 H, d, J=1.83 Hz), 7.48 – 7.53 (1 H, m), 7.34 – 7.40 (1 H, m), 3.88 (1 H, d, J=10.25 Hz), 3.62 (1 H, d, J=10.25 Hz), 3.02 (2 H, s), 2.74 – 2.83 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, J=7.50 Hz), 2.04 (4 H, s), 1.90 (1 H, ブロード. s.), 1.58 (3 H, ブロード. s.)
91		1.60	343.3	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.61 (1 H, s), 7.47 – 7.53 (1 H, m), 7.16 (1 H, d, J=8.05 Hz), 3.84 – 3.92 (1 H, m), 3.62 (1 H, d, J=10.25 Hz), 3.26 – 3.46 (3 H, m), 3.02 (1 H, s), 2.79 (1 H, d, J=6.95 Hz), 2.65 (2 H, q, J=7.32 Hz), 2.01 – 2.20 (1 H, m), 1.93 (2 H, d, J=9.88 Hz), 1.40 – 1.64 (2 H, m), 1.15 – 1.28 (3 H, m), 1.00 (1 H, d, J=6.59 Hz)
92		0.45	279.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.34 – 8.83 (m, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 3.79 (d, J=9.77 Hz, 2 H), 3.53 (d, J=9.77 Hz, 2 H), 2.89 – 3.06 (m, 2 H), 2.71 – 2.86 (m, 2 H), 2.60 – 2.70 (m, J=7.78, 7.78 Hz, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.01 (s, 1 H), 1.90 (d, J=13.43 Hz, 2 H), 1.35 – 1.65 (m, 3 H)

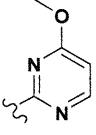
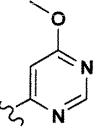
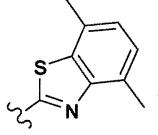
【表 4 4】

実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間(分)	LCMSイオン [M + H] ⁺	¹ H NMR
93		1.79	355.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.74 (s, 1 H), 7.62 – 7.88 (m, 1 H), 3.83 (d, J=10.07 Hz, 1 H), 3.63 – 3.76 (m, 2 H), 3.58 (d, J=10.07 Hz, 1 H), 3.40 – 3.53 (m, 2 H), 2.96 – 3.10 (m, 2 H), 2.73 – 2.90 (m, 2 H), 2.58 – 2.72 (m, J=7.63, 7.63 Hz, 2 H), 2.06 (s, 1 H), 1.75 – 1.99 (m, 5 H), 1.43 – 1.69 (m, 3 H)
94		1.53	313.1	¹ H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.63 (1 H, d, J=7.02 Hz), 7.55 (1 H, s), 7.19 – 7.23 (1 H, m), 4.27 (1 H, d, J=10.68 Hz), 4.06 (1 H, d, J=10.68 Hz), 3.94 (1 H, d, J=14.95 Hz), 3.76 – 3.83 (1 H, m), 3.54 (1 H, t, J=11.90 Hz), 3.36 – 3.48 (3 H, m), 2.64 (1 H, d, J=1.83 Hz), 2.56 (3 H, s), 2.34 – 2.42 (1 H, m, J=10.15, 10.15, 3.66, 3.51 Hz), 2.17 (1 H, dddd, J=14.19, 9.46, 4.58, 4.43 Hz), 1.97 – 2.11 (2 H, m)
95		0.63	260.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9.05 (1 H, ブロー卜s.), 8.34 (1 H, s), 8.04 (1 H, dd, J=2.77, 1.26 Hz), 8.00 (1 H, d, J=2.77 Hz), 3.91 (1 H, d, J=9.32 Hz), 3.57 (1 H, d, J=9.57 Hz), 3.31 (1 H, dd, J=14.98, 1.64 Hz), 2.65 – 3.02 (5 H, m), 2.10 – 2.20 (1 H, m), 2.05 – 2.09 (1 H, m), 1.63 – 1.75 (1 H, m), 1.40 – 1.60 (2 H, m)

【表 4 5】

実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間(分)	LCMSイオン [M + H] ⁺	¹ H NMR
96		1.88	338.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.85 (s, 1 H), 7.41 – 7.47 (m, 4 H), 7.28 – 7.35 (m, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 3.83 (d, J =9.77 Hz, 1 H), 3.57 (d, J =9.77 Hz, 1 H), 3.46 – 3.51 (m, 3 H), 3.00 (s, 2 H), 2.78 (t, J =7.78 Hz, 2 H), 2.67 (t, J =7.78 Hz, 2 H), 1.98 – 2.03 (m, 1 H), 1.85 – 1.93 (m, 1 H), 1.54 – 1.63 (m, J =8.16, 7.82, 7.82, 3.05 Hz, 2 H), 1.43 – 1.51 (m, 1 H)
97		1.57	313.1	¹ H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.61 (1 H, d, J =6.71 Hz), 7.65 (1 H, d, J =7.32 Hz), 7.25 (1 H, t, J =7.02 Hz), 4.32 (1 H, d, J =10.99 Hz), 4.11 (1 H, d, J =10.68 Hz), 3.98 (1 H, dd, J =14.80, 1.68 Hz), 3.82 (1 H, dd, J =14.95, 2.14 Hz), 3.52 – 3.61 (1 H, m), 3.35 – 3.47 (3 H, m), 2.66 – 2.71 (1 H, m), 2.62 (3 H, s), 2.34 – 2.44 (1 H, m), 2.14 – 2.24 (1 H, m), 1.99 – 2.13 (2 H, m)
98		0.57	350.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.64 (s, 1 H), 3.82 (d, J =10.07 Hz, 1 H), 3.57 (d, J =9.77 Hz, 1 H), 3.02 (s, 2 H), 2.97 (s, 6 H), 2.79 (s, 2 H), 2.67 (t, J =7.63 Hz, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 2.04 (s, 1 H), 1.85 – 1.94 (m, 1 H), 1.58 (s, 2 H), 1.49 (d, J =6.71 Hz, 1 H)

【表 4 6】

実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間(分)	LCMSイオン [M + H] ⁺	¹ H NMR
99		0.87	290.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.20 (1 H, d, J=5.79 Hz), 6.34 (1 H, d, J=5.79 Hz), 3.94 – 4.04 (1 H, m), 3.91 (3 H, s), 3.55 – 3.76 (1 H, m), 3.00 – 3.28 (2 H, m), 2.63 – 2.97 (4 H, m), 1.99 – 2.21 (2 H, m), 1.44 – 1.85 (3 H, m)
100		0.91	290.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.39 (1 H, s), 6.21 (1 H, d, J=6.04 Hz), 3.98 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.89 (3 H, s), 3.67 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.01 – 3.24 (2 H, m), 2.65 – 2.97 (4 H, m), 1.96 – 2.17 (2 H, m), 1.43 – 1.81 (3 H, m)
101		1.18	260.1	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.56 (2 H, d, J=4.78 Hz), 6.94 – 6.99 (1 H, m), 3.98 – 4.04 (1 H, m), 3.78 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.45 – 3.52 (1 H, m), 3.35 (1 H, s), 3.15 – 3.22 (2 H, m), 3.05 – 3.12 (2 H, m), 2.22 – 2.38 (2 H, m), 1.95 – 2.03 (1 H, m), 1.80 – 1.92 (2 H, m)
102		2.19	343.4	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.87 (1 H, ブロード. s.), 7.06 (1 H, d, J=7.63 Hz), 6.91 (1 H, d, J=7.63 Hz), 3.92 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.66 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.03 (2 H, s), 2.72 – 2.85 (2 H, m), 2.64 – 2.70 (2 H, m), 2.51 (3 H, s), 2.35 (3 H, s), 2.07 (1 H, ブロード. s.), 1.91 (1 H, ブロード. s.), 1.55 – 1.65 (2 H, m), 1.44 – 1.53 (1 H, m)

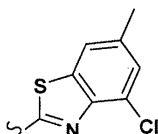
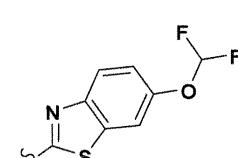
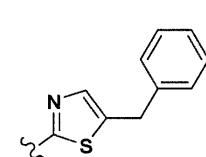
10

20

30

40

【表 4 7】

実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間(分)	LCMSイオン [M + H] ⁺	¹ H NMR
103		2.48	363.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.84 (1 H, ブロード. s.), 7.71 (1 H, d, J=1.83 Hz), 7.18 (1 H, s), 3.90 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.64 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.03 (2 H, s), 2.72 - 2.85 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, J=7.63 Hz), 2.53 (3 H, s), 2.07 (1 H, ブロード. s.), 1.88 - 1.96 (1 H, m), 1.55 - 1.63 (2 H, m), 1.44 - 1.53 (1 H, m) 10
104		1.45	381.0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.99 (1 H, ブロード. s.), 7.69 (1 H, d, J=2.44 Hz), 7.61 (1 H, d, J=8.55 Hz), 7.01 - 7.34 (2 H, m), 3.89 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.64 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.03 (2 H, d, J=2.44 Hz), 2.72 - 2.86 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, J=7.78 Hz), 2.07 (1 H, ブロード. s.), 1.88 - 1.96 (1 H, m), 1.55 - 1.64 (2 H, m), 1.45 - 1.53 (1 H, m) 20
105		1.83	355.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.57 (s, 1 H), 7.31 (t, J=7.32 Hz, 2 H), 7.20 - 7.26 (m, 3 H), 7.08 (s, 1 H), 4.01 (s, 2 H), 3.78 (d, J=9.77 Hz, 1 H), 3.53 (d, J=10.07 Hz, 1 H), 2.97 (s, 2 H), 2.70 - 2.78 (m, 2 H), 2.64 (t, J=7.78 Hz, 2 H), 1.99 (s, 1 H), 1.81 - 1.90 (m, 1 H), 1.52 - 1.60 (m, 2 H), 1.41 - 1.49 (m, J=6.90, 2.90, 2.67, 2.48 Hz, 1 H) 30

【表 4 8】

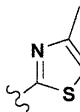
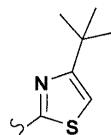
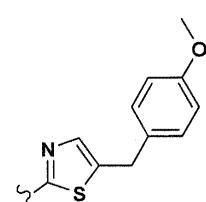
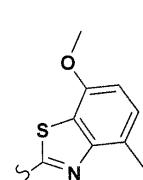
実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間(分)	LCMSイオン [M + H] ⁺	¹ H NMR
106		0.71	274.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.87 (1 H, ブロード. s.), 8.23 (1 H, s), 7.88 (1 H, s), 3.85 (1 H, d, J=9.32 Hz), 3.51 (1 H, d, J=9.32 Hz), 3.27 (1 H, dd, J=14.98, 1.64 Hz), 2.60 – 2.97 (5 H, m), 2.37 (3 H, s), 2.06 – 2.16 (1 H, m, J=13.25, 9.85, 3.46, 3.46, 3.46 Hz), 1.99 – 2.05 (1 H, m), 1.57 – 1.70 (1 H, m), 1.36 – 1.54 (2 H, m)
107		0.93	338.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.71 (1 H, ブロード. s.), 8.14 (1 H, d, J=1.26 Hz), 8.11 (1 H, d, J=1.26 Hz), 3.92 (1 H, d, J=9.32 Hz), 3.58 (1 H, d, J=9.57 Hz), 3.32 (1 H, dd, J=14.98, 1.89 Hz), 2.68 – 3.03 (5 H, m), 2.04 – 2.19 (2 H, m), 1.63 – 1.75 (1 H, m, J=14.01, 9.85, 4.31, 4.31 Hz), 1.42 – 1.59 (2 H, m)
108		2.34	375.0	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.58 (s, 1 H), 7.98 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.51 (s, 1 H), 7.45 (d, J=8.54 Hz, 2 H), 3.87 (d, J=10.07 Hz, 1 H), 3.62 (d, J=9.77 Hz, 1 H), 3.04 (s, 2 H), 2.75 – 2.87 (m, 2 H), 2.68 (t, J=7.63 Hz, 2 H), 2.07 (s, 1 H), 1.92 (s, 1 H), 1.40 – 1.68 (m, 3 H)

10

20

30

【表49】

実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間(分)	LCMSイオン [M + H] ⁺	¹ H NMR
109		0.73	279.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 8.61 (s, 1 H), 6.54 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 3.80 (d, J=10.07 Hz, 1 H), 3.54 (d, J=9.82 Hz, 1 H), 2.98 (s, 2 H), 2.70 – 2.81 (m, 2 H), 2.65 (t, J=7.81 Hz, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 1.95 – 2.05 (m, 1 H), 1.88 (s, 1 H), 1.50 – 1.61 (m, 2 H), 1.41 – 1.50 (m, 1 H)
110		1.76	321.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 8.24 – 8.82 (m, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 3.83 (d, J=9.57 Hz, 1 H), 3.57 (d, J=9.32 Hz, 1 H), 2.98 (s, 2 H), 2.70 – 2.82 (m, 2 H), 2.65 (t, J=7.68 Hz, 2 H), 1.97 – 2.04 (m, 1 H), 1.88 (s, 1 H), 1.52 – 1.61 (m, 2 H), 1.46 (dd, J=9.69, 2.90 Hz, 1 H), 1.24 (s, 9 H)
111		1.64	312.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.55 (s, 1 H), 7.13 (d, J=8.56 Hz, 2 H), 7.04 (s, 1 H), 6.86 (d, J=8.56 Hz, 2 H), 3.92 (s, 2 H), 3.66 – 3.85 (m, 4 H), 3.45 – 3.60 (m, J=10.07 Hz, 1 H), 2.95 (s, 2 H), 2.57 – 2.86 (m, 4 H), 1.98 (s, 1 H), 1.84 (s, 1 H), 1.31 – 1.66 (m, 2 H)
112		1.70	359.1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.83 (1 H, d, J=1.83 Hz), 7.08 (1 H, d, J=8.42 Hz), 6.71 (1 H, d, J=8.05 Hz), 3.87 – 3.94 (1 H, m), 3.85 (3 H, s), 3.65 (1 H, d, J=9.88 Hz), 3.04 (2 H, s), 2.61 – 2.85 (4 H, m), 2.47 (3 H, s), 2.08 (1 H, d, J=2.20 Hz), 1.82 – 1.99 (1 H, m), 1.41 – 1.66 (3 H, m)

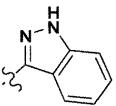
10

20

30

40

【表 5 0】

実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間(分)	LCMSイオン [M + H] ⁺	¹ H NMR
113		1.48	298.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.09 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.63 (d, J=7.32 Hz, 1 H), 7.33 - 7.36 (m, 1 H), 7.30 (d, J=5.80 Hz, 1 H), 6.99 (t, J=7.02 Hz, 1 H), 3.82 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 3.57 (s, 1 H), 3.00 (s, 2 H), 2.79 (s, 2 H), 2.67 (s, 2 H), 1.99 - 2.04 (m, 1 H), 1.93 (s, 1 H), 1.58 (s, 2 H), 1.47 (s, 1 H)

10

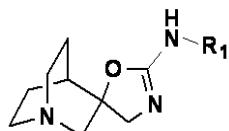
【0230】

表3の化合物は、適当なイソチオシアネートもしくはアミンおよびラセミ体の3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オール、2 HClを用いて、実施例21、工程C-Dの方法に従って合成了。

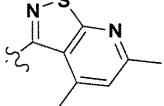
表3

【化174】

20



【表 5 1】

実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間(分)	LCMSイオン [M + H] ⁺	¹ H NMR
114		2.06	344.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.02 (1 H, s), 7.10 (1 H, s), 3.67 - 3.88 (2 H, m), 3.07 - 3.30 (2 H, m), 2.80 - 3.05 (4 H, m), 2.78 (3 H, s), 2.55 (3 H, s), 2.22 (1 H, ブロード. s.), 2.00 (1 H, d, J=12.09 Hz), 1.55 - 1.88 (3 H, m)
115		1.19	260.3	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.70 (1 H, dd, J=4.41, 1.39 Hz), 7.51 (1 H, dd, J=8.81, 4.53 Hz), 7.15 (1 H, d, J=7.81 Hz), 4.03 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.72 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.14 - 3.26 (1 H, m), 3.03 - 3.14 (1 H, m), 2.85 - 2.99 (2 H, m), 2.69 - 2.84 (2 H, m), 2.00 - 2.26 (2 H, m), 1.51 - 1.87 (3 H, m)

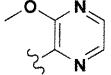
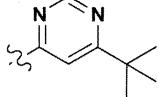
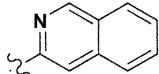
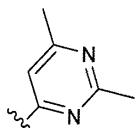
30

40

【表 5 2】

実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間(分)	LCMSイオン [M + H] ⁺	¹ H NMR
116		0.73	290.3	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 6.99 – 7.12 (2 H, m), 3.95 – 4.02 (4 H, m), 3.68 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.20 (1 H, dd), 3.08 (1 H, dd), 2.84 – 2.95 (2 H, m), 2.69 – 2.84 (2 H, m), 1.99 – 2.21 (2 H, m), 1.47 – 1.87 (3 H, m) 10
117				¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.71 (1 H, s), 8.33 (1 H, d, J=5.54 Hz), 6.84 (1 H, ブロード. s.), 4.04 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.73 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.17 – 3.25 (1 H, m), 3.04 – 3.13 (1 H, m), 2.70 – 3.00 (4 H, m), 2.02 – 2.18 (2 H, m), 1.51 – 1.81 (3 H, m) 20
118		0.83	290.3	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.48 (1 H, ブロード. s.), 7.96 (1 H, ブロード. s.), 7.71 (1 H, s), 3.91 (1 H, d, J=9.32 Hz), 3.87 (3 H, s), 3.57 (1 H, d, J=9.32 Hz), 3.30 (1 H, d, J=14.86 Hz), 2.62 – 3.03 (5 H, m), 2.09 – 2.21 (1 H, m), 2.08 (1 H, ブロード. s.), 1.61 – 1.78 (1 H, m), 1.39 – 1.60 (2 H, m) 30
119		0.84	290.3	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.56 (1 H, ブロード. s.), 7.96 (1 H, d, J=1.26 Hz), 7.79 (1 H, d, J=1.51 Hz), 3.89 (3 H, s), 3.85 (1 H, s), 3.53 (1 H, d, J=9.06 Hz), 3.31 (1 H, d, J=14.86 Hz), 2.65 – 3.04 (5 H, m), 2.11 – 2.23 (1 H, m, J=9.85, 9.85, 6.74, 3.53 Hz), 2.08 (1 H, ブロード. s.), 1.62 – 1.75 (1 H, m), 1.40 – 1.61 (2 H, m) 40

【表 5 3】

実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間(分)	LCMSイオン [M + H] ⁺	¹ H NMR
120		0.75	290.3	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9.30 (1 H, ブロード. s.), 7.58 (1 H, d, J=3.02 Hz), 7.52 (1 H, d, J=3.02 Hz), 3.92 (3 H, s), 3.88 (1 H, d, J=9.32 Hz), 3.54 (1 H, d, J=9.32 Hz), 3.28 (1 H, dd, J=14.86, 1.51 Hz), 2.63 - 2.96 (5 H, m), 2.07 - 2.22 (1 H, m), 2.02 (1 H, ブロード. s.), 1.57 - 1.71 (1 H, m), 1.33 - 1.55 (2 H, m)
121		1.15	316.4	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.65 (1 H, d, J=3.02 Hz), 6.82 (1 H, ブロード. s.), 4.02 (1 H, dd, J=10.32, 3.02 Hz), 3.71 (1 H, dd, J=10.32, 3.02 Hz), 2.98 - 3.26 (2 H, m), 2.66 - 2.96 (4 H, m), 1.97 - 2.18 (2 H, m), 1.48 - 1.86 (3 H, m), 1.29 (9 H, s)
122		1.73	309.3	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.99 (1 H, s), 7.90 (1 H, d, J=8.31 Hz), 7.70 (1 H, d, J=8.31 Hz), 7.57 (1 H, t, J=7.55 Hz), 7.39 (1 H, t, J=7.55 Hz), 7.30 (1 H, ブロード. s.), 3.94 (1 H, d, J=9.82 Hz), 3.63 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.14 - 3.24 (1 H, m), 3.00 - 3.10 (1 H, m), 2.68 - 2.98 (4 H, m), 2.01 - 2.24 (2 H, m), 1.45 - 1.87 (3 H, m)
123		0.79	288.30	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 6.51 (1 H, ブロード. s.), 4.03 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.71 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.12 - 3.24 (1 H, m), 3.01 - 3.12 (1 H, m), 2.72 - 3.00 (4 H, m), 2.52 (3 H, s), 2.33 (3 H, s), 1.98 - 2.20 (2 H, m), 1.51 - 1.87 (3 H, m)

10

20

30

40

【表 5 4】

実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間(分)	LCMSイオン [M + H] ⁺	¹ H NMR
124		0.72	274.30	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7.42 (1 H, d, J=9.07 Hz), 7.07 (1 H, d, J=8.06 Hz), 4.02 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.71 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.15 – 3.25 (1 H, m), 3.04 – 3.14 (1 H, m), 2.69 – 2.98 (4 H, m), 2.55 (3 H, s), 1.99 – 2.21 (2 H, m), 1.47 – 1.89 (3 H, m)

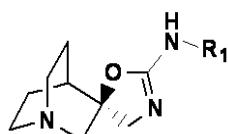
10

【0231】

表3の化合物は、適当なイソチオシアネートもしくはアミンおよび(S)-3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オール、2 HClを用いて、実施例21、工程C-Dの方法に従って合成した。

表3

【化175】



20

【表 5 5】

実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間 (分)	LCMS イオン [M+H] ⁺	¹ H NMR
125		2.06	329.11	¹ H NMR (500 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8.37 (d, J=7.32 Hz, 1 H), 6.92 (d, J=2.75 Hz, 1 H), 6.65 – 6.75 (m, 1 H), 4.01 (d, J=9.77 Hz, 1 H), 3.86 – 3.95 (m, 3 H), 3.70 (d, J=9.77 Hz, 1 H), 3.26 (d, J=14.95 Hz, 2 H), 3.12 (d, J=14.95 Hz, 1 H), 2.96 (t, J=7.32 Hz, 2 H), 2.76 – 2.89 (m, 2 H), 2.06 – 2.26 (m, 2 H), 1.58 – 1.86 (m, 3 H)

30

40

【表 5 6】

実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間 (分)	LCMS イオン [M+H] ⁺	¹ H NMR
126		0.56	260.30	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.52 (2 H, d, J=4.78 Hz), 6.83 (1 H, t, J=4.78 Hz), 3.94 - 4.10 (2 H, m), 3.87 (1 H, d, J=14.60 Hz), 3.62 (1 H, dd, J=14.48, 1.89 Hz), 3.41 - 3.56 (1 H, m), 3.29 (2 H, t, J=8.44 Hz), 3.04 - 3.18 (1 H, m), 2.27 - 2.50 (2 H, m), 1.88 - 2.06 (2 H, m), 1.71 - 1.87 (1 H, m). 10
127		0.88	294.20	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.58 (1 H, ブロード. s.), 8.18 (1 H, s), 7.97 (1 H, s), 3.93 (1 H, d, J=9.32 Hz), 3.58 (1 H, d, J=9.57 Hz), 3.28 (1 H, dd, J=14.86, 1.51 Hz), 2.64 - 2.98 (5 H, m), 2.02 - 2.15 (2 H, m), 1.60 - 1.73 (1 H, m), 1.38 - 1.56 (2 H, m). 20
128		0.86	294.20	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.72 (1 H, ブロード. s.), 8.12 (1 H, d, J=0.76 Hz), 8.06 (1 H, d, J=1.26 Hz), 3.93 (1 H, d, J=9.32 Hz), 3.59 (1 H, d, J=9.32 Hz), 3.32 (1 H, dd, J=14.98, 1.38 Hz), 2.68 - 3.02 (5 H, m), 2.05 - 2.21 (2 H, m), 1.64 - 1.76 (1 H, m), 1.42 - 1.59 (2 H, m). M.P.. 185-8 °C. 30

【表 5 7】

実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間 (分)	LCMS イオン [M+H] ⁺	¹ H NMR
129		2.04	385.28	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆) δ ppm 8.48 (s, 1 H), 7.58 (d, <i>J</i> =8.24 Hz, 2 H), 6.98 (d, <i>J</i> =8.55 Hz, 2 H), 3.73 - 3.87 (m, 4 H), 3.56 (d, <i>J</i> =9.16 Hz, 1 H), 3.00 (s, 2 H), 2.72 - 2.87 (m, 2 H), 2.61 - 2.72 (m, <i>J</i> =7.63, 7.63 Hz, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.03 (s, 1 H), 1.91 (s, 1 H), 1.37 - 1.70 (m, 3 H)
130		1.10	368.20	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.97 (1 H, ブロー d. s.), 7.67 (1 H, s), 3.94 (3 H, s), 3.89 (1 H, d, <i>J</i> =9.57 Hz), 3.55 (1 H, d, <i>J</i> =9.57 Hz), 3.28 (1 H, dd, <i>J</i> =14.86, 1.76 Hz), 2.63 - 2.95 (5 H, m), 2.08 - 2.19 (1 H, m), 1.99 - 2.06 (1 H, m), 1.60 - 1.70 (1 H, m, <i>J</i> =14.01, 9.85, 4.31, 4.31 Hz), 1.35 - 1.55 (2 H, m)
131		1.19	336.30	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9.06 (1 H, ブロー d. s.), 8.52 (1 H, d, <i>J</i> =1.51 Hz), 8.44 (1 H, d, <i>J</i> =1.26 Hz), 7.89 - 7.93 (2 H, m), 7.40 - 7.47 (2 H, m), 7.33 - 7.39 (1 H, m), 3.94 (1 H, d, <i>J</i> =9.32 Hz), 3.60 (1 H, d, <i>J</i> =9.32 Hz), 3.34 (1 H, dd, <i>J</i> =14.86, 1.76 Hz), 2.69 - 3.05 (5 H, m), 2.13 - 2.23 (1 H, m), 2.07 - 2.12 (1 H, m), 1.65 - 1.76 (1 H, m), 1.44 - 1.60 (2 H, m)

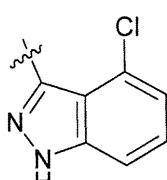
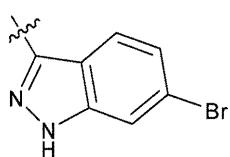
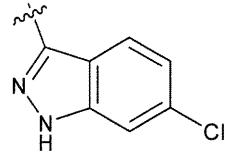
10

20

30

40

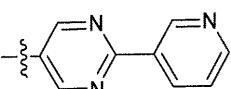
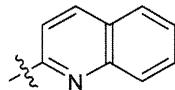
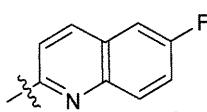
【表 5 8】

実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間 (分)	LCMS イオン [M+H] ⁺	¹ H NMR
132		1.35	332.23	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 12.40 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.30 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 7.22 (t, J=7.78 Hz, 2 H), 6.97 (d, J=7.02 Hz, 1 H), 3.79 (d, J=6.71 Hz, 1 H), 3.53 (s, 1 H), 3.18 (d, J=4.58 Hz, 3 H), 3.00 (s, 2 H), 2.79 (d, J=2.14 Hz, 2 H), 2.74 (s, 1 H), 2.66 (d, J=7.93 Hz, 3 H), 1.96 – 2.04 (m, 2 H), 1.91 (s, 1 H), 1.59 (s, 3 H), 1.46 (s, 1 H)
133		1.94	378.16	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 12.22 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.58 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.08 – 7.14 (m, 1 H), 3.82 (d, J=9.77 Hz, 1 H), 3.56 (d, J=9.16 Hz, 1 H), 2.96 – 3.04 (m, 2 H), 2.73 – 2.82 (m, 2 H), 2.67 (t, J=7.48 Hz, 2 H), 2.00 – 2.05 (m, 1 H), 1.91 (s, 1 H), 1.54 – 1.63 (m, 2 H), 1.45 (s, 1 H)
134		1.86	332.16	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 12.22 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.63 (d, J=8.55 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.00 (d, J=7.93 Hz, 1 H), 3.82 (d, J=9.46 Hz, 1 H), 3.56 (d, J=9.16 Hz, 1 H), 3.00 (s, 2 H), 2.78 (s, 2 H), 2.67 (t, J=7.32 Hz, 2 H), 2.02 (s, 1 H), 1.91 (s, 1 H), 1.58 (s, 2 H), 1.45 (s, 1 H)

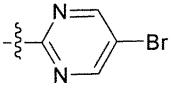
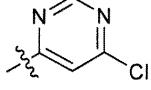
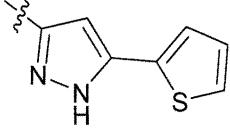
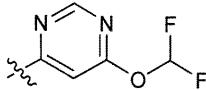
【表 5 9】

実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間 (分)	LCMS イオン [M+H] ⁺	¹ H NMR
135		1.51	328.28	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 11.88 (s, 2 H), 8.01 (s, 1 H), 7.48 (d, J=8.55 Hz, 2 H), 6.73 (s, 2 H), 6.62 (dd, J=8.70, 1.68 Hz, 2 H), 3.77 - 3.83 (m, 7 H), 3.55 (d, J=8.85 Hz, 2 H), 2.97 - 3.05 (m, 4 H), 2.80 (s, 3 H), 2.65 - 2.72 (m, 4 H), 1.98 - 2.04 (m, 3 H), 1.92 (s, 2 H), 1.60 (d, J=2.14 Hz, 2 H), 1.59 (s, 2 H), 1.47 (s, 2 H)
136		0.91	338.20	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.69 (1 H, ブロード. s.), 8.12 (1 H, d, J=1.51 Hz), 8.08 (1 H, d, J=1.26 Hz), 3.91 (1 H, d, J=9.57 Hz), 3.57 (1 H, d, J=9.32 Hz), 3.29 (1 H, dd, J=14.86, 1.51 Hz), 2.62 - 3.01 (5 H, m), 2.01 - 2.18 (2 H, m), 1.61 - 1.76 (1 H, m), 1.39 - 1.59 (2 H, m)
137		0.77	274.30	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.92 (1 H, ブロード. s.), 8.27 (1 H, s), 7.92 (1 H, s), 3.90 (1 H, d, J=9.32 Hz), 3.56 (1 H, d, J=9.32 Hz), 3.32 (1 H, dd, J=14.86, 1.76 Hz), 2.67 - 3.02 (5 H, m), 2.42 (3 H, s), 2.10 - 2.21 (1 H, m, J=13.17, 9.84, 3.49, 3.49, 3.49 Hz), 2.04 - 2.10 (1 H, m), 1.64 - 1.74 (1 H, m), 1.39 - 1.59 (2 H, m)

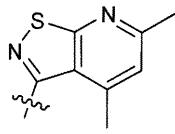
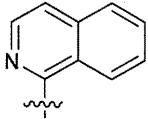
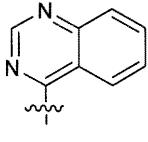
【表 6 0】

実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間 (分)	LCMS イオン [M+H] ⁺	¹ H NMR
138		0.84	337.40	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 9.39 (1 H, s), 8.57 - 8.73 (2 H, m), 8.52 (1 H, d, J=5.79 Hz), 7.56 (1 H, dd, J=8.06, 5.04 Hz), 6.54 - 7.00 (1 H, m), 4.11 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.79 (1 H, d, J=10.58 Hz), 3.02 - 3.29 (2 H, m), 2.72 - 3.02 (4 H, m), 2.01 - 2.25 (2 H, m), 1.47 - 1.89 (3 H, m) 10
139		1.15	309.30	¹ H NMR (500 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8.07 (1 H, d, J=8.85 Hz), 7.88 (1 H, d, J=8.24 Hz), 7.75 (1 H, d, J=7.93 Hz), 7.56 - 7.66 (1 H, m), 7.39 (1 H, t, J=7.48 Hz), 7.06 (1 H, d, J=8.85 Hz), 4.09 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.78 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.27 (1 H, d, J=14.95 Hz), 3.06 - 3.18 (1 H, m), 2.93 - 3.01 (2 H, m), 2.75 - 2.93 (2 H, m), 2.07 - 2.29 (2 H, m), 1.57 - 1.88 (3 H, m) 20
140		1.26	327.30	¹ H NMR (500 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8.05 (1 H, d, J=8.85 Hz), 7.92 (1 H, dd, J=9.00, 5.34 Hz), 7.35 - 7.49 (2 H, m), 7.08 (1 H, d, J=8.24 Hz), 4.09 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.78 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.22 - 3.30 (1 H, m), 3.09 - 3.18 (1 H, m), 2.91 - 3.04 (2 H, m), 2.71 - 2.91 (2 H, m), 2.06 - 2.30 (2 H, m), 1.56 - 1.90 (3 H, m) 30

【表 6 1】

実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間 (分)	LCMS イオン [M+H] ⁺	¹ H NMR
141		0.80	339.40	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8.58 (2 H, s), 3.99 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.69 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.16 - 3.24 (1 H, m), 3.03 - 3.12 (1 H, m), 2.85 - 2.95 (2 H, m), 2.70 - 2.85 (2 H, m), 1.96 - 2.21 (2 H, m), 1.42 - 1.87 (3 H, m). 10
142		0.80	294.40	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8.54 (1 H, d, J=1.01 Hz), 6.83 (1 H, ブロード. s.), 4.04 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.73 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.04 - 3.25 (2 H, m), 2.69 - 2.97 (4 H, m), 1.96 - 2.18 (2 H, m), 1.43 - 1.84 (3 H, m). 20
143		1.60	330.28	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 11.95 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 6.09 (s, 1 H), 3.66 (s, 1 H), 3.39 (d, J=7.02 Hz, 1 H), 3.04 (s, 1 H), 2.99 (s, 1 H), 2.84 (s, 2 H), 2.67 (s, 3 H), 2.02 (s, 1 H), 1.92 (s, 1 H), 1.59 (s, 2 H), 1.51 (s, 1 H). 30
144		1.00	326.30	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8.47 (1 H, s), 7.30 - 7.79 (1 H, m), 6.28 (1 H, ブロード. s.), 4.02 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.71 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.16 - 3.25 (1 H, m), 3.04 - 3.13 (1 H, m), 2.85 - 2.99 (2 H, m), 2.70 - 2.86 (2 H, m), 1.94 - 2.20 (2 H, m), 1.49 - 1.84 (3 H, m). M.P. 185-90 °C. 40

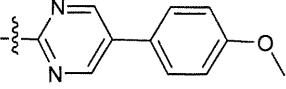
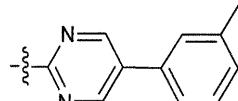
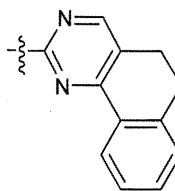
【表 6 2】

実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間 (分)	LCMS イオン [M+H] ⁺	¹ H NMR
145		1.16	344.30	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7.06 (1 H, s), 3.96 (1 H, d, J=9.82 Hz), 3.65 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.18 - 3.26 (1 H, m), 3.05 - 3.13 (1 H, m), 2.87 - 2.98 (2 H, m), 2.70 - 2.86 (5 H, m), 2.57 (3 H, s), 2.03 - 2.20 (2 H, m), 1.51 - 1.85 (3 H, m)
146		1.20	309.30	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8.46 (1 H, d, J=8.31 Hz), 8.06 (1 H, d, J=6.04 Hz), 7.58 - 7.78 (2 H, m), 7.51 (1 H, td, J=7.68, 1.26 Hz), 7.25 (1 H, d, J=6.04 Hz), 3.99 (1 H, d, J=9.82 Hz), 3.67 (1 H, d, J=9.82 Hz), 3.23 (1 H, s), 3.04 - 3.13 (1 H, m), 2.89 - 2.99 (2 H, m), 2.71 - 2.88 (2 H, m), 2.04 - 2.27 (2 H, m), 1.46 - 1.85 (3 H, m)
147		0.98	310.30	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8.72 (1 H, s), 8.46 (1 H, d, J=7.81 Hz), 7.72 - 7.88 (2 H, m), 7.56 (1 H, ddd, J=8.25, 6.86, 1.26 Hz), 4.11 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.80 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.09 - 3.17 (1 H, m), 2.97 (2 H, t, J=7.43 Hz), 2.76 - 2.89 (2 H, m), 2.04 - 2.26 (2 H, m), 1.50 - 1.87 (3 H, m)

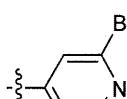
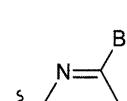
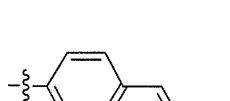
【表 6 3】

実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間 (分)	LCMS イオン [M+H] ⁺	¹ H NMR
148		0.81	285.30	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8.64 (1 H, d, J=1.26 Hz), 8.28 (1 H, d, J=1.26 Hz), 4.19 (1 H, d, J=10.83 Hz), 3.97 (1 H, d, J=11.08 Hz), 3.86 (1 H, dd, J=14.60, 1.51 Hz), 3.72 (1 H, dd, J=14.86, 2.52 Hz), 3.44 – 3.56 (1 H, m), 3.31 – 3.43 (3 H, m), 2.49 – 2.58 (1 H, m), 2.28 – 2.42 (1 H, m, J=13.53, 10.07, 3.56, 3.56, 3.27 Hz), 1.91 – 2.18 (3 H, m)
149		0.73	290.30	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8.28 (2 H, s), 3.95 (1 H, d, J=9.82 Hz), 3.86 (3 H, s), 3.65 (1 H, d, J=9.82 Hz), 3.15 – 3.24 (1 H, m), 3.03 – 3.11 (1 H, m), 2.68 – 2.96 (4 H, m), 1.97 – 2.19 (2 H, m), 1.49 – 1.85 (3 H, m)
150		0.90	320.40	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 5.87 (1 H, ブロー卜. s.), 3.99 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.92 (3 H, s), 3.88 (3 H, s), 3.67 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.14 – 3.22 (1 H, m), 3.01 – 3.10 (1 H, m), 2.70 – 2.94 (4 H, m), 1.98 – 2.16 (2 H, m), 1.51 – 1.82 (3 H, m)

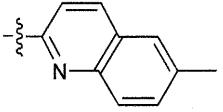
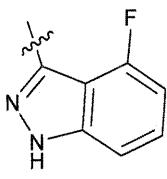
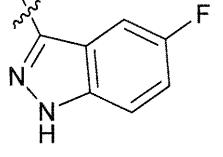
【表 6 4】

実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間 (分)	LCMS イオン [M+H] ⁺	¹ H NMR
151		1.15	366.30	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8.74 (2 H, s), 7.53 (2 H, d, J=8.81 Hz), 7.02 (2 H, d, J=8.81 Hz), 4.01 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.81 (3 H, s), 3.71 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.26 (1 H, s), 3.08 - 3.18 (1 H, m), 2.73 - 3.03 (4 H, m), 2.16 (2 H, ブロード. s.), 1.51 - 1.90 (3 H, m) 10
152		1.27	350.40	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8.78 (2 H, s), 7.27 - 7.47 (3 H, m), 7.20 (1 H, d, J=7.30 Hz), 4.02 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.71 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.24 (1 H, d, J=15.11 Hz), 3.03 - 3.14 (1 H, m), 2.70 - 3.00 (4 H, m), 2.40 (3 H, s), 2.03 - 2.22 (2 H, m), 1.53 - 1.84 (3 H, m) 20
153		2.13	362.28	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8.37 (1 H, s), 8.24 (1 H, dd, J=7.55, 1.51 Hz), 7.88 (1 H, s), 7.19 - 7.44 (3 H, m), 4.02 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.71 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.24 (1 H, d, J=16.87 Hz), 3.05 - 3.12 (1 H, m), 2.70 - 2.99 (8 H, m), 2.05 - 2.21 (2 H, m), 1.48 - 1.84 (3 H, m) 30 40

【表 6 5】

実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間 (分)	LCMS イオン [M+H] ⁺	¹ H NMR
154		0.57	339.10	¹ H NMR (500 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8.07 (d, J=5.49 Hz, 1 H), 7.47 - 7.71 (m, 1 H), 7.13 - 7.34 (m, 1 H), 3.91 - 4.06 (m, 1 H), 3.56 - 3.73 (m, 1 H), 3.14 - 3.24 (m, 1 H), 3.02 - 3.14 (m, 1 H), 2.73 - 3.01 (m, 4 H), 1.98 - 2.21 (m, 2 H), 1.58 - 1.85 (m, 3 H)
155		0.64	339.04	¹ H NMR (500 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7.45 - 7.58 (m, 1 H), 7.04 - 7.16 (m, 1 H), 6.90 (d, J=7.32 Hz, 1 H), 3.95 - 4.09 (m, 1 H), 3.67 - 3.77 (m, 1 H), 3.18 - 3.28 (m, 1 H), 3.07 - 3.17 (m, 1 H), 2.76 - 3.05 (m, 4 H), 2.04 - 2.22 (m, 2 H), 1.50 - 1.89 (m, 3 H)
156		1.47	388.40	¹ H NMR (500 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7.96 - 8.03 (1 H, m), 7.88 - 7.95 (1 H, m), 7.75 - 7.84 (1 H, m), 7.61 - 7.73 (1 H, m), 7.06 (1 H, d, J=8.55 Hz), 4.01 - 4.11 (1 H, m), 3.69 - 3.82 (1 H, m), 3.20 - 3.29 (1 H, m), 3.09 - 3.19 (1 H, m), 2.76 - 3.02 (4 H, m), 2.09 - 2.23 (2 H, m), 1.58 - 1.87 (3 H, m)

【表 6 6】

実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間 (分)	LCMS イオン [M+H] ⁺	¹ H NMR
157		1.33	323.50	¹ H NMR (500 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7.99 (1 H, d, J=8.55 Hz), 7.77 (1 H, d, J=8.55 Hz), 7.41 - 7.57 (2 H, m), 7.02 (1 H, d, J=8.55 Hz), 4.08 (1 H, d, J=9.77 Hz), 3.76 (1 H, d, J=9.77 Hz), 3.26 (1 H, d, J=14.95 Hz), 3.08 - 3.17 (1 H, m), 2.78 - 3.02 (4 H, m), 2.49 (3 H, s), 2.08 - 2.31 (2 H, m), 1.54 - 1.89 (3 H, m)
158		1.19	316.16	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 12.36 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.19 - 7.27 (m, 1 H), 7.15 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 6.64 - 6.71 (m, 1 H), 3.80 (d, J=7.63 Hz, 1 H), 3.54 (s, 1 H), 2.95 - 3.04 (m, 2 H), 2.78 (s, 2 H), 2.66 (s, 2 H), 2.01 (s, 1 H), 1.93 (s, 1 H), 1.58 (s, 2 H), 1.46 (s, 1 H)
159		1.40	316.16	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 12.20 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.38 (dd, J=8.55, 3.36 Hz, 1 H), 7.32 (d, J=8.55 Hz, 1 H), 7.18 (t, J=8.85 Hz, 1 H), 3.81 (d, J=8.85 Hz, 1 H), 3.55 (d, J=8.55 Hz, 1 H), 2.97 - 3.05 (m, 2 H), 2.79 (s, 2 H), 2.68 (t, J=7.32 Hz, 3 H), 2.02 (s, 1 H), 1.92 (s, 1 H), 1.59 (d, J=6.41 Hz, 2 H), 1.47 (d, J=8.85 Hz, 1 H)

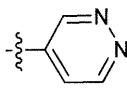
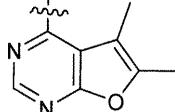
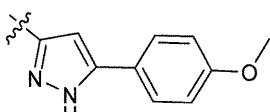
10

20

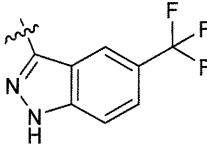
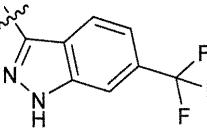
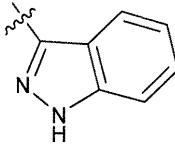
30

40

【表 6 7】

実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間 (分)	LCMS イオン [M+H] ⁺	¹ H NMR
160		0.83	260.27	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.89 (1 H, ブロード. s.), 8.80 (1 H, d, $J=5.79$ Hz), 7.53 (1 H, ブロード. s.), 3.91 (1 H, d, $J=10.83$ Hz), 3.60 (1 H, d, $J=10.83$ Hz), 3.16 – 3.25 (1 H, m), 3.02 – 3.12 (1 H, m), 2.68 – 2.99 (4 H, m), 1.94 – 2.17 (2 H, m), 1.53 – 1.83 (3 H, m)
161		1.55	328.21	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 8.35 (1 H, s), 4.01 (1 H, d, $J=10.07$ Hz), 3.70 (1 H, d, $J=10.07$ Hz), 3.20 – 3.27 (1 H, m), 3.05 – 3.13 (1 H, m), 2.69 – 2.99 (4 H, m), 2.34 (3 H, s), 2.29 (2 H, s), 2.01 – 2.22 (2 H, m), 1.51 – 1.83 (3 H, m)
162		1.85	354.25	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 11.75 – 12.09 (m, $J=14.95$ Hz, 1 H), 7.62 (d, $J=7.93$ Hz, 2 H), 7.38 – 7.54 (m, $J=10.99$ Hz, 1 H), 6.95 (d, $J=6.71$ Hz, 2 H), 6.13 (s, 1 H), 3.76 – 3.83 (m, 4 H), 3.74 (s, 1 H), 3.38 (d, $J=2.75$ Hz, 1 H), 2.98 (s, 1 H), 2.82 (s, 2 H), 2.62 – 2.71 (m, 2 H), 2.00 (s, 1 H), 1.92 (s, 1 H), 1.58 (s, 2 H), 1.50 (s, 1 H)

【表 6 8】

実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間 (分)	LCMS イオン [M+H] ⁺	¹ H NMR
163		2.09	366.17	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 12.54 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.52 – 7.60 (m, 2 H), 3.82 (s, 1 H), 3.58 (s, 1 H), 3.01 (s, 2 H), 2.78 (s, 2 H), 2.64 – 2.70 (m, 2 H), 1.99 – 2.05 (m, 1 H), 1.92 (s, 1 H), 1.58 (s, 2 H), 1.47 (s, 1 H)
164		2.12	366.17	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 12.54 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.85 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.26 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 3.83 (d, J=9.46 Hz, 1 H), 3.57 (d, J=8.85 Hz, 1 H), 2.97 – 3.05 (m, 2 H), 2.79 (s, 2 H), 2.67 (t, J=7.48 Hz, 2 H), 2.03 (d, J=2.44 Hz, 1 H), 1.92 (s, 1 H), 1.59 (d, J=5.80 Hz, 2 H), 1.46 (s, 1 H)
165		1.24	298.16	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 12.07 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.63 (d, J=7.63 Hz, 1 H), 7.27 – 7.36 (m, 2 H), 6.99 (t, J=7.32 Hz, 1 H), 3.82 (d, J=9.46 Hz, 1 H), 3.56 (d, J=8.85 Hz, 1 H), 3.00 (s, 2 H), 2.79 (s, 2 H), 2.67 (t, J=6.87 Hz, 2 H), 2.02 (d, J=2.75 Hz, 1 H), 1.93 (s, 1 H), 1.58 (s, 2 H), 1.47 (s, 1 H)

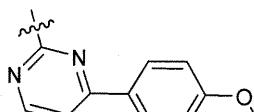
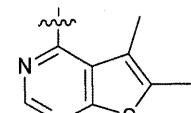
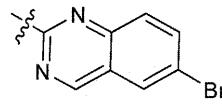
10

20

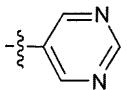
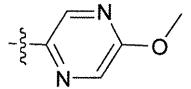
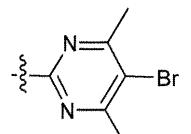
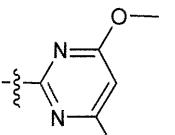
30

40

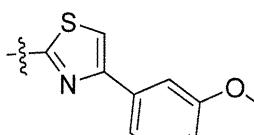
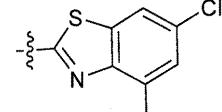
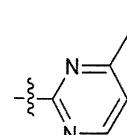
【表 6 9】

実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間 (分)	LCMS イオン [M+H] ⁺	¹ H NMR
166		1.16	366.30	¹ H NMR (500 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8.53 (1 H, d, J=5.19 Hz), 8.02 – 8.15 (2 H, m), 7.39 (1 H, d, J=5.19 Hz), 7.01 – 7.11 (2 H, m), 4.06 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.89 (3 H, s), 3.74 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.28 (1 H, d, J=14.95 Hz), 3.13 (1 H, d, J=14.95 Hz), 2.73 – 3.02 (4 H, m), 2.07 – 2.25 (2 H, m), 1.54 – 1.86 (3 H, m)
167		1.25	344.40	¹ H NMR (500 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8.48 (1 H, s), 4.05 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.74 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.26 (1 H, s), 3.14 (1 H, d, J=14.65 Hz), 2.76 – 3.02 (4 H, m), 2.59 (3 H, s), 2.46 (3 H, s), 2.09 – 2.23 (2 H, m), 1.57 – 1.89 (3 H, m)
168		1.73	390.20	¹ H NMR (500 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 9.27 (1 H, s), 8.14 (1 H, d, J=2.14 Hz), 7.93 (1 H, dd, J=8.85, 1.83 Hz), 7.78 (1 H, d, J=8.85 Hz), 4.11 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.80 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.28 (1 H, s), 3.15 (1 H, d, J=14.95 Hz), 2.78 – 3.02 (4 H, m), 2.05 – 2.25 (2 H, m), 1.52 – 1.88 (3 H, m)

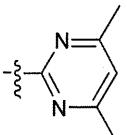
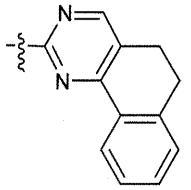
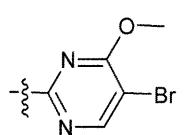
【表 7 0】

実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間 (分)	LCMS イオン [M+H] ⁺	¹ H NMR
169		0.71	260.40	¹ H NMR (500 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8.73 (1 H, s), 8.59 (2 H, ブロード. s.), 3.86 (1 H, d, J=9.77 Hz), 3.56 (1 H, d, J=9.77 Hz), 3.18 - 3.26 (1 H, m), 3.05 - 3.12 (1 H, m), 2.72 - 2.99 (4 H, m), 2.17 (1 H, ブロード. s.), 2.01 (1 H, ブロード. s.), 1.54 - 1.86 (3 H, m)
170		0.78	290.30	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.57 (1 H, ブロード. s.), 7.97 (1 H, d, J=1.51 Hz), 7.80 (1 H, d, J=1.26 Hz), 3.90 (3 H, s), 3.87 (1 H, d, J=9.06 Hz), 3.54 (1 H, d, J=9.06 Hz), 3.32 (1 H, dd, J=14.86, 1.76 Hz), 2.69 - 3.04 (5 H, m), 2.13 - 2.23 (1 H, m), 2.06 - 2.11 (1 H, m), 1.63 - 1.76 (1 H, m), 1.41 - 1.61 (2 H, m)
171		1.06	368.40	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 3.99 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.68 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.15 - 3.24 (1 H, m), 3.02 - 3.10 (1 H, m), 2.68 - 2.96 (4 H, m), 2.53 (6 H, s), 2.02 - 2.19 (2 H, m), 1.46 - 1.83 (3 H, m)
172		0.89	304.25	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 6.22 (1 H, s), 3.99 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.89 (3 H, s), 3.67 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.15 - 3.25 (1 H, m), 3.00 - 3.11 (1 H, m), 2.67 - 2.97 (4 H, m), 2.32 (3 H, s), 2.00 - 2.19 (2 H, m), 1.42 - 1.83 (3 H, m)

【表 7 1】

実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間 (分)	LCMS イオン [M+H] ⁺	¹ H NMR
173		1.07	371.17	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 8.57 (s, 1 H), 7.46 – 7.54 (m, 6 H), 7.31 (t, J=7.93 Hz, 2 H), 6.87 (dd, J=8.24, 2.44 Hz, 2 H), 3.87 (d, J=9.77 Hz, 2 H), 3.82 (s, 6 H), 3.61 (d, J=9.77 Hz, 2 H), 3.03 (s, 4 H), 2.75 – 2.84 (m, 4 H), 2.68 (t, J=7.63 Hz, 4 H), 2.06 (s, 2 H), 1.93 (s, 2 H), 1.56 – 1.64 (m, 4 H), 1.50 (dd, J=9.46, 2.44 Hz, 2 H)
174		1.32	363.44	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.73 – 8.93 (m, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 3.91 (d, J=9.77 Hz, 1 H), 3.66 (d, J=10.07 Hz, 1 H), 3.05 (s, 2 H), 2.74 – 2.89 (m, 1 H), 2.68 (t, J=7.63 Hz, 1 H), 2.54 (s, 3 H), 2.09 (ブロードs., 2 H), 1.83 – 1.98 (m, 1 H), 1.42 – 1.69 (m, 2 H)
175		0.40	274.26	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8.36 (1 H, d, J=5.04 Hz), 6.82 (1 H, d, J=5.04 Hz), 3.98 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.67 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.17 – 3.25 (1 H, m), 3.03 – 3.10 (1 H, m), 2.70 – 2.96 (4 H, m), 2.41 (3 H, s), 1.98 – 2.22 (2 H, m), 1.44 – 1.87 (3 H, m)

【表 7 2】

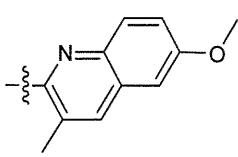
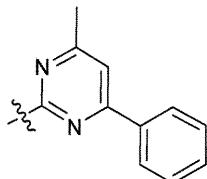
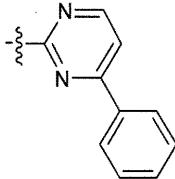
実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間 (分)	LCMS イオン [M+H] ⁺	¹ H NMR
176		0.72	288.25	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 6.72 (1 H, s), 3.98 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.67 (1 H, d, J=9.82 Hz), 3.18 - 3.24 (1 H, m), 3.02 - 3.12 (1 H, m), 2.65 - 2.96 (4 H, m), 2.36 (6 H, s), 2.02 - 2.21 (2 H, m), 1.45 - 1.83 (3 H, m)
177		2.13	362.28	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8.37 (1 H, s), 8.24 (1 H, dd, J=7.55, 1.51 Hz), 7.88 (1 H, s), 7.19 - 7.44 (3 H, m), 4.02 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.71 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.24 (1 H, d, J=16.87 Hz), 3.05 - 3.12 (1 H, m), 2.70 - 2.99 (8 H, m), 2.05 - 2.21 (2 H, m), 1.48 - 1.84 (3 H, m)
178		1.31	370.18	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8.32 (1 H, s), 3.94 - 4.03 (4 H, m), 3.68 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.15 - 3.26 (1 H, m), 3.01 - 3.12 (1 H, m), 2.68 - 2.96 (4 H, m), 2.01 - 2.16 (2 H, m), 1.51 - 1.84 (3 H, m)

10

20

30

【表 7 3】

実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間 (分)	LCMS イオン [M+H] ⁺	¹ H NMR
179		1.87	353.28	¹ H NMR (500 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7.83 (1 H, s), 7.63 – 7.76 (1 H, m), 7.19 (1 H, dd, J=9.00, 2.90 Hz), 7.09 (1 H, d, J=2.75 Hz), 3.93 – 4.02 (1 H, m), 3.84 – 3.93 (3 H, m), 3.69 (1 H, d, J=9.77 Hz), 3.26 (1 H, d, J=14.65 Hz), 3.11 (1 H, d, J=14.95 Hz), 2.70 – 3.01 (4 H, m), 2.39 (3 H, s), 2.06 – 2.27 (2 H, m), 1.57 – 1.85 (3 H, m)
180		1.94	350.30	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 7.91 – 8.15 (2 H, m), 7.38 – 7.53 (3 H, m), 7.31 (1 H, s), 4.02 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.70 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.17 – 3.26 (1 H, m), 3.02 – 3.14 (1 H, m), 2.66 – 2.98 (4 H, m), 2.48 (3 H, s), 2.03 – 2.20 (2 H, m), 1.49 – 1.83 (3 H, m)
181		1.17	336.40	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8.55 (1 H, d, J=5.29 Hz), 8.08 (2 H, dd, J=6.67, 2.90 Hz), 7.44 – 7.53 (3 H, m), 7.40 (1 H, d, J=5.29 Hz), 4.01 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.70 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.20 – 3.28 (1 H, m), 3.04 – 3.14 (1 H, m), 2.67 – 2.99 (4 H, m), 2.05 – 2.24 (2 H, m), 1.49 – 1.85 (3 H, m)

10

20

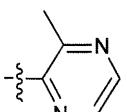
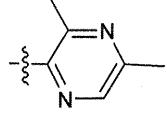
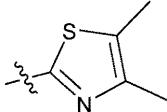
30

40

【表 7 4】

実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間 (分)	LCMS イオン [M+H] ⁺	¹ H NMR
182		0.42	289.22	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 4.02 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.71 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.23 (1 H, d, J=15.36 Hz), 3.03 – 3.13 (1 H, m), 2.69 – 2.98 (4 H, m), 2.54 (3 H, s), 2.48 (3 H, s), 2.01 – 2.21 (2 H, m), 1.41 – 1.85 (3 H, m)
183		1.19	382.19	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 12.37 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.45 (d, J=9.16 Hz, 1 H), 7.28 (d, J=8.85 Hz, 1 H), 3.82 (d, J=9.16 Hz, 1 H), 3.57 (d, J=9.46 Hz, 1 H), 3.00 (s, 2 H), 2.78 (s, 2 H), 2.67 (t, J=7.48 Hz, 2 H), 1.96 – 2.04 (m, 1 H), 1.91 (d, J=8.85 Hz, 1 H), 1.55 – 1.63 (m, 2 H), 1.47 (d, J=7.02 Hz, 1 H)
184		0.75	274.30	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9.08 (1 H, ブロー d. s.), 8.12 (1 H, s), 7.85 (1 H, s), 3.89 (1 H, d, J=9.32 Hz), 3.55 (1 H, d, J=9.32 Hz), 3.28 (1 H, dd, J=14.86, 1.26 Hz), 2.62 – 2.97 (5 H, m), 2.35 (3 H, s), 2.06 – 2.17 (1 H, m, J=13.13, 9.82, 3.53, 3.38, 3.38 Hz), 2.04 (1 H, ブロー d. s.), 1.59 – 1.73 (1 H, m), 1.37 – 1.57 (2 H, m)

【表 7 5】

実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間 (分)	LCMS イオン [M+H] ⁺	¹ H NMR
185		0.75	274.30	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9.29 (1 H, ブロード. s.), 7.90 (2 H, ブロード. s.), 3.90 (1 H, d, J=9.32 Hz), 3.55 (1 H, d, J=9.06 Hz), 3.35 (1 H, d, J=14.86 Hz), 2.65 - 3.08 (5 H, m), 2.56 (3 H, s), 2.12 - 2.27 (1 H, m), 2.08 (1 H, ブロード. s.), 1.62 - 1.77 (1 H, m), 1.38 - 1.61 (2 H, m)
186		0.79	288.30	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9.16 (1 H, ブロード. s.), 7.78 (1 H, s), 3.88 (1 H, d, J=9.06 Hz), 3.53 (1 H, d, J=9.32 Hz), 3.34 (1 H, dd, J=14.86, 2.01 Hz), 2.64 - 3.07 (5 H, m), 2.55 (3 H, s), 2.38 (3 H, s), 2.14 - 2.25 (1 H, m), 2.04 - 2.11 (1 H, m), 1.68 (1 H, dddd, J=13.94, 9.66, 4.53, 4.34 Hz), 1.41 - 1.61 (2 H, m)
187		0.58	293.06	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.73 - 3.87 (m, 1 H), 3.47 - 3.58 (m, 1 H), 2.98 (s, 2 H), 2.71 - 2.85 (m, 2 H), 2.65 (t, J=7.78 Hz, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 2.00 (ブロード. s., 1 H), 1.80 - 1.96 (m, 1 H), 1.57 (dd, J=8.24, 2.75 Hz, 3 H)

【表 7 6】

実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間 (分)	LCMS イオン [M+H] ⁺	¹ H NMR
188		0.86	325.20	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.07 (d, J=7.32 Hz, 2 H), 7.42 (d, J=7.63 Hz, 3 H), 3.87 (s, 1 H), 3.55 - 3.70 (m, 1 H), 3.02 (s, 2 H), 2.72 - 2.88 (m, 2 H), 2.68 (s, 2 H), 1.98 - 2.10 (m, 1 H), 1.81 - 1.97 (m, 1 H), 1.40 - 1.68 (m, 3 H)
189		1.04	355.24	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.36 - 7.47 (m, 3 H), 7.24 - 7.34 (m, 2 H), 3.84 (d, J=10.07 Hz, 1 H), 3.58 (d, J=9.77 Hz, 1 H), 3.01 (s, 2 H), 2.71 - 2.87 (m, 2 H), 2.66 (t, J=7.63 Hz, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.04 (ブロード. s., 1 H), 1.83 - 1.98 (m, 1 H), 1.43 - 1.64 (m, 3 H)
190		0.26	262.11	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.43 (ブロード. s., 1 H), 5.56 - 5.76 (m, 1 H), 3.58 - 3.83 (m, 4 H), 3.37 - 3.52 (m, 1 H), 2.94 (s, 2 H), 2.68 - 2.88 (m, 2 H), 2.60 - 2.68 (m, 2 H), 1.94 (ブロード. s., 2 H), 1.37 - 1.65 (m, 3 H)
191		1.65	350.30	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.43 (1 H, s), 7.58 (2 H, dd, J=7.55, 1.76 Hz), 7.39 - 7.52 (3 H, m), 3.96 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.66 (1 H, d, J=9.82 Hz), 3.25 (1 H, d, J=16.12 Hz), 3.05 - 3.14 (1 H, m), 2.88 - 2.98 (2 H, m), 2.68 - 2.87 (2 H, m), 2.24 (3 H, s), 2.03 - 2.17 (2 H, m), 1.45 - 1.84 (3 H, m)

【表 7 7】

実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間 (分)	LCMS イオン [M+H] ⁺	¹ H NMR
192		1.02	337.28	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.64 (2 H, d, $J=5.29$ Hz), 8.40 (1 H, d, $J=7.81$ Hz), 7.86 – 7.97 (1 H, m), 7.80 (1 H, d, $J=5.04$ Hz), 7.47 (1 H, dd, $J=6.55$, 5.04 Hz), 4.03 (1 H, d, $J=10.07$ Hz), 3.74 (1 H, d, $J=10.07$ Hz), 3.29 (1 H, d, $J=1.51$ Hz), 3.12 – 3.22 (1 H, m), 2.99 (2 H, t, $J=7.68$ Hz), 2.78 – 2.92 (2 H, m), 2.03 – 2.26 (2 H, m), 1.45 – 1.88 (3 H, m)
193		NA	NA	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.69 (1 H, s), 7.61 – 7.78 (2 H, m), 7.34 – 7.56 (3 H, m), 3.99 (1 H, d, $J=10.07$ Hz), 3.68 (1 H, d, $J=10.32$ Hz), 3.15 – 3.25 (1 H, m), 3.02 – 3.11 (1 H, m), 2.92 (2 H, t, $J=7.55$ Hz), 2.69 – 2.86 (2 H, m), 2.01 – 2.20 (2 H, m), 1.47 – 1.81 (3 H, m)
194		NA	NA	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.24 (1 H, d, $J=1.51$ Hz), 8.60 – 8.68 (2 H, m), 8.53 (1 H, dt, $J=7.99$, 1.92 Hz), 7.40 – 7.64 (2 H, m), 4.05 (1 H, d, $J=10.32$ Hz), 3.76 (1 H, d, $J=10.07$ Hz), 3.33 – 3.40 (1 H, m), 3.17 – 3.26 (1 H, m), 2.82 – 3.09 (4 H, m), 2.09 – 2.31 (2 H, m), 1.55 – 1.91 (3 H, m)

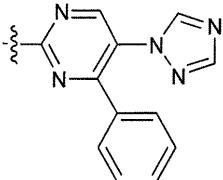
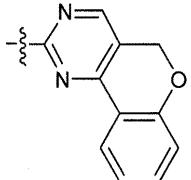
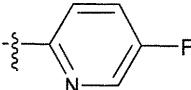
10

20

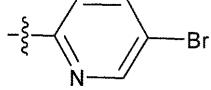
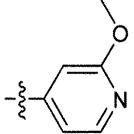
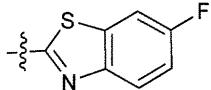
30

40

【表 7 8】

実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間 (分)	LCMS イオン [M+H] ⁺	¹ H NMR
195		1.41	403.36	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.65 (1 H, s), 8.40 (1 H, s), 8.17 (1 H, s), 7.25 – 7.47 (5 H, m), 4.04 (1 H, d, J =10.32 Hz), 3.73 (1 H, d, J =10.32 Hz), 3.17 – 3.27 (1 H, m), 3.04 – 3.13 (1 H, m), 2.63 – 3.00 (4 H, m), 2.00 – 2.22 (2 H, m), 1.48 – 1.87 (3 H, m)
196		1.69	364.36	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.33 (1 H, s), 8.16 (1 H, dd, J =7.81, 1.51 Hz), 7.30 – 7.44 (1 H, m), 7.08 (1 H, t, J =7.55 Hz), 6.95 (1 H, d, J =8.31 Hz), 5.16 (2 H, s), 4.02 (1 H, d, J =9.82 Hz), 3.71 (1 H, d, J =10.07 Hz), 3.18 – 3.26 (1 H, m), 3.04 – 3.13 (1 H, m), 2.93 (2 H, t, J =7.68 Hz), 2.71 – 2.86 (2 H, m), 2.01 – 2.23 (2 H, m), 1.50 – 1.83 (3 H, m)
197		0.53	277.13	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.76 (s, 1 H), 8.15 (d, J =2.44 Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 3.79 (s, 1 H), 3.54 (d, J =10.07 Hz, 1 H), 2.92 – 3.00 (m, 3 H), 2.70 – 2.80 (m, 3 H), 2.66 (t, J =7.78 Hz, 3 H), 1.97 (s, 1 H), 1.88 (s, 1 H), 1.53 – 1.61 (m, 3 H), 1.41 – 1.49 (m, 1 H)

【表 7 9】

実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間 (分)	LCMS イオン [M+H] ⁺	¹ H NMR
198		0.77	337.07	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.26 (ブロード. s., 1 H), 7.76 (ブロード. s., 1 H), 6.75 (ブロード. s., 1 H), 3.81 (ブロード. s., 1 H), 3.56 (d, J=9.46 Hz, 1 H), 2.85 - 3.10 (m, 2 H), 2.56 - 2.85 (m, 4 H), 1.97 (ブロード. s., 2 H), 1.36 - 1.67 (m, 3 H)
199		0.16	289.19	¹ H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 7.90 (d, J=6.10 Hz, 1 H), 6.74 - 7.00 (m, 2 H), 3.93 - 4.09 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.61 - 3.71 (m, 1 H), 3.14 - 3.25 (m, 1 H), 3.06 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 2.69 - 2.99 (m, 3 H), 2.07 (ブロード. s., 2 H), 1.74 (d, J=8.24 Hz, 3 H), 1.18 (d, J=6.41 Hz, 1 H)
200		0.82	332.97	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.71 (dd, J=8.78, 2.76 Hz, 1 H), 7.59 (dd, J=8.91, 4.89 Hz, 1 H), 7.17 (td, J=9.03, 2.76 Hz, 1 H), 3.89 (d, J=10.04 Hz, 1 H), 3.64 (d, J=10.04 Hz, 1 H), 2.97 - 3.13 (m, 2 H), 2.75 - 2.88 (m, 2 H), 2.67 (t, J=7.65 Hz, 2 H), 2.02 - 2.12 (m, 1 H), 1.81 - 1.98 (m, 1 H), 1.36 - 1.69 (m, 3 H)

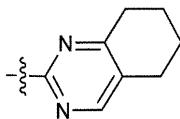
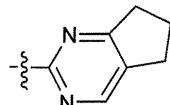
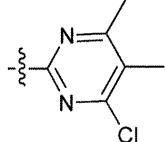
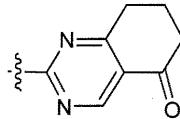
10

20

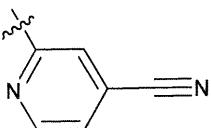
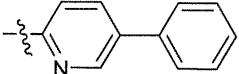
30

40

【表 8 0】

実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間 (分)	LCMS イオン [M+H] ⁺	¹ H NMR
201		1.16	314.35	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.20 (1 H, s), 3.96 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.65 (1 H, d, J=9.82 Hz), 3.20 (1 H, d), 3.06 (1 H, d), 2.91 (2 H, t, J=7.43 Hz), 2.71 - 2.84 (4 H, m), 2.66 (2 H, t, J=6.04 Hz), 1.98 - 2.21 (2 H, m), 1.43 - 1.94 (7 H, m)
202		0.69	300.29	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.30 (1 H, s), 3.97 (1 H, d, J=9.82 Hz), 3.66 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.21 (1 H, d), 3.06 (1 H, d), 2.74 - 2.97 (8 H, m), 2.11 (4 H, dq, J=7.68, 7.51 Hz), 1.39 - 1.85 (3 H, m)
203		1.19	322.25	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 4.00 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.69 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.22 (1 H, d, J=14.60 Hz), 3.03 - 3.14 (1 H, m), 2.69 - 2.97 (4 H, m), 2.46 (3 H, s), 2.26 (3 H, s), 2.03 - 2.17 (2 H, m), 1.51 - 1.84 (3 H, m)
204		0.67	328.28	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.92 (1 H, s), 4.05 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.75 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.24 (1 H, d, J=1.26 Hz), 3.06 - 3.17 (1 H, m), 2.75 - 3.03 (6 H, m), 2.56 - 2.68 (2 H, m), 2.13 (4 H, ddd, J=12.72, 6.30, 6.17 Hz), 1.54 - 1.84 (3 H, m)

【表 8 1】

実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間 (分)	LCMS イオン [M+H] ⁺	¹ H NMR
205		0.15	284.10	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 9.01 (s, 1 H), 8.40 (d, J=4.88 Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 3.84 (s, 1 H), 3.59 (d, J=10.07 Hz, 1 H), 2.94 – 3.02 (m, 3 H), 2.70 – 2.79 (m, 3 H), 2.62 – 2.68 (m, 3 H), 1.99 (s, 1 H), 1.87 (s, 1 H), 1.57 (d, J=3.05 Hz, 2 H), 1.56 (s, 1 H), 1.41 – 1.49 (m, 1 H)
206		0.78	366.10	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 12.63 (s, 1 H), 7.95 (d, J=7.63 Hz, 2 H), 7.68 (d, J=6.71 Hz, 1 H), 7.16 (t, J=7.32 Hz, 1 H), 3.84 (s, 1 H), 3.60 (s, 1 H), 3.03 (s, 2 H), 2.80 (s, 2 H), 2.64 – 2.72 (m, 2 H), 2.05 (s, 1 H), 1.92 (s, 1 H), 1.60 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 1.48 (s, 1 H)
207		0.77	335.17	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 9.05 (s, 1 H), 8.52 (d, J=2.44 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.66 (d, J=7.63 Hz, 2 H), 7.47 (t, J=7.63 Hz, 2 H), 7.36 (t, J=7.32 Hz, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 3.84 (s, 1 H), 3.59 (d, J=10.07 Hz, 1 H), 2.99 (s, 2 H), 2.72 – 2.81 (m, 2 H), 2.63 – 2.71 (m, 3 H), 1.99 (s, 1 H), 1.90 (s, 1 H), 1.59 (s, 2 H), 1.42 – 1.50 (m, 1 H)

【表 8 2】

実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間 (分)	LCMS イオン [M+H] ⁺	¹ H NMR
208		0.63	342.25	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 9.30 (s, 1 H), 7.19 (d, J=8.55 Hz, 1 H), 6.94 (d, J=2.44 Hz, 1 H), 6.69 (dd, J=8.55, 2.14 Hz, 1 H), 3.92 (d, J=10.07 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.66 (d, J=9.77 Hz, 1 H), 3.54 (s, 3 H), 2.99 – 3.07 (m, 2 H), 2.79 (t, J=7.78 Hz, 2 H), 2.68 (t, J=7.78 Hz, 2 H), 2.02 – 2.07 (m, 1 H), 1.89 (dd, J=6.41, 3.36 Hz, 1 H), 1.56 – 1.64 (m, 2 H), 1.44 – 1.52 (m, 1 H)
209		0.96	300.34	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.27 (1 H, d, J=5.04 Hz), 6.78 (1 H, d, J=5.29 Hz), 3.98 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.66 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.21 (1 H, d), 3.06 (1 H, d), 2.64 – 2.99 (4 H, m), 2.02 – 2.17 (2 H, m), 1.92 – 2.05 (1 H, m), 1.54 – 1.82 (3 H, m), 0.92 – 1.11 (4 H, m)
210		1.64	378.23	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.42 (1 H, s), 3.97 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.66 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.20 (1 H, d), 3.06 (1 H, d), 2.63 – 2.97 (4 H, m), 2.35 – 2.50 (1 H, m), 1.99 – 2.16 (2 H, m), 1.50 – 1.83 (3 H, m), 0.98 – 1.24 (4 H, m)

【表 8 3】

実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間 (分)	LCMS イオン [M+H] ⁺	¹ H NMR
211		0.64	342.18	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 7.98 (s, 1 H), 7.46 (t, J=7.93 Hz, 1 H), 6.91 (d, J=5.49 Hz, 1 H), 6.59 – 6.65 (m, 1 H), 3.82 – 3.88 (m, 6 H), 3.82 (s, 2 H), 3.55 (s, 1 H), 3.00 (s, 2 H), 2.78 (s, 2 H), 2.67 (d, J=6.71 Hz, 2 H), 2.01 (s, 1 H), 1.91 (s, 1 H), 1.59 (s, 2 H), 1.46 (s, 1 H)
212		0.63	342.25	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 7.94 (s, 1 H), 7.37 (d, J=9.16 Hz, 1 H), 7.02 (d, J=9.46 Hz, 1 H), 6.99 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.82 (d, J=9.46 Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.56 (d, J=9.16 Hz, 1 H), 3.00 (s, 2 H), 2.78 (s, 2 H), 2.63 – 2.70 (m, 2 H), 2.01 (s, 1 H), 1.91 (s, 1 H), 1.58 (s, 2 H), 1.46 (s, 1 H)
213		0.35	294.25	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d) δ ppm 8.51 (2 H, s), 4.00 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.69 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.22 (1 H, d), 3.08 (1 H, d), 2.70 – 2.98 (4 H, m), 2.01 – 2.21 (2 H, m), 1.50 – 1.84 (3 H, m)

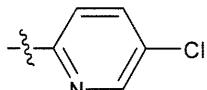
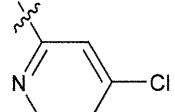
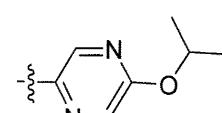
10

20

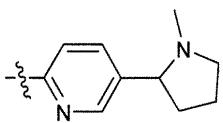
30

40

【表 8 4】

実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間 (分)	LCMS イオン [M+H] ⁺	¹ H NMR
214		0.36	293.14	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 8.80 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 3.81 (s, 1 H), 3.56 (d, J=10.07 Hz, 1 H), 2.92 - 3.01 (m, 2 H), 2.70 - 2.79 (m, 2 H), 2.62 - 2.68 (m, 2 H), 1.97 (s, 1 H), 1.87 (s, 1 H), 1.57 (d, J=7.32 Hz, 2 H), 1.40 - 1.49 (m, 1 H)
215		0.35	293.14	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 9.01 (s, 1 H), 8.17 (d, J=5.49 Hz, 2 H), 6.97 (s, 2 H), 6.83 (s, 1 H), 3.83 (s, 2 H), 3.57 (d, J=10.38 Hz, 2 H), 2.93 - 3.01 (m, 3 H), 2.74 - 2.82 (m, 3 H), 2.73 (s, 1 H), 2.66 (t, J=7.63 Hz, 3 H), 1.98 (s, 2 H), 1.87 (s, 2 H), 1.53 - 1.62 (m, 3 H), 1.41 - 1.49 (m, 2 H)
216		0.82	318.30	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.56 (1 H, ブロード. s.), 7.94 (1 H, d, J=1.26 Hz), 7.72 (1 H, d, J=1.26 Hz), 5.14 (1 H, spt, J=6.13 Hz), 3.85 (1 H, d, J=9.06 Hz), 3.52 (1 H, d, J=9.06 Hz), 3.30 (1 H, dd, J=14.86, 1.51 Hz), 2.67 - 3.03 (5 H, m), 2.11 - 2.26 (1 H, m, J=13.17, 9.84, 3.65, 3.42, 3.42 Hz), 2.07 (1 H, ブロード. s.), 1.62 - 1.75 (1 H, m), 1.41 - 1.59 (2 H, m), 1.30 (6 H, d, J=6.30 Hz)

【表 8 5】

実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間 (分)	LCMS イオン [M+H] ⁺	¹ H NMR
217		0.18	342.19	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.09 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 3.80 (s, 1 H), 3.54 (d, J=10.32 Hz, 1 H), 3.07 – 3.18 (m, 1 H), 2.91 – 3.01 (m, 3 H), 2.75 (d, J=8.31 Hz, 2 H), 2.60 – 2.71 (m, 2 H), 2.19 (q, J=8.90 Hz, 1 H), 2.01 – 2.12 (m, 4 H), 1.94 (s, 1 H), 1.83 (d, J=15.11 Hz, 2 H), 1.56 (s, 3 H), 1.43 (s, 1 H)

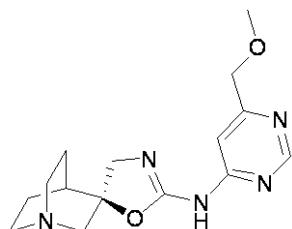
【0232】

実施例218

10

(R)-N-(6-(メトキシメチル)ピリミジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化176】



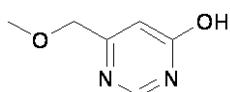
20

【0233】

工程A:6-(メトキシメチル)ピリミジン-4-オール

30

【化177】



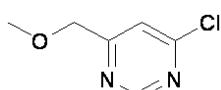
4-メトキシ-3-オキソブタン酸メチル(3.54 mL, 26.5 mmol) / メタノール(30 mL)溶液に、ホルムアミジン酢酸塩(3.07 g, 29.2 mmol)およびナトリウムメトキシド(13 mL, 58.4 mmol)を加えた。次いで、該混合液を18時間還流加熱し、周囲温度に冷却した後、濃縮した。残渣を水に溶解させ、1N HClでpHを7に調整した。該水性混合液をクロロホルムで抽出した。有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、6-(メトキシメチル)ピリミジン-4-オール(1.38 g, 9.85 mmol, 37.1%収率)を得た。MS (LC/MS) 保持時間 = 0.19; [M+H]⁺ = 141.20.

40

【0234】

工程B:4-クロロ-6-(メトキシメチル)ピリミジン

【化178】



6-(メトキシメチル)ピリミジン-4-オール(1.38 g, 9.85 mmol)をジクロロメタン(14 mL)

50

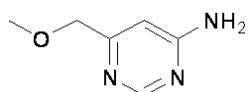
)に溶解させ、オキシ塩化リン(9 mL, 97 mmol)を周囲温度で加えた。該混合液を周囲条件で(at ambient) 18時間攪拌し、濃縮した。該残渣を氷-水に溶解し、1N 水酸化ナトリウムでpHを7に調整した。該混合液をクロロホルムで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。該残渣をカラムクロマトグラフィー(5-10% 酢酸エチル/クロロホルム)により試製して、4-クロロ-6-(メトキシメチル)ピリミジン(1.2 g, 7.57 mmol, 77% 収率)を淡黄色の油状物として得て、それを静置により固化させた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.88 (1 H, d, J=1.01 Hz), 7.52 (1 H, d, J=1.01 Hz), 4.53 (2 H, s), 3.50 (3 H, s). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.98; [M+H]⁺ = 159.10.

【0235】

工程C:6-(メトキシメチル)ピリミジン-4-アミン

10

【化179】



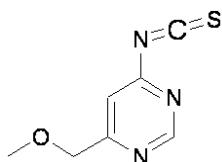
4-クロロ-6-(メトキシメチル)ピリミジン(1.2 g, 7.57 mmol)および水酸化アンモニウム(20 mL)の混合液を密閉した管の中で3時間加熱した。該混合液を周囲温度に冷却し、濃縮した。該残渣をエーテルでトリチュレートして、6-(メトキシメチル)ピリミジン-4-アミン(0.50 g, 3.59 mmol, 48% 収率)を淡黄色の固体物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.47 (1 H, s), 6.55 (1 H, s), 5.12 (2 H, ブロード. s.), 4.38 (2 H, s), 3.45 (3 H, s). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.42; [M+H]⁺ = 140.20.

20

【0236】

工程D:4-イソチオシアネート-6-(メトキシメチル)ピリミジン

【化180】



ジクロロメタン中の1,1'-チオカルボニルジピリジン-2(1H)-オン(0.84 g, 3.59 mmol)の明るいオレンジ色の溶液に、周囲温度で、6-(メトキシメチル)ピリミジン-4-アミン(0.5 g, 3.59 mmol)を加えた。該オレンジ色の溶液を周囲温度で18時間攪拌した。該溶液をカラムクロマトグラフィー(0-40% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、4-イソチオシアネート-6-(メトキシメチル)ピリミジン(0.32 g, 1.77 mmol, 49% 収率)を黄色の固体物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.91 (1 H, d, J=1.26 Hz), 7.19 (1 H, d, J=1.01 Hz), 4.52 (2 H, s), 3.49 (3 H, s). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.39; [M+H]⁺ = 182.10.

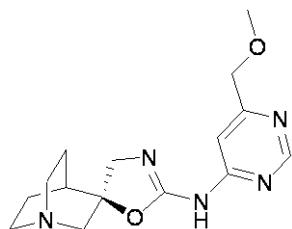
30

【0237】

工程E:(R)-N-(6-(メトキシメチル)ピリミジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化181】

40



(S)-3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オール二塩酸塩(0.39 g, 1.71 mmol) / ジメチルホルムアミドに、炭酸セシウム(1.39 g, 4.28 mmol)および4-イソチオシアネート-6-(メトキシメチル)ピリミジン(0.31 g, 1.71 mmol)を加えた。該懸濁液を周囲温度で15分間攪

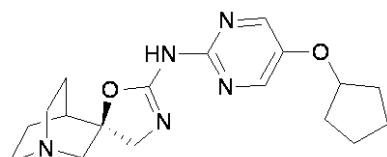
50

拌した。該反応混合液に、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(0.80 mL, 5.13 mmol)を加え、該混合液を終夜攪拌した後、濃縮した。該残渣をカラムクロマトグラフィー(5-25% 酢酸エチル中の 9:1 メタノール/水酸化アンモニウム)により精製して、(R)-N-(6-(メトキシメチル)ピリミジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(0.18 g, 0.58 mmol, 34% 収率)を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) ppm 8.65 (1 H, d, J=1.01 Hz), 6.92 (1 H, ブロード. s.), 4.40 (3 H, s), 4.03 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.72 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.44 (2 H, s), 3.18 - 3.26 (1 H, m), 3.06 - 3.13 (1 H, m), 2.69 - 2.96 (4 H, m), 1.94 - 2.19 (2 H, m), 1.45 - 1.86 (3 H, m). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.76; [M+H]⁺ = 304.30.

【0238】

実施例219

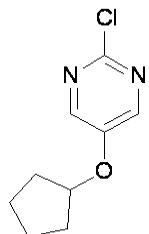
(R)-N-(5-(シクロペンチルオキシ)ピリミジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン
【化182】



【0239】

工程A:2-クロロ-5-(シクロペンチルオキシ)ピリミジン

【化183】

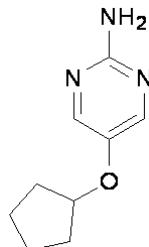


N,N-ジメチルホルムアミド中の2-クロロピリミジン-5-オール(1 g, 7.66 mmol)、クロロシクロペンタン(2.39 mL, 22.98 mmol)および炭酸カリウム(3.18 g, 22.98 mmol)の混合液を、65 度、16時間、周囲温度で加熱した。水を加え、該混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。該残渣をカラムクロマトグラフィー(0-25% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、2-クロロ-5-(シクロペンチルオキシ)ピリミジン(831 mg, 4.18 mmol, 54.6% 収率)を白色の固体として得た。MS (LC/MS) 保持時間 = 2.32; [M+H]⁺ = 199.23.

【0240】

工程B:5-(シクロペンチルオキシ)ピリミジン-2-アミン

【化184】



5-(シクロペンチルオキシ)ピリミジン-2-アミンを、2-クロロ-5-(シクロペンチルオキシ)ピリミジンから、実施例218、工程Cの一般的方法に従って製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.99 (2 H, s), 6.18 (2 H, s), 4.54 - 4.75 (1 H, m), 1.30 - 1.91 (8 H, m). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.47; [M+H]⁺ = 180.24.

10

20

30

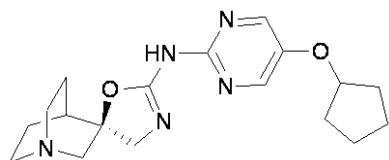
40

50

【0241】

工程C: (R)-N-(5-(シクロペンチルオキシ)ピリミジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化185】



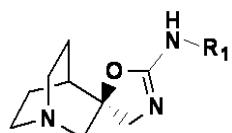
(R)-N-(5-(シクロペンチルオキシ)ピリミジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミンを、5-(シクロペンチルオキシ)ピリミジン-2-アミンから、実施例23、工程A-Bの一般的方法に従って製造した。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) ppm 8.24 (2 H, s), 4.76 - 4.86 (1 H, m), 3.98 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.69 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.33 (1 H, d), 3.20 (1 H, d), 2.77 - 3.08 (4 H, m), 2.04 - 2.26 (2 H, m), 1.49 - 2.03 (11 H, m). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.56; [M+H]⁺ = 344.32.

【0242】

表4の化合物は、実施例218の方法に従って、適当な市販のクロリドを実施例218、工程Cの通り用いて、合成した。

表4

【化186】



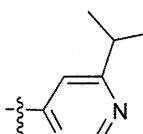
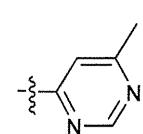
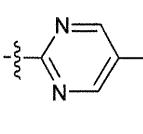
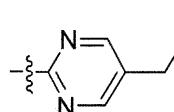
10

20

【表 8 6】

実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間 (分)	LCMS イオン [M+H] ⁺	¹ H NMR
220		0.99	310.30	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9.82 (1 H, プロード, s.), 8.62 (1 H, s), 7.95 (1 H, dd, J=8.18, 1.13 Hz), 7.72 (1 H, dd, J=8.18, 1.13 Hz), 7.58 - 7.64 (1 H, m, J=7.62, 7.62, 7.05, 1.39 Hz), 7.51 (1 H, ddd, J=7.68, 7.05, 1.26 Hz), 4.05 (1 H, d, J=9.32 Hz), 3.70 (1 H, d, J=9.57 Hz), 3.39 (1 H, dd, J=14.86, 1.51 Hz), 2.72 - 3.06 (5 H, m), 2.12 - 2.26 (2 H, m), 1.69 - 1.80 (1 H, m), 1.45 - 1.64 (2 H, m). M.P. 212-5 °C.
221		1.32	180.09	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.31 (1 H, s), 7.80 (1 H, d, J=2.52 Hz), 7.55 (1 H, dd, J=8.81, 2.52 Hz), 7.50 (1 H, d, J=9.06 Hz), 7.13 (2 H, s)
222		0.90	316.30	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8.60 (s, 1 H), 7.60 (d, J=6.04 Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 4.04 - 4.17 (m, 1 H), 3.73 - 3.87 (m, 1 H), 3.23 - 3.26 (m, 1 H), 3.07 - 3.19 (m, 1 H), 2.88 - 3.01 (m, 2 H), 2.75 - 2.88 (m, 2 H), 2.08 - 2.27 (m, 2 H), 1.56 - 1.86 (m, 3 H)
223		2.28	358.20	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8.52 (1 H, s), 7.30 (1 H, d, J=1.01 Hz), 4.03 - 4.09 (1 H, m), 3.76 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.16 - 3.27 (2 H, m), 3.06 - 3.14 (1 H, m), 2.68 - 3.01 (4 H, m), 2.01 - 2.23 (2 H, m), 1.54 - 1.82 (3 H, m), 1.37 (6 H, d, J=6.80 Hz)

【表 8 7】

実施例番号	R ₁	LCMS 保持時間 (分)	LCMS イオン [M+H] ⁺	¹ H NMR
224		0.86	302.24	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8.63 (1 H, s), 6.73 (1 H, ブロード. s.), 4.02 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.72 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.17 - 3.25 (1 H, m), 3.01 - 3.13 (1 H, m), 2.68 - 2.97 (5 H, m), 1.98 - 2.16 (2 H, m), 1.51 - 1.82 (3 H, m), 1.24 (6 H, d, J=7.05 Hz) 10
225		0.25	274.19	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8.60 (1 H, s), 6.71 (1 H, ブロード. s.), 4.02 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.71 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.17 - 3.24 (1 H, m), 3.04 - 3.13 (1 H, m), 2.65 - 3.02 (4 H, m), 2.37 (3 H, s), 1.99 - 2.20 (2 H, m), 1.32 - 1.88 (3 H, m) 20
226		0.37	274.26	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8.38 (2 H, s), 3.97 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.66 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.16 - 3.25 (1 H, m), 3.02 - 3.13 (1 H, m), 2.92 (2 H, t, J=7.55 Hz), 2.73 - 2.86 (2 H, m), 2.21 (3 H, s), 2.03 - 2.16 (2 H, m), 1.45 - 1.86 (3 H, m) 30
227		0.96	288.31	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8.41 (2 H, s), 3.98 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.67 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.17 - 3.25 (1 H, m), 3.02 - 3.13 (1 H, m), 2.92 (2 H, t, J=7.43 Hz), 2.72 - 2.87 (2 H, m), 2.57 (2 H, q, J=7.55 Hz), 2.01 - 2.23 (2 H, m), 1.48 - 1.84 (3 H, m), 1.22 (3 H, t, J=7.68 Hz) 40

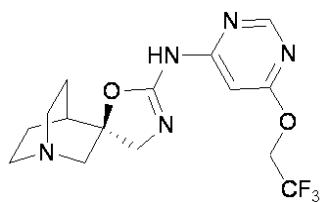
【0243】

実施例228

(R)-N-(6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキ

50

サゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン
【化187】

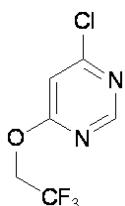


【0244】

工程A:4-クロロ-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン

10

【化188】



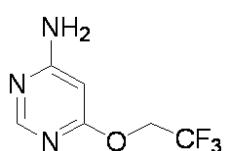
2,2,2-トリフルオロエタノール(2.61 g, 26.10 mmol) / テトラヒドロフラン(12 ml)溶液を、水素化ナトリウム(1.31 g, 32.60 mmol) / テトラヒドロフラン(48 ml)懸濁液に、0で滴下した。該混合液を0で30分間攪拌し、4,6-ジクロロピリミジン(3.6 g, 24.16 mol) / テトラヒドロフラン(12 ml)溶液を0で加えた。該反応混合液を周囲温度で3時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。該酢酸エチル抽出物を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。オレンジ色の残渣をカラムクロマトグラフィー(10-40% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、4-クロロ-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン(2.0 g, 2.41 mmol, 38.9% 収率)を淡黄色の油状物として得た。MS (LC/MS) 保持時間 = 2.78; [M+H]⁺ = 213.12.

20

【0245】

工程B:6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-アミン

【化189】



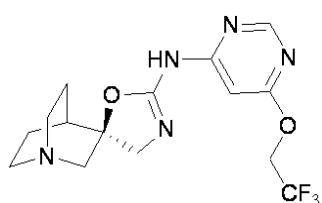
30

6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-アミンを、4-クロロ-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジンから、実施例218、工程Cの一般的方法に従って製造した。MS (LC/MS) 保持時間 = 1.16; [M+H]⁺ = 194.07.

【0246】

工程C:(R)-N-(6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化190】



40

(R)-N-(6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミンを、6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-アミンから、実施例23、工程A-Bの一般的方法に従って製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 9.30 (1 H, ブロード. s.), 8.39 (1 H, s), 6.38 (1 H, ブロード. s.)

50

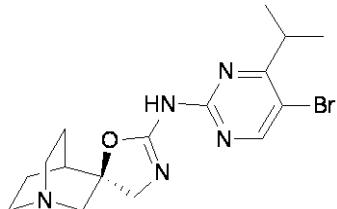
ロード. s.), 4.59 - 4.84 (2 H, m), 3.94 (1 H, d, J=9.32 Hz), 3.59 (1 H, d, J=9.57 Hz), 3.33 (1 H, d, J=16.62 Hz), 2.61 - 3.01 (5 H, m), 1.97 - 2.25 (2 H, m), 1.37 - 1.81 (3 H, m). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.42; [M+H]⁺ = 358.33.

【0247】

実施例229

(R)-N-(5-ブロモ-4-イソプロピルピリミジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化191】

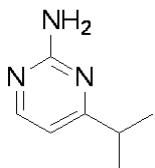


10

【0248】

工程A:4-イソプロピルピリミジン-2-アミン

【化192】



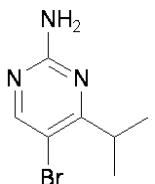
20

4-イソプロピルピリミジン-2-アミンを、2-クロロ-4-イソプロピルピリミジンから、実施例218、工程Cの一般的方法に従って製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.10 (1 H, d, J=5.04 Hz), 6.45 (3 H, d, J=5.04 Hz), 2.59 - 2.80 (1 H, m), 1.15 (6 H, d, J=7.05 Hz). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.76; [M+H]⁺ = 138.12.

【0249】

工程B:5-ブロモ-4-イソプロピルピリミジン-2-アミン

【化193】



30

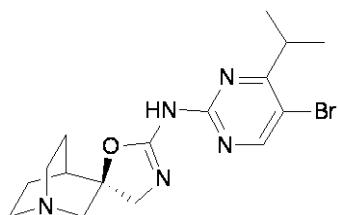
N-ブロモスクシンイミド(0.5 g, 2.8 mmol)を4-イソプロピルピリミジン-2-アミン(0.39 g, 2.81 mmol) / クロロホルム溶液に加えた。得られた黄色の溶液を周囲温度で1時間攪拌し、減圧濃縮した。該残渣をカラムクロマトグラフィー(3-10% クロロホルム中の9:1メタノール:水酸化アンモニウム)により精製して、5-ブロモ-4-イソプロピルピリミジン-2-アミン(0.69 g, 3.18 mmol, 113%)を淡黄色の固体物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.21 (1 H, s), 6.75 (2 H, s), 3.10 - 3.23 (1 H, m), 1.14 (6 H, d, J=6.80 Hz). MS (LC/MS) 保持時間 = 2.58; [M]⁺ = 216.09.

40

【0250】

工程C:(R)-N-(5-ブロモ-4-イソプロピルピリミジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化194】



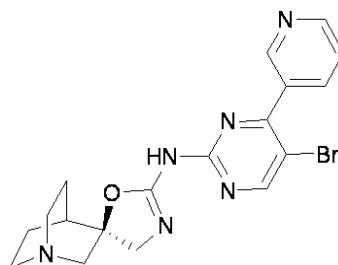
(R)-N-(5-ブロモ-4-イソプロピルピリミジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミンを、5-ブロモ-4-イソプロピルピリミジン-2-アミンから、実施例23、工程A-Bの一般的方法に従って製造した。¹H NMR (400 MHz, MeO-D-d₄) ppm 8.49 (1 H, s), 4.02 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.72 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.34 - 3.44 (1 H, m), 3.23 (1 H, s), 3.06 - 3.15 (1 H, m), 2.95 (2 H, t, J=7.55 Hz), 2.75 - 2.89 (2 H, m), 2.00 - 2.21 (2 H, m), 1.52 - 1.83 (3 H, m), 1.24 (6 H, d, J=6.80 Hz). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.84; [M+H]⁺ = 382.24.

【0251】

実施例230

(R)-N-(5-ブロモ-4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化195】



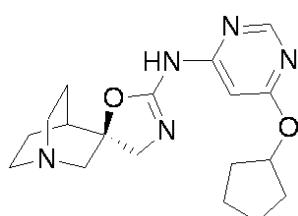
(R)-N-(5-ブロモ-4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミンを、4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-アミンから、実施例229、工程B-Cの一般的方法に従って製造した。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) ppm 8.92 (1 H, d, J=1.51 Hz), 8.73 (1 H, s), 8.64 (1 H, dd, J=4.91, 1.64 Hz), 8.23 (1 H, dt, J=8.06, 1.89 Hz), 7.56 (1 H, dd, J=7.93, 4.91 Hz), 4.00 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.69 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.22 (1 H, d), 3.07 (1 H, d), 2.60 - 2.99 (4 H, m), 2.00 - 2.21 (2 H, m), 1.50 - 1.83 (3 H, m). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.76; [M+H]⁺ = 416.30.

【0252】

実施例231

(R)-N-(6-(シクロペンチルオキシ)ピリミジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化196】



【0253】

工程A:4-クロロ-6-(シクロペンチルオキシ)ピリミジン

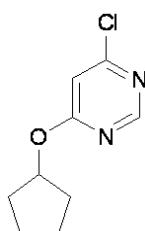
10

20

30

40

【化197】

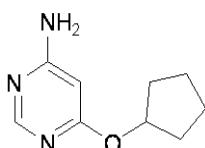


シクロペンタノール(2.25 g, 26.1 mmol) / テトラヒドロフラン(12 ml)溶液を、水素化ナトリウム(1.31 g, 32.6 mmol) / テトラヒドロフラン(48 ml)懸濁液に、0[°]で滴下した。該混合液を0[°]で30分間攪拌し、4,6-ジクロロピリミジン(3.6 g, 24.16 mmol) / テトラヒドロフラン(12 ml)溶液を0[°]で加えた。該反応混合液を周囲温度で3時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。オレンジ色の残渣をカラムクロマトグラフィー(10-40% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、4-クロロ-6-(シクロペンチルオキシ)ピリミジンを淡黄色の油状物として得た。この物質を次の反応でそのまま用いた。

【0254】

工程B:6-(シクロペンチルオキシ)ピリミジン-4-アミン

【化198】

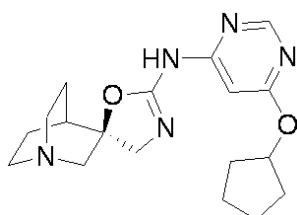


6-(シクロペンチルオキシ)ピリミジン-4-アミンを、4-クロロ-6-(シクロペンチルオキシ)ピリミジンから、実施例218、工程Cの一般的方法に従って製造した。MS (LC/MS) 保持時間 = 1.64; [M+H]⁺ = 180.22.

【0255】

工程C:(R)-N-(6-(シクロペンチルオキシ)ピリミジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化199】



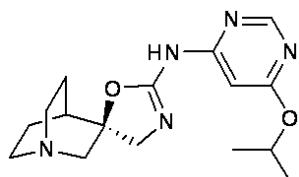
(R)-N-(6-(シクロペンチルオキシ)ピリミジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミンを、6-(シクロペンチルオキシ)ピリミジン-4-アミンから、実施例23、工程A-Bの一般的方法に従って製造した。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) ppm 8.37 (1 H, s), 6.16 (1 H, broad. s.), 5.27 (1 H, broad. s.), 3.98 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.67 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.15 - 3.24 (1 H, m), 3.02 - 3.12 (1 H, m), 2.71 - 2.97 (4 H, m), 2.01 - 2.14 (2 H, m), 1.87 - 2.00 (3 H, m), 1.49 - 1.84 (8 H, m). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.96; [M+H]⁺ = 344.34.

【0256】

実施例232

(R)-N-(6-イソプロポキシピリミジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化200】



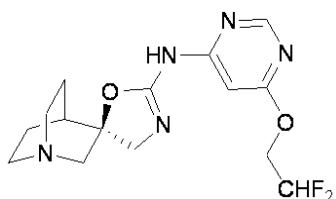
(R)-N-(6-イソプロポキシピリミジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミンを、4,6-ジクロロピリミジンから、実施例231、工程A-Cの一般的方法に従って製造した。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) ppm 8.37 (1 H, s), 6.13 (1 H, ブロード. s.), 5.09 - 5.30 (1 H, m), 3.98 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.67 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.13 - 3.24 (1 H, m), 3.01 - 3.09 (1 H, m), 2.68 - 2.98 (4 H, m), 1.98 - 2.17 (2 H, m), 1.49 - 1.83 (3 H, m), 1.30 (6 H, d, J=6.04 Hz). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.36; [M+H]⁺ = 318.24.

【0257】

実施例233

(R)-N-(6-(2,2-ジフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化201】



20

(R)-N-(6-(2,2-ジフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミンを、4,6-ジクロロピリミジンから、実施例231、工程A-Cの一般的方法に従って製造した。 M.P. 83-8 . ^1H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) ppm 8.42 (1 H, s), 5.93 - 6.37 (2 H, m), 4.52 (2 H, td, J=13.98, 3.78 Hz), 3.99 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.68 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.19 (1 H, d), 3.07 (1 H, d), 2.67 - 2.97 (4 H, m), 1.99 - 2.19 (2 H, m), 1.51 - 1.82 (3 H, m). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.99; [M+H]⁺ = 340.26.

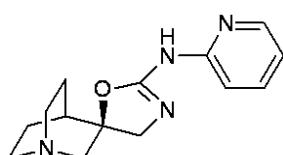
30

【0258】

実施例234

(R)-N-(ピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化202】



40

(R)-N-(ピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミンを、(R)-N-(6-プロモピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(実施例155から)から、実施例19、工程Cの一般的方法に従って製造した。 ^1H NMR (500 MHz, MeOD-d₄) ppm 8.26 (d, J=4.88 Hz, 1 H), 7.58 - 7.74 (m, 1 H), 6.85 - 7.02 (m, 2 H), 4.00 (d, J=10.07 Hz, 1 H), 3.70 (d, J=10.07 Hz, 1 H), 3.26 - 3.35 (m, 1 H), 3.14 - 3.21 (m, 1 H), 3.02 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 2.84 - 2.97 (m, 2 H), 2.11 - 2.25 (m, 2 H), 1.58 - 1.92 (m, 3 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.30; [M+H]⁺ = 259.16.

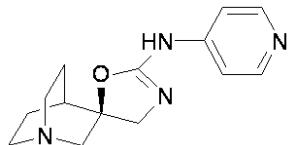
【0259】

50

実施例235

(R)-N-(ピリジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタノン]-2-アミン

【化203】



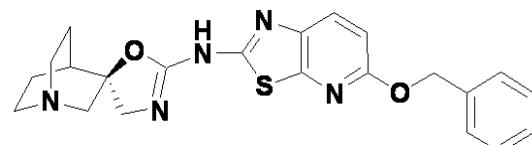
(R)-N-(ピリジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタノン]-2-アミンを、(R)-N-(2-ブロモピリジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタノン]-2-アミン(実施例154から)から、実施例19、工程Cの方法に従って製造した。¹H NMR (500 MHz, MeOD-d₄) ppm 8.31 (d, J=6.41 Hz, 2 H), 7.39 (d, J=3.97 Hz, 2 H), 4.01 (d, J=12.21 Hz, 1 H), 3.70 (d, J=11.90 Hz, 1 H), 3.37 (s, 1 H), 3.29 (s, 1 H), 3.18 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 3.15 (d, J=2.14 Hz, 1 H), 2.86 - 3.09 (m, 3 H), 2.02 - 2.20 (m, 1 H), 1.59 - 1.88 (m, 3 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.22; [M+H]⁺ = 259.16.

【0260】

実施例236

(R)-N-(5-(ベンジルオキシ)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタノン]-2-アミン

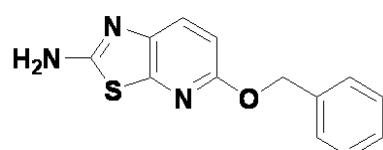
【化204】



【0261】

工程A:5-(ベンジルオキシ)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-アミン

【化205】



チオシアニ酸カリウム(12.42 g, 128 mmol)を酢酸(45.0 mL)中に懸濁し、0℃に冷却した。WO2006/044707に従って製造した6-(ベンジルオキシ)ピリジン-3-アミン(3.2 g, 15.98 mmol)を加えた。臭素(2.55 mL, 49.5 mmol)/酢酸(15 mL)を30分かけて滴下し、その間に該反応混合液は非常に濃くなつた。それを室温にゆっくりと昇温させ、終夜攪拌した。

水(20mL)を加え、該反応混合液を90℃に加熱し、熱いまま濾過した。該濾液を取っておき、該濾過ケーキを反応フラスコに戻し、そこにさらなる40mLのHOAcを加えた。該混合液を90℃に再び加熱し、熱いまま濾過した。濾液を合わせて氷浴で冷却し、NH₄OHを滴下してpH > 8にした。黄色の沈殿物が生じ、それを濾過により集めた。該固体物を1時間減圧乾燥させて5-(ベンジルオキシ)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-アミン(1.95 g, 7.58 mmol, 47.4% 収率)を得て、それをさらなる精製は行わずに用いた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 7.70 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.48 (d, J=7.28 Hz, 2 H) 7.39 (t, J=7.28 Hz, 2 H) 7.30 - 7.36 (m, 1 H) 6.78 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 5.39 (s, 2 H) 5.14 (ブロード s., 2 H).

【0262】

工程B:5-(ベンジルオキシ)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルカーボンイミド(ylcarbonimido)ジチオ酸ジメチル

10

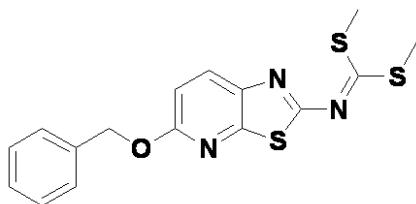
20

30

40

50

【化206】



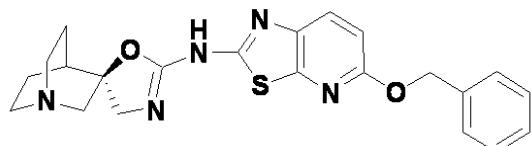
5-(ベンジルオキシ)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-アミン(800 mg, 3.11 mmol) / DMF(3.1 mL)懸濁液に、20.0M 水酸化ナトリウム(0.3 mL, 6.22 mmol)を加えた。該混合液を室温で10分攪拌した後、二硫化炭素(0.47 mL, 7.77 mmol)を加え、該混合液を10分間攪拌した。さらなる20.0M 水酸化ナトリウム(0.3 mL, 6.22 mmol)を加え、該混合液を再び10分間攪拌した。最後に、ヨードメタン(0.47 mL, 7.46 mmol)を滴下した。該混合液を1時間攪拌した後、水に注ぎ入れ、EtOAc(3x)で抽出した。有機部分を合わせて、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。該粗混合物をシリカゲルクロマトグラフィー(2-20% EtOAc/CHCl₃)により精製して、5-(ベンジルオキシ)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチル(1.02g, 91% 収率)を黄色の結晶性固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.02 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=7.28 Hz, 2 H) 7.38 - 7.45 (m, 2 H) 7.32 - 7.38 (m, 1 H) 6.89 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 5.46 (s, 2 H) 2.65 (s, 6 H).

【0263】

20

工程C:(R)-N-(5-(ベンジルオキシ)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化207】



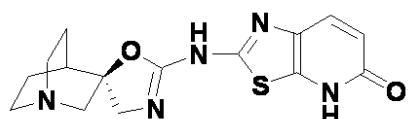
DMF(7 mL)中の5-(ベンジルオキシ)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチル(500 mg, 1.38 mmol)、(S)-3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オールニ塩酸塩(317 mg, 1.38 mmol)および炭酸セシウム(1.0 g, 3.07 mmol)の混合液を、100 °Cに2時間加熱した。該反応混合液を、周囲温度に冷却し、水に注ぎ入れ、クロロホルム(4x)で抽出した。有機部分を合わせて、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。該混合液をシリカゲルクロマトグラフィー(2-20% [9:1 メタノール:水酸化アンモニウム]-クロロホルム)により精製して、(R)-N-(5-(ベンジルオキシ)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(390mg, 67% 収率)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 9.18 (ブロード, s., 1 H) 7.76 (d, J=8.85 Hz, 1 H) 7.50 (d, J=7.32 Hz, 2 H) 7.41 (t, J=7.32 Hz, 2 H) 7.32 - 7.37 (m, 1 H) 5.42 (s, 2 H) 4.02 (d, J=9.46 Hz, 1 H) 3.68 (d, J=9.46 Hz, 1 H) 3.37 - 3.44 (m, 1 H) 2.75 - 3.06 (m, 5 H) 2.13 - 2.25 (m, 2 H) 1.73 - 1.82 (m, 1 H) 1.49 - 1.70 (m, 3 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.69; [M+H]⁺ = 421.98.

【0264】

実施例237

(R)-2-(4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-イルアミノ)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-5(4H)-オン

【化208】



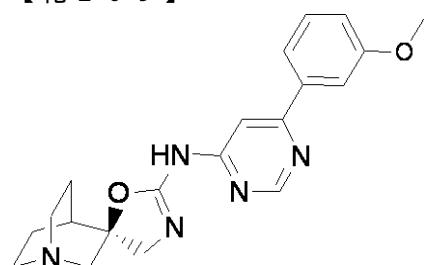
(R)-N-(5-(ベンジルオキシ)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(390 mg, 0.925 mmol)をTFA中に溶解し、周囲温度で4時間反応させたところで、出発物質がほとんど消費されたことがLCMSおよびTLCにより示された。該TFAを減圧除去し、該粗混合液をプレパラティブHPLCにより精製した。生成物画分を合わせて減圧濃縮し、エーテルでトリチュレートして、(R)-2-(4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-イルアミノ)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-5(4H)-オン, TFA(164 mg, 0.368 mmol, 39.8% 収率)を得た。M.P. 245 (度). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 9.99 (ブロード. s., 1 H) 9.05 (ブロード. s., 1 H) 7.81 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 6.65 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 3.96 (d, J=10.29 Hz, 1 H) 3.82 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 3.63 - 3.78 (m, 2 H) 3.36 - 3.47 (m, 1 H) 3.16 - 3.34 (m, 3 H) 2.43 (ブロード. s., 1 H) 2.16 (ブロード. s., 1 H) 1.76 - 2.07 (m, 3 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.50; [M+H]⁺ = 332.15.

【0265】

実施例238

(R)-N-(6-(3-メトキシフェニル)ピリミジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン ²⁰

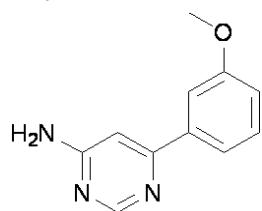
【化209】



【0266】

工程A:6-(3-メトキシフェニル)ピリミジン-4-アミン ³⁰

【化210】

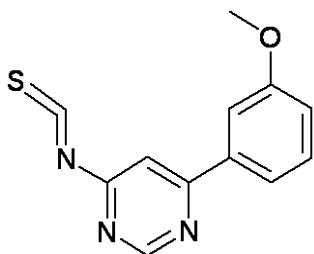


6-クロロピリミジン-4-アミン(0.324 g, 2.5 mmol)、3-メトキシフェニルボロン酸(0.475 g, 3.13 mmol)、Na₂CO₃(0.795 g, 7.50 mmol)およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(0.035 g, 0.050 mmol)の混合物を、DME/EtOH/水(15:2:3 mL)に懸濁し、マイクロ波シンセサイザーにおいて125 °Cで20分間加熱し、濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー(10-60% 酢酸エチル-ヘキサン)により精製して、6-(3-メトキシフェニル)ピリミジン-4-アミン(0.35 g, 1.74 mmol, 70% 収率)をオフホワイト色の固体として得た。LCMS 保持時間 = 1.28; [M+H]⁺ = 201.98.

【0267】

工程B:4-イソチオシアネート-6-(3-メトキシフェニル)ピリミジン

【化211】

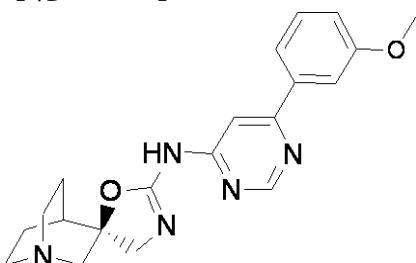


1,1'-チオカルボニルジピリジン-2(1H)-オン(0.970 g, 4.17 mmol) / ジクロロメタン溶液に、室温で、6-(3-メトキシフェニル)ピリミジン-4-アミン(0.7 g, 3.48 mmol)を加えた。該反応液を室温で18時間攪拌した。LC/MSにより、目的の生成物ピークが主要なピークとして示された。濃いオレンジ色の溶液を濃縮して、残った残渣を濾過した。該濾液をシリカゲルクロマトグラフィー(0-10% 酢酸エチル-ヘキサン)により精製して、4-イソチオシアネート-6-(3-メトキシフェニル)ピリミジン(0.39 g, 4.31 mmol, 46% 収率)を黄色の油状物として得た。LCMS 保持時間 = 2.91; [M+H]⁺ = 244.03.

【0268】

工程C:R)-N-(6-(3-メトキシフェニル)ピリミジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化212】



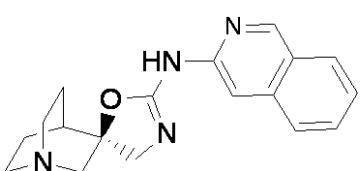
(S)-3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オール二塩酸塩(0.363 g, 1.583 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)に、Cs₂CO₃(1.289 g, 3.96 mmol)および4-イソチオシアネート-6-(3-メトキシフェニル)ピリミジンを加えた。該懸濁液を室温で30分間攪拌した。次いで、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(0.740 mL, 4.75 mmol)を加え、該混合液を室温で18時間攪拌し続けた。該混合液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(5-25% 9:1 メタノール:水酸化アンモニウム-酢酸エチル)により精製して、(R)-N-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(0.294 g, 0.788 mmol, 50% 収率)を淡黄色の固体として得た。M.P 80-5 . ¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 8.77 (1 H, s), 7.47 - 7.58 (2 H, m), 7.39 (1 H, t), 7.20 (1 H, ブロード. s.), 7.04 (1 H, dd), 4.05 (1 H, d), 3.85 (3 H, s), 3.74 (1 H, d), 3.23 (1 H, d), 3.10 (1 H, d), 2.71 - 3.00 (4 H, m), 2.03 - 2.22 (2 H, m), 1.53 - 1.85 (3 H, m). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.58; [M+H]⁺ = 366.15.

【0269】

実施例239

(R)-N-(イソキノリン-3-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化213】



【0270】

工程A:3-イソチオシアナトイソキノリン

10

20

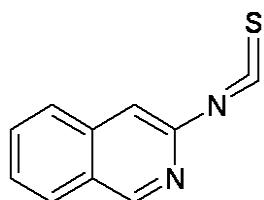
30

9:

40

50

【化214】

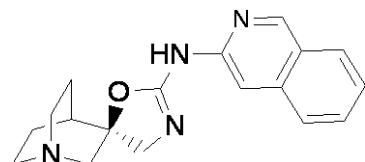


1,1'-チオカルボニルジピリジン-2(1H)-オン(0.805 g, 3.47 mmol) / ジクロロメタン溶液に、室温で、イソキノリン-3-アミン(0.5 g, 3.47 mmol)を加えた。該反応液を室温で18時間攪拌した。LC/MSにより、目的の生成物ピークが主要なピークとして示された。濃いオレンジ色の溶液を濃縮し、濾過した。該濾液をシリカゲルクロマトグラフィー(0-40%酢酸エチル-ヘキサン)により精製して、4-イソチオシアネート-6-(3-メトキシフェニル)ピリミジン(0.55 g, 2.96 mmol, 85%収率)を白色の固体として得た。LCMS 保持時間 = 2.47; [M+H]⁺ = 187.23.

【0271】

工程B: (R)-N-(イソキノリン-3-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化215】



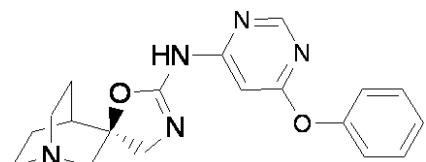
(S)-3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オール二塩酸塩(0.2 g, 0.873 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)に、Cs₂CO₃(0.711 g, 2.182 mmol)および3-イソチオシアナトイソキノリン(0.163 g, 0.873 mmol)を加えた。該懸濁液を室温で30分間攪拌した。次いで、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(0.408 mL, 2.62 mmol)を加え、該混合液を室温で18時間攪拌した。該混合液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(5-25% [9:1 メタノール:水酸化アンモニウム]-酢酸エチル)により精製して、(R)-N-(イソキノリン-3-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(0.16 g, 0.508 mmol, 58%収率)をオフホワイト色の固体として得た。M.P. 196-200. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 9.00 (1 H, s), 7.92 (1 H, d), 7.71 (1 H, d), 7.59 (1 H, t), 7.20 - 7.45 (2 H, m), 3.96 (1 H, d), 3.65 (1 H, d), 3.22 (1 H, d), 3.08 (1 H, d), 2.66 - 3.00 (4 H, m), 2.05 - 2.23 (2 H, m), 1.50 - 1.86 (3 H, m). 保持時間 = 1.37; [M+H]⁺ = 309.31.

【0272】

実施例240

(R)-N-(6-フェノキシピリミジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化216】



【0273】

工程A: 6-フェノキシピリミジン-4-アミン

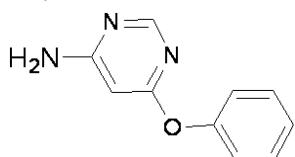
10

20

30

40

【化217】

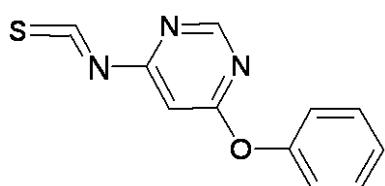


6-クロロピリミジン-4-アミン(3.00 g, 23.14 mmol)を、ナトリウム(0.197 g, 8.57 mmol) / フェノール(11.29 g, 120 mmol)溶液に、55℃で加えた。該混合液を140℃で2時間加熱し、次いで、20時間、室温で保持した。該反応混合液を32% NaOH水溶液に氷/水上で注ぎ入れ、該混合液の温度を20℃以下に維持した。該混合液をクロロホルムで抽出し、有機抽出物を塩化カルシウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(2-20% 酢酸エチル / ヘキサン)により精製して、6-フェノキシピリミジン-4-アミン(0.6 g, 3.21 mmol, 75% 収率)を白色の固体として得た。LCMS 保持時間 = 1.37; [M+H]⁺ = 197.95.

【0274】

工程B:4-イソチオシアネート-6-フェノキシピリミジン

【化218】



10

20

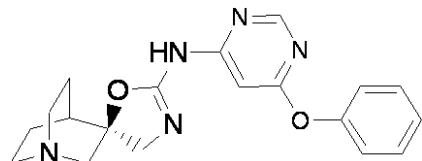
DCM中の6-フェノキシピリミジン-4-アミン(0.288 g, 1.538 mmol)および1,1'-チオカルボニルジピリジン-2(1H)-オン(0.357 g, 1.538 mmol)の混合液を、室温で18時間攪拌した。該淡いオレンジ色の混合液をシリカゲルクロマトグラフィー(5-35% 酢酸エチル-ヘキサン)により精製して、4-イソチオシアネート-6-フェノキシピリミジン(0.55 g, 2.96 mmol, 85% 収率)を黄色の油状物として得た。LCMS 保持時間 = 2.78; [M+H]⁺ = 229.94.

【0275】

工程C:(R)-N-(6-フェノキシピリミジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化219】

30



(S)-3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オール二塩酸塩(0.170 g, 0.742 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)に、Cs₂CO₃(0.604 g, 1.854 mmol)および4-イソチオシアネート-6-フェノキシピリミジン(0.17 g, 0.742 mmol)を加えた。該懸濁液を室温で30分間攪拌した。次いで、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(0.347 mL, 2.225 mmol)を加え、該混合液を室温で18時間攪拌し続けた。該混合液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(5-25% 9:1 メタノール:水酸化アンモニウム-酢酸エチル)により精製して、(R)-N-(6-フェノキシピリミジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(0.21 g, 0.72 mmol, 48.2% 収率)を淡黄色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 8.43 (1 H, s), 7.47 (2 H, t), 7.30 (1 H, t), 7.16 (2 H, d), 6.21 (1 H, ブロード. s.), 4.03 (1 H, d), 3.72 (1 H, d), 3.22 (1 H, d), 3.11 (1 H, d), 2.73 - 2.99 (4 H, m), 2.00 - 2.18 (2 H, m), 1.54 - 1.88 (3 H, m). LCMS 保持時間 = 1.46; [M+H]⁺ = 352.19.

40

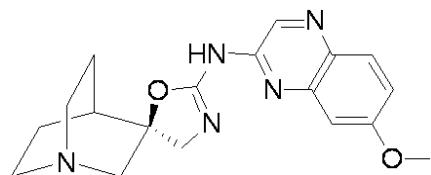
【0276】

実施例241

(R)-N-(7-メトキシキノキサリン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシ

50

クロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン
【化220】

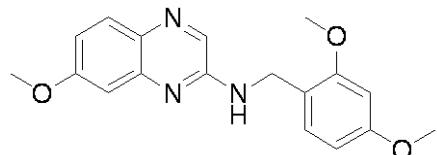


【0277】

工程A:N-(2,4-ジメトキシベンジル)-7-メトキシキノキサリン-2-アミン

【化221】

10



J. Chem. Soc. Perk Trans. 1, 2001, 978-984に従って製造した2-クロロ-7-メトキシキノキサリン(0.51 g, 2.62 mmol)、および(2,4-ジメトキシフェニル)メタンアミン(1.18 1 mL, 7.86 mmol)を、DMSO(2.5 mL)中で30分間、150 °Cでマイクロ波処理した。これを150 mLのEtOAcに溶解し、100 mLの食塩水で3回抽出した。該粗生成物を、20~80% EtOAc / ヘキサン、40 mL/分で50分、を用いた90 gシリカゲルカラートリッジでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製しN-(2,4-ジメトキシベンジル)-7-メトキシキノキサリン-2-アミン(795 mg, 2.443 mmol, 93% 収率)を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.00 (1 H, s), 7.70 (1 H, d, J=8.81 Hz), 7.29 (1 H, d, J=8.31 Hz), 7.05 (1 H, d, J=2.77 Hz), 6.97 (1 H, dd, J=9.06, 2.77 Hz), 6.47 (1 H, d, J=2.27 Hz), 6.43 (1 H, dd, J=8.18, 2.39 Hz), 5.22 (1 H, t, J=5.29 Hz), 4.63 (2 H, d, J=5.54 Hz), 3.91 (3 H, s), 3.83 (3 H, s), 3.78 (3 H, s)

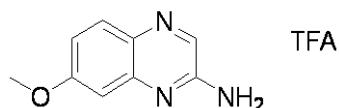
LCMS: 保持時間 = 1.91 分, MH⁺ = 326.15.

【0278】

工程B:7-メトキシキノキサリン-2-アミン2,2,2-トリフルオロアセテート

【化222】

30



N-(2,4-ジメトキシベンジル)-7-メトキシキノキサリン-2-アミン(0.79 g, 2.428 mmol)を、TFA(10 mL, 130 mmol)/CH₂Cl₂(10 mL)で室温で30分間攪拌した。溶媒をロータリー-エバポレーターで除去した。飽和NaHCO₃水溶液(200 mL)を該赤色の残渣に加え、黄色の固体物を沈殿させた。該混合液をDCMで十分に抽出した。有機層を濃縮し、減圧下で乾燥させて、7-メトキシキノキサリン-2-アミン2,2,2-トリフルオロアセテート(0.70 g, 2.4 mmol, 99% 収率)を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.10 (1 H, s), 7.63 (1 H, d, J=9.07 Hz), 6.95 (1 H, dd, J=9.06, 2.77 Hz), 6.89 (1 H, d, J=2.77 Hz), 6.85 (2 H, ブロード. s.), 3.84 (3 H, s)

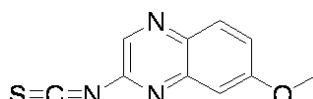
40

LCMS: 保持時間 = 1.04 分, MH⁺ = 176.14.

【0279】

工程C:2-イソチオシアネート-7-メトキシキノキサリン

【化223】



7-メトキシキノキサリン-2-アミン2,2,2-トリフルオロアセテート(578 mg, 2 mmol),

50

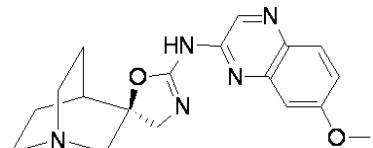
トリエチルアミン(335 μ L, 2.400 mmol)、および1,1'-チオカルボニルジピリジン-2(1H)-オン(557 mg, 2.400 mmol)の混合物を、5 mLのDCM中で24時間攪拌した。該反応液を、0 ~ 25% EtOAc / ヘキサン、35 mL/分で25分を用いた120 g シリカゲルカートリッジで溶出し、2-イソチオシアネート-7-メトキシキノキサリン(84 mg, 0.387 mmol, 19% 収率)を得た。

LCMS: 保持時間 = 2.49 分, MH⁺ = 218.06.

【0280】

工程D: (R)-N-(7-メトキシキノキサリン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化224】



(R)-N-(7-メトキシキノキサリン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミンを、実施例23、工程Bの方法により合成した。1-4% [9:1 MeOH/NH₄OH] / CHCl₃、50分を用いた、120 gシリカゲルカートリッジでのフラッシュクロマトグラフィーにより、24 mg(17% 収率)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 9.73 (1 H, ブロード. s.), 8.45 (1 H, s), 7.80 (1 H, d, J=9.07 Hz), 7.12 (1 H, dd, J=9.06, 2.77 Hz), 7.03 (1 H, d, J=2.52 Hz), 4.02 (1 H, d, J=9.32 Hz), 3.90 (3 H, s), 3.67 (1 H, d, J=9.32 Hz), 3.36 (1 H, dd, J=14.86, 1.51 Hz), 2.69 - 3.06 (5 H, m), 2.10 - 2.26 (2 H, m), 1.66 - 1.80 (1 H, m), 1.43 - 1.63 (2 H, m)

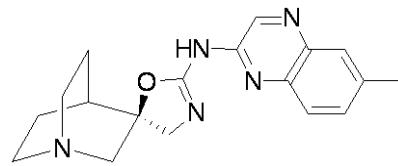
LCMS: 保持時間 = 0.835 分, MH⁻ = 338.2, MH⁺ = 340.1.

【0281】

実施例242

(R)-N-(6-メチルキノキサリン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

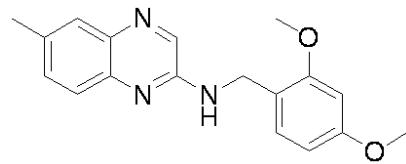
【化225】



【0282】

工程A:N-(2,4-ジメトキシベンジル)-6-メチルキノキサリン-2-アミン

【化226】



J. Chem. Soc. 1948, 1310-1313に従って製造した2-クロロ-6-メチルキノキサリン(0.51 g, 2.86 mmol)、および(2,4-ジメトキシフェニル)メタンアミン(1.29 mL, 8.57 mmol)を、DMSO(2.5 mL)中で30分間、150 °Cにてマイクロ波処理した。これを150 mLのEtOAcに希釈し、100 mLの食塩水で3回抽出した。該粗生成物を、20 ~ 60% EtOAc / ヘキサン、40 mL/分で50分を用いた、90 gシリカゲルカートリッジでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、N-(2,4-ジメトキシベンジル)-6-メチルキノキサリン-2-アミン(848 mg, 2.74 mmol, 96% 収率)を得た。

10

20

30

40

50

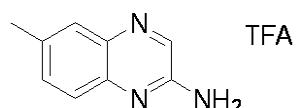
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.12 (1 H, s), 7.60 (1 H, s), 7.59 (1 H, d, J=5.7 Hz), 7.38 (1 H, dd, J=8.56, 1.76 Hz), 7.30 (1 H, d, J=8.31 Hz), 6.46 (1 H, d, J=2.27 Hz), 6.42 (1 H, dd, J=8.18, 2.39 Hz), 5.20 (1 H, t, J=5.41 Hz), 4.62 (2 H, d, J=5.54 Hz), 3.83 (3 H, s), 3.77 (3 H, s), 2.46 (3 H, s)

LCMS: 保持時間 = 1.93 分, MH⁺ = 310.20.

【0283】

工程B:6-メチルキノキサリン-2-アミン 2,2,2-トリフルオロアセテート

【化227】



10

N-(2,4-ジメトキシベンジル)-6-メチルキノキサリン-2-アミン(0.84 g, 2.72 mmol)を、TFA(10 mL, 130 mmol)/CH₂Cl₂(10 mL)中で室温にて30分間攪拌した。溶媒をロータリー エバポレーターで除去した。飽和Na₂CO₃水溶液(200 mL)を該赤色の残渣に加えた後、黄褐色の固体物が沈殿した。該混合液をDCMで十分に抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、減圧下で乾燥させて、6-メチルキノキサリン-2-アミン 2,2,2-トリフルオロアセテート(640 mg, 2.343 mmol, 86% 収率)を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.24 (1 H, s), 7.55 (1 H, s), 7.34 - 7.45 (2 H, m), 6.82 (2 H, s), 2.41 (3 H, s)

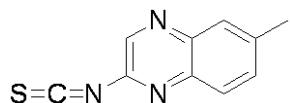
LCMS: 保持時間 = 1.07 分, MH⁺ = 160.12.

20

【0284】

工程C:2-イソチオシアネート-6-メチルキノキサリン

【化228】



6-メチルキノキサリン-2-アミン2,2,2-トリフルオロアセテート(546 mg, 2 mmol)、トリエチルアミン(243 mg, 2.400 mmol)、および1,1'-チオカルボニルジピリジン-2(1H)-オブン(557 mg, 2.40 mmol)の混合物を、5 mLのDCM中で4時間攪拌した。該反応液を、0~25% EtOAc / ヘキサン、35 mL/分で25分を用いた、120 gシリカゲルカートリッジで直接溶出し、2-イソチオシアネート-6-メチルキノキサリン(153 mg, 0.760 mmol, 38% 収率)を得た。

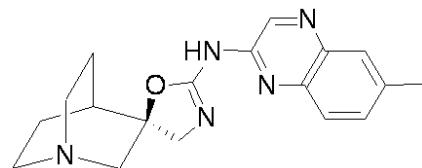
30

LCMS: 保持時間 = 2.59 分, MH⁺ = 202.04

【0285】

工程D:(R)-N-(6-メチルキノキサリン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化229】



40

(R)-N-(6-メチルキノキサリン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミンを、実施例23、工程Bの方法により合成した。1~4% [9:1 MeOH/NH₄OH] / CHCl₃、50分を用いた、120 gシリカゲルカートリッジでのフラッシュクロマトグラフィーにより、46 mg(19% 収率)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 9.75 (1 H, ブロード. s.), 8.57 (1 H, s), 7.71 (1 H, s), 7.60 (1 H, d, J=8.56 Hz), 7.42 (1 H, dd, J=8.44, 1.89 Hz), 4.01 (1 H, d, J=9.57 Hz), 3.68 (1 H, d, J=9.32 Hz), 3.38 (1 H, dd, J=14.86, 1.01 Hz), 2.73 - 3.08 (5 H, m), 2.50 (3 H, s), 2.16 - 2.26 (1 H, m), 2.14 (1 H, ブロード. s.), 1.

50

67 - 1.79 (1 H, m), 1.45 - 1.65 (2 H, m).

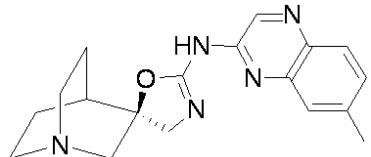
LCMS: 保持時間 = 0.838 分, MH⁻ = 322.2, MH⁺ = 324.2.

【0286】

実施例243

(R)-N-(7-メチルキノキサリン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシク
ロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化230】

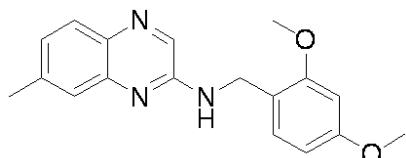


10

【0287】

工程A:N-(2,4-ジメトキシベンジル)-7-メチルキノキサリン-2-アミン

【化231】



20

J. Chem. Soc. 1948 1310-1313に従って製造した2-クロロ-7-メチルキノキサリン(0.51 g, 2.86 mmol)、および(2,4-ジメトキシフェニル)メタンアミン(1.29 mL, 8.57 mmol)を、DMSO(2.5 mL)中で30分間、150 °Cにてマイクロ波処理した。これを150 mLのEtOAcに希釈し、100 mLの食塩水で3回抽出した。該粗生成物を、20~80% EtOAc / ヘキサン、40 mL/ 分で50分を用いた、90 gシリカゲルカードリッジでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、N-(2,4-ジメトキシベンジル)-7-メチルキノキサリン-2-アミン(860 mg, 2.78 mmol, 97% 収率)を得た。

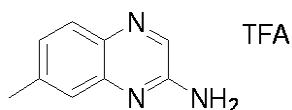
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.08 (1 H, s), 7.70 (1 H, d, J=8.31 Hz), 7.49 (1 H, s), 7.30 (1 H, d, J=8.06 Hz), 7.17 (1 H, dd, J=8.31, 2.01 Hz), 6.47 (1 H, d, J=2.52 Hz), 6.42 (1 H, dd, J=8.31, 2.52 Hz), 5.23 (1 H, t, J=5.16 Hz), 4.63 (2 H, d, J=5.79 Hz), 3.83 (3 H, s), 3.78 (3 H, s), 2.48 (3 H, s).

LCMS: 保持時間 = 1.93 分, MH⁺ = 310.20.

【0288】

工程B:7-メチルキノキサリン-2-アミン 2,2,2-トリフルオロアセテート

【化232】



N-(2,4-ジメトキシベンジル)-7-メチルキノキサリン-2-アミン(0.85 g, 2.75 mmol)を、TFA(10 mL, 130 mmol)/CH₂Cl₂(10 mL)中で、室温にて30分間攪拌した。溶媒をロータリーエバポレーターで除去した。飽和NaHCO₃水溶液(200 mL)を該赤色の残渣に加えた後、ピンク色の固体が沈殿した。該混合液をDCMで十分に抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、減圧下で乾燥させて、7-メチルキノキサリン-2-アミン2,2,2-トリフルオロアセテート(640 mg, 2.34 mmol, 85% 収率)を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.20 (1 H, s), 7.64 (1 H, d, J=8.31 Hz), 7.28 (1 H, s), 7.15 (1 H, dd, J=8.31, 1.76 Hz), 6.89 (2 H, s), 2.42 (3 H, s).

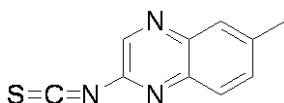
LCMS: 保持時間 = 1.07 分, MH⁺ = 160.12.

【0289】

工程C:2-イソチオシアネート-6-メチルキノキサリン

40

【化233】



7-メチルキノキサリン-2-アミン2,2,2-トリフルオロアセテート(546 mg, 2 mmol) 7826
3-058-01、トリエチルアミン(243 mg, 2.40 mmol)、および1,1'-チオカルボニルジピリジン-2(1H)-オン(557 mg, 2.40 mmol)の混合物を、5 mLのDCM中で2時間攪拌した。該反応液を、0~25% EtOAc / ヘキサン、35 mL/分で25分を用いた、120 gシリカゲルカートリッジで直接溶出し、2-イソチオシアネート-7-メチルキノキサリン(185 mg, 0.919 mmol, 46% 収率)を得た。

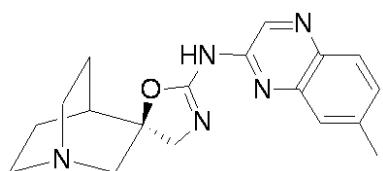
10

LCMS: 保持時間 = 2.58 分, MH⁺ = 202.04

【0290】

工程D: (R)-N-(7-メチルキノキサリン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化234】



20

(R)-N-(7-メチルキノキサリン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミンを、実施例23、工程Bの方法により合成した。1~3% [9:1 MeOH/NH₄OH] / CHCl₃、50分を用いた、120 gシリカゲルカートリッジでのフラッシュクロマトグラフィーにより、22 mg(7% 収率)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 9.80 (1 H, ブロード. s.), 8.53 (1 H, s), 7.81 (1 H, d, J=8.31 Hz), 7.50 (1 H, s), 7.31 (1 H, dd, J=8.56, 1.76 Hz), 4.01 (1 H, d, J=9.57 Hz), 3.66 (1 H, d, J=9.32 Hz), 3.36 (1 H, d, J=14.86 Hz), 2.70 - 3.04 (5 H, m), 2.50 (3 H, s), 2.15 - 2.24 (1 H, m), 2.13 (1 H, ブロード. s.), 1.66 - 1.79 (1 H, m), 1.44 - 1.63 (2 H, m)

LCMS: 保持時間 = 8.67 分, MH⁻ = 322.6, MH⁺ = 324.1.

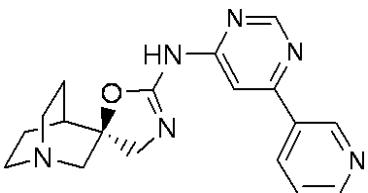
30

【0291】

実施例244

(R)-N-(6-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化235】

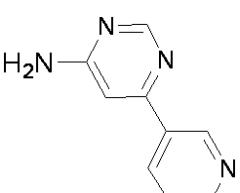


40

【0292】

工程A: 6-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-アミン

【化236】



6-クロロピリミジン-4-アミン(0.324 g, 2.5 mmol)、ピリジン-3-イルボロン酸(0.384 g, 3.13 mmol)、Na₂CO₃(0.795 g, 7.50 mmol)およびビス(トリフェニルホスフィン)パラ

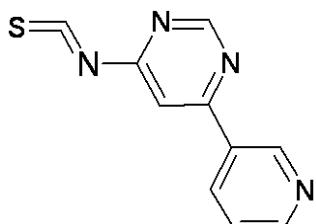
50

ジウム(II)クロリド(0.035 g, 0.050 mmol)の混合物を、DME/EtOH/水の混合液に懸濁した。該混合液を、マイクロ波シンセサイザーにおいて125 °Cで20分間加熱し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(10-60% 酢酸エチル/ヘキサン、次いで5-25% 9:1 メタノール:水酸化アンモニウム-酢酸エチル)により精製し、6-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-アミン(0.17 g, 0.987 mmol, 40% 収率)をオフホワイト色の固体として得た。
LCMS 保持時間 = 0.31; [M+H]⁺ = 173.11.

【0293】

工程B:4-イソチオシアネート-6-(ピリジン-3-イル)ピリミジン

【化237】



10

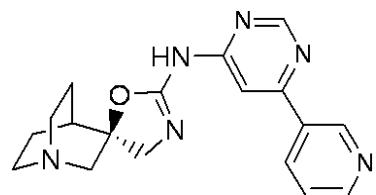
1,1'-チオカルボニルジピリジン-2(1H)-オン(0.682 g, 2.94 mmol) / ジクロロメタン/N,N-ジメチルホルムアミド溶液に、室温で、6-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-アミン(0.337 g, 1.957 mmol)を加えた。該混合液を60 °Cで18時間加熱した。LC/MSにより、目的の生成物ピークが主要なピークとして示された。濃いオレンジ色の混合液をシリカゲルクロマトグラフィー(1-40% 酢酸エチル-ヘキサン)により精製し、4-イソチオシアネート-6-メトキシピリミジン(0.12 g, 0.56 mmol, 28.6% 収率)をオレンジ色の油状物として得た。

20

【0294】

工程C:(R)-N-(6-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化238】



30

(S)-3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オール二塩酸塩(0.13 g, 0.560 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)に、Cs₂CO₃(0.46 g, 1.4 mmol)および4-イソチオシアネート-6-(ピリジン-3-イル)ピリミジン(0.12 g, 0.56 mmol)を加えた。該懸濁液を室温で30分間攪拌した。次いで、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(0.26 mL, 1.7 mmol)を加え、該混合液を室温で18時間攪拌した。該混合液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(0-10% [9:1 メタノール:水酸化アンモニウム]-酢酸エチル)により精製して、(S)-N-(5-クロロピラジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(0.182 g, 0.613 mmol, 35% 収率)をオフホワイト色の固体として得た。
¹H NMR R (400 MHz, MeOD) ppm 9.13 - 9.21 (1 H, m), 8.82 (1 H, d), 8.63 (1 H, dd), 8.44 (1 H, dt), 7.56 (1 H, dd), 7.31 (1 H, s), 4.06 (1 H, d), 3.76 (1 H, d), 3.20 - 3.28 (1 H, m), 3.08 - 3.16 (1 H, m), 2.72 - 3.01 (4 H, m), 2.00 - 2.24 (2 H, m), 1.52 - 1.83 (3 H, m). LCMS 保持時間 = 0.72; [M+H]⁺ = 337.2.

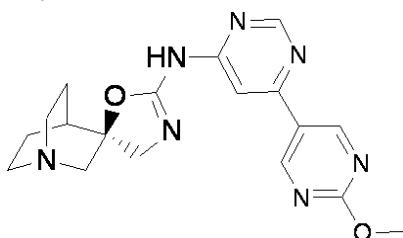
40

【0295】

実施例245

(R)-N-(2'-メトキシ-4,5'-ジピリミジン-6-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化239】

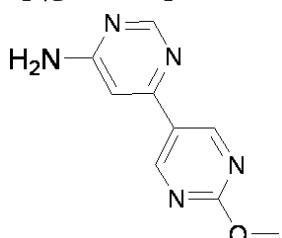


【0296】

工程A:2'-メトキシ-4,5'-ジピリミジン-6-アミン

10

【化240】



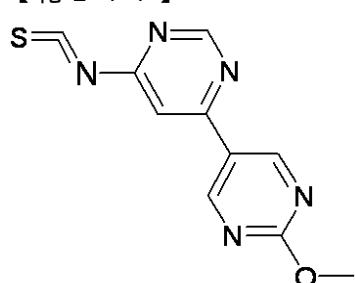
6-クロロピリミジン-4-アミン(0.35 g, 2.70 mmol)、2-メトキスピリミジン-5-イルボロン酸(0.520 g, 3.38 mmol)、 Na_2CO_3 (0.859 g, 8.11 mmol)およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(0.038 g, 0.054 mmol)を、DME/EtOH/水(15:2:3 mL)の混合液に懸濁した。該混合液を、マイクロ波シンセサイザーにおいて125 °Cで20分間加熱し、濃縮した。該残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(0-5% 9:1 メタノール:水酸化アンモニウム-酢酸エチル)により精製して、6-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-アミン(0.28 g, 1.378 mmol, 51% 収率)を得た。LCMS 保持時間 = 0.53; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 204.11$.

20

【0297】

工程B:6-イソチオシアネート-2'-メトキシ-4,5'-ビピリミジン

【化241】



30

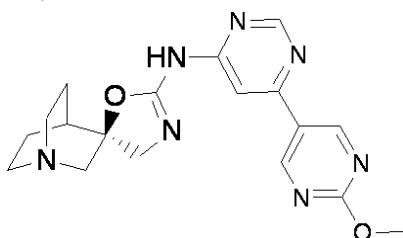
ジクロロメタン/ N,N -ジメチルホルムアミド中の1,1'-チオカルボニルジピリジン-2(1H)-オノン(0.832 g, 3.58 mmol)の溶液に、室温で、2'-メトキシ-4,5'-ジピリミジン-6-アミン(0.56 g, 2.76 mmol)を加えた。該オレンジ色の混合液を60 °Cで18時間加熱した。LC/MSにより、目的の生成物ピークが主要なピークとして示された。該濃いオレンジ色の混合液をシリカゲルクロマトグラフィー(0-40% 酢酸エチル-ヘキサン)により精製して、4-イソチオシアネート-6-メトキスピリミジン(0.1 g, 0.408 mmol, 15% 収率)を得た。LCMS 保持時間 = 2.29; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 246.03$.

40

【0298】

工程C:(R)-N-(2'-メトキシ-4,5'-ジピリミジン-6-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化242】



(S)-3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オールニ塩酸塩(0.093 g, 0.41 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)に、 Cs_2CO_3 (0.33 g, 1 mmol)および6-イソチオシアネート-2'-メトキシ-4,5'-ビピリミジン(0.1 g, 0.41 mmol)を加えた。該懸濁液を室温で30分間攪拌した。次いで、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(0.19 mL, 1.2 mmol)を加え、該混合液を室温で18時間攪拌した。該混合液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(5-25% [9:1 メタノール:水酸化アンモニウム]-酢酸エチル)により精製して、(R)-N-(2'-メトキシ-4,5'-ジピリミジン-6-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(0.072 g, 0.188 mmol, 46% 収率)をオフホワイト色の固体物として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 9.19 (2 H, s), 8.80 (1 H, d), 7.24 (1 H, ブロード. s.), 4.00 - 4.09 (4 H, m), 3.76 (1 H, d), 3.23 (1 H, s), 3.08 - 3.15 (1 H, m), 2.72 - 3.04 (4 H, m), 1.97 - 2.22 (2 H, m), 1.38 - 1.85 (3 H, m). 保持時間 = 1.22; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 368.22$.

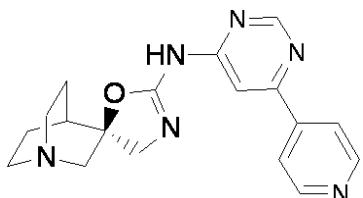
10

【0299】

実施例246

(R)-N-(6-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化243】

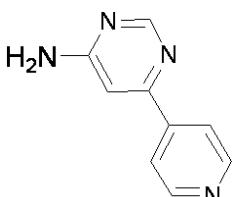


20

【0300】

工程A:6-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-4-アミン

【化244】



30

6-クロロピリミジン-4-アミン(0.324 g, 2.5 mmol)、ピリジン-4-イルボロン酸(0.384 g, 3.13 mmol)、 Na_2CO_3 (0.795 g, 7.50 mmol)およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(0.035 g, 0.050 mmol)を、DME/EtOH/水(15:2:3 mL)の混合液に懸濁した。該混合液を、マイクロ波シンセサイザーにおいて125 °Cで20分間加熱し、濃縮した。該残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(5-25% [9:1 メタノール:水酸化アンモニウム]-酢酸エチル)により精製して、6-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-アミン(0.15 g, 0.87 mmol, 35% 収率)をオフホワイト色の固体物として得た。LCMS 保持時間 = 0.30; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 173.11$.

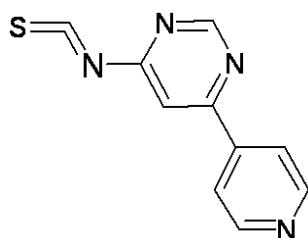
40

【0301】

工程B:4-イソチオシアネート-6-(ピリジン-4-イル)ピリミジン

50

【化245】

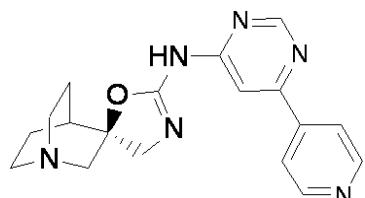


ジクロロメタン/N,N-ジメチルホルムアミド中の1,1'-チオカルボニルジピリジン-2(1H)-オン(0.601 g, 2.59 mmol)の溶液に、室温で、6-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-4-アミン(0.297 g, 1.725 mmol)を加えた。該オレンジ色の混合液を60^oで18時間加熱した。LC/MSにより、目的の生成物ピークが主要なピークとして示された。該濃いオレンジ色の混合液をシリカゲルクロマトグラフィー(0-40% 酢酸エチル-ヘキサン)により精製して、4-イソチオシアネート-6-(ピリジン-4-イル)ピリミジン(0.055 g, 0.257 mmol, 15% 収率)をオレンジ色の固体として得た。 LCMS 保持時間 = 1.46; [M+H]⁺ = 215.09.

【0302】

工程C:(R)-N-(6-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化246】



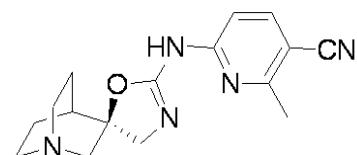
(S)-3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オール二塩酸塩(0.059 g, 0.257 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(15 mL)に、Cs₂CO₃(0.209 g, 0.642 mmol)および4-イソチオシアネート-6-(ピリジン-4-イル)ピリミジン(0.055 g, 0.257 mmol)を加えた。該懸濁液を室温で30分間攪拌した。次いで、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(0.12 mL, 0.77 mmol)を加え、該混合液を室温で18時間攪拌し続けた。該混合液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(0-10% [9:1 メタノール:水酸化アンモニウム]-酢酸エチル)により精製して、(R)-N-(6-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(0.014 g, 0.04 mmol, 16% 収率)を黄色の膜状物として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 8.85 (1 H, d), 8.67 (2 H, dd), 8.04 (2 H, dd), 7.34 (1 H, ブロード. s.), 4.06 (1 H, d), 3.76 (1 H, d), 3.23 (1 H, d), 3.10 (1 H, d), 2.70 - 2.99 (4 H, m), 2.01 - 2.22 (2 H, m), 1.53 - 1.86 (3 H, m). LCMS 保持時間 = 0.42; [M+H]⁺ = 337.14.

【0303】

実施例247

(R)-6-(4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-イルアミノ)-2-メチルニコチノニトリル

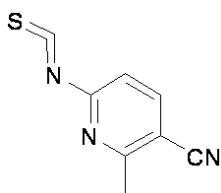
【化247】



【0304】

工程A:6-イソチオシアネート-2-メチルニコチノニトリル

【化 2 4 8】

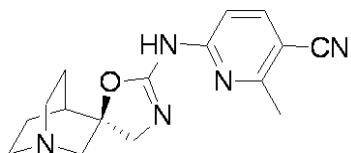


6-アミノ-2-メチルニコチノニトリル(0.41 g, 3.08 mmol) / ジクロロメタン(20 mL)に、1,1'-チオカルボニルジピリジン-2(1H)-オン(0.75 g, 3.23 mmol)を加えた。該反応液を40 °Cで3時間攪拌した。該反応液を室温に冷却した。該粗製物をクロマトグラフィー(Biotage: 25-100% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、6-イソチオシアネート-2-メチルニコチノニトリル(0.52 g, 2.97 mmol, 96% 収率)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) ppm 8.36 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 7.39 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 2.65 (s, 3 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 2.09; [M+H]⁺ = 176.0.

[0 3 0 5]

工程B: (R)-6-(4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-イルアミノ)-2-メチルニコチノニトリル

【化 2 4 9】



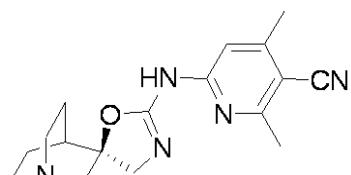
6-イソチオシアネート-2-メチルニコチノニトリル(0.25 g, 1.43 mmol) / N, N-ジメチルホルムアミド(20 mL)に、トリエチルアミン(0.5 mL, 3.666 mmol)および3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オール二塩酸塩(0.33 g, 1.46 mmol)を室温で加えた。該反応液を70度で2時間攪拌した。該反応液を室温に冷却し、減圧濃縮した。該クルードな尿素をクロマトグラフィー(Biotage: 85% CHCl₃, 14% MeOH, 1% NH₄OH)により精製した。次いで、該生成物を、N, N-ジメチルホルムアミド(20 mL)およびN,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(0.67 mL, 4.28 mmol)で処理した。該反応液を70度で2時間加熱した。該反応液を室温に冷却し、減圧濃縮して、粗生成物を得た。該粗生成物をクロマトグラフィー(Biotage: 85% CHCl₃, 14% MeOH, 1% NH₄OH)により精製して、(R)-6-(4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-イルアミノ)-2-メチルニコチノニトリル(0.09 g, 0.3 mmol, 21%収率)を白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D6) ppm 9.11 (s, 1 H), 7.87 (d, J=7.93 Hz, 2 H), 6.69 (s, 1 H), 3.89 (d, J=10.38 Hz, 2 H), 3.63 (d, J=10.38 Hz, 3 H), 3.00 (s, 5 H), 2.72 - 2.80 (m, 4 H), 2.64 - 2.69 (m, 5 H), 2.60 (s, 7 H), 2.00 (d, J=2.14 Hz, 3 H), 1.91 (s, 1 H), 1.87 (s, 2 H), 1.58 (s, 5 H), 1.42 - 1.50 (m, 2 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.48; [M+H]⁺ = 298.13.

【 0 3 0 6 】

実施例248

(R)-6-(4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ピシクロ[2.2.2]オクタン]-2-イルアミノ)-2,4-ジメチルニコチノトリル

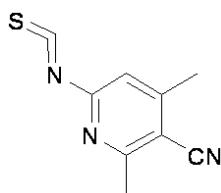
【化 2 5 0】



[0 3 0 7]

工程A:6-イソチオシアネート-2,4-ジメチルニコチノニトリル

【化251】

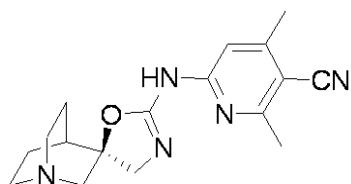


6-アミノ-2,4-ジメチルニコチノニトリル(0.14 g, 0.95 mmol) / ジクロロメタン(20 mL)に、1,1'-チオカルボニルジピリジン-2(1H)-オン(0.23 g, 0.1 mmol)を加えた。該反応液を40℃で3時間攪拌した。該反応液を室温に冷却した。該粗製物をクロマトグラフィー(Biotage: 25-100% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、6-イソチオシアネート-2,4-ジメチルニコチノニトリル(0.15 g, 0.79 mmol, 83% 収率)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) ppm 7.37 (s, 1 H), 2.63 (s, 3 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 2.40; [M+H]⁺ = 190.

【0308】

工程B:(R)-6-(4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-イルアミノ)-2,4-ジメチルニコチノニトリル

【化252】



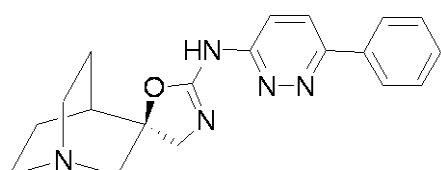
6-イソチオシアネート-2,4-ジメチルニコチノニトリル(0.09 g, 0.48 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)に、トリエチルアミン(0.17 mL, 1.19 mmol)および3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オールニ塩酸塩(0.11 g, 0.49 mmol)を室温で加えた。該反応液を70℃で2時間攪拌した。該反応液を室温に冷却し、減圧濃縮した。該クルードな尿素をクロマトグラフィー(Biotage: 85% CHCl₃, 14% MeOH, 1% NH₄OH)により精製した。次いで、該生成物をN,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)およびN,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(0.22 mL, 1.43 mmol)で処理した。該反応液を70℃に2時間加熱した。該反応液を室温に冷却し、減圧濃縮して粗生成物を得た。該粗生成物をクロマトグラフィー(Biotage: 85% CHCl₃, 14% MeOH, 1% NH₄OH)により精製して、(R)-6-(4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-イルアミノ)-2,4-ジメチルニコチノニトリル(0.10 g, 0.32 mmol, 66% 収率)を白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) ppm 9.08 (s, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 3.88 (d, J=10.38 Hz, 1 H), 3.61 (d, J=10.38 Hz, 1 H), 2.98 (s, 2 H), 2.70 - 2.79 (m, 2 H), 2.63 - 2.69 (m, 2 H), 2.55 - 2.60 (m, 4 H), 2.31 - 2.39 (m, 4 H), 1.99 (s, 1 H), 1.89 (s, 1 H), 1.54 - 1.62 (m, 2 H), 1.41 - 1.49 (m, 1 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.78; [M+H]⁺ = 312.1.

【0309】

実施例249

(R)-N-(6-フェニルピリダジン-3-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化253】



【0310】

10

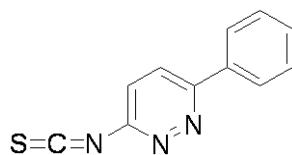
20

30

40

50

工程A:3-イソチオシアネート-6-フェニルピリダジン
【化254】



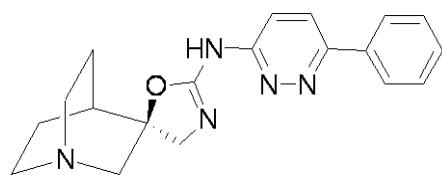
3-イソチオシアネート-6-フェニルピリダジンを、実施例23、工程Bの方法により合成した。0~25% EtOAc / ヘキサン、35 mL/分で25分を用いた、120 gシリカゲルカートリッジでのフラッシュクロマトグラフィーにより、420 mg(49% 収率)を得た。

LCMS: 保持時間 = 2.17 分, MH⁺ = 214.06.

【0311】

工程B:(R)-N-(6-フェニルピリダジン-3-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化255】



(R)-N-(6-フェニルピリダジン-3-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミンを、実施例23、工程Bの方法により合成した。1-4% [9:1 M eOH/NH₄OH] / CHCl₃、40 mL/分で50分を用いた、160 gシリカゲルカートリッジでのフラッシュクロマトグラフィーにより、67 mgの(R)-N-(6-フェニルピリダジン-3-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(17% 収率)を得た。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 9.61 (1 H, ブロード. s.), 7.95 - 7.99 (2 H, m), 7.74 (1 H, d, J=9.32 Hz), 7.39 - 7.52 (3 H, m), 7.22 (1 H, 部分的 d), 3.97 (1 H, d, J=9.32 Hz), 3.64 (1 H, d, J=9.32 Hz), 3.37 (1 H, dd, J=14.73, 1.38 Hz), 2.69 - 3.06 (5 H, m), 2.16 - 2.26 (1 H, m), 2.14 (1 H, ブロード. s.), 1.66 - 1.79 (1 H, m), 1.45 - 1.60 (2 H, m)

¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 7.87 - 8.02 (3 H, m), 7.44 - 7.55 (3 H, m), 7.13 - 7.29 (1 H, m), 4.05 (1 H, d, J=9.82 Hz), 3.74 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.17 (2 H, dd, J=49.35, 14.60 Hz), 2.73 - 3.04 (4 H, m), 2.16 (2 H, ブロード. s.), 1.55 - 1.85 (3 H, m)

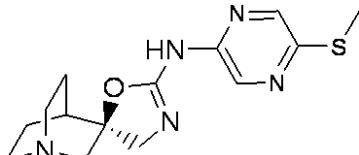
LCMS: 保持時間 = 0.82 分, MH⁻ = 334.2, MH⁺ = 336.2.

【0312】

実施例250

(R)-N-(5-(メチルチオ)ピラジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

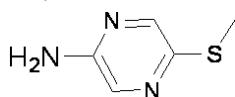
【化256】



【0313】

工程A:5-(メチルチオ)ピラジン-2-アミン

【化257】

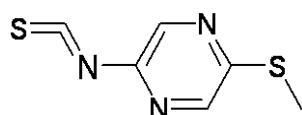


5-ブロモピリジン-2-アミン(2 g, 11.49 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)溶液に、ナトリウムチオメトキシド(1.611 g, 22.99 mmol)を加えた。該混合液を、攪拌し、窒素下において100 °Cで18時間加熱し、濃縮した。該残渣を水で処理し、該混合液をジクロロメタンで抽出した。有機部分を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。該残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(0-10% 9:1 メタノール:水酸化アンモニウム-酢酸エチル)により精製して、6-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-アミン(0.15 g, 0.871 mmol, 35% 収率)を黄色の固体として得た。LCMS 保持時間 = 0.91; [M+H]⁺ = 141.89.

【0314】

工程B:2-イソチオシアネート-5-(メチルチオ)ピラジン

【化258】

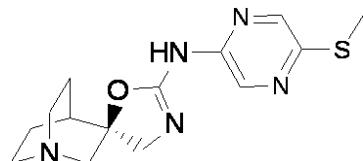


1,1'-チオカルボニルジピリジン-2(1H)-オン(1.069 g, 4.60 mmol) / ジクロロメタン溶液に、室温で5-(メチルチオ)ピラジン-2-アミン(0.50 g, 3.54 mmol)を加えた。該反応液を室温で18時間攪拌した。LC/MSにより、目的の生成物ピークが主要なピークとして示された。該濃いオレンジ色の混合液をシリカゲルクロマトグラフィー(0-40% 酢酸エチル-ヘキサン)により精製して、2-イソチオシアネート-5-(メチルチオ)ピラジン(0.545 g, 0.257 mmol, 84% 収率)をオレンジ色の油状物として得た。LCMS 保持時間 = 2.65; [M+H]⁺ = 184.02.

【0315】

工程C:(R)-N-(5-(メチルチオ)ピラジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化259】



(S)-3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オール二塩酸塩(0.375 g, 1.637 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(15 mL)に、Cs₂CO₃(1.333 g, 4.09 mmol)および2-イソチオシアネート-5-(メチルチオ)ピラジン(0.3 g, 1.637 mmol)を加えた。該懸濁液を室温で30分間攪拌した。次いで、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(0.765 mL, 4.9 mmol)を加え、該混合液を室温で18時間攪拌し続けた。該混合液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(5-25% 9:1 メタノール:水酸化アンモニウム-酢酸エチル)により精製して、(R)-N-(5-(メチルチオ)ピラジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(0.014 g, 0.04 mmol, 16% 収率)を黄色の固体として得た。M.P. 155-60 °C. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 8.13 (1 H, d), 8.06 (1 H, s), 3.96 (1 H, d), 3.66 (1 H, d), 3.20 (1 H, d), 3.08 (1 H, d), 2.87 - 2.96 (2 H, m), 2.72 - 2.82 (2 H, m), 2.52 (3 H, s), 2.00 - 2.19 (2 H, m), 1.51 - 1.81 (3 H, m). LCMS 保持時間 = 1.01; [M+H]⁺ = 306.12.

【0316】

実施例251

(R)-N-(5,6-ジクロロピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシク

20

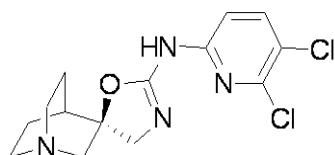
30

40

50

□[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化260】

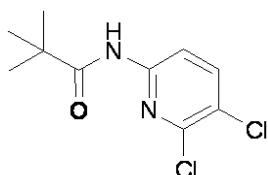


【0317】

工程A:N-(5,6-ジクロロピリジン-2-イル)ピバルアミド

【化261】

10



クロロホルム(25 mL)中のJ. Org. Chem. 2005, 70, 1771の通り合成したN-(6-クロロピリジン-2-イル)ピバルアミド(1.02 g, 4.80 mmol)の溶液に、1-クロロピロリジン-2,5-ジオン(0.62 g, 4.67 mmol)を加え、該混合液を油浴において3時間還流した。それを終夜、室温に冷却した。該反応混合液を減圧エバポレートし、DMF(15 mL)中に再溶解させた。さらなる480 mgの1-クロロピロリジン-2,5-ジオンを加え、得られた溶液を、油浴において95-100°Cで、終夜加熱し、その後再び室温に冷却した。該溶媒を減圧除去し、該残渣を水および酢酸エチル間に分配した。水相を酢酸エチルで2回以上洗浄し、有機相を合わせて食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧エバポレートした。TLC(10% 酢酸エチル/ヘキサン)により、Rf 0.6での強いスポットならびにRf 0.4および0.2での小さいスポットが示された。該物質を、5-10% 酢酸エチル/ヘキサンにおけるBiotageで処理し、Rf 0.6の画分を集めて、790 mg(66%)の白色の固体物、N-(5,6-ジクロロピリジン-2-イル)ピバルアミドを得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 8.17 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 1.31 (s, 10 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.85; [M+H]⁺ = 248.8.

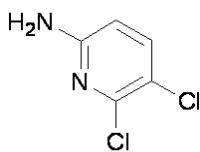
20

【0318】

工程B:5,6-ジクロロピリジン-2-アミン

30

【化262】



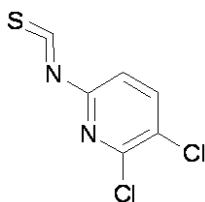
N-(5,6-ジクロロピリジン-2-イル)ピバルアミド(790 mg, 3.20 mmol)、塩酸、37%(1.25 mL)、水(1.25 mL)、およびEtOH(3 mL)の混合液を、油浴において85-90°Cで4時間加熱した。LCMSにより、生成物へのほぼ完全な変換が示された。該反応液を室温に冷却し、該反応混合液をエバポレートして容積を減らした後、分液漏斗に移し入れ、炭酸ナトリウム水溶液および酢酸エチル間に分配した。層を分離し、水相を酢酸エチルで再び洗浄し、有機相を合わせて食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、エバポレートして白色の固体物を得た。該物質を、20% 酢酸エチル/ヘキサンにおけるBiotageカラムで処理し、主要な成分を集めた。5,6-ジクロロピリジン-2-アミン(0.49 g, 2.98 mmol, 93%)を白色の固体物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 7.44 (d, J=8.55 Hz, 1 H), 6.36 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 4.58 (s, 2 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.28; [M+H]⁺ = 164.8.

40

【0319】

工程C:5,6-ジクロロ-2-イソチオシアネートピリジン

【化263】

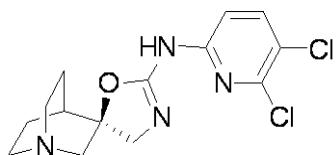


5,6-ジクロロピリジン-2-アミン(0.47 g, 2.88 mmol) / ジクロロメタン(25 mL)に、1,1'-チオカルボニルジピリジン-2(1H)-オン(0.68 g, 2.94 mmol)を加えた。該反応液を40度で3時間攪拌した後、室温に冷却した。該粗物質をクロマトグラフィー(Biotage: 25-10 10 0% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、2,3-ジクロロ-6-イソチオシアネートピリジン(0.48 g, 2.34 mmol, 81% 収率)を白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) ppm 8.26 (d, J=8.55 Hz, 1 H), 7.47 (d, J=8.24 Hz, 1 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 2.83; [M+H]⁺ = 204.8.

【0320】

工程D: (R)-N-(5,6-ジクロロピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化264】



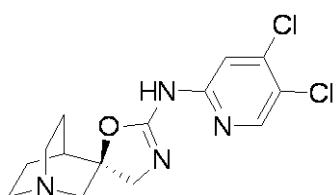
2,3-ジクロロ-6-イソチオシアネートピリジン(0.47 g, 2.29 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)に、トリエチルアミン(0.8 mL, 5.7 mmol)および3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オール二塩酸塩(0.54 g, 2.34 mmol)を室温で加えた。該反応液を70度で2時間攪拌し、室温に冷却して、減圧濃縮した。該クルドな尿素をクロマトグラフィー(Biotage: 85% CHCl₃, 14% MeOH, 1% NH₄OH)により精製した。次いで該生成物を、N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)およびN,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(1.07 mL, 6.88 mmol)で処理した。該反応液を70度に2時間加熱した。該反応液を室温に冷却し、減圧濃縮した。該粗生成物をクロマトグラフィー(Biotage: 85% CHCl₃, 14% MeOH, 1% NH₄OH)により精製して、(R)-N-(5,6-ジクロロピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(0.36 g, 1.08 mmol, 47% 収率)を白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) ppm 8.31 (d, J=1.22 Hz, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 3.85 (d, J=10.07 Hz, 1 H), 3.57 (d, J=10.38 Hz, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 2.69 - 2.78 (m, 3 H), 2.65 (t, J=7.78 Hz, 3 H), 2.00 (s, 2 H), 1.86 (s, 2 H), 1.58 (dd, J=7.48, 2.90 Hz, 2 H), 1.56 (s, 1 H), 1.41 - 1.49 (m, 2 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.81; [M+H]⁺ = 327.1.

【0321】

実施例252

(R)-N-(4,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化265】



【0322】

10

20

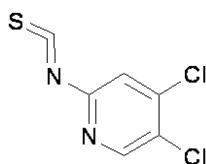
30

40

50

工程A:4,5-ジクロロ-2-イソチオシアネートピリジン

【化266】

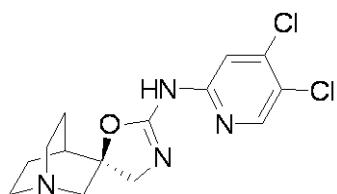


4,5-ジクロロピリジン-2-アミン(0.25 g, 1.53 mmol) / ジクロロメタン(25 mL)に、1,1'-チオカルボニルジピリジン-2(1H)-オン(0.36 g, 1.56 mmol)を加えた。該反応液を40で3時間攪拌した後、室温に冷却した。該粗物質をクロマトグラフィー(Biotage: 25-100 % 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、4,5-ジクロロ-2-イソチオシアネートピリジン(0.26 g, 1.27 mmol, 83% 収率)を黄色の粉末として得た。該生成物を次の工程にそのまま用いた。

【0323】

工程B:(R)-N-(4,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化267】



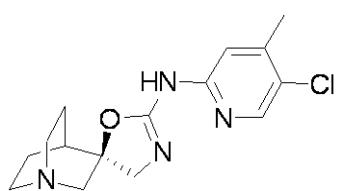
4,5-ジクロロ-2-イソチオシアネートピリジン(0.25 g, 1.22 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)に、トリエチルアミン(0.43 mL, 3.05 mmol)および(S)-3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オール二塩酸塩(0.29 g, 1.24 mmol)を室温で加えた。該反応液を70で2時間攪拌した。該反応液を室温に冷却し、減圧濃縮した。該クルードな尿素を、クロマトグラフィー(Biotage: 85% CHCl₃, 14% MeOH, 1% NH₄OH)により精製した。次いで、該生成物をN,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)およびN,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(0.57 mL, 3.66 mmol)で処理した。該生成物を70に2時間加熱した。該生成物を室温に冷却し、濃縮して、粗生成物を得た。該粗生成物をクロマトグラフィー(Biotage: 85% CHCl₃, 14% MeOH, 1% NH₄OH)により精製して、(R)-N-(4,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(0.09 g, 0.27 mmol, 22% 収率)を白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D6) ppm 8.81 (s, 1 H), 8.32 (d, J=6.10 Hz, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 3.83 (d, J=9.46 Hz, 1 H), 3.57 (d, J=9.77 Hz, 1 H), 2.98 (s, 2 H), 2.71 - 2.79 (m, 2 H), 2.65 (t, J=7.78 Hz, 2 H), 1.99 (s, 1 H), 1.86 (s, 1 H), 1.53 - 1.61 (m, 2 H), 1.41 - 1.49 (m, 1 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.78; [M+H]⁺ = 327.0.

【0324】

実施例253

(R)-N-(5-クロロ-4-メチルピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化268】



【0325】

工程A:5-クロロ-2-イソチオシアネート-4-メチルピリジン

10

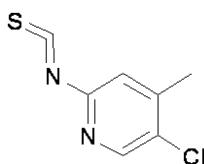
20

30

40

50

【化269】

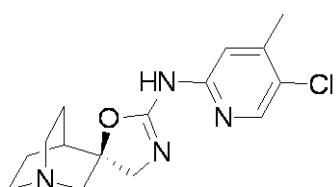


5-クロロ-4-メチルピリジン-2-アミン(0.41 g, 2.88 mmol) / ジクロロメタン(25 mL)に、1,1'-チオカルボニルジピリジン-2(1H)-オン(0.70 g, 3.0 mmol)を加えた。該反応液を40℃で3時間攪拌した。該反応液を室温に冷却した。該粗混合液をクロマトグラフィー(Biotage: 25-100% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、5-クロロ-2-イソチオシアネート-4-メチルピリジン(0.45 g, 2.44 mmol, 85% 収率)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) ppm 8.45 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 2.37 (s, 3 H). LC/MS 保持時間=2.79; [M+H]⁺ = 184.9.

【0326】

工程B:(R)-N-(5-クロロ-4-メチルピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化270】



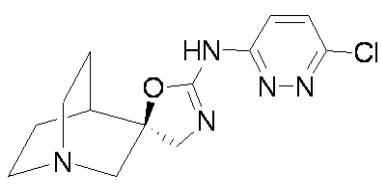
5-クロロ-2-イソチオシアネート-4-メチルピリジン(0.37 g, 2.0 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)に、トリエチルアミン(0.7 mL, 5.0 mmol)および(S)-3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オールニ塩酸塩(実施例17の工程Bから)(0.47 g, 2.0 mmol)を室温で加えた。該反応液を70℃で2時間攪拌した。該反応液を室温に冷却し、減圧濃縮した。該クルードな尿素を、クロマトグラフィー(Biotage: 85% CHCl₃, 14% MeOH, 1% NH₄OH)により精製した。次いで、該生成物をN,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)およびN,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(0.94 mL, 6.0 mmol)で処理した。該反応液を70℃で2時間加熱した。該反応液を室温に冷却し、濃縮して、粗生成物を得た。該粗生成物をクロマトグラフィー(Biotage: 85% CHCl₃, 14% MeOH, 1% NH₄OH)により精製して、(R)-N-(5-クロロ-4-メチルピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(0.19 g, 0.61 mmol, 30.3% 収率)を白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) ppm 8.79 (s, 1 H), 8.08 - 8.15 (m, 2 H), 6.78 (s, 1 H), 3.82 (d, J=8.55 Hz, 2 H), 3.55 (d, J=10.38 Hz, 2 H), 2.93 - 3.02 (m, 5 H), 2.71 - 2.80 (m, 5 H), 2.66 (t, J=7.63 Hz, 4 H), 2.23 - 2.29 (m, 7 H), 1.94 - 2.02 (m, 2 H), 1.92 (s, 1 H), 1.86 (s, 2 H), 1.53 - 1.62 (m, 5 H), 1.41 - 1.49 (m, J=12.55, 9.88, 7.02, 2.29 Hz, 2 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.72; [M+H]⁺ = 307.1.

【0327】

実施例254

(R)-N-(6-クロロピリダジン-3-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化271】



【0328】

工程A:3-クロロ-6-イソチオシアナトピリダジン

10

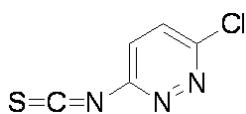
20

30

40

50

【化272】



3-クロロ-6-イソチオシアナトピリダジンを、実施例218、工程Dの方法により合成した。0~25% EtOAc / ヘキサン、35 mL/分で25分を用いた、120 gシリカゲルカートリッジでのフラッシュクロマトグラフィーにより、213 mg(31% 収率)を得た。

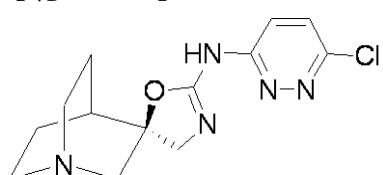
LCMS: 保持時間 = 1.25 分, MH⁺ = 172.00.

【0329】

工程B: (R)-N-(6-クロロピリダジン-3-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

10

【化273】



(R)-N-(6-クロロピリダジン-3-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミンを、実施例218、工程Eの方法により合成した。1-3% [9:1 MeOH/NH₄OH] / CHCl₃、40 mL/分で50分を用いた、160 gシリカゲルカートリッジでのフラッシュクロマトグラフィーにより、29 mg(8% 収率)を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 9.27 (1 H, ブロード. s.), 7.28 (1 H, d, J=9.07 Hz), 7.10 (1 H, d, J=9.07 Hz), 3.95 (1 H, d, J=9.57 Hz), 3.62 (1 H, d, J=9.57 Hz), 3.34 (1 H, dd, J=14.98, 1.64 Hz), 2.67 - 3.04 (5 H, m), 2.14 - 2.21 (1 H, m), 2.12 (1 H, ブロード. s.), 1.65 - 1.79 (1 H, m), 1.45 - 1.61 (2 H, m).

LCMS: 保持時間 = 0.62 分, MH⁻ = 292.1, MH⁺ = 294.1.

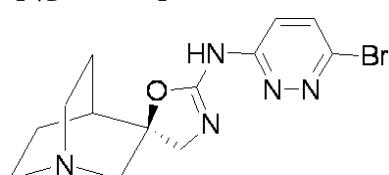
【0330】

実施例255

(R)-N-(6-ブロモピリダジン-3-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

30

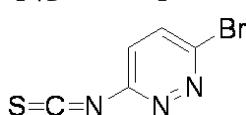
【化274】



【0331】

工程A: 3-ブロモ-6-イソチオシアナトピリダジン

【化275】



3-ブロモ-6-イソチオシアナトピリダジンを、実施例218、工程Dの方法により合成した。0~25% EtOAc / ヘキサン、35 mL/分で25分を用いた、120 gシリカゲルカートリッジでのフラッシュクロマトグラフィーにより、364 mg(42% 収率)を得た。

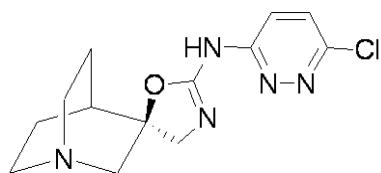
40

LCMS: 保持時間 = 1.34 分, MH⁺ = 215.92.

【0332】

工程B: (R)-N-(6-ブロモピリダジン-3-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化276】



(R)-N-(6-ブロモピリダジン-3-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミンを、実施例218、工程Eの方法により合成した。1-3% [9:1 MeOH/NH₄OH] / CHCl₃、40 mL/分で50分を用いた、160 gシリカゲルカートリッジでのフラッシュクロマトグラフィーにより、211 mg(37% 収率)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 9.23 (1 H, ブロード. s.), 7.37 (1 H, d, J=9.07 Hz), 6.97 (1 H, d, J=9.07 Hz), 3.92 (1 H, d, J=9.57 Hz), 3.59 (1 H, d, J=9.82 Hz), 3.29 (1 H, dd, J=14.98, 1.64 Hz), 2.63 - 2.99 (5 H, m), 2.04 - 2.19 (2 H, m), 1.59 - 1.74 (1 H, m), 1.39 - 1.58 (2 H, m).

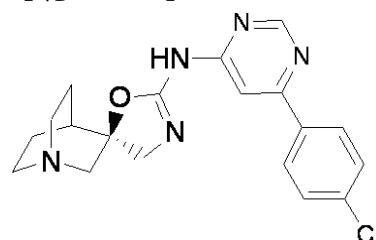
LCMS: 保持時間= 0.64 分, MH- 336.1, MH+ 338.0.

【0333】

実施例256

(R)-N-(6-(4-クロロフェニル)ピリミジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

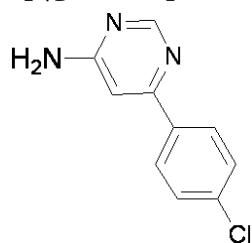
【化277】



【0334】

工程A:6-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-4-アミン

【化278】



6-クロロピリミジン-4-アミン(0.324 g, 2.5 mmol)、4-クロロフェニルボロン酸(0.489 g, 3.13 mmol)、Na₂CO₃(0.795 g, 7.50 mmol)およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(0.035 g, 0.050 mmol)の混合物を、DME/EtOH/水(15:2:3 mL)の混合液に懸濁した。該混合液を、マイクロ波シンセサイザーにおいて125 °Cで20分間加熱し、濃縮した。該残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(2-15% 9:1 メタノール:水酸化アンモニウム-酢酸エチル)により精製して、6-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-アミン(0.3 g, 0.871 mmol, 58.4% 収率)をオフホワイト色の固体物として得た。LCMS 保持時間 = 1.42; [M+2H]⁺ = 207.91.

【0335】

工程B:4-(4-クロロフェニル)-6-イソチオシアナトピリミジン

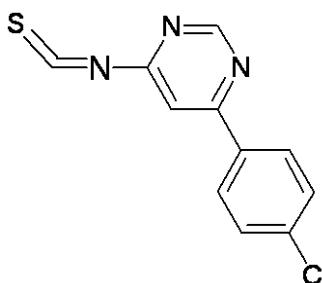
10

20

30

40

【化279】

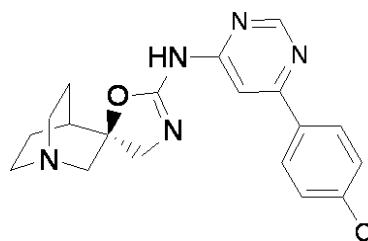


ジクロロメタン/N,N-ジメチルホルムアミド中の1,1'-チオカルボニルジピリジン-2(1H)-オン(0.666 g, 2.87 mmol)の明るいオレンジ色の溶液に、室温で、6-(4-クロロフェニル)ピリミジン-4-アミン(0.59 g, 2.87 mmol)を加えた。該オレンジ色の混合液を60 °Cで18時間加熱した。LC/MSにより、目的の生成物ピークが主要なピークとして示された。該濃いオレンジ色の混合液をシリカゲルクロマトグラフィー(0-40% 酢酸エチル-ヘキサン)により精製して、4-(4-クロロフェニル)-6-イソチオシアナトピリミジン(0.322 g, 1.300 mmol, 45% 収率)をオレンジ色の油状物として得た。 LCMS 保持時間 = 2.82; [M]⁺ = 248.03.

【0336】

工程C: (R)-N-(6-(4-クロロフェニル)ピリミジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン 20

【化280】



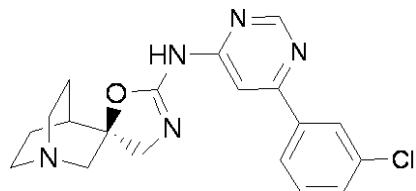
(S)-3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オール二塩酸塩(0.298 g, 1.300 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(15 mL)に、Cs₂CO₃(1.059 g, 3.25 mmol)および4-(4-クロロフェニル)-6-イソチオシアナトピリミジン(0.322 g, 1.300 mmol)を加えた。該懸濁液を室温で30分間攪拌した。次いで、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(0.608 mL, 3.90 mmol)を加え、該混合液を室温で18時間攪拌した。該混合液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(5-25% 9:1 メタノール:水酸化アンモニウム-酢酸エチル)により精製して、(R)-N-(6-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(0.104 g, 0.276 mmol, 21% 収率)を黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.54 (1 H, プロード. s.), 8.83 (1 H, d), 7.89 - 8.04 (2 H, m), 7.41 - 7.54 (2 H, m), 7.33 (1 H, プロード. s.), 4.02 (1 H, d), 3.71 (1 H, d), 3.42 (1 H, d), 2.73 - 3.15 (5 H, m), 2.10 - 2.31 (2 H, m), 1.46 - 1.89 (3 H, m). LCMS 保持時間 = 1.92; [M]⁺ = 370.35. 40

【0337】

実施例257

(R)-N-(6-(3-クロロフェニル)ピリミジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

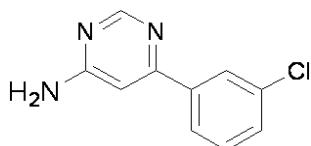
【化281】



【0338】

工程A:6-(3-クロロフェニル)ピリミジン-4-アミン

【化282】

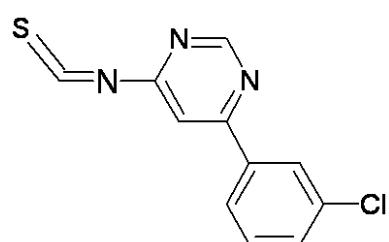


6-クロロピリミジン-4-アミン(0.324 g, 2.5 mmol)、3-クロロフェニルボロン酸(0.489 g, 3.13 mmol)、 Na_2CO_3 (0.795 g, 7.50 mmol)およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(0.035 g, 0.050 mmol)の混合物を、DME/EtOH/水(15:2:3 mL)の混合液に懸濁した。該混合液を、マイクロ波シンセサイザーにおいて125^oで20分間加熱し、濃縮した。該残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(30-70% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、6-(3-クロロフェニル)ピリミジン-4-アミン(0.47g, 2.286 mmol, 91% 収率)を黄色の固体として得た。LCMS 保持時間 = 1.45; $[\text{M}+2\text{H}]^+ = 208.05.$

【0339】

工程B:4-(3-クロロフェニル)-6-イソチオシアナトピリミジン

【化283】



10

20

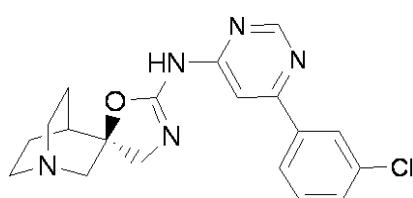
ジクロロメタン/ N,N -ジメチルホルムアミド中の1,1'-チオカルボニルジピリジン-2(1H)-オン(0.486 g, 2.091 mmol)の明るいオレンジ色の溶液に、室温で、6-(3-クロロフェニル)ピリミジン-4-アミン(0.43 g, 2.091 mmol)を加えた。該オレンジ色の混合液を60^oで18時間加熱した。LC/MSにより、目的の生成物ピークが主要なピークとして示された。該濃いオレンジ色の混合液をシリカゲルクロマトグラフィー(0-40% 酢酸エチル-ヘキサン)により精製して、4-(3-クロロフェニル)-6-イソチオシアナトピリミジン(0.12 g, 0.484 mmol, 23% 収率)をオレンジ色の油状物として得た。LCMS 保持時間 = 2.15; $[\text{M}]^+ = 248.31.$

30

【0340】

工程C:(R)-N-(6-(3-クロロフェニル)ピリミジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化284】



40

(S)-3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オール二塩酸塩(0.111 g, 0.484 mmol) / N,N -ジメチルホルムアミド(15 mL)に、 Cs_2CO_3 (0.395 g, 1.211 mmol)および4-(3-クロロフェニル)-6-イソチオシアナトピリミジン(0.12 g, 0.484 mmol)を加えた。該懸濁液を室温で30分間攪拌した。次いで、 N,N' -ジイソプロピルカルボジイミド(0.226 mL, 1.453 mmol)を加え、該混合液を室温で18時間攪拌し続けた。該混合液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(5-25%、次いで2-10% 9:1 メタノール:水酸化アンモニウム-酢酸エチル)により精製して、(R)-N-(6-(3-クロロフェニル)ピリミジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(0.086 g, 0.221 mmol, 46% 収率)を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 8.82 (1 H, d), 8.05 (1 H,

50

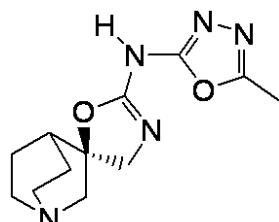
d), 7.93 (1 H, ddd), 7.43 - 7.52 (2 H, m), 7.35 (1 H, ブロード. s.), 4.13 (1 H, d), 3.93 (1 H, d), 3.63 - 3.81 (2 H, m), 3.42 - 3.53 (1 H, m), 3.30 - 3.40 (3 H, m), 2.46 (1 H, d), 2.26 - 2.40 (1 H, m), 1.88 - 2.16 (3 H, m). LCMS 保持時間 = 1.90; [M]⁺ = 370.28.

【0341】

実施例258

(R)-N-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化285】

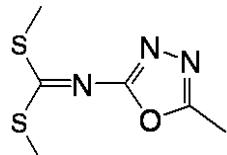


10

【0342】

工程A:5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチル

【化286】



20

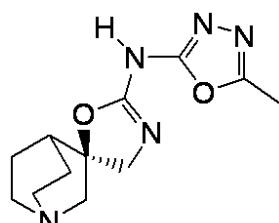
5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン(1.92g, 20 mmol) / DMF(10mL)溶液に、NaOH(20M, 2mL)、CS₂(3mL)、NaOH(20M, 2mL)およびヨードメタン(3mL)を、ゆっくりと10分かけて加えた。該混合液を室温で1時間攪拌し、20 mLの水に注ぎ入れた。沈殿した固体物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、目的の生成物、5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチルを、白色の固体物として得た(1.45g, 35.7%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 2.63 (s, 6H), 2.50 (s, 3H). LCMS 保持時間 1.66 分; [M+H]⁺ = 203.91.

【0343】

工程B:(R)-N-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化287】



40

DMF(5mL)中の5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチル(260 mg, 1.28 mmol)、(S)-3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オール二塩酸塩(200 mg, 1.28 mmol)および炭酸セシウム(876 mg, 2.69 mmol)の混合液を、室温で終夜攪拌した。該混合液を濃縮し、Biotageシリカゲルカラム(100%酢酸エチル、次いで10-35% 9:1 メタノール:水酸化アンモニウム-クロロホルム)で精製して、目的の生成物、(R)-N-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(192mg, 54.1%)を得た。¹H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 4.05 (d, 1H), 3.74 (d, 1H), 3.25 (d, 1H), 3.15 (d, 1H), 2.94 (m, 2H), 2.85 (m, 2H),

50

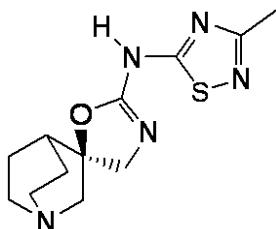
2.43 (s, 3H), 2.19(m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.6-1.8 (m, 3H). MS (LCMS) [M+H] = 264. 05. 保持時間 0.16 分.

【0344】

実施例259

(R)-N-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化288】

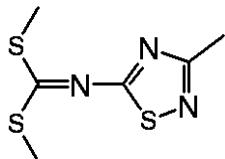


10

【0345】

工程A:3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチル

【化289】



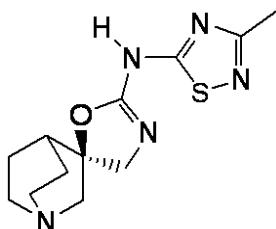
20

3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-アミン(2.3g, 20 mmol) / DMF(10ml)溶液に、NaOH(20M, 2ml)、CS₂(3ml)、NaOH(20M, 2ml)およびヨードメタン(3ml)を、ゆっくりと10分かけて加えた。該混合液を室温で1時間攪拌し、20 mlの水に注ぎ入れた。沈殿した固体物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、純粹でない3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチル、黄色の固体物(2.3 g, 52.5%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 2.67 (s), 2.62 (s). MS [M+H] = 219.85.

【0346】

工程B:(R)-N-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化290】



30

DMF(5 ml)中の3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチル(281 mg, 1.28 mmol)、(S)-3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オールニ塩酸塩(200 mg, 1.28 mmol)および炭酸セシウム(876 mg, 2.69 mmol)の混合液を、室温で終夜攪拌した。該混合液を濃縮し、Biotageシリカゲルカラム(100% 酢酸エチル、次いで10-35% 9:1 メタノール:水酸化アンモニウム-クロロホルム)で精製して、目的の生成物、(R)-N-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(147.8 mg, 40.5%)を得た。¹H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 4.01-3.99 (d, 1H), 3.72-3.70 (d, 1H), 3.27 (d, 1H), 3.16 (d, 1H), 3.01-2.9 (m, 2H), 2.86-2.83 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.21-2.0 (m, 2H), 1.81-1.75 (m, 1H), 1.75-1.70 (m, 2H). MS (LCMS) [M+H] = 279.99; 保持時間 = 0.2 分.

40

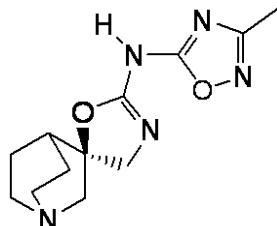
【0347】

50

実施例260

(R)-N-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化291】

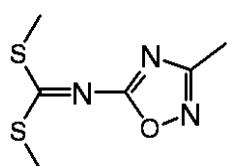


10

【0348】

工程A:3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチル

【化292】



3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-アミン(490 mg, 4.94mmol) / DMF(5ml)溶液に、
NaOH(20M, 0.5ml)、CS₂(1ml)、NaOH(20M, 0.5ml)およびヨードメタン(1ml)を、ゆっくり
と10かけて加えた。該混合液を室温で1時間攪拌した。該混合液が非常に濃くなり、20 ml
の水を加えた。該固体物を濾過して除去し、水で洗浄し、乾燥させて純粋でない3-メチル
-1,2,4-オキサジアゾール-5-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチル、黄色の固体物(770 m
g, 77%)を得た。 MS (LCMS) [M+H] = 203.91; 保持時間 = 1.84 分. 該生成物を次の工
程にそのまま用いた。

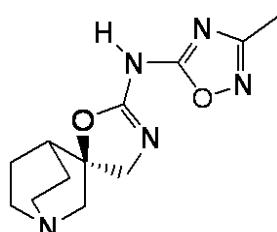
20

【0349】

工程B:(R)-N-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化293】

30



DMF(5ml)中の3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチル(280 mg, 1.37 mmol)、(S)-3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オールニ塩酸塩(215 mg,
1.37 mmol)および炭酸セシウム(942 mg, 2.89 mmol)の混合液を、室温で終夜攪拌した。
該混合液を濃縮し、Biotageシリカゲルカラム(100% 酢酸エチル、次いで10-35% 9:1 メ
タノール:水酸化アンモニウム-クロロホルム)で精製して、目的の生成物、(R)-N-(3-メチ
ル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.
2.2]オクタン]-2-アミン(198 mg, 51.9%)を得た。 ¹H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 4.1
-4.0 (d, 1H), 3.8-3.7 (d, 1H), 3.4-3.2 (d, 1H), 3.2-3.1 (d, 1H), 3.0-2.9 (m, 2H)
, 2.9-2.8 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.2 (m, 1H), 2.2-2.0 (m, 1H), 1.9-1.6 (m, 3H).
MS (LCMS) [M+H] = 264.05; 保持時間 = 0.26 分.

40

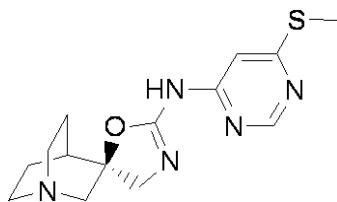
【0350】

実施例261

(R)-N-(6-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビ

50

シクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン
【化294】

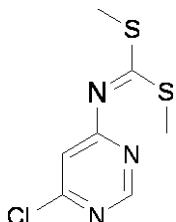


【0351】

工程A:6-クロロピリミジン-4-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチル

10

【化295】



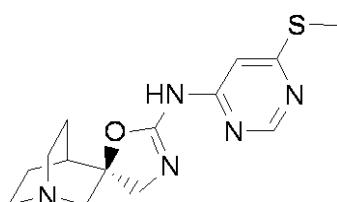
6-クロロピリミジン-4-アミン(1.295 g, 10 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(12 mL)溶液に、NaOH(1 mL, 20.00 mmol, 20 M)、CS₂(1.5 mL, 24.88 mmol)、NaOH(1 mL, 20.00 mmol, 20 M)およびヨードメタン(1.5 mL, 23.99 mmol)を15分間隔で滴下した。1.5時間攪拌を続け、該混合液を水に注ぎ入れた。該オレンジ色の固体物を分離し、水で洗浄し、乾燥させ、メタノールから再結晶化させて、6-クロロピリミジン-4-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチル(0.966 g, 4.13 mmol, 41.3%収率)を黄色の固体物として得た。LCMS 保持時間 = 2.39; [M+H]⁺ = 234.08.

20

【0352】

工程B:(R)-N-(6-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化296】



30

(S)-3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オールニ塩酸塩(0.9 g, 3.93 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)に、Cs₂CO₃(2.69 g, 8.25 mmol)および6-クロロピリミジン-4-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチル(0.964 g, 4.12 mmol)を加えた。該懸濁液を室温で18時間攪拌し、次いで100 °Cで3時間加熱した。該混合液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(5-15% 9:1 メタノール:水酸化アンモニウム-酢酸エチル)により精製して、(R)-N-(6-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(0.21 g, 0.72 mmol, 48.2%収率)を淡黄色の固体物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 9.43 (1 H, ブロード. s.), 8.55 (1 H, d), 6.78 (1 H, ブロード. s.), 3.98 (1 H, d), 3.64 (1 H, d), 3.37 (1 H, dd), 2.72 - 3.06 (5 H, m), 2.51 (3 H, s), 2.08 - 2.24 (2 H, m), 1.69 - 1.81 (1 H, m), 1.41 - 1.64 (2 H, m). LCMS 保持時間 = 0.93; [M+H]⁺ = 306.29.

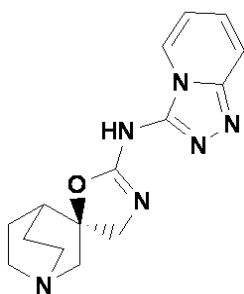
40

【0353】

実施例262

(R)-N-([1,2,4]トリアゾール[4,3-a]ピリジン-3-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

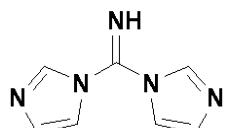
【化297】



【0354】

工程A: ジ(1H-イミダゾール-1-イル)メタンイミン

【化298】



1H-イミダゾール(42g, 617mmol) / ジクロロメタン(1L)溶液に、臭化シアン(22.5, 212 mmol)を加え、該混合液を30分間還流加熱し、室温に冷却し、白色の固体物を濾過して除いた。該濾液を100mlに濃縮し、冷蔵庫で3日間保存した。沈殿した固体物を濾取し、8gのジ(1H-イミダゾール-1-イル)メタンイミン(49.6mmol, 8%)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO) ppm 8.09 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.13 (s, 1H).

【0355】

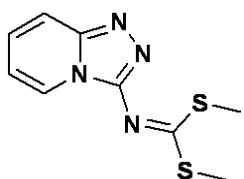
工程B:[1, 2, 4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-アミン

【化299】



2-ヒドラジニルピリジン(5.2g, 47.6 mmol) / THF(70ml)溶液に、ジ(1H-イミダゾール-1-イル)メタンイミン(7.8g, 48.4mmol)を加えた。該混合液を、終夜、還流加熱した。該粗混合液をエバボレートし、Biotageシリカゲルカラム(0-25%, メタノール-塩化メチレン)で精製して、紫色のスポット、[1, 2, 4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-アミン(4.7g, 35 mmol, 73.5%)を集めた。¹H NMR (500 MHz, DMSO) ppm 8.05-8.0 (m, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.08-7.0 (m, 1H), 6.74-6.70 (m, 1H), 6.35 (s, 2H). MS (LCMS) [M+H] = 134.98; 保持時間 = 0.1 分.

【0356】

工程C:[1, 2, 4]トリアゾール[4,3-a]ピリジン-3-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチル
【化300】

[1, 2, 4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-アミン(300 mg, 2.24mmol) / DMF(5ml)溶液に、NaOH(20M, 0.25ml)、CS₂(0.5ml)、NaOH(20M, 0.25ml)およびヨードメタン(0.5ml)を、ゆっくりと10分かけて加えた。該混合液を室温で1時間攪拌し、10mlの水を該反応混合液に加えた。沈殿した固体物を濾取し、水(100ml)で洗浄し、乾燥させて、230 mgの[1, 2, 4]トリアゾール[4,3-a]ピリジン-3-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチル(0.96 mmol, 43.1%)、白色の固体物を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 8.17 (d, 1H), 7.7 (d,

10

20

30

40

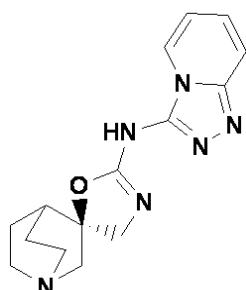
50

1H), 7.24-7.22 (t, 1H), 6.84-6.80 (t, 1H), 2.71-2.68 (d, 6H). MS (LCMS) [M+H] = 238.94; 保持時間 = 1.26 分.

【0357】

工程D: (R)-N-([1,2,4]トリアゾール[4,3-a]ピリジン-3-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化301】



10

DMF(5mL)中の[1, 2, 4]トリアゾール[4,3-a]ピリジン-3-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチル(120 mg, 0.50 mmol)、(S)-3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オール二塩酸塩(120 mg, 0.76 mmol)および炭酸セシウム(492 mg, 1.5 mmol)の混合液を、70°で6時間加熱した。該混合液を濃縮し、Biotageシリカゲルカラム(100% 酢酸エチル、次いで10-35% 9:1 メタノール:水酸化アンモニウム-クロロホルム)で精製して、目的の生成物、(R)-N-([1,2,4]トリアゾール[4,3-a]ピリジン-3-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(97.2 mg, 61.5%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 8.2-8.1 (d, 1H), 7.6-7.5 (d, 1H), 7.2-7.1 (t, 1H), 6.7-6.6 (t, 1H), 4.1-4.0 (d, 1H), 3.7-3.6 (d, 1H), 3.5-3.4 (m, 1H), 3.1-2.7 (m, 5H), 2.4-2.2 (m, 2H), 1.8-1.7 (m, 1H), 1.7-1.5(m, 2H). MS (LCMS) [M+H] = 299.3; 保持時間 = 1.22 分.

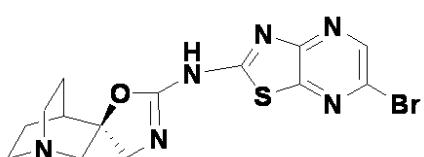
20

【0358】

実施例263

(R)-N-(6-ブロモチアゾロ[5,4-b]ピラジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化302】

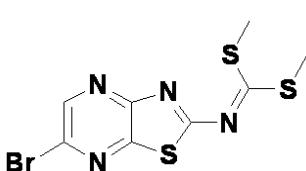


30

【0359】

工程A: 6-ブロモチアゾロ[5,4-b]ピラジン-2-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチル

【化303】



40

6-ブロモチアゾロ[5,4-b]ピラジン-2-アミン(700 mg, 3.03 mmol) / DMF(3 mL)懸濁的に、16.0M 水酸化ナトリウム(400 μL, 6.40 mmol)を加えた。該混合液を室温で10分攪拌した後、二硫化炭素(450 μL, 7.57 mmol)を加え、得られた赤褐色の混合液を10分間攪拌した。さらなる16.0M 水酸化ナトリウム(400 μL, 6.40 mmol)を加え、該混合液を再び、10分間攪拌した。最後に、ヨードメタン(450 μL, 7.27 mmol)を滴下した。該混合液を5分間攪拌した後、多量の黄色の沈殿物が生じた。該混合液を水に注ぎ入れ、該固体を濾過により集めて、6-ブロモチアゾロ[5,4-b]ピラジン-2-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチル(680 mg, 67% 収率)を、さらなる精製を行わずに用いるのに十分に純粋な黄色の固体物

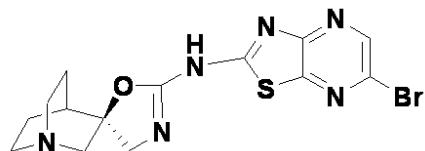
50

として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 8.63 (s, 1 H) 2.68 (s, 6 H).

【0360】

工程B: (R)-N-(6-プロモチアゾロ[5,4-b]ピラジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化304】



10

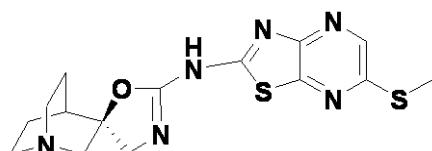
アセトニトリル(25 mL)中の6-プロモチアゾロ[5,4-b]ピラジン-2-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチル(300 mg, 0.895 mmol)、(S)-3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オール二塩酸塩(210 mg, 0.895 mmol)および炭酸セシウム(600 mg, 1.79 mmol)の混合液を、開放(open)フラスコ中において100 °Cの油浴で2時間加熱し、メタンチオールの除去を助けるため、溶液に、加熱の間ずっと窒素バブルを行った。2時間後、TLCにより反応の完了が示されたことから、該混合液を周囲温度に冷却し、水で希釈して、減圧濃縮した。該混合液をクロロホルム(4x)で抽出した。有機部分を合わせて、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮し、該粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(2-40% 9:1 メタノール:水酸化アンモニウム-クロロホルム)により精製した。生成物画分を合わせて、減圧濃縮し、(R)-N-(6-プロモチアゾロ[5,4-b]ピラジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(200 mg, 57% 収率)を得た。
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 9.39 (ブロード. s., 1 H) 8.48 (s, 1 H) 4.05 (d, $J=9.79$ Hz, 1 H) 3.72 (d, $J=9.79$ Hz, 1 H) 3.42 (dd, $J=15.06, 1.76$ Hz, 1 H) 2.73 - 3.08 (m, 5 H) 2.10 - 2.22 (m, 2 H) 1.73 - 1.84 (m, $J=14.09, 9.94, 4.17, 4.17$ Hz, 1 H) 1.52 - 1.65 (m, 2 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.29; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 394.99$.

【0361】

実施例264

(R)-N-(6-(メチルチオ)チアゾロ[5,4-b]ピラジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化305】



30

DMF(1.5 mL)中の実施例263の工程Aからの6-プロモチアゾロ[5,4-b]ピラジン-2-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチル(100 mg, 0.298 mmol)、(S)-3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オール二塩酸塩(68 mg, 0.298 mmol)および炭酸セシウム(100 mg, 0.60 mmol)の混合液を、1ドラムバイアル中に入れ、100 °Cの油浴で1時間加熱した後、ナトリウムチオメトキシド(100 mg, 1.43 mmol)を加え、該混合液を終夜加熱した。該混合液を周囲温度に冷却し、水(20 mL)に注ぎ入れ、得られた固形物を濾過により集め、その後、シリカゲルクロマトグラフィー(2-40% 9:1 メタノール:水酸化アンモニウム-クロロホルム)により精製した。生成物画分を合わせて、減圧濃縮し、(R)-N-(6-(メチルチオ)チアゾロ[5,4-b]ピラジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(52 mg, 46% 収率)を得た。
 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ppm 9.39 (ブロード. s., 1 H) 8.31 (s, 1 H) 4.03 (d, $J=9.77$ Hz, 1 H) 3.70 (d, $J=9.77$ Hz, 1 H) 3.41 (dd, $J=14.95, 1.83$ Hz, 1 H) 2.73 - 3.10 (m, 5 H) 2.63 (s, 3 H) 2.10 - 2.25 (m, 2 H) 1.47 - 1.86 (m, 3 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.04; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 363.04$.

【0362】

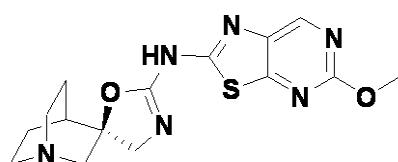
実施例265

40

50

(R)-N-(5-メトキシチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化306】

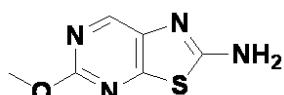


【0363】

工程A:5-メトキシチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-アミン

10

【化307】



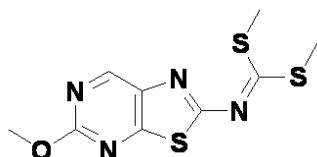
5-クロロチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イルカルバミン酸エチル(250 mg, 0.966 mmol)をMeOH(10 mL)に懸濁し、ナトリウムメトキシド/メタノールの25% (w/w) 溶液(10 mL, 46.3 mmol)を加えた。得られた溶液を終夜還流し、周囲温度に冷却し、等量の水に注ぎ入れ、クロロホルム(4x)で抽出した。かなりの量の化合物が依然として水相に存在し、そこでこれを濃縮して残渣を得て、次いで少量の1N HCl(得られた溶液を酸性にするには不十分)に溶解し、再度EtOAc(5x)で抽出した。有機部分を合わせて食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。このようにして5-メトキシチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-アミン(144mg, 0.790 mmol, 82% 収率)を白色の固体物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.43 (s, 1 H) 7.81 (s, 2 H) 3.90 (s, 3 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.73; [M+H]⁺ = 183.03.

20

【0364】

工程B:5-メトキシチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチル

【化308】



30

5-メトキシチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-アミン(911 mg, 5.00 mmol) / DMF(5 mL)懸濁液に、20.0M 水酸化ナトリウム(500 μL, 10.00 mmol)を加えた。該混合液を室温で10分攪拌した後、二硫化炭素(750 μL, 12.50 mmol)を加え、得られた赤褐色の混合液を10分間攪拌した。さらなる20.0M 水酸化ナトリウム(500 μL, 10.00 mmol)を加え、該混合液を再び10分間攪拌した。最後に、ヨードメタン(750 μL, 12.00mmol)を滴下した。該混合液を5分間攪拌すると、多量の黄色の沈殿物が生じた。該混合液を水に注ぎ入れ、該固体物を濾過により集め黄色の固体物を得て、それをシリカゲルクロマトグラフィー(2-20% EtOAc/CHCl₃)によりさらに精製して、5-メトキシチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチル(380 mg, 27% 収率)を得た。

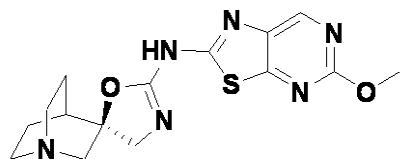
40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.90 (s, 1 H) 4.09 (s, 3 H) 2.66 (s, 6 H).

【0365】

工程C:(R)-N-(5-メトキシチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化309】



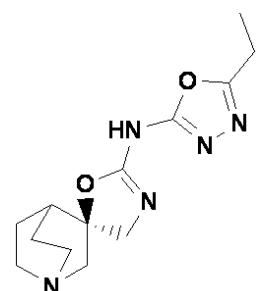
DMF(1.7 mL)中の5-メトキシチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチル(100 mg, 0.349 mmol)、(S)-3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オール二塩酸塩(80mg, 0.349 mmol)および炭酸セシウム(228mg, 0.698 mmol)の混合液を、100 °Cで2時間加熱した。該反応混合液を周囲温度に冷却し、水に注ぎ入れ、固体物を濾過により集めて、(R)-N-(5-メトキシチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(78 mg, 64%収率)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 9.12 (ブロードs, 1 H) 8.63 (s, 1 H) 3.95 - 4.18 (m, 4 H) 3.71 (d, J=9.77 Hz, 1 H) 3.41 (d, J=15.26 Hz, 1 H) 2.74 - 3.10 (m, 5 H) 2.11 - 2.27 (m, 2 H) 1.71 - 1.86 (m, 1 H) 1.50 - 1.70 (m, 2 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.66; [M+H]⁺ = 347.0.

【0366】

実施例266

(R)-N-(5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

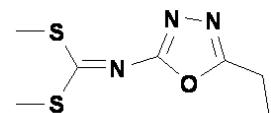
【化310】



【0367】

工程A:5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチル

【化311】



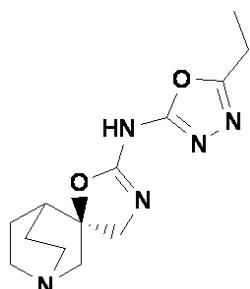
5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン(2.26g, 20 mmol) / DMF(10mL)溶液に、NaOH(20M, 2mL)、CS₂(3mL)、NaOH(20M, 2mL)およびヨードメタン(3mL)を、ゆっくりと10分かけて加えた。該混合液を室温で2時間攪拌し、30 mLの水に注ぎ入れた。沈殿した黄色の固体物を濾取し、水で洗浄し、乾燥させて、目的の生成物、5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチル、白色の固体物(2.6 g, 59.8%)を得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 2.86-2.83 (q, 2H), 2.63 (s, 6H), 1.3901.35 (t, 3 H). MS (LCMS) [M+H]⁺ = 217.95; 保持時間 = 1.93 分.

【0368】

工程B:(R)-N-(5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化312】



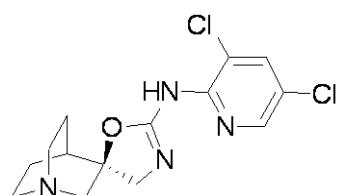
DMF(10ml)中の5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチル(327 mg, 1.5 mmol)、(S)-3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オール二塩酸塩(235 mg, 1.5 mmol)および炭酸セシウム(1000 mg, 3.16 mmol)の混合液を、室温で終夜攪拌した。該混合液を濃縮し、Biotageシリカゲルカラム(100% 酢酸エチル、次いで10-35% 9:1 メタノール:水酸化アンモニウム-クロロホルム)で精製して、目的の生成物、(R)-N-(5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(290mg, 66%)を得た。¹H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 4.05 (d, 1H), 3.74 (d, 1H), 3.3-3.2 (d, 1H), 3.2-3.1 (d, 1H), 3.0-2.9 (m, 2H), 2.9-2.8 (m, 5H), 2.2 (s, 1H), 2.15-2.0 (m, 1H), 1.9-1.6 (m, 3H), 1.4-1.3 (t, 3H). (m, 2H). MS (LCMS) [M+H] = 278.09; 保持時間 = 0.48 分.

【0369】

実施例267

(R)-N-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

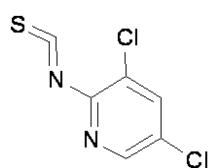
【化313】



【0370】

工程A:3,5-ジクロロ-2-イソチオシアネートピリジン

【化314】

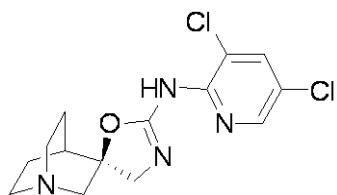


3,5-ジクロロピリジン-2-アミン(0.36 g, 2.209 mmol) / ジクロロメタン(25 mL)に、1,1'-チオカルボニルジピリジン-2(1H)-オン(0.523 g, 2.253 mmol)を加えた。該反応液を40度で3時間攪拌した。該反応液を室温に冷却し、粗製物をクロマトグラフィー(Biotage: 25-100% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、3,5-ジクロロ-2-イソチオシアネートピリジン(0.4 g, 1.951 mmol, 88% 収率)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D6) ppm 8.50 (t, J=2.59 Hz, 1 H), 8.45 (t, J=2.59 Hz, 1 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 2.07; [M+H]⁺ = 204.8.

【0371】

工程B:(R)-N-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化315】



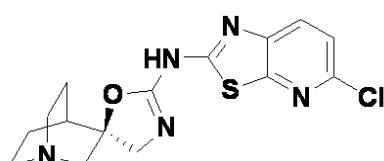
3,5-ジクロロ-2-イソチオシアネートピリジン(0.11 g, 0.55 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)に、Et₃N(0.17 mL, 1.21 mmol)および(S)-3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オールニ塩酸塩(0.13 g, 0.56 mmol)を室温で加えた。該反応液を70 °Cで2時間攪拌した。該反応液を室温に冷却し、減圧濃縮した。クルードな尿素を、クロマトグラフィー(Biotage: 85% CHCl₃, 14% MeOH, 1% NH₄OH)により精製した。次いで、該生成物をN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)およびN,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(0.26 mL, 1.65 mmol)で処理した。該反応液を70 °Cで2時間加熱した。該反応液を室温に冷却し、減圧濃縮して、粗生成物を得た。該粗生成物をクロマトグラフィー(Biotage: 85% CHCl₃, 14% MeOH, 1% NH₄OH)により精製して、(R)-N-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(0.08 g, 0.24 mmol, 44% 収率)を白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.91 (s, 1 H), 8.11 - 8.17 (m, 1 H), 7.97 (d, J=2.44 Hz, 1 H), 3.84 (d, J=9.77 Hz, 1 H), 3.59 (d, J=9.77 Hz, 1 H), 2.95 - 3.04 (m, 2 H), 2.72 - 2.81 (m, 2 H), 2.66 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 2.01 (s, 1 H), 1.89 (s, 1 H), 1.54 - 1.62 (m, 2 H), 1.42 - 1.50 (m, 1 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.78; [M+]+ = 326.1.

【0372】

実施例268

(R)-N-(5-クロロチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

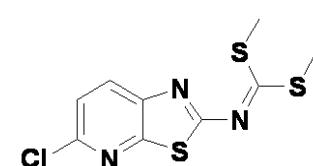
【化316】



【0373】

工程A:5-クロロチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチル

【化317】



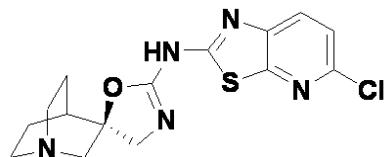
5-クロロチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-アミン(930 mg, 5.00 mmol) / DMF(5 mL)懸濁液に、20.0M 水酸化ナトリウム(500 μL, 10.00 mmol)を加えた。該混合液を室温で10分攪拌した後、二硫化炭素(750 μL, 12.50 mmol)を加え、該混合液を10分間攪拌した。さらなる20.0M 水酸化ナトリウム(500 μL, 10.0 mmol)を加え、該混合液を再度10分間攪拌した。最後に、ヨードメタン(750 μL, 12.00 mmol)を滴下した。この添加中に発熱が見られた。該混合液を15分間攪拌すると、多量の沈殿物が生じた。該混合液を水に注ぎ入れ、該固体物を濾過により集めた。集めた固体物のほとんどが淡黄色で結晶性物質であった。わずかに濃いガム状のオレンジ色の固体物のいくつかの小さな塊も存在し、これらを手作業で除去し、廃棄した。該残留物が、表題の化合物、5-クロロチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチル(1.00g, 69% 収率)であった。¹H NMR (400 MHz, C

DCI_3) ppm 8.04 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H) 7.38 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H) 2.66 (s, 6 H).

【0374】

工程B:(R)-N-(5-クロロチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化318】



10

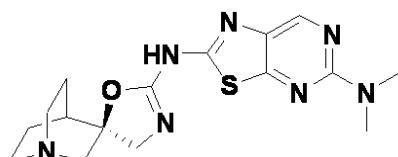
DMF(1.7 mL)中の5-クロロチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチル(100 mg, 0.35 mmol)、(S)-3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オールニ塩酸塩(79 mg, 0.35mmol)および炭酸セシウム(225mg, 0.69mmol)の混合液を、100℃に2時間加熱した。該反応混合液を周囲温度に冷却し、水に注ぎ入れ、固体物を濾過により集めた。該粗固体物をシリカゲルクロマトグラフィー(2-40% 9:1 メタノール:水酸化アンモニウム-クロロホルム)により精製し、(R)-N-(5-クロロチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(62mg, 51% 収率)を得た。
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 9.13 (ブロード. s., 1 H) 7.93 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H) 7.45 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H) 3.92 (d, $J=10.29$ Hz, 1 H) 3.67 (d, $J=10.29$ Hz, 1 H) 3.00 - 3.14 (m, 2 H) 2.77 - 2.93 (m, 2 H) 2.69 (t, $J=7.65$ Hz, 2 H) 2.12 (ブロード. s., 1 H) 1.95 (ブロード. s., 1 H) 1.43 - 1.72 (m, 3 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.10; [M+H]⁺ = 350.10.

【0375】

実施例269

(R)-N⁵,N⁵-ジメチル-N²-(4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-イル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2,5-ジアミン

【化319】

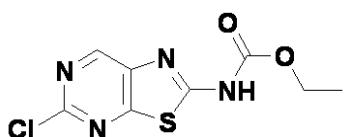


30

【0376】

工程A:5-クロロチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イルカルバミン酸エチル

【化320】



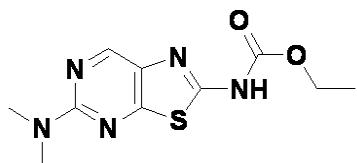
エトキシカルボニルイソチオシアネート(4.32 mL, 36.6mmol)および2,4-ジクロロ-ピリミジン-5-イルアミン(3.00 g, 18.29 mmol)をニートで混合し、溶解を助けるために5分間超音波処理した。該混合液を周囲温度で10分間攪拌したところで、混合液全てが固化した。メタノール(100 mL)を加え、該混合液を30分間還流し、周囲温度に冷却し、固体物を濾過により集めて、5-クロロチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イルカルバミン酸エチル(3.8g, 80% 収率)を得た。
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.64 (s, 1 H) 9.05 (s, 1 H) 4.31 (q, $J=7.19$ Hz, 2 H) 1.32 (t, $J=7.15$ Hz, 3 H).

【0377】

工程B:5-(ジメチルアミノ)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イルカルバミン酸エチル

40

【化321】

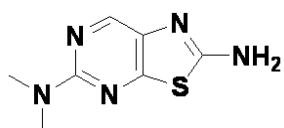


5-クロロチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イルカルバミン酸エチル(300 mg, 1.16 mmol)を、圧力容器において、2.0 M ジメチルアミン / メタノール溶液(5.0 mL, 10.00 mmol)に懸濁し、該容器を密閉して、75 の油浴で終夜加熱した。該混合液を周囲温度に冷却し、溶媒をエバポレートし、残渣を炭酸水素塩水溶液 (aqueous bicarbonate) およびクロロホルム間に分配し、3回抽出した。有機部分を合わせて、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して、5-(ジメチルアミノ)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イルカルバミン酸エチル(236 mg, 99% 収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.97 (s, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 4.26 (q, J=7.03 Hz, 2 H) 3.17 (s, 6 H) 1.16 - 1.40 (m, 3 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.88; [M+H]⁺ = 268.09.

【0378】

工程C: エチルN⁵,N⁵-ジメチルチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2,5-ジアミン

【化322】

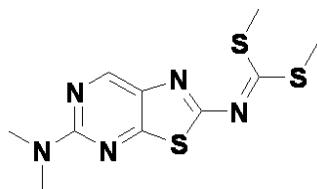


5-(ジメチルアミノ)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イルカルバミン酸エチル(236mg, 0.88 mmol)を25% (w/w) ナトリウムメトキシド / メタノール溶液(5 mL, 23.0 mmol)に懸濁し、該混合液を終夜、還流加熱した。該反応混合液を乾固するまでエバポレートし、残渣を水およびクロロホルム間に分配し、3回抽出した。有機部分を合わせて食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して、エチルN⁵,N⁵-ジメチルチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2,5-ジアミン(170 mg, 99% 収率)を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.27 (s, 1 H) 7.44 (s, 2 H) 3.10 (s, 6 H).

【0379】

工程D: 5-(ジメチルアミノ)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチル

【化323】



エチルN⁵,N⁵-ジメチルチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2,5-ジアミン(160 mg, 0.819 mmol) / DMF(1 mL) 溶液に、20.0 M 水酸化ナトリウム(100 μL, 2.00 mmol)を加えた。該混合液を室温で10分攪拌した後、二硫化炭素(120 μL, 2 mmol)を加え、得られた赤褐色の混合液を10分間攪拌した。さらなる20.0 M 水酸化ナトリウム(100 μL, 2.0 mmol)を加えた後、該混合液を再度10分間攪拌した。最後に、ヨードメタン(120 μL, 1.9 mmol)を滴下した。該混合液を5分間攪拌すると、多量の黄色の沈殿物が生じた。該混合液を水に注ぎ入れ、該固体を濾過により集めて、5-(ジメチルアミノ)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチル(194 mg, 79% 収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.75 (s, 1 H) 3.26 (s, 6 H) 2.64 (s, 6 H).

【0380】

工程E: (R)-N⁵,N⁵-ジメチル-N²-(4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]

10

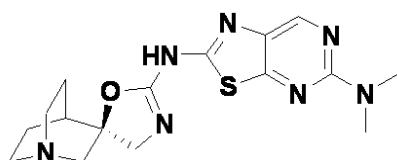
20

30

40

50

オクタン]-2-イル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2,5-ジアミン
【化324】



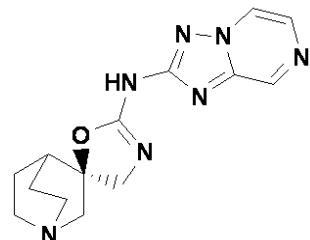
DMF(1.0 mL)中の5-(ジメチルアミノ)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチル(90 mg, 0.301 mmol)、(S)-3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オール二塩酸塩(83mg, 0.361 mmol)および炭酸セシウム(196 mg, 0.60 mmol)の混合液を、100に1.5時間加熱した。該反応混合液を周囲温度に冷却し、水に注ぎ入れ、クロロホルム(4x)で抽出した。有機部分を合わせて食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮し、粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(2-40% 9:1 メタノール:水酸化アンモニウム-クロロホルム)により精製して、(R)-N⁵,N⁵-ジメチル-N²-(4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-イル)チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2,5-ジアミン(81 mg, 71% 収率)を黄褐色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 9.07 (ブロード. s., 1 H) 8.50 (s, 1 H) 4.01 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 3.67 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 3.39 (dd, J=14.93, 1.63 Hz, 1 H) 3.23 (s, 6 H) 2.71 - 3.10 (m, 5 H) 2.10 - 2.24 (m, 2 H) 1.68 - 1.84 (m, 1 H) 1.46 - 1.68 (m, 2 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.87; [M+H]⁺ = 360.23.

【0381】

実施例270

(R)-N-([1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピラジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

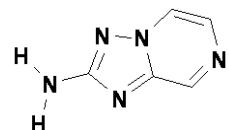
【化325】



【0382】

工程A:[1, 2, 4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミン

【化326】



ピラジン-2-アミン(25 g, 260 mmol) / ジオキサン(300 mL)溶液に、室温で、エトキシカルボニル-イソチオシアネート(37.9g, 289 mmol)をゆっくりと加えた。該混合液を18時間攪拌し、溶媒を減圧下でエバポレートした。残留固体物をメタノール(150 mL)とエタノール(150 mL)の混合液に溶解させた。この溶液に、TEA(109 mL, 780 mmol)およびヒドロキシリアルアミン塩酸塩(72.5g, 1040 mmol)を加えた。該混合液を室温で2時間攪拌し、4時間還流加熱した。該粗混合液を室温に冷却し、溶媒をエバポレートした。残留固体物をカラムクロマトグラフィー(0-20% メタノール/CH₂Cl₂)により精製し、白色の固体物を得た(60g)。該固体物をEtOAcおよび水に溶解させた。水層をEtOAcで2回抽出した。有機層を合わせて食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、[1, 2, 4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-アミンを白色の固体物として得た(12g, 88mmol, 33%)。MS (LCMS) [M+H] = 135.96; 保持時間 = 0.21 分.

10

20

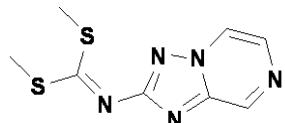
30

40

50

【0383】

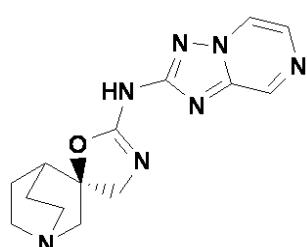
工程B:[1, 2, 4]トリアゾール[1,5-a]ピラジン-2-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチル
【化327】



[1, 2, 4]トリアゾール[1,5-a]ピラジン-2-アミン(676 mg, 5 mmol) / DMF(10 ml)溶液に、NaOH(20 M, 0.5 ml)、CS₂(1 ml)、NaOH(20 M, 0.5 ml)およびヨードメタン(1 ml)を、ゆっくりと10分かけて加えた。該混合液を室温で1時間攪拌し、10 mlの水を該反応混合液に加えた(該反応混合液は濁った)。該混合液をEtOAc(100ml × 3)で抽出した。有機層を合わせて食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、エバポレートした。残渣をBiotageシリカゲルカラム(酢酸エチル-ヘキサン 10-30%)で精製して、[1, 2, 4]トリアゾール[1,5-a]ピラジン-2-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチルを黄色の固体物として得た(720mg, 3mmol, 60%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 9.2 (2, 1H), 8.5 (d, 1H), 8.2 (d, 1H), 2.67 (s, 6H). MS (LCMS) [M+H] = 239.92. [M+Na] = 261.89; 保持時間 = 1.55 分.

【0384】

工程C:(R)-N-([1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピラジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン
【化328】



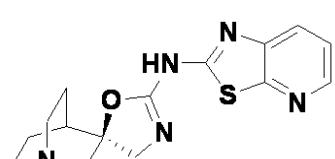
DMF(5 ml)中の[1, 2, 4]トリアゾール[1,5-a]ピラジン-2-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチル(120 mg, 0.50 mmol)、(S)-3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オールニ塩酸塩(120 mg, 0.76 mmol)および炭酸セシウム(492 mg, 1.5 mmol)の混合液を、70 °Cで6時間加熱した。該混合液を濃縮し、Biotageシリカゲルカラム(100% 酢酸エチル、次いで10-35% 9:1 メタノール:水酸化アンモニウム-クロロホルム)で精製して、目的の生成物、(R)-N-([1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピラジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(85mg, 26.7%)を白色の固体物として得た。¹H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 9.0 (m, 1H), 8.71-8.70 (m, 1H), 8.15-8.10 (m, 1H), 4.15-4.0 (d, 1H), 3.85-3.8 (d, 1H), 3.6-3.5 (d, 1H), 3.4-3.3 (d, 1H), 3.3-3.0 (m, 4H), 2.4-2.2 (m, 2H), 2.0-1.8 (m, 3H).

MS (LCMS) [M+H] = 300.06; 保持時間 = 0.2 分.

【0385】

実施例271

(R)-N-(チアゾール[5,4-b]ピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン
【化329】



【0386】

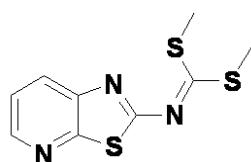
10

20

40

50

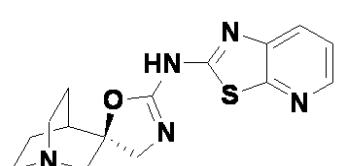
工程A: チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチル
【化330】



チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-アミン(300 mg, 1.98 mmol) / DMF(2 mL)懸濁液に、20.0M 水酸化ナトリウム(200 μ L, 4.0 mmol)を加えた。該混合液を室温で10分攪拌した後、二硫化炭素(300 μ L, 4.96 mmol)を加え、得られた赤褐色の混合液を10分間攪拌した。さらなる20.0M 水酸化ナトリウム(200 μ L, 4.0 mmol)を加え、該混合液を再度10分間攪拌した。最後に、ヨードメタン(300 μ L, 4.76 mmol)を滴下した。該混合液を5分間攪拌すると、多量の黄色の沈殿物が生じた。該混合液を水に注ぎ入れ、該固体を濾過により集め、チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチル(190 mg, 38% 収率)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 8.47 (d, J=4.58 Hz, 1 H) 8.11 (dd, J=8.24, 1.53 Hz, 1 H) 7.37 (dd, J=8.24, 4.88 Hz, 1 H) 2.66 (s, 6 H).

【0387】

工程B: (R)-N-(チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン
【化331】

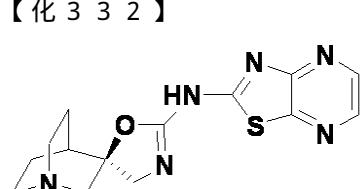


DMF(1 mL)中のチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチル(90 mg, 0.35 mmol)、(S)-3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オールニ塩酸塩(97mg, 0.42 mmol)および炭酸セシウム(230 mg, 0.71 mmol)の混合液を、100 °Cに2時間加熱した。該反応混合液を周囲温度に冷却し、水に注ぎ入れ、クロロホルム(4x)で抽出した。有機部分を合わせて食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。該混合液をシリカゲルクロマトグラフィー(2-40% 9:1 メタノール:水酸化アンモニウム-クロロホルム)により精製した。生成物画分を合わせ、減圧濃縮して、(R)-N-(チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(84mg, 76% 収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 9.30 (ブロード s., 1 H) 8.37 (dd, J=4.77, 1.51 Hz, 1 H) 7.82 (dd, J=8.03, 1.51 Hz, 1 H) 7.28 (dd, J=8.03, 4.77 Hz, 1 H) 4.05 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 3.70 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 3.42 (dd, J=15.06, 1.76 Hz, 1 H) 2.75 - 3.07 (m, 5 H) 2.14 - 2.26 (m, 2 H) 1.71 - 1.84 (m, J=13.99, 9.79, 4.17, 4.17 Hz, 1 H) 1.48 - 1.68 (m, 2 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.64; [M+H]⁺ = 316.15.

【0388】

実施例272

(R)-N-(チアゾロ[5,4-b]ピラジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン
【化332】



10

20

30

40

50

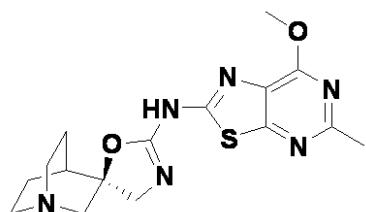
(R)-N-(6-ブロモチアゾロ[5,4-b]ピラジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(44 mg, 0.111 mmol)をMeOH(50 mL)に懸濁し、全ての固体物が溶解するまで3N HClを加えた(~10mL)。該反応フラスコを窒素でフラッシュし、次いで10%パラジウム炭素(35 mg)を加え、該フラスコに水素バルーンを取り付けた。該混合液を終夜反応させた後、出発物質の消費がTLCにより示された。該フラスコを窒素でフラッシュし、セライトを通して濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を合わせて~90%まで濃縮し、ほとんどのメタノールを除去し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えて該溶液を塩基性にした。塩基性の水相をクロロホルム(4x)で抽出した。有機部分を合わせて食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。該混合液をシリカゲルクロマトグラフィー(2-40% [9:1 メタノール:水酸化アンモニウム]-クロロホルム)により精製した。生成物画分を合わせ、減圧濃縮して、(R)-N-(チアゾロ[5,4-b]ピラジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(24 mg, 0.075 mmol, 67.5% 収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 9.50 (ブロード. s., 1 H) 8.41 (d, J=2.76 Hz, 1 H) 8.27 (d, J=2.76 Hz, 1 H) 4.06 (d, J=9.79 Hz, 1 H) 3.72 (d, J=9.79 Hz, 1 H) 3.43 (dd, J=15.06, 1.76 Hz, 1 H) 2.74 - 3.09 (m, 5 H) 2.12 - 2.25 (m, 2 H) 1.71 - 1.86 (m, 1 H) 1.49 - 1.67 (m, 2 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.75; [M+H]⁺ = 317.13.

【0389】

実施例273

(R)-N-(7-メトキシ-5-メチルチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

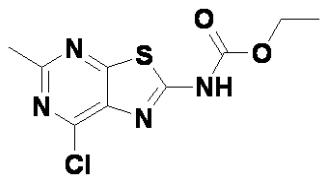
【化333】



【0390】

工程A:7-クロロ-5-メチルチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イルカルバミン酸エチル

【化334】

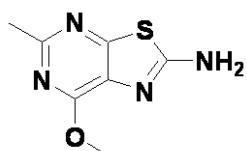


4,6-ジクロロ-2-メチルピリミジン-5-アミン(1 g, 5.62 mmol)およびO-エチルカルボンイソチオシアナチデート(carbonisothiocyanatidate)(0.66 mL, 5.62 mmol)の混合物に、トルエン(2 mL)を加え、該固体物を完全に湿らせた。該混合物を100 °Cの油浴に1.5時間入れた後、該混合物を取り出し、固体塊を得た。該固体物を周囲温度に冷却し、エーテルでトリチュレートし、次いで、得られた固体物を濾過により集めて、7-クロロ-5-メチルチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イルカルバミン酸エチル(1.08 g, 3.96 mmol, 70.5% 収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.70 (ブロード. s., 1 H) 4.30 (q, J=7.19 Hz, 2 H) 2.69 (s, 3 H) 1.30 (t, J=7.15 Hz, 3 H).

【0391】

工程B:7-メトキシ-5-メチルチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-アミン

【化335】

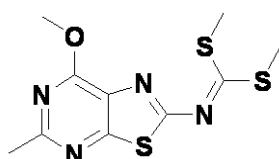


7-クロロ-5-メチルチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イルカルバミン酸エチル(300 mg, 1.10 mmol)を25%w/w ナトリウムメトキシド/メタノール溶液(5 mL, 23.14 mmol)に懸濁し、該混合液を終夜還流した。該混合液を周囲温度に冷却し、水で希釈し、クロロホルム(4x)で抽出した。有機部分を合わせて食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して、7-メトキシ-5-メチルチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-アミン(120mg, 0.612 mmol, 55.6% 収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.71 (s, 2 H) 3.98 (s, 3 H) 2.52 (s, 3 H). 10

【0392】

工程C:7-メトキシ-5-メチルチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチル

【化336】

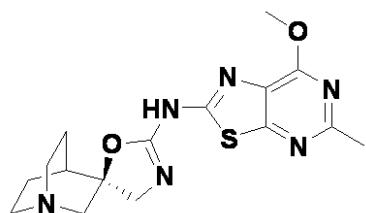


7-メトキシ-5-メチルチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-アミン(100 mg, 0.51 mmol) / DMF(0.5 mL)懸濁液に、16.0M 水酸化ナトリウム(75 μL, 1.2 mmol)を加えた。該混合液を室温で10分攪拌した後、二硫化炭素(80 μL, 1.27 mmol)を加え、得られた赤褐色の混合液を10分間攪拌した。さらなる16.0M 水酸化ナトリウム(75 μL, 1.2 mmol)を加え、該混合液を再度10分間攪拌した。最後に、ヨードメタン(80 μL, 1.29 mmol)を滴下した。該混合液を5分間攪拌すると、多量の黄色の沈殿物が生じた。該混合液を水に注ぎ入れ、該固体物を濾過により集めてクルードな黄色の固体物を得て、それをシリカゲルクロマトグラフィー(2-20% 酢酸エチル-クロロホルム)によりさらに精製した。生成物画分を合わせ、減圧濃縮して、7-メトキシ-5-メチルチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチル(90 mg, 59% 収率)を黄色の固体物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 4.17 (s, 3 H) 2.71 (s, 3 H) 2.64 (s, 6 H). 20

【0393】

工程D:(R)-N-(7-メトキシ-5-メチルチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化337】



DMF(0.5 mL)中の7-メトキシ-5-メチルチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチル(56 mg, 0.19 mmol)、(S)-3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オール二塩酸塩(51mg, 0.22 mmol)および炭酸セシウム(175 mg, 0.54 mmol)の混合液を、100に2時間加熱した。該反応混合液を周囲温度に冷却し、水に注ぎ入れ、クロロホルム(4x)で抽出した。有機部分を合わせて食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。該混合液をシリカゲルクロマトグラフィー(2-40% [9:1 メタノール:水酸化アンモニウム]-クロロホルム)により精製した。生成物画分を合わせ、減圧濃縮して、(50

R)-N-(7-メトキシ-5-メチルチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(34 mg, 50% 収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 9.10 (ブロード. s., 1 H) 4.14 (s, 3 H) 4.03 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 3.68 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 3.39 (dd, J=14.93, 1.63 Hz, 1 H) 2.74 - 3.07 (m, 5 H) 2.68 (s, 3 H) 2.04 - 2.28 (m, 2 H) 1.70 - 1.86 (m, 1 H) 1.44 - 1.67 (m, 2 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.10; [M+H]⁺ = 361.32.

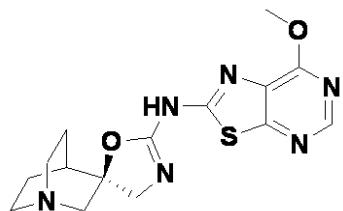
【0394】

実施例274

(R)-N-(7-メトキシチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

10

【化338】

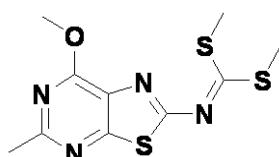


【0395】

工程A: 7-メトキシ-5-メチルチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチル

20

【化339】



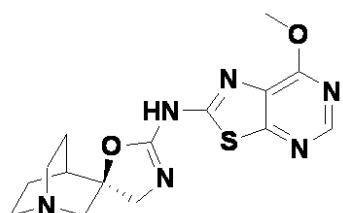
7-メトキシチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-アミン(300 mg, 1.67 mmol) / DMF(1.5 mL)懸濁液に、16.0M 水酸化ナトリウム(210 μL, 3.4 mmol)を加えた。該混合液を室温で10分攪拌した後、二硫化炭素(250 μL, 4.15 mmol)を加え、得られた赤褐色の混合液を10分間攪拌した。さらなる16.0M 水酸化ナトリウム(210 μL, 3.4 mmol)を加え、該混合液を再度10分間攪拌した。最後に、ヨードメタン(250 μL, 4.00 mmol)を滴下した。該混合液を10分間攪拌すると、多量の黄色の沈殿物が生じた。該混合液を水に注ぎ入れ、該固体を濾過により集めて、7-メトキシ-5-メチルチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチル(324 mg, 69% 収率)を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.60 (s, 1 H) 4.20 (s, 3 H) 2.65 (s, 6 H).

30

【0396】

工程B: (R)-N-(7-メトキシチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化340】



DMF(3mL)中の7-メトキシチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチル(150 mg, 0.52 mmol)、(S)-3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オールニ塩酸塩(132 mg, 0.58 mmol)および炭酸セシウム(427 mg, 1.31 mmol)の混合液を、100 ℃に2時間加熱した。該反応混合液を周囲温度に冷却し、水に注ぎ入れ、クロロホルム(4x)で抽出した。有機部分を合わせて食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。

40

50

。該混合液をシリカゲルクロマトグラフィー(2-40% [9:1 メタノール:水酸化アンモニウム]-クロロホルム)により精製した。生成物画分を合わせて減圧濃縮して、(R)-N-(7-メトキシチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(95 mg, 51% 収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 9.12 (ブロード. s., 1 H) 8.52 (s, 1 H) 4.16 (s, 3 H) 4.05 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 3.70 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 3.40 (dd, J=14.93, 1.88 Hz, 1 H) 2.70 - 3.07 (m, 5 H) 2.08 - 2.27 (m, 2 H) 1.68 - 1.85 (m, 1 H) 1.48 - 1.66 (m, 2 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.90; [M+H]⁺ = 347.34.

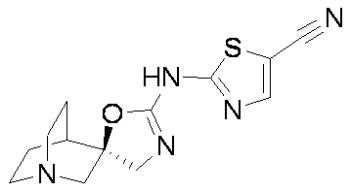
【0397】

実施例275

10

(R)-2-(4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-イルアミノ)チアゾール-5-カルボニトリル

【化341】



(R)-2-(4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-イルアミノ)チアゾール-5-カルボニトリルを、2-アミノ-5-シアノチアゾールから開始して、実施例274の方法により合成した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D6) ppm 9.05 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 3.86 (d, J=10.38 Hz, 1 H), 3.61 (d, J=10.38 Hz, 1 H), 3.01 - 3.10 (m, 2 H), 2.83 (t, J=7.63 Hz, 2 H), 2.62 - 2.71 (m, 2 H), 2.09 (s, 1 H), 1.90 - 1.97 (m, 2 H), 1.54 - 1.62 (m, 3 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.52; [M+H]⁺ = 290.0.

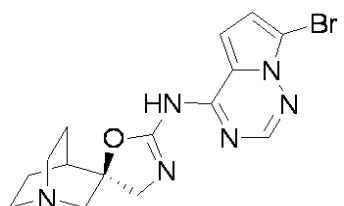
【0398】

実施例276

20

(R)-N-(7-ブロモピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化342】



(R)-N-(7-ブロモピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミンを、7-ブロモピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-4-アミンから開始して、実施例274の方法により合成した。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 8.13 (1 H, s), 7.04 (1 H, d, J=4.53 Hz), 6.77 (1 H, d, J=4.53 Hz), 4.09 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.79 (1 H, d, J=10.58 Hz), 3.24 (1 H, d), 3.12 (1 H, d), 2.70 - 3.00 (4 H, m), 2.06 - 2.25 (2 H, m), 1.52 - 1.86 (3 H, m) MS (LC/MS) 保持時間 = 1.62; [M+H]⁺ = 377.2.

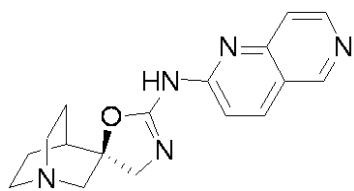
【0399】

実施例277

30

(R)-N-(1,6-ナフチリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化343】



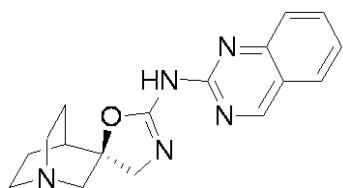
(R)-N-(1,6-ナフチリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミンを、1,6-ナフチリジン-2-アミンから開始して、実施例274の方法により合成した。
 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 8.99 (1 H, s), 8.48 (1 H, d, J=6.04 Hz), 8.20 (1 H, d, J=8.56 Hz), 7.77 (1 H, d, J=6.04 Hz), 7.12 (1 H, d, J=8.81 Hz), 4.12 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.82 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.36 (1 H, d), 3.21 (1 H, d), 2.79 - 3.09 (4 H, m), 2.08 - 2.30 (2 H, m), 1.56 - 1.95 (3 H, m). (LC/MS) 保持時間 = 0.38; [M+H]⁺ = 310.3.

【0400】

実施例278

(R)-N-(キナゾリン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化344】



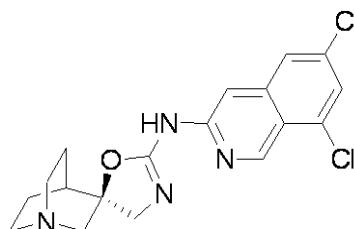
(R)-N-(キナゾリン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミンを、2-アミノキナゾリンから開始して、実施例274の方法により合成した。
 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 9.27 (1 H, s), 7.72 - 7.99 (3 H, m), 7.47 (1 H, dd, J=7.55, 3.78 Hz), 4.07 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.76 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.26 (1 H, ブロード. s.), 3.13 (1 H, d), 2.70 - 3.03 (4 H, m), 2.17 (2 H, ブロード. s.), 1.50 - 1.88 (3 H, m). (LC/MS) 保持時間 = 1.11; [M+H]⁺ = 310.3.

【0401】

実施例279

(R)-N-(6,8-ジクロロイソキノリン-3-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

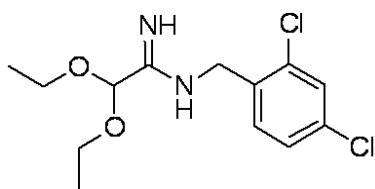
【化345】



【0402】

工程A:N-(2,4-ジクロロベンジル)-2,2-ジエトキシアセトイミドアミド

【化346】



(2,4-ジクロロフェニル)メタンアミン(2 g, 11.4 mmol)を、メチル2,2-ジエトキシアセ

10

20

30

40

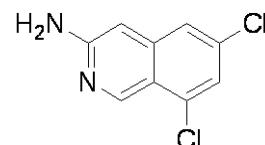
50

トイミデート(2.04 g, 12.6 mmol) / メタノール(10 mL)溶液に加えた。該混合液を70 °Cで1時間加熱した。該混合液をクロマトグラフィー(Biotage: 100% 酢酸エチル)により精製した。目的の画分を濃縮して、N-(2,4-ジクロロベンジル)-2,2-ジエトキシアセトイミドアミド(2.8 g, 9.2 mmol, 72.7% 収率)を無色の粘稠性の油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) ppm 7.27 - 7.70 (m, 3 H), 4.77 (s, 1 H), 4.14 - 4.35 (m, 2 H), 3.45 - 3.68 (m, 4 H), 1.09 - 1.29 (m, 6 H). LC/MS 保持時間=2.03; [M+H]⁺ = 304.9.

【0403】

工程B:6,8-ジクロロイソキノリン-3-アミン

【化347】

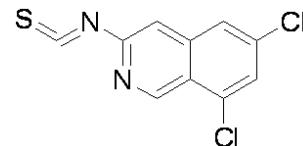


硫酸(4 mL, 75 mmol)に、N-(2,4-ジクロロベンジル)-2,2-ジエトキシアセトイミドアミド(2 g, 6.6 mmol)を室温で加えた。該反応液を40 °Cで18時間加熱した。TLCおよびLC/MSにより生成物の存在が示された。該反応液を室温に冷却し、該反応混合液を~pH 7まで、NaOH水溶液(~15 M)を用いてクエンチした。該粗生成物を酢酸エチル(2 × 50 mL)で抽出し、有機部分をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して生成物を得た。該粗生成物をクロマトグラフィー(Biotage: 10-80% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、5,7-ジクロロイソキノリン-1-アミン(0.32 g, 1.50 mmol, 22.9% 収率)を暗黄色の粉末として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) ppm 8.99 (s, 1 H), 7.64 - 7.73 (m, 1 H), 7.30 (d, J=2.01 Hz, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 6.43 (s, 2 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.40; [M+H]⁺ = 213.1.

【0404】

工程C:6,8-ジクロロ-3-イソチオシアナトイソキノリン

【化348】

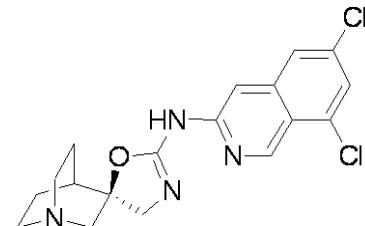


6,8-ジクロロイソキノリン-3-アミン(0.27 g, 1.28 mmol) / ジクロロメタン(20 mL)に、1,1'-チオカルボニルジピリジン-2(1H)-オン(0.30 g, 1.29 mmol)を加え、該反応混合液を40 °Cで4時間攪拌した。該反応液を室温に冷却し、クロマトグラフィー(Biotage: 10-100% 酢酸エチル/ヘキサン)で処理して、6,8-ジクロロ-3-イソチオシアナトイソキノリン(0.2 g, 0.78 mmol, 61.9% 収率)を粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) ppm 9.42 (s, 1 H), 8.16 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 8.02 (d, J=2.14 Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 3.63; [M+H]⁺ = 255.0.

【0405】

工程D:(R)-N-(6,8-ジクロロイソキノリン-3-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化349】



6,8-ジクロロ-3-イソチオシアナトイソキノリン(0.17 g, 0.67 mmol) / DMF(10 mL)に、

10

20

30

40

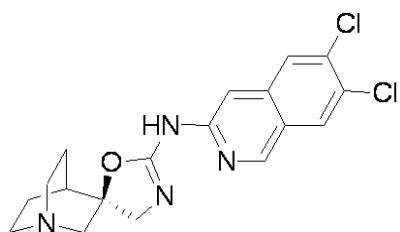
50

炭酸セシウム(0.543 g, 1.67 mmol)および(S)-3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オール二塩酸塩(0.15 g, 0.67 mmol)を室温で加えた。該反応液を70 °Cで2時間攪拌した。該反応液を室温に冷却し、減圧濃縮した。該生成物をN,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(0.31 mL, 2.0 mmol)で処理した。該反応液を90 °Cに4時間加熱した。該反応液を室温に冷却し、濃縮して、粗生成物を得た。該粗生成物をクロマトグラフィー(Biotage: 85% CHCl₃, 14% MeOH, 1% NH₄OH)により精製した。該生成物を少量の酢酸エチルに溶解させ、沈殿を生じさせた。それを濾取し、少量の酢酸エチルで洗浄し、真空オーブンで乾燥させて、(R)-N-(6,8-ジクロロイソキノリン-3-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(0.094 g, 0.24 mmol, 36.6% 収率)を白色の粉末として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 9.23 (s, 1 H), 8.71 - 8.83 (m, 1 H), 7.90 - 8.00 (m, 1 H), 7.57 - 7.67 (m, 1 H), 7.13 - 7.24 (m, 1 H), 3.79 - 3.90 (m, 1 H), 3.53 - 3.64 (m, 1 H), 2.93 - 3.04 (m, 2 H), 2.72 - 2.82 (m, 2 H), 2.61 - 2.70 (m, 2 H), 1.99 (s, 1 H), 1.90 (s, 1 H), 1.59 (d, J=4.78 Hz, 2 H), 1.40 - 1.50 (m, 1 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.68; [M+H]⁺ = 377.1.

【0406】

実施例280

【化350】

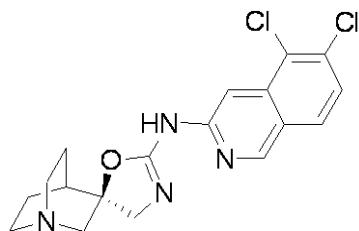


10

20

(R)-N-(6,7-ジクロロイソキノリン-3-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化351】

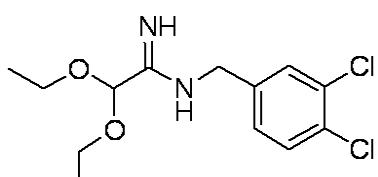


30

【0407】

工程A:N-(3,4-ジクロロベンジル)-2,2-ジエトキシアセトイミドアミド

【化352】



40

(3,4-ジクロロフェニル)メタンアミン(2 g, 11.4 mmol)を、メチル2,2-ジエトキシアセトイミド(2.04 g, 12.6 mmol) / メタノール(10 mL)溶液に加えた。該混合液を70 °Cで1時間加熱した。該混合液をクロマトグラフィー(Biotage: 100% 酢酸エチル)により精製した。目的の画分を濃縮して、N-(3,4-ジクロロベンジル)-2,2-ジエトキシアセトイミドアミド(2.8 g, 9.2 mmol, 72.7% 収率)を無色の粘稠性の油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.45 (m, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.19 (dd, J=8.09, 1.98 Hz, 1 H), 4.94 (s, 1 H), 4.43 (s, 2 H), 3.47 - 3.77 (m, 4 H), 1.41 - 1.79 (m, 6 H). LC/MS 保持時間=2.15; [M+H]⁺ = 305.1.

50

【0408】

工程B:6,7-ジクロロイソキノリン-3-アミンおよび5,6-ジクロロイソキノリン-3-アミン

【化353】



硫酸(4 mL, 75 mmol)に、N-(3,4-ジクロロベンジル)-2,2-ジエトキシアセトイミドアミド(2 g, 6.6 mmol)を室温で加えた。該反応液を40 に49時間加熱した。TLCおよびLC/MSにより生成物の存在が示された。該反応液を室温に冷却し、該反応混合液を~pH 7まで、NaOH水溶液(~15 M)を用いてクエンチした。該粗生成物を酢酸エチル(2 × 50 mL)で抽出し、有機部分をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して生成物を得た。該粗生成物をクロマトグラフィー(Biotage: 100% 酢酸エチル ~ [90/10% 酢酸エチル/MeOH])により精製して、位置異性体6,7-ジクロロイソキノリン-1-アミンおよび5,6-ジクロロイソキノリン-3-アミンの約1:1 混合物(1.2 g, 5.64 mmol, 86.0% 収率)を暗黄色の粉末として得た。該位置異性体は、分離せずに用いた。¹H NMR : ¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) ppm 8.90 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.84 (d, J=8.54 Hz, 1 H), 7.28 (d, J=8.85 Hz, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 6.48 (s, 2 H), 6.25 (s, 2 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.59; [M+H]⁺ = 213.0.

【0409】

工程C:6,7-ジクロロ-3-イソチオシアナトイソキノリンおよび5,6-ジクロロ-3-イソチオシアナトイソキノリン

【化354】

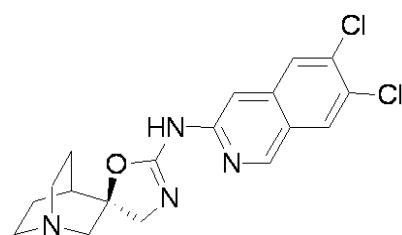


ジクロロメタン(20 mL)中の6,7-ジクロロイソキノリン-3-アミンおよび5,6-ジクロロイソキノリン-3-アミン(0.410 g, 1.924 mmol)に、1,1'-チオカルボニルジピリジン-2(1H)-オン(0.469 g, 2.021 mmol)を加え、該反応混合液を40 で4時間攪拌した。該反応液を室温に冷却し、クロマトグラフィー(Biotage: 10-100% 酢酸エチル/ヘキサン)処理して、分離された位置異性体、6,7-ジクロロ-3-イソチオシアナトイソキノリン(0.2 g, 0.784 mol, 40.7% 収率)および5,6-ジクロロ-3-イソチオシアナトイソキノリン(0.23 g, 0.902 mmol, 46.8% 収率)を黄色の固体として得た。5,6-ジクロロ-3-イソチオシアナトイソキノリン: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 9.10 (s, 1 H), 7.87 (d, J=8.85 Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.66 (d, J=8.55 Hz, 1 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 3.63; [M+H]⁺ = 255.0. 6,7-ジクロロ-3-イソチオシアナトイソキノリン: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 9.04 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.37 (s, 1 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 3.42; [M+H]⁺ = 255.0.

【0410】

工程C:(R)-N-(6,7-ジクロロイソキノリン-3-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化355】



10

20

30

40

50

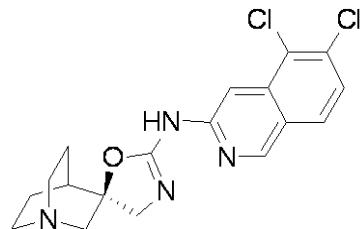
6,7-ジクロロ-3-イソチオシアナトイソキノリン(0.13 g, 0.510 mmol) / DMF(10 mL)に、炭酸セシウム(0.42 g, 1.27 mmol)および(S)-3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オール二塩酸塩(0.118 g, 0.515 mmol)を室温で加えた。該反応液を70 で2時間攪拌した。該反応液を室温に冷却し、減圧濃縮した。クルドな尿素をクロマトグラフィー(Biotage: 85 % CHCl₃, 14 % MeOH, 1 % NH₄OH)により精製した。次いで、該生成物をDMF(10 mL)およびN,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(0.238 mL, 1.529 mmol)で処理した。該反応液を90 に18時間加熱した。該反応液を室温に冷却し、濃縮して、粗生成物を得て、それをクロマトグラフィー(Biotage: 85 % CHCl₃, 14 % MeOH, 1 % NH₄OH)により精製して、(R)-N-(6,7-ジクロロイソキノリン-3-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(0.12 g, 0.312 mmol, 61.2% 収率)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 9.03 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 3.88 - 4.06 (m, 1 H), 3.60 - 3.74 (m, 1 H), 3.42 (d, J=14.65 Hz, 1 H), 2.82 - 3.15 (m, 5 H), 2.23 - 2.34 (m, 1 H), 2.18 (s, 1 H), 1.72 - 1.87 (m, 1 H), 1.48 - 1.70 (m, 2 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.63; [M+H]⁺ = 377.1.

【0411】

実施例281

(R)-N-(5,6-ジクロロイソキノリン-3-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化356】



10

20

5,6-ジクロロ-3-イソチオシアナトイソキノリン(0.11 g, 0.431 mmol) / DMF(10 mL)に、炭酸セシウム(0.351 g, 1.078 mmol)および(S)-3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オール二塩酸塩(0.100 g, 0.435 mmol)を室温で加えた。該反応液を70 で2時間攪拌した。該反応液を室温に冷却し、減圧濃縮した。クルドな尿素をクロマトグラフィー(Biotage: 85 % CHCl₃, 14 % MeOH, 1 % NH₄OH)により精製した。次いで、該生成物をDMF(10 mL)およびN,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(0.202 mL, 1.293 mmol)で処理した。該反応液を90 に18時間加熱した。該反応液を室温に冷却し、濃縮して粗生成物を得た。該粗生成物をクロマトグラフィー(Biotage: 85 % CHCl₃, 14 % MeOH, 1 % NH₄OH)により精製して、(R)-N-(5,6-ジクロロイソキノリン-3-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(0.084 g, 0.218 mmol, 50.6% 収率)を黄色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 9.09 (s, 1 H), 8.93 (s, 1 H), 7.63 - 7.82 (m, 2 H), 7.40 (d, J=8.55 Hz, 1 H), 3.99 (d, J=9.16 Hz, 1 H), 3.78 (d, J=8.85 Hz, 1 H), 3.51 (d, J=14.65 Hz, 1 H), 3.30 (d, J=14.65 Hz, 1 H), 2.90 - 3.23 (m, 4 H), 2.33 - 2.48 (m, 1 H), 2.29 (s, 1 H), 1.83 - 1.94 (m, 1 H), 1.62 - 1.83 (m, J=42.12 Hz, 2 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.57; [M+H]⁺ = 377.1.

30

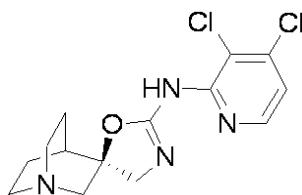
40

【0412】

実施例282

(R)-N-(3,4-ジクロロピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化357】



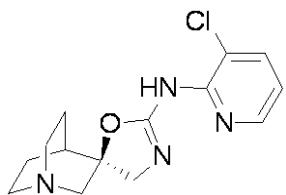
(R)-N-(3,4-ジクロロピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミンを、2-アミノ-3,4-ジクロロピリジンから開始して、実施例267の方法により製造した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) ppm 9.10 (s, 1 H), 8.08 (d, J=5.49 Hz, 1 H), 7.13 (d, J=5.49 Hz, 1 H), 3.86 (d, J=9.77 Hz, 1 H), 3.60 (d, J=9.77 Hz, 1 H), 2.96 - 3.05 (m, 2 H), 2.77 (t, J=7.63 Hz, 2 H), 2.66 (t, J=7.78 Hz, 2 H), 1.97 - 2.05 (m, 1 H), 1.86 - 1.94 (m, 1 H), 1.54 - 1.63 (m, 2 H), 1.43 - 1.51 (m, 1 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.78; [M+H]⁺ = 327.0.

【0413】

実施例283

(R)-N-(3-クロロピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化358】



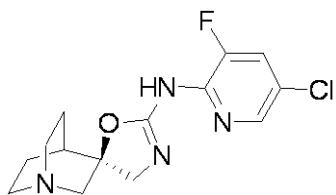
(R)-N-(3-クロロピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミンを、2-アミノ-3-クロロピリジンから開始して、実施例267の方法により製造した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) ppm 9.06 (s, 1 H), 8.14 - 8.19 (m, 1 H), 7.74 - 7.79 (m, J=7.78, 1.83, 1.83, 1.68 Hz, 1 H), 6.86 - 6.91 (m, 1 H), 3.81 - 3.89 (m, 1 H), 3.55 - 3.63 (m, 1 H), 2.96 - 3.04 (m, 2 H), 2.78 (t, J=7.63 Hz, 2 H), 2.67 (t, J=7.63 Hz, 2 H), 1.96 - 2.02 (m, 1 H), 1.86 - 1.92 (m, J=5.65, 3.20 Hz, 1 H), 1.54 - 1.63 (m, J=6.87, 3.66, 3.51 Hz, 2 H), 1.42 - 1.49 (m, 1 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.26; [M+H]⁺ = 293.0.

【0414】

実施例284

(R)-N-(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化359】



(R)-N-(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミンを、2-アミノ-3-フルオロ-5-クロロピリジンから開始して、実施例267の方法により製造した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) ppm 8.81 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.79 (d, J=10.07 Hz, 1 H), 3.83 (d, J=9.46 Hz, 1 H), 3.58 (d, J=9.46 Hz, 1 H), 2.99 (s, 2 H), 2.71 - 2.80 (m, 2 H), 2.61 - 2.70 (m, 2 H), 2.00 (s, 1 H), 1.83 - 1.92 (m, 1 H), 1.53 - 1.62 (m, 2 H), 1.41 - 1.50 (m, 1 H).

10

20

30

40

50

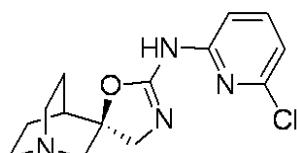
. MS (LC/MS) 保持時間 = 0.52; [M+]⁺ = 311.0.

【0415】

実施例285

(R)-N-(6-クロロピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化360】



10

(R)-N-(6-クロロピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミンを、2-アミノ-6-クロロピリジンから開始して、実施例267の方法により製造した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) ppm 8.33 - 8.42 (m, 1 H), 7.60 - 7.68 (m, 1 H), 6.94 (d, J=7.02 Hz, 1 H), 6.72 - 6.81 (m, 1 H), 3.86 (d, J=9.46 Hz, 1 H), 3.57 (d, J=10.07 Hz, 1 H), 2.97 (s, 2 H), 2.69 - 2.78 (m, 2 H), 2.63 - 2.68 (m, J=7.63, 7.63 Hz, 2 H), 1.95 - 2.03 (m, 1 H), 1.83 - 1.92 (m, 1 H), 1.53 - 1.62 (m, 2 H), 1.41 - 1.49 (m, 1 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.43; [M+H]⁺ = 293.0.

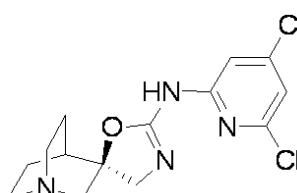
【0416】

20

実施例286

(R)-N-(4,6-ジクロロピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化361】



30

(R)-N-(4,6-ジクロロピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミンを、2-アミノ-4,6-ジクロロピリジンから開始して、実施例267の方法により製造した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) ppm 8.43 (s, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 3.86 (d, J=9.77 Hz, 1 H), 3.59 (d, J=10.07 Hz, 1 H), 2.98 (s, 2 H), 2.58 - 2.86 (m, 4 H), 1.94 - 2.13 (m, 1 H), 1.78 - 1.95 (m, 1 H), 1.36 - 1.65 (m, 3 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.87; [M+H]⁺ = 327.0.

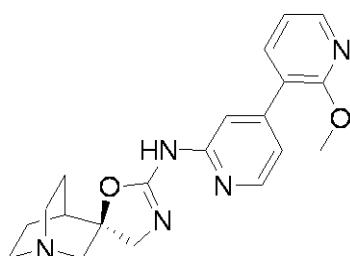
【0417】

実施例287

(R)-N-(2-メトキシ-3-4'-ビピリジン-2'-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

40

【化362】

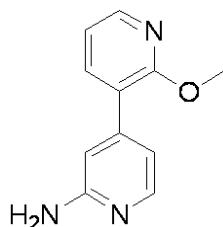


【0418】

工程A:N-(2,4-ジクロロベンジル)-2,2-ジエトキシアセトイミドアミド

50

【化363】

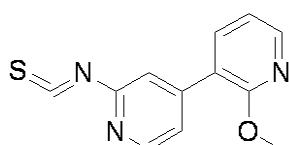


DMF(25 mL)中の4-プロモピリジン-2-アミン(0.5 g, 2.8 mmol)、2-メトキシピリジン-3-イルボロン酸(0.52 g, 3.4 mmol)に、1N 炭酸ナトリウム(10 mL, 2.3 mmol)、続いて、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロロドジクロロメタン複合体(0.21 g, 0.26 mmol)を加えた。該反応混合液を85 で3時間攪拌した後、室温に冷却した。該生成物を酢酸エチル(2 × 50 mL)で抽出し、 $MgSO_4$ で簡素させ、濾過し、減圧濃縮した。該粗生成物をクロマトグラフィー(Biotage: 100-90/10% 酢酸エチル-酢酸エチル/メタノール)により精製して、2-メトキシ-3,4'-ビピリジン-2'-アミン(0.53 g, 2.63 mmol, 93% 収率)を茶色の粉末として得た。該生成物を次の工程にそのまま用いた。

【0419】

工程B:2'-イソチオシアネート-2-メトキシ-3,4'-ビピリジン

【化364】

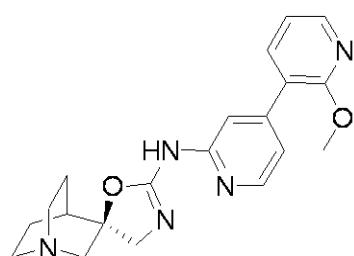


2-メトキシ-3,4'-ビピリジン-2'-アミン(0.53 g, 2.63 mmol) / ジクロロメタン(20 mL)に、1,1'-チオカルボニルジピリジン-2(1H)-オン(0.62 g, 2.7 mmol)を加え、該反応混合液を40 で4時間攪拌した。該反応液を室温に冷却し、クロマトグラフィー(Biotage: 10-100% 酢酸エチル/ヘキサン)処理して、2'-イソチオシアネート-2-メトキシ-3,4'-ビピリジン(0.46 g, 1.9 mmol, 71.8% 収率)を得た。 1H NMR (500 MHz, $DMSO-D_6$) ppm 8.67 (d, $J=2.44$ Hz, 1 H), 8.26 (dd, $J=4.88, 1.53$ Hz, 1 H), 8.15 (dd, $J=8.24, 2.44$ Hz, 1 H), 7.89 (dd, $J=7.32, 1.53$ Hz, 1 H), 7.48 (d, $J=8.24$ Hz, 1 H), 7.15 (dd, $J=7.32, 4.88$ Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 2.87; $[M+H]^+ = 244.9$.

【0420】

工程D:(R)-N-(2-メトキシ-3,4'-ビピリジン-2'-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化365】



2'-イソチオシアネート-2-メトキシ-3,4'-ビピリジン(0.09 g, 0.37 mmol) / DMF(20 mL)に、 Et_3N (0.11 mL, 0.81 mmol)および(S)-3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オールニ塩酸塩(0.09 g, 0.37 mmol)を室温で加えた。該反応液を70 で2時間攪拌した。該反応液を室温に冷却し、減圧濃縮した。クレードな尿素をクロマトグラフィー(biotage: 85% $CHCl_3$, 14% MeOH, 1% NH_4OH)により精製して、純粋な尿素中間体を得た。次いで、該生成物をDMF(20 mL)およびN,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(0.17 mL, 1.1 mmol)で処理した。該生成物を90 に18時間加熱した。該反応液を室温に冷却し、濃縮して、粗生成物を得た。該粗生成物をクロマトグラフィー(Biotage: 85% $CHCl_3$, 14% MeOH, 1% NH_4OH)

10

20

30

40

50

により精製し、生成物含有画分を合わせた。LC/MSおよび¹H NMRにより、いくらかの不純物が存在しうることが示された。該純粹でない生成物を逆相HPLCで処理し、(R)-N-(2-メトキシ-3,4'-ビピリジン-2'-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(0.02 g, 0.05 mmol, 14.05% 収率)を白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) ppm 9.07 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.17 (dd, J=4.73, 1.68 Hz, 1 H), 7.79 (d, J=7.32 Hz, 2 H), 7.10 (dd, J=7.32, 4.88 Hz, 1 H), 6.79 - 6.92 (m, 1 H), 3.76 - 3.97 (m, 4 H), 3.51 - 3.66 (m, 1 H), 2.92 - 3.09 (m, 2 H), 2.59 - 2.82 (m, 4 H), 1.85 - 2.03 (m, 2 H), 1.53 - 1.71 (m, 2 H), 1.35 - 1.49 (m, 1 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.05; [M+H]⁺ = 366.1.

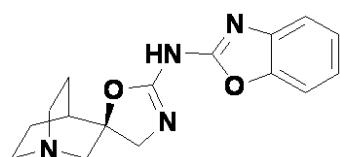
【0421】

10

実施例288

(R)-N-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化366】

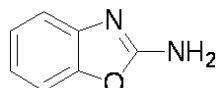


【0422】

20

工程A: ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン

【化367】



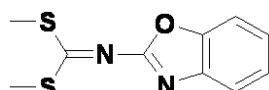
乾燥器で乾燥させた丸底フラスコに、ジ(1H-イミダゾール-1-イル)メタンイミン(500 mg, 3.10 mmol)、2-アミノフェノール(188 mg, 1.724 mmol)および無水THF(20ml)を室温で充填した。得られた懸濁液を、N₂下において2時間還流して、LC/MSに基づいて完全に変換させた。該溶液を減圧除去し、該残渣を、30-80% EtOAc/ヘキサン(1200ml)で溶出する、Biotage Flash Collectorで精製し、目的の生成物、ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン(200 mg, 1.5 mmol, 87% 収率)を、白色の固体物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 6.20 (ブロード. s., 2 H) 7.02 - 7.11 (m, 1 H) 7.17 - 7.22 (m, 1 H) 7.29 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=7.03 Hz, 1 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.05; [M+H]⁺ = 134.96.

30

【0423】

工程B: ベンゾ[d]オキサゾール-2-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチル

【化368】



40

ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン(200 mg, 1.491 mmol) / DMF(10ml)の無色の溶液に、水酸化ナトリウム(20N, 149 μL, 2.98 mmol)を加え、緑色の懸濁液を得た。該混合液を室温で15分間攪拌した。二硫化炭素(225 μL, 3.73 mmol)を加えて、暗い茶色の溶液を得た。該反応液を室温で15分間攪拌し、次いで、水酸化ナトリウム(20N, 149 μL, 2.98 mmol)を加え、さらに10分攪拌した。その後、ヨードメタン(224 μL, 3.58 mmol)を滴下した。12分後に、緑色の固体物が沈殿した。該反応液をさらに2時間攪拌した。該固体物を濾過により集め、DMF(2x1ml), H₂O(2x1ml)で洗浄し、一般的な減圧装置で30分間乾燥させ、さらに終夜、オープンで減圧乾燥させて、目的の生成物、ベンゾ[d]オキサゾール-2-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチル(258.5mg, 1.085 mmol, 72.7% 収率)を、白色の固体物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 2.70 (s, 6 H) 7.24 - 7.34 (m, 2 H)

50

7.45 - 7.50 (m, 1 H) 7.66 - 7.74 (m, 1 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.76, [M+H]⁺ = 238.96.

【0424】

工程C:(R)-N-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

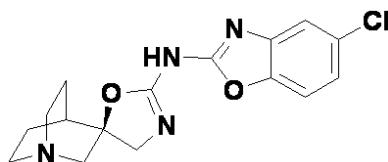
10 ml-バイアルに、(S)-3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オール・2 HCl塩(69.5 mg, 0.361 mmol)、DMF(2ml)、DIEA(0.063 mL, 0.361 mmol)およびCs₂CO₃(235 mg, 0.722 mmol)を、室温で充填し、次いで、ベンゾ[d]オキサゾール-2-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチル(86mg, 0.361 mmol)を充填した。得られた懸濁液を室温で1時間攪拌した。その後、LC/MSにより出発物質の消費が示された。該混合液をMeOHで希釈し、プレパラティブHPLCにより精製して、目的の生成物、(R)-N-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(101.5 mg, 0.323 mmol, 90%収率)を黄褐色のガム状物質として得た。¹H NMR (400 MHz, アセトン-d₆) ppm 2.07 - 2.14 (m, 2 H) 2.20 (ddd, J=8.78, 5.27, 3.26 Hz, 2 H) 2.33 - 2.45 (m, 1 H) 2.62 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 3.34 - 3.47 (m, 3 H) 3.48 - 3.58 (m, 1 H) 3.75 - 3.88 (m, 2 H) 4.15 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 4.32 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 7.13 - 7.26 (m, 2 H) 7.41 (td, J=3.70, 1.63 Hz, 1 H) 9.24 (ブロード, s, 1H). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.792, [M+H]⁺ = 299.17.

【0425】

実施例289

(R)-N-(5-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

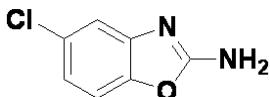
【化369】



【0426】

工程A:5-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチル

【化370】



5-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン(700mg, 4.15 mmol) / DMF(5ml)の茶色の溶液に、水酸化ナトリウム(20N, 415 μL, 8.30 mmol)を加えて、緑色の懸濁液を得た。該混合液を室温で15分間攪拌した。二硫化炭素(626 μL, 10.38 mmol)を室温で加え、茶色の溶液を得た。該混合液を室温で15分間攪拌した後、水酸化ナトリウム(20N, 208 μL, 4.16mmol)を加えた。10分後、ヨードメタン(623 μL, 9.97 mmol)を滴下した。灰色の固体物が溶液から生じた。該反応液を、室温で2時間、さらに攪拌した。該固体物を濾過により集め、DMF/H₂O(50:50, 2x2ml)で洗浄し、一般的な減圧装置で30分間乾燥させ、オープンにおいて65℃にて減圧下で1 1/2時間、さらに乾燥させて、目的の生成物、5-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチル(780mg, 2.86 mmol, 68.9%収率)を、オフホワイト色の固体物として得た(次の工程に用いるのに十分純粋であった)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.69 (s, 6 H) 7.37 (dd, J=8.53, 2.26 Hz, 1 H) 7.66 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.75 (d, J=1.76 Hz, 1 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.44; [M+H]⁺ = 272.9.

【0427】

工程B:(R)-N-(5-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

10

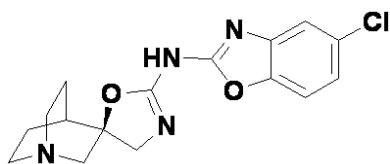
20

30

40

50

【化371】



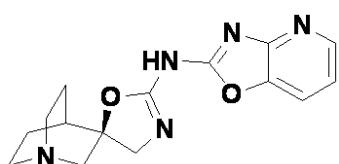
10 mLバイアルに、(S)-3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オール・2 HCl塩(106 mg, 0.550 mmol)、DMF(2mL)、DIEA(0.096 mL, 0.550 mmol)、およびCs₂CO₃(358 mg, 1.100 mmol)を室温で充填し、次いで、5-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチル(150mg, 0.550 mmol)を充填した。得られた懸濁液を室温で1時間攪拌した。
その後、LC/MSにより出発物質の消費が示された。該反応混合液をMeOHで希釈し、プレパラティブHPLCにより精製して、目的の生成物、(R)-N-(5-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(106.5 mg, 0.3 mmol, 53.0%収率)を、白色の固体として得た。
¹H NMR (400 MHz, アセトント-d₆) ppm 2.08 - 2.30 (m, 3 H) 2.35 - 2.48 (m, 1 H) 2.60 - 2.73 (m, 1 H) 3.48 (qd, J=7.53, 7.28 Hz, 3 H) 3.54 - 3.68 (m, 1 H) 3.79 - 4.00 (m, 2 H) 4.18 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 4.35 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 7.19 (dd, J=8.53, 2.01 Hz, 1 H) 7.30 - 7.47 (m, 2 H) 9.10 (ブロード. s., 1 H). MS(LC/MS) 保持時間 = 1.56; [M+H]⁺ = 333.13.

【0428】

実施例290

(R)-N-(オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

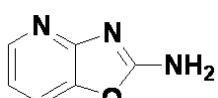
【化372】



【0429】

工程A: オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-アミン

【化373】

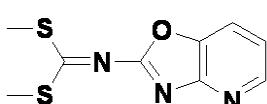


乾燥器で乾燥させた丸底フラスコに、ジ(1H-イミダゾール-1-イル)メタンイミン(500 mg, 3.10 mmol)、2-アミノピリジン-3-オール(171 mg, 1.551 mmol)および無水THF(20mL)を室温で充填した。得られた懸濁液をN₂下において1時間還流した。LC/MSにより、出発物質の完全な消費が示された。溶媒を減圧除去し、残渣を、さらなる精製は行わずに次の工程で用いた。 MS(LC/MS) 保持時間 = 0.235; [M+H]⁺ = 136.09.

【0430】

工程B: オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチル

【化374】



DMF(12mL)中の工程Aからのクルードなオキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-アミン(811 mg, 6 mmol)に、NaOH(20 N, 600 μL, 12.00 mmol)を加えて、黄褐色の溶液を得て、それを室温で15分間攪拌した。次いで、二硫化炭素(904 μL, 15.00 mmol)を加え、オレンジ色の溶液を得た。該混合液を室温で15分間攪拌した後、NaOH(20 N, 600 μL, 12.00 mmol)を

10

20

30

40

50

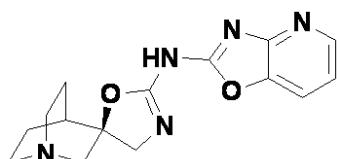
加えて10分間攪拌を続け、暗赤色の溶液を得た。ヨードメタン(900 μ L, 14.40 mmol)を滴下し、1時間後に黄色の固体物の沈殿が生じ、~80%変換が得られた。該混合液をMeOHで希釈し、プレパラティブHPLCにより精製して、目的の生成物、オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチル(35 mg, 0.146 mmol, 2.4%收率)を、白色の固体物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 2.71 (s, 6 H) 7.22 (dd, J=8.03, 5.02 Hz, 1 H) 7.72 (dd, J=8.03, 1.25 Hz, 1 H) 8.49 (dd, J=5.02, 1.51 Hz, 1 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.358; [M+H]⁺ = 240.04.

【0431】

工程C:(R)-N-(オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

10

【化375】



10 mLバイアルに、(S)-3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オール・2 HCl塩(8.53 mg, 0.044 mmol)、DMF(2 mL)、DIEA(7.74 μ L, 0.04 mmol)およびCs₂CO₃(28.9 mg, 0.089 mmol)を室温で充填し、次いでオキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イルカーボンイミドジチオ酸ジメチル(10.6 mg, 0.044 mmol)を充填した。得られた懸濁液を室温で1時間攪拌した。LC/MSにより、出発物質の完全な消費が示された。該反応混合液をMeOHで希釈し、プレパラティブHPLCにより精製して、目的の生成物、(R)-N-(オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(13 mg, 0.038 mmol, 86%收率)を、白色の固体物として得た。¹H NMR (400 MHz, アセトン-d₆) ppm 1.54 - 1.60 (m, 1 H) 1.71 - 1.77 (m, 2 H) 2.16 - 2.24 (m, 1 H) 2.77 - 2.82 (m, 2 H) 2.89 (t, J=7.91 Hz, 4 H) 3.13 - 3.25 (m, 2 H) 3.90 (d, J=10.29 Hz, 1 H) 4.22 (d, J=10.29 Hz, 1 H) 7.13 (dd, J=8.03, 5.02 Hz, 1 H) 7.70 (dd, J=7.91, 1.13 Hz, 1 H) 8.27 (dd, J=5.14, 1.13 Hz, 1 H) 9.11 (ブロード, s, 1 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.443; [M+H]⁺ = 300.16.

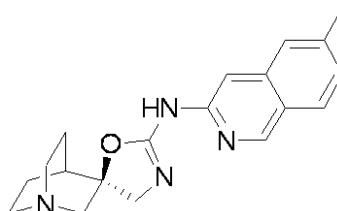
【0432】

30

実施例291

(2R)-N-(6,8-ジメチル-3-イソキノリニル)-4H-スピロ[4-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-2,5'-[1,3]オキサゾール]-2'-アミン

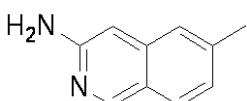
【化376】



【0433】

工程A:6-メチルイソキノリン-3-アミン

【化377】



メチル2,2-ジエトキシアセトイミデート(1.1 g, 6.82 mmol) / メタノール(8 mL)溶液に、p-トリルメタンアミン(0.788 g, 6.50 mmol)を、周囲温度で滴下した。次いで、該反応フラスコを予熱した油浴に置いて70°Cで16時間攪拌した後、取り出して冷却した。揮発物を減圧下で除去し、該粗物質を硫酸(5 mL)に周囲温度で滴下した。該反応混合液を72時

40

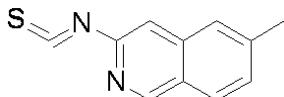
50

間攪拌した後、該フラスコを氷-水浴に入れ、水(50 mL)で希釈し、水酸化ナトリウム(10 N)を用いてpH=10にゆっくりと中和した。該反応混合液が塩基性になるにつれて、灰色の沈殿物が生じた。この沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、6-メチルイソキノリン-3-アミン(0.65g, 63%)を、灰色の粉末として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.73 (s, 1 H), 7.69 (d, J=8.28 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.00 (d, J=8.28 Hz, 1 H), 5.81 (s, 1 H), 2.40 (s, 3 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.37; [M+H]⁺ = 159.10.

【0434】

工程B:3-イソチオシアネート-6-メチルイソキノリン

【化378】



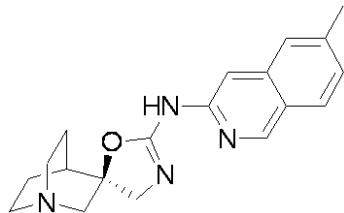
10

1,1'-チオカルボニルジピリジン-2(1H)-オン(220mg, 0.948 mmol) / ジクロロメタン(10 mL)溶液に、周囲温度で、6-メチルイソキノリン-3-アミン(125 mg, 0.790 mmol)を加えた。該反応混合液を予熱した油-浴に置いて40 °Cで18時間攪拌した後、油-浴から取り出して周囲温度に冷却した。該混合液を濃縮し、該粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー(5-30% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、3-イソチオシアネート-6-メチルイソキノリン(75 mg, 0.375 mmol, 47.4% 収率)を、オフホワイト色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 9.03 (s, 1 H), 7.88 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.46 (dd, J=8.24, 1.53 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 2.57 (s, 3 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.92; [M+H]⁺ = 201.13.

【0435】

工程C:(R)-N-(6-メチルイソキノリン-3-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化379】



30

(S)-3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オール二塩酸塩(65.8 mg, 0.285 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(6 mL)に、トリエチルアミン(0.090 mL, 0.63 mmol)および3-イソチオシアネート-6-メチルイソキノリン(57 mg, 0.285 mmol)を加えた。該懸濁液を予熱した油-浴に置いて70 °Cで2時間と30分攪拌した。次いでN,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(0.177 mL, 1.14 mmol)を加え、該混合液を85 °Cで16時間攪拌した。該混合液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(0-40% [9:1 メタノール:水酸化アンモニウム] / クロロホルム)により精製し、続いて、逆相プレパラティブHPLC(0-40% TFA-メタノール-水)により精製した。生成物の溶液を、MeOH(3x10mL)を用いてUCT Clean-up CHQAX15M25カートリッジにより濾過し、濃縮して、目的の生成物、(S)-1-((3-ヒドロキシキヌクリジン-3-イル)メチル)-3-(6-メチルイソキノリン-3-イル)チオウレアを、黄褐色のガム状物質として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 9.11 (s, 1 H), 8.02 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.47 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 4.47 (d, J=10.54 Hz, 1 H), 4.31 (d, J=10.54 Hz, 1 H), 4.10 (d, J=14.81 Hz, 1 H), 3.92 (d, J=14.81 Hz, 1 H), 3.53 - 3.71 (m, 2 H), 3.27 - 3.51 (m, 3 H), 2.84 (ブロードs, 1 H), 2.55 (s, 3H), 2.48 (m, 1 H), 2.10 - 2.30 (m, 3H). MS (LC/MS) 保持時間 = 1.24; [M+H]⁺ = 323.2.

40

【0436】

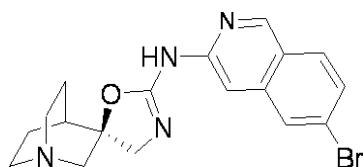
実施例292

(R)-N-(6-ブロモイソキノリン-3-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシク

50

□[2.2.2]オクタン]-2-アミン

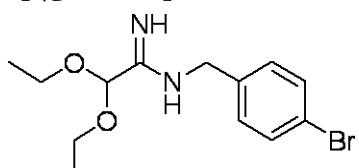
【化380】



【0437】

工程A:N-(4-ブロモベンジル)-2,2-ジエトキシアセトイミドアミド

【化381】

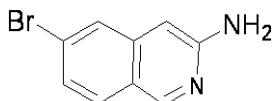


(4-ブロモフェニル)メタンアミン塩酸塩(2.359 g, 10.39 mmol)およびナトリウムメトキシド(2.376 mL, 10.39 mmol)を、メチル2,2-ジエトキシアセトイミデート(3.35 g, 20.78 mmol) / メタノール(10 mL)溶液に加えた。該濁った混合液を70 °Cで1.5時間加熱し、得られた黄色の混合液を濃縮した。残渣を、100%酢酸エチルを用いたシリカゲルにより精製し、黄色の粘稠性の油状物(2.04 g, 62%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 20
7.47 (2 H, d, J=8.56 Hz), 7.23 (2 H, d, J=8.06 Hz), 6.76 (1 H, ブロード. s.), 5.31 (1 H, ブロード. s.), 4.94 (1 H, ブロード. s.), 4.45 (2 H, ブロード. s.), 3.47 - 3.77 (4 H, m), 1.26 (6 H, t, J=7.05 Hz). LCMS:保持時間 = 2.12; [M+2]⁺ = 317.2.

【0438】

工程B:6-ブロモイソキノリン-3-アミン

【化382】

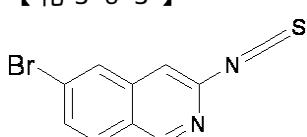


N-(4-ブロモベンジル)-2,2-ジエトキシアセトイミド(1.53 g, 4.85 mmol) / 硫酸(4 mL, 95-98%)を40 °Cで14時間加熱した。該混合液を、1 M NaOHを用いてpH 7に中和し、得られた懸濁液を濾過した。残渣を、20-55% 酢酸エチル / ヘキサンを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。目的の画分を濃縮して、茶色かがった黄色の固形物を得た(0.434 g, 40%)。LCMS:保持時間 = 1.62; [M+2]⁺ = 225.1.

【0439】

工程C:6-ブロモ-3-イソチオシアナトイソキノリン

【化383】



1,1'-チオカルボニルジピリジン-2(1H)-オン(0.251 g, 1.080 mmol) / ジクロロメタン溶液に、室温で6-ブロモイソキノリン-3-アミン(0.241 g, 1.080 mmol)を加えた。該溶液を室温で3時間攪拌した。LC/MSにより、目的の生成物の形成が示された。該濃いオレンジ色の溶液をシリカゲルクロマトグラフィー(0-10% 酢酸エチル-ヘキサン)により精製して、6-ブロモ-3-イソチオシアナトイソキノリン(0.1 g, 0.377 mmol, 35%収率)を黄色の油状物として得た。保持時間 = 2.54; [M+H]⁺ = 267.04.

【0440】

工程D:(R)-N-(6-ブロモイソキノリン-3-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビ

10

20

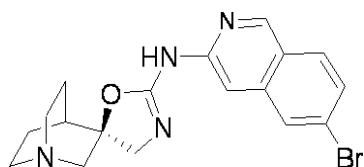
30

40

50

シクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化384】



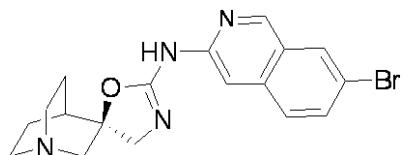
(S)-3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オール二塩酸塩(0.086 g, 0.377 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(15 mL)に、 Cs_2CO_3 (0.307 g, 0.943 mmol)および6-ブロモ-3-イソチオシアナトイソキノリン(0.1 g, 0.377 mmol)を加えた。該懸濁液を室温で30分間攪拌した。次いで、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(0.176 mL, 1.132 mmol)を加え、該混合液をさらに18時間攪拌した。該混合液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(5-25% [9.5:0.5 メタノール:水酸化アンモニウム]-酢酸エチル)により精製して、(R)-N-(6-ブロモイソキノリン-3-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(0.054 g, 0.135 mmol, 36% 収率)を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 9.04 (1 H, s), 7.80 - 8.05 (2 H, m), 7.55 (1 H, dd, $J=8.81, 1.76$ Hz), 7.37 (1 H, ブロード. s.), 4.10 (1 H, d, $J=10.58$ Hz), 3.87 (1 H, d, $J=10.83$ Hz), 3.68 - 3.77 (1 H, m), 3.56 - 3.67 (1 H, m), 3.29 - 3.49 (4 H, m), 2.45 (1 H, ブロード. s.), 2.28 - 2.41 (1 H, m), 1.86 - 2.15 (3 H, m). LCMS:保持時間 = 1.76; $[\text{M}+]^+ = 387.21$.

【0441】

実施例293

(R)-N-(7-ブロモイソキノリン-3-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

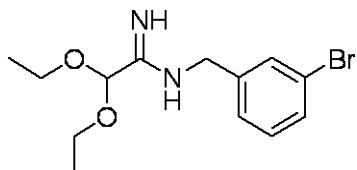
【化385】



【0442】

工程A:N-(3-ブロモベンジル)-2,2-ジエトキシアセトイミドアミド

【化386】

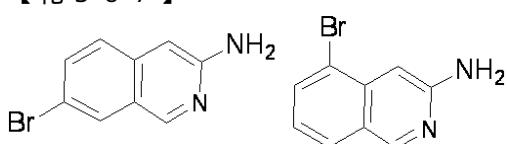


(3-ブロモフェニル)メタンアミン塩酸塩(3.62 g, 15.64 mmol)およびナトリウムメトキシド(3.58 mL, 15.64 mmol)を、メチル2,2-ジエトキシアセトイミド(5.042 g, 31.3 mmol) / メタノール(15 mL)溶液に加えた。該濁った混合液を70 °Cで1.5時間加熱し、得られた黄色の混合液を濃縮した。残渣を、100%酢酸エチルを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。目的の画分を濃縮し、黄色の粘稠性の油状物を得た(2.5 g, 51%). LCMS:保持時間 = 2.11; $[\text{M}+2]^+ = 317.06$.

【0443】

工程B:7-ブロモイソキノリン-3-アミンおよび5-ブロモイソキノリン-3-アミン

【化387】



10

20

30

40

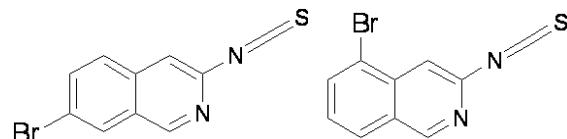
50

N-(3-プロモベンジル)-2,2-ジエトキシアセトイミドアミド(2.5 g, 7.93 mmol) / 硫酸(5 mL, 95-98%)を、40 °Cで54時間加熱した。該混合液を、10 M NaOH水溶液を用いてpH 7に中和し、得られた懸濁液を濾過した。残渣を、20-55% 酢酸エチル/ヘキサン、次いで100% 酢酸エチルを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより、精製した。該画分を濃縮して、生成物の混合物を含む茶色の固体を得た(1.0 g, 57%)。LCMS:保持時間 = 1.56; [M+2]⁺ = 225.1. 該混合物を次の工程でそのまま用いた。

【0444】

工程C:7-プロモ-3-イソチオシアナトイソキノリンおよび5-プロモ-3-イソチオシアナトイソキノリン

【化388】

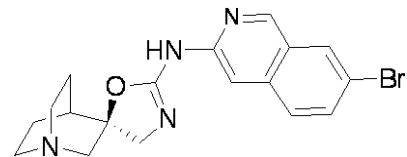


1,1'-チオカルボニルジピリジン-2(1H)-オン(1.145 g, 4.93 mmol) / ジクロロメタン溶液に、室温で、工程Bからの7-プロモイソキノリン-3-アミンおよび5-プロモイソキノリン-3-アミンの混合物(1.0 g, 4.5 mmol)を加えた。該オレンジ色の溶液を室温で18時間攪拌した。LCMSにより生成物の形成が示された。該濃いオレンジ色の溶液をシリカゲルクロマトグラフィー(0-5% 酢酸エチル-ヘキサン)により精製した。第1生成物画分を合わせて、減圧濃縮し、7-プロモ-3-イソチオシアナトイソキノリン(0.27 g, 0.377 mmol, 22% 収率)を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, アセトン) ppm 9.19 (1 H, s), 8.41 (1 H, s), 7.86 - 8.02 (2 H, m), 7.76 (1 H, s). 保持時間 = 4.28; [M+H]⁺ = 267.04. 第2生成物画分を合わせて、減圧濃縮し、5-プロモ-3-イソチオシアナトイソキノリン(0.25 g, 0.377 mmol, 21% 収率)を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, アセトン) ppm 9.24 (1 H, s), 8.23 (1 H, d), 8.15 (1 H, d), 7.81 (1 H, s), 7.64 (1 H, t). LCMS: 保持時間 = 4.61; [M+H]⁺ = 267.04.

【0445】

工程D: (R)-N-(7-プロモイソキノリン-3-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化389】



(S)-3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オール二塩酸塩(0.207 g, 0.905 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)に、Cs₂CO₃(0.737 g, 2.263 mmol)および7-プロモ-3-イソチオシアナトイソキノリン(0.24 g, 0.905 mmol)を加えた。該懸濁液を室温で30分間攪拌した。次いで、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(0.423 mL, 2.72 mmol)を加え、該混合液を室温で18時間攪拌した。該混合液を濃縮し、5-15% [9:1 メタノール:水酸化アンモニウム] / 酢酸エチルを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。目的の画分を濃縮し、5-15% [9.5:0.5 メタノール:水酸化アンモニウム] / 酢酸エチルを用いてさらに精製して、((R)-N-(7-プロモイソキノリン-3-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(0.061 g, 0.156 mmol, 17% 収率)を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 8.96 (1 H, s), 8.12 (1 H, s), 7.66 (2 H, s), 7.32 (1 H, s), 4.01 (1 H, d), 3.73 (1 H, d), 3.35 - 3.42 (1 H, m), 3.22 - 3.29 (1 H, m), 2.84 - 3.17 (4 H, m), 2.13 - 2.35 (2 H, m), 1.62 - 1.96 (3 H, m). LCMS: 保持時間 = 1.76; [M+]⁺ = 387.21.

【0446】

実施例294

((R)-N-(5-プロモイソキノリン-3-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシク

10

20

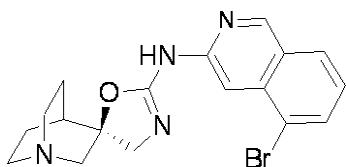
30

40

50

口[2.2.2]オクタン]-2-アミン

【化390】



(S)-3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オール二塩酸塩(0.207 g, 0.905 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)に、 Cs_2CO_3 (0.737 g, 2.263 mmol)および5-ブロモ-3-イソチオシアナトイソキノリン(0.24 g, 0.905 mmol)を加えた。該懸濁液を室温で30分間攪拌した。次いで、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(0.423 mL, 2.72 mmol)を加え、該混合液を室温で18時間攪拌した。該混合液を濃縮して、シリカゲルクロマトグラフィー(5-15% [9.5:0.5 メタノール:水酸化アンモニウム]-酢酸エチル)により精製した。目的の画分を濃縮し、5-15% [9.5:0.5 メタノール:水酸化アンモニウム] / 酢酸エチルを用いてさらに精製して、(R)-N-(5-ブロモイソキノリン-3-イル)-4H-1'-アザスピロ[オキサゾール-5,3'-ビシクロ[2.2.2]オクタン]-2-アミン(0.248 g, 0.634 mmol, 70% 収率)を黄色の固体として得た。

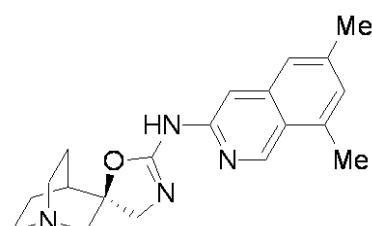
^1H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 8.99 (1 H, s), 7.91 (2 H, dd), 7.55 (1 H, ブロード s.), 7.28 (1 H, t), 3.96 (1 H, d), 3.65 (1 H, d), 3.17 - 3.26 (1 H, m), 3.03 - 3.13 (1 H, m), 2.70 - 2.99 (4 H, m), 2.03 - 2.30 (2 H, m), 1.47 - 1.87 (3 H, m). LCMS: 保持時間 = 1.69; $[\text{M}+2]^+$ = 389.21.

【0447】

実施例295

(2R)-N-(6,8-ジメチル-3-イソキノリニル)-4'H-スピロ[4-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2,5'-[1,3]オキサゾール]-2'-アミン

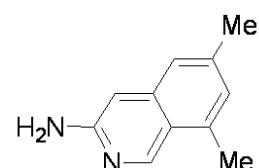
【化391】



【0448】

工程A:6,8-ジメチルイソキノリン-3-アミン

【化392】

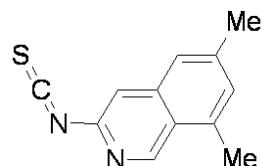


メチル2,2-ジエトキシアセトイミデート(1.5 g, 9.3 mmol) / メタノール(4.9 mL)溶液に、(2,4-ジメチルフェニル)メタンアミン(1.2 g, 8.9 mmol)を周囲温度で滴下した。次いで、該反応フラスコを予熱した油浴に置いて70 °Cで16時間攪拌した後、冷却し、揮発物を減圧下で除去した。該粗物質を硫酸(19.7 mL)に周囲温度で滴下し、72時間攪拌した。その後、該フラスコを氷水浴に入れ、水(50 mL)で希釈し、水酸化ナトリウム(10 N)を用いてpH=10にゆっくりと中和した。該反応混合液が塩基性になるにつれて、オレンジ色の沈殿物が生じた。この沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、6,8-ジメチルイソキノリン-3-アミン(1.37 g, 7.95 mmol, 90%)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 8.82 (s, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 2.61 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H).

s, 3 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.77; [M+H]⁺ = 173.15.

【0449】

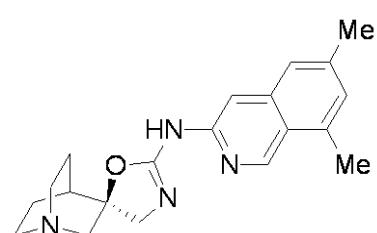
工程B:3-イソチオシアネート-6,8-ジメチルイソキノリン
【化393】



1,1'-チオカルボニルジピリジン-2(1H)-オン(1.35 g, 5.8 mmol) / ジクロロメタン(19 mL)溶液に、周囲温度で6,8-ジメチルイソキノリン-3-アミン(1 g, 5.8 mmol)を加えた。
該反応混合液を予熱した油-浴に置いて40℃で18時間攪拌した後、冷却し、濃縮し、該粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー(10-35% 酢酸エチル / ヘキサン)により精製して、3-イソチオシアネート-6,8-ジメチルイソキノリン(93.7 mg, 0.437 mmol, 8%)を黄色の固体物として得た。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 9.20 (s, 1 H), 7.36 - 7.44 (m, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 2.75 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 2.03; [M+H]⁺ = 215.1.

【0450】

工程C:(2R)-N-(6,8-ジメチル-3-イソキノリニル)-4'H-スピロ[4-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2,5'-[1,3]オキサゾール]-2'-アミン
【化394】



(S)-3-(アミノメチル)キヌクリジン-3-オール二塩酸塩(99 mg, 0.43 mmol) / N,N-ジメチルホルムアミド(1.4 mL)に、トリエチルアミン(0.18 mL, 1.3 mmol)および3-イソチオシアネート-6,8-ジメチルイソキノリン(93 mg, 0.43 mmol)を加えた。該懸濁液を予熱した油-浴中に置いて70℃で2時間と30分攪拌した。次いでN,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(0.27 mL, 1.7 mmol)を加え、該混合液を85℃で16時間攪拌した。該混合液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(0-40% [9:1 メタノール:水酸化アンモニウム] / クロロホルム)により精製し、続いて逆相プレパラティブHPLC(0-40% [0.1% TFA]-メタノール-水)により精製して、トリフルオロ酢酸塩としての(2R)-N-(6,8-ジメチル-3-イソキノリニル)-4'H-スピロ[4-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2,5'-[1,3]オキサゾール]-2'-アミン(24 mg, 0.053 mmol, 12%収率)を白色の固体物として得た。 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 9.29 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 4.38 (d, J=11.04 Hz, 1 H), 4.17 (d, J=11.04 Hz, 1 H), 3.94-4.10 (m, 1 H), 3.86 (dd, J=15.0 Hz, 2.26 Hz, 1 H), 3.51-3.67 (m, 1 H), 3.37-3.51 (m, 3 H), 2.77 (s, 3 H), 2.73 (d, J=3.51 Hz, 1 H), 2.48-2.57 (m, 3 H), 2.30-2.46 (m, 1 H), 1.94-2.28 (m, 3 H). MS (LC/MS) 保持時間 = 0.90; [M+H]⁺ = 337.38.

【0451】

本発明は前述の例示的な実施例に限定されず、そしてその本質的特性から逸脱することなく他の特定の形態において具体化することができますが当業者には明白であろう。従って該実施例は、あらゆる点で、制限するものではなく例示的なものとしてみなされ、そして、前述の実施例に対してよりはむしろ特許請求の範囲を参照すべきであり、従って、特許請求の範囲と同等の意味および範囲内となる全ての変更を包含すると意図することが望ましい。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)	A 6 1 K 31/4725
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/498 (2006.01)	A 6 1 K 31/498
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	C 0 7 D 519/00 301
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/517
A 6 1 K 31/53 (2006.01)	A 6 1 K 31/53
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/501

(74)代理人 100150500

弁理士 森本 靖

(74)代理人 100156111

弁理士 山中 伸一郎

(72)発明者 ジェイムズ・エイチ・クック・ザ・セカンド

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォーリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 イバー・エム・マクドナルド

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォーリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ダルトン・キング

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォーリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 リチャード・イー・ウォルソン

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォーリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ネンフィ・ワン

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォーリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 クリストティアナ・アイ・イウアグ

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォーリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 クリストファー・エフ・ズシ

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォーリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ジョン・イー・マロー

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォーリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官 福井 悟

(56)参考文献 特開平 6 - 2 9 3 7 6 1 (JP, A)

特表平 1 0 - 5 0 4 5 6 1 (JP, A)

特開平 1 - 3 0 5 0 9 2 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 07 D

A 61 K

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