

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5512268号
(P5512268)

(45) 発行日 平成26年6月4日 (2014.6.4)

(24) 登録日 平成26年4月4日 (2014.4.4)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 413/12 (2006.01)

C O 7 D 413/12

C O 7 D 451/14 (2006.01)

C O 7 D 451/14 C S P

C O 7 D 453/02 (2006.01)

C O 7 D 453/02

C O 7 D 471/08 (2006.01)

C O 7 D 471/08

C O 7 D 519/00 (2006.01)

C O 7 D 519/00 3 1 1

請求項の数 37 (全 132 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-523961 (P2009-523961)
 (86) (22) 出願日 平成19年8月7日 (2007.8.7)
 (65) 公表番号 特表2010-500368 (P2010-500368A)
 (43) 公表日 平成22年1月7日 (2010.1.7)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/075378
 (87) 国際公開番号 W02008/019372
 (87) 国際公開日 平成20年2月14日 (2008.2.14)
 審査請求日 平成22年8月4日 (2010.8.4)
 (31) 優先権主張番号 60/821, 646
 (32) 優先日 平成18年8月7日 (2006.8.7)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 509037673
 アルバニー モルキュラー リサーチ, インコーポレイテッド
 Albany Molecular Research, Inc.
 アメリカ合衆国, 12203 ニューヨーク州, アルバニー, コーポレート サークル 21
 (74) 代理人 100090251
 弁理士 森田 憲一
 (74) 代理人 100139594
 弁理士 山口 健次郎

最終頁に続く

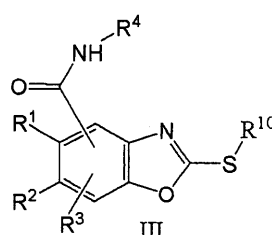
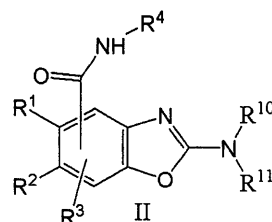
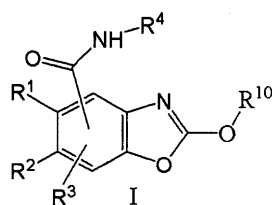
(54) 【発明の名称】 5HT3モジュレーターとしての2-アミノベンゾオキサゾールカルボキサミド

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I、II 又は III :

【化1】



(式中、

R₁、R₂、及び R₃ は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アルキル又はアリールスルホキシド基、アルキル又はアリールスルホン基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアル

キルアミノ基、アシルアミノ基、モルホリニル基、－Ｏ－低級アルキル、ヒドロキシ基、低級アルキル基、フルオロ低級アルキル基、Ｏ低級フルオロアルキル、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、アルコキシ低級アルキル基及びヒドロキシ低級アルキル基から独立して選択され；

R_4 は、

(i) 飽和窒素複素環基又はメチル置換飽和窒素複素環基であって、そこでは前記窒素原子が、第三級であり、前記複素環基は少なくとも１つの５又は６員環を含有する、飽和窒素複素環基又はメチル置換飽和窒素複素環基；及び

(ii) イミダゾリルアルキル残基であって、そこでは前記イミダゾリルアルキル基のイミダゾールが、場合により、ハロゲン原子、($C_1 \sim C_4$) アルキル基、置換された($C_1 \sim C_4$) アルキル基及び NH_2 から選択される最大３つまでの基で置換される、イミダゾリルアルキル残基

から選択される残基であり；並びに

R_{10} は、

(i) 水素原子；

(ii) ($C_1 \sim C_{10}$) アルキル基；

(iii) 置換された($C_1 \sim C_{10}$) アルキル基；

(iv) ヘテロシクリル基；

(v) 置換されたヘテロシクリル基；

(vi) アリール基；及び

(vii) 置換されたアリール基；

からなる群から選択され；

R_{11} は、水素原子及び($C_1 \sim C_{10}$) アルキル基からなる群から選択され；

又は

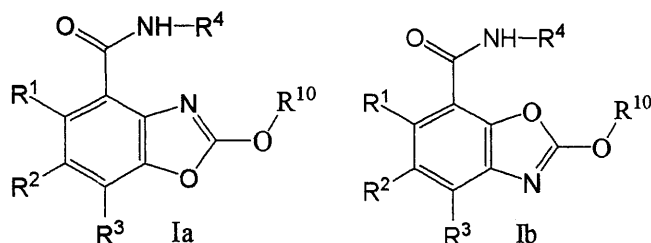
R_{10} 、 R_{11} 、及びそれらが結合している窒素原子が一緒になって、窒素含有複素環基又は置換された窒素含有複素環基を形成するが、但し、 R_{10} 、 R_{11} 、及び窒素原子がモルホリン環を形成するときは、化合物は Endo-N-(3, 9-ジメチル-3, 9-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-7-イル)-2-モルホリノベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドでないものとする

で表される化合物。

【請求項 2】

式 I a 又は I b：

【化 2】



で表される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

式 I I a 又は I I b：

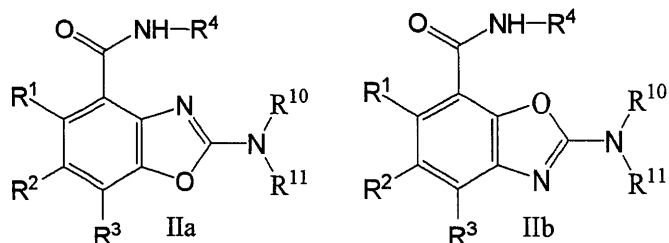
10

20

30

40

【化 3】



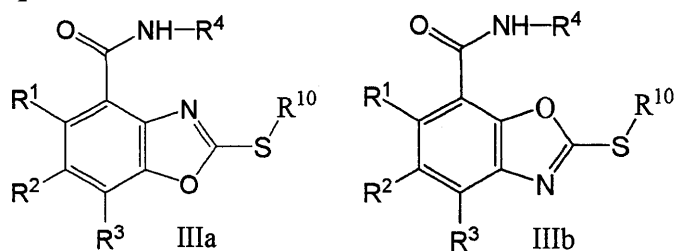
で表される、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 4】

式 I I I a 又は I I I b :

【化 4】



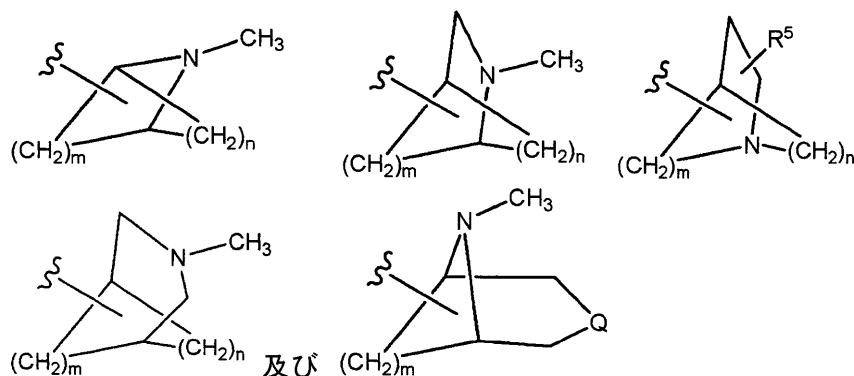
20

で表される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R 4 が、

【化 5】



30

(式中、

m は、1, 2, 3 又は 4 であり；

n は、0, 1, 2, 3 又は 4 であり；

Q は、N(CH₃) 又は -O- であり；及び

R₅ は、水素原子又はメチル基である)

40

から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

R 4 が、キヌクリジン、トロパン、アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン、メチルアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン、ジメチルジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン、メチルピペリジン及びメチル-3-オキサ-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナンから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

R₁、R₂、及び R₃ が、水素原子である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

R₁、R₂、及び R₃ が、ハロゲン原子である、請求項 1 に記載の化合物。

50

【請求項 9】

R₁₀ が、水素原子及び (C₁ ~ C₃) アルキル基からなる群から選択される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

R₁₁ が、H 又は CH₃ である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 11】

R₁₀ が、フェニル基、置換されたフェニル基、(C₁ ~ C₆) アルキル基、4 ~ 7 員の単環式窒素含有複素環基、炭素数 4 ~ 10 の二環式窒素含有複素環基、1 以上の (C₁ ~ C₆) アルキル基で置換された 4 ~ 7 員の単環式窒素含有複素環基、1 以上の (C₁ ~ C₆) アルキル基で置換された炭素数 4 ~ 10 の二環式窒素含有複素環基、ジメチルアミノ (C₁ ~ C₆) アルキル基、4 ~ 7 員の単環式窒素含有ヘテロシクリル (C₁ ~ C₆) アルキル基、(C₁ ~ C₆) アルコキシ (C₁ ~ C₆) アルキル基、ヒドロキシ (C₁ ~ C₆) アルキル基、及びジアルキルアミノカルボニル (C₁ ~ C₆) アルキル基からなる群から選択される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 12】

R₁₀ 及び R₁₁ が一緒になって、窒素含有複素環基又は置換された窒素含有複素環基を形成する、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 13】

R₁₀ 及び R₁₁ が一緒になって、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ジアゼパン、テトラヒドロキノキサリン、トリアゾロピラジン、アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン、ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、又は (C₁ ~ C₆) アルキル基、(C₁ ~ C₆) ハロアルキル基、(C₁ ~ C₆) アルコキシフェニル基、及びヘテロアリール基から独立して選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基で置換された任意の前記のものを形成する、請求項 10 に記載の化合物。

20

【請求項 14】

薬学的に許容可能な担体及び治療的有效量の請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 15】

更に第 2 の制吐剤を含む、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

前記第 2 の制吐剤がニューロキニンアンタゴニストである、請求項 15 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 17】

更にコルチコステロイドを含む、請求項 14 及び 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

セロトニン 3 型受容体の変調に依存する障害の治療用である、請求項 14 ~ 17 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

前記障害が過敏性腸症候群である、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

前記障害が嘔吐である、請求項 18 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 21】

前記障害が手術後の悪心嘔吐である、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

前記障害が心理的障害である、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

前記心理的障害が、うつ病、精神病、統合失調症、不安及び食欲障害から選択される、請求項 22 に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

前記障害が肥満である、請求項 18 に記載の医薬組成物。

50

【請求項 25】

前記障害が薬物乱用障害である、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

前記薬物乱用障害が、薬物依存、コカイン嗜癖、アルコール依存及びアンフェタミン嗜癖から選択される、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

前記障害が神経変性疾患を伴う認知症である、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

前記障害が認知欠損である、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

疼痛を治療する又は疼痛管理のための、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

前記障害が線維筋痛症候群である、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 31】

前記障害が慢性疲労症候群である、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 32】

気管支喘息を治療又は予防（preventing）するための、請求項 18 に記載の医薬組成物

。

【請求項 33】

前記障害が神経性大食症である、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 34】

前記障害が睡眠時無呼吸である、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 35】

前記障害が掻痒である、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 36】

前記障害が放射線誘発性悪心嘔吐である、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 37】

前記障害が癲癇である、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【関連出願に対する相互参照】

【0001】

本出願は、米国出願仮出願の出願番号 60/821, 646（2006 年 8 月 7 日出願）の優先権を主張する。前記出願の全内容が参照することにより本明細書に組み込まれる

。

【発明の分野】

【0002】

本発明は、化学療法誘発性悪心嘔吐（CINV）の治療及び下痢優位型過敏性腸症候群（IBS-D）の治療に有用な 2-アミノベンゾオキサゾールカルボキサミドの属（genus）に関するものである。

【発明の背景】

【0003】

化学療法によって引き起こされる悪心及び嘔吐は、依然として癌の治療を受ける患者にとって最も苦しい副作用のひとつである。与えられた化学療法剤及び養生法に応じて、患者のうち 90% までが、ある型の化学療法誘発性悪心嘔吐（CINV）に苦しむ可能性がある。CINV の諸症状は、重度に消耗性であり得、しばしば患者がそれ以上の化学療法治療過程を拒否する結果となり、癌の進行に関して明らかに好ましくない帰結を伴う。更に、CINV は、普通なら他の患者の世話をしたり他の医療問題に注意したりすることのできるヘルスケアスタッフの時間を消耗することになり、医療制度に耐え難い負担となる

。

【0004】

10

20

30

40

50

C I N Vは、大きく二つのカテゴリー、すなわち急性C I N V及び遅延性C I N Vに分けられる。急性C I N Vは、治療の最初の24時間以内に起こり、遅延性C I N Vは、治療後24時間から120時間までに起こる。遅延性C I N Vは、化学療法を受ける患者において高度に治療不足の副作用にとどまっている。何故なら、ヘルスケア提供者は、遅延性C I N Vに苦しむ患者の数を過小評価する傾向があるからである。更に、遅延性C I N Vは、いったん患者が退院したとすると、自分自身にケアを与える患者の能力を大いに低下させるのである。

【0005】

セロトニン受容体を阻害する化合物は、現在最も有効な制吐薬である。これらの化合物は、癌患者の悪心及び嘔吐の管理において唯一で最も大きな進歩を成し、放射線誘発性悪心嘔吐（R I N V）及び手術後の悪心嘔吐（P O N V）において追加適用を有している。末梢又は中枢メカニズムのいずれかにより、体のセロトニン貯蔵の大部分を収容する腸のクロム親和性細胞に対する化学療法誘発性損傷から産生されるセロトニンシグナルから5-HT₃受容体を遮断することで、急性嘔吐を予防する（prevent）ものと思われる。パロノセトロン（A l o x i（登録商標））を別にすれば、5-HT₃阻害薬は、急性C I N Vの治療用に承認されており、急性C I N Vの治療に対して最も有効であった。パロノセトロンは、静脈内に投与しなければならないが、現在急性及び遅延性の両C I N Vの予防（prevention）用に承認されている唯一の5-HT₃阻害薬である。遅延性嘔吐に対するパロノセトロンの効能は、その長い血清中半減期によることを前提としている。従って、長い血清中半減期を有する5-HT₃阻害薬が急性及び遅延性の両C I N V用の有効な治療剤であろうということの一方で、短い血清中半減期を有する5-HT₃阻害薬が急性C I N Vを治療するのに有用であろうということ、当業者は受け入れている。更に、パロノセトロン、5-HT₃阻害薬、及びアプレピタント（E M E N D（登録商標））（ニューロキニンアンタゴニスト）の併用が、臨床試験において、様々の中等度から高度までの催吐性化学療法養生法後の急性及び遅延性の両C I N Vを予防する（preventing）のに高度に有効であることが示されている。とりわけ、NK₁アンタゴニスト又は5-HT₃アンタゴニストのいずれかとデキサメタゾンなどのコルチコステロイドとの併用療法により、急性又は遅延性嘔吐に対するこれらの薬物の性能が改善される。その点、E M E N D（登録商標）のラベルには、当該薬物がコルチコステロイド及び5-HT₃アンタゴニストとともに投与されることが表示されている。

【0006】

過敏性腸症候群（I B S）は、一般に、三つの型、すなわち下痢優位型（I B S-D）、便秘優位型（I B S-C）及びI B S-A又は混合モード（I B S-M）と称する交互性症状を伴うI B Sとして起きる。下痢優位型過敏性腸症候群は、めったに致命的な疾患ではないけれども、消耗性の疾患である。I B S-Dの典型的な患者は、複数の毎日の激しい下痢発作及び重症の毎日の腹部痙攣を含む一次症状を示す。最も一般的な二次副作用としては、パニック発作、うつ病、社会及び家族行動からの引きこもり並びに栄養失調を挙げることができる。

【0007】

現在、5-HT₃受容体を阻害する化合物は、I B S-Dの唯一の有効な治療である。現在I B S-D用に承認された唯一の薬物は、アロセトロンであり、これはグラクソ社により導入され、虚血性大腸炎を引き起こすと思われたためF D Aにより回収され、次いでI B S-D用のある治療に対する需要が非常に大きかったためF D Aにより復活させられた。2002年においては、米国食品医薬品局は、医療効果がリスクを上回るという制限条件つきで女性用にアロセトロン塩酸塩（L O T R O N E X（登録商標））錠剤を承認した。承認時の制限事項は、アロセトロンの使用とともに報告された重症の胃腸副作用を示している。第2の構造的に関連する5-HT₃阻害薬であるシランセトロンは、臨床試験を実施していたが、最近F D Aから非承認通知書を受け取った。新規な、構造的に無関係の5-HT₃阻害薬がI B S-Dの治療に有用である可能性がある。

【0008】

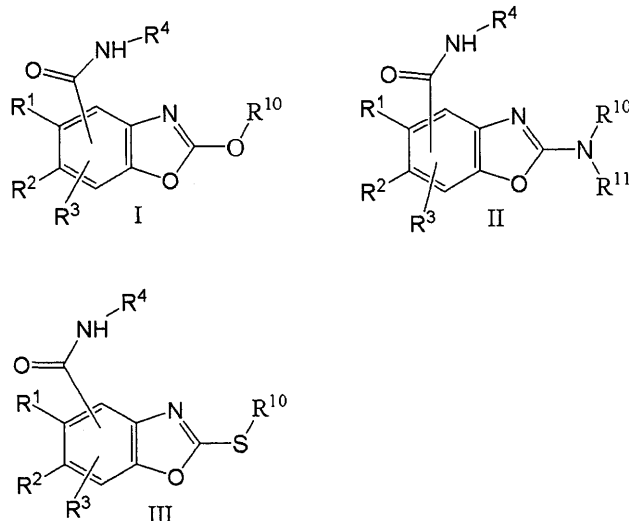
明らかにC I N V及びI B S - Dの両方に対する改良療法の必要性が存在する。

【発明の要約】

【0009】

現在、式I、II及びIII：

【化1】



10

で表される化合物が、5-HT₃受容体の強力で選択的な阻害薬であることが見出された。

20

【0010】

これらの化合物においては、R₁、R₂、及びR₃は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アルキル又はアリールスルホキシド基、アルキル又はアリールスルホン基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アシルアミノ基、モルホリニル基、-O-低級アルキル、ヒドロキシ基、低級アルキル基、フルオロ低級アルキル基、O低級フルオロアルキル、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、アルコキシ低級アルキル基及びヒドロキシ低級アルキル基から独立して選択される。

【0011】

R₄は、飽和窒素複素環基又はメチル置換飽和窒素複素環基であり、そこでは前記窒素原子は、第三級であり、前記複素環基は少なくとも1つの5又は6員環を含有し；

30

R₁₀は、

- (i) 水素原子；
- (ii) (C₁～C₁₀)アルキル基；
- (iii) 置換された(C₁～C₁₀)アルキル基；
- (iv) ヘテロシクリル基；
- (v) 置換されたヘテロシクリル基；
- (vi) アリール基；及び
- (vii) 置換されたアリール基；

からなる群から選択され；

40

R₁₁は、水素原子及び(C₁～C₁₀)アルキル基からなる群から選択され；

又は

R₁₀、R₁₁、及びそれらが結合している窒素原子が一緒になって、窒素含有複素環基又は置換された窒素含有複素環基を形成する。

【0012】

別の観点においては、本発明は、薬学的に許容可能な担体及び治療的有效量の式I、II、又はIIIで表される化合物を含む医薬組成物に関するものである。組成物は、追加の制吐剤、特にニューロキニンアンタゴニストを含むことができる。組成物はまた、コルチコステロイドを含むこともできる。

【0013】

50

別の観点においては、本発明は、セロトニン3型受容体の不適切な活動から生じる障害又はセロトニン3型受容体の変調(modulation)に依存する障害を治療する方法に関するものである。方法は、治療的有效量の式I、II、又はIIIで表される化合物を投与することを含む。セロトニン3型受容体の不適切な活動から生じる障害又はセロトニン3型受容体の変調に依存する障害の例としては、嘔吐、特にCINV、IBS-D、手術後に誘導される悪心嘔吐、及び放射線誘発性悪心嘔吐を挙げることができる。他のそのような障害としては、心理的障害、肥満、薬物乱用障害、神経変性疾患を伴う認知症、認知喪失(cognition loss)、疼痛、線維筋痛症候群及び慢性疲労症候群を挙げることができる(米国出願公開第2004/0204467号明細書を参照のこと)。セロトニン3型受容体アンタゴニストはまた、気管支喘息、神経性大食症、睡眠時無呼吸、掻痒及び片頭痛の予防(prevention)及び治療に対して有用であることも知られている(Costall and Naylor, Current Drug Targets—CNS & Neurological Disorders, 2004: 3 27-37及びIsraeli, Current Med. Chem.—CNS Agents, 2001: 1 171-199を参照のこと)。セロトニン3型受容体アンタゴニストはまた、癲癇の予防(prevention)及び治療に対して有用であることも知られている。そのような化合物の癲癇治療への適用は、国際出願番号PCT/GB2006/002733に明示されている。

10

【発明の詳細な説明】

【0014】

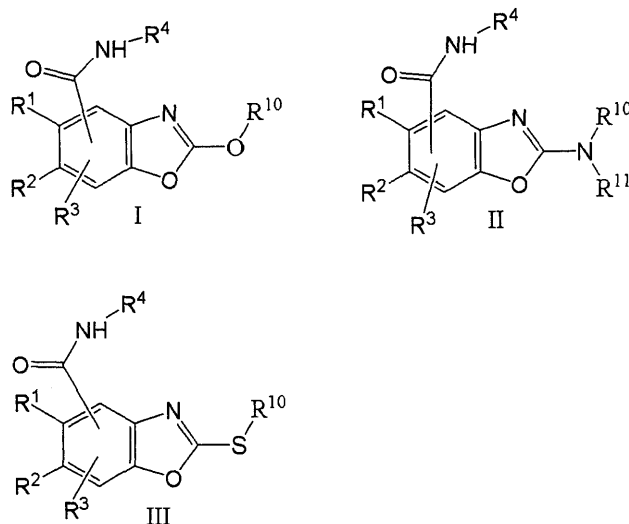
20

本明細書の全体にわたり、置換基は導入時に定義されて、それらの定義を保持する。

【0015】

第1の観点においては、本発明は、式I、II、又はIII：

【化2】



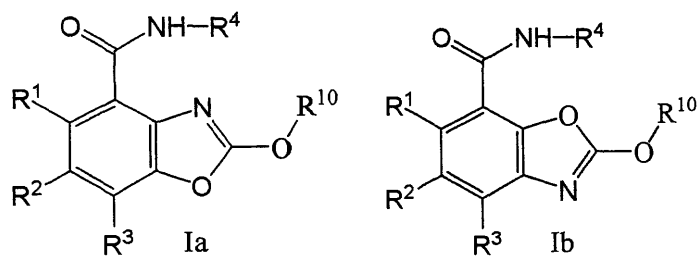
30

で表される化合物に関するものである。

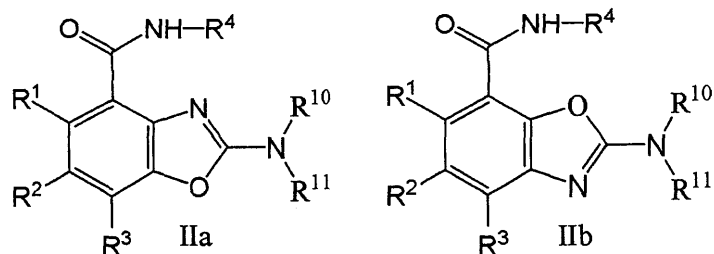
一般に、前述の諸式で表される化合物が、5-HT₃受容体の強力で選択的な阻害薬であることが見出された。3つの属のそれぞれは、2つの亜属、すなわち4-カルボキサミド類(Ia、IIa、及びIIIa)及び7-カルボキサミド類(Ib、IIb、及びIIIb)：

40

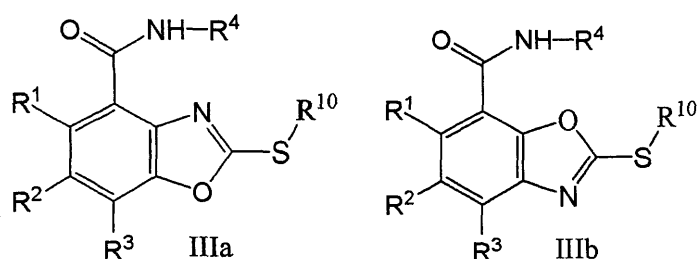
【化 3】



10



20



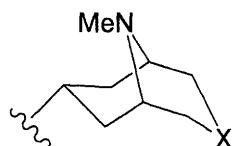
に分けることができる。

【0016】

これらの化合物においては、 R_4 は、窒素原子が第三級である飽和窒素複素環基又はメチル置換飽和窒素複素環基を表す。窒素複素環基（窒素含有複素環基ともいう）は、環に少なくとも1個の窒素原子を含有する複素環基である。それは、他のヘテロ原子だけでなく追加の窒素原子も含有することができる。窒素含有複素環としては、ピペリジン、メチルピペリジン、トロパン、9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-オン、及び

30

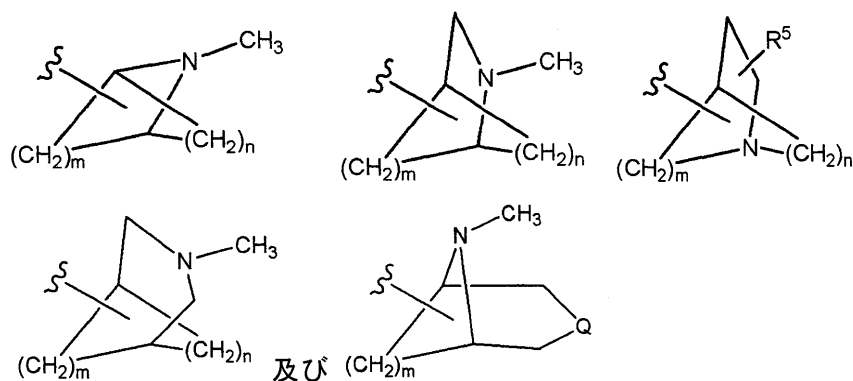
【化 4】



（式中、Xは、 NCH_3 、O、S、SO又は SO_2 である）を挙げることができる。ある実施態様においては、 R_4 は、

40

【化 5】



(式中、mは、1、2、3又は4であり；nは、0、1、2、3又は4であり；Qは、N(CH₃)又は-O-であり；及びR₅は、水素原子又はメチル基である)である。例えば、R₄は、キヌクリジン、トロパン、アザビシクロ[3.3.1]ノナン、メチルアザビシクロ[3.3.1]ノナン、ジメチルジアザビシクロ[3.3.1]ノナン、メチルピペリジン又はメチル-3-オキサー9-アザビシクロ[3.3.1]ノナンであることができる。

【0017】

ある実施態様においては、R₁、R₂、及びR₄は、水素原子であり；他の実施態様においては、R₁、R₂、及びR₄は、ハロゲン原子である。

【0018】

親の属のある実施態様においては、R₁₀は、水素原子及び(C₁~C₃)アルキル基からなる群から選択される。属IIの別の実施態様においては、R₁₁は、H又はCH₃であり、並びにR₁₀は、フェニル基、置換されたフェニル基、(C₁~C₆)アルキル基、4~7員の単環式窒素含有複素環基、炭素数4~10の二環式窒素含有複素環基、1以上の(C₁~C₆)アルキル基で置換された4~7員の単環式窒素含有複素環基、1以上の(C₁~C₆)アルキル基で置換された炭素数4~10の二環式窒素含有複素環基、ジメチルアミノ(C₁~C₆)アルキル基、4~7員の単環式窒素含有ヘテロシクリル(C₁~C₆)アルキル基、(C₁~C₆)アルコキシ(C₁~C₆)アルキル基、ヒドロキシ(C₁~C₆)アルキル基、及びジアルキルアミノカルボニル(C₁~C₆)アルキル基からなる群から選択される。

【0019】

別の実施態様においては、R₁₀及びR₁₁は、一緒になって、窒素含有複素環基又は置換された窒素含有複素環基を形成する。例としては、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ジアゼパン、テトラヒドロキノキサリン、アザビシクロ[3.3.1]ノナン、トリアゾロピラジン、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、又は(C₁~C₆)アルキル基、(C₁~C₆)ハロアルキル基、(C₁~C₆)アルコキシフェニル基、ヘテロアリール基、置換されたヘテロアリール基、ヘテロシクリル基、及び置換されたヘテロシクリル基から独立して選択される1、2若しくは3個の置換基で置換された任意の前記のものを挙げることができる。

【0020】

前述の親の属及びその亜属の範囲に入る化合物は、5-HT₃阻害薬として有用である。本出願の発明者らに対して、現在特許請求の範囲から除外されていない化合物が、特許性がないことが審査において見出される可能性がある。その場合における、出願人の特許請求の範囲における種及び属の除外は、特許審査経過の所産であって、発明者らの概念又は発明者らの発明の記載の反映ではないと考えるべきである。本発明は、組成物の観点においては、式I、II及びIIIで表されるすべての化合物である。但し、(a)公の所有にあるそれらの化合物、及び(b)亜属IIaの範囲に入る(式中、R₁₀、R₁₁及び窒素原子は、モルホリン環を形成し、及びR₄は、(NMRデータに基づき)endo 3, 9-ジメチル-3, 9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-7-イル基であると

10

20

30

40

50

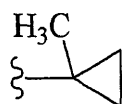
思われる) 実施例 55 の単一の属は除かれる。この化合物は、スクリーニングの閾値として決めた効力レベルを示さなかった。

【定義】

【0021】

アルキル基は、直鎖状、分岐状、又は環状炭化水素構造及びその組み合わせを含むことを意味する。低級アルキル基は、炭素原子 1～6 個のアルキル基を指す。低級アルキル基の例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、s-及びt-ブチル基などを挙げることができる。好ましいアルキル基は、 C_{20} 又はそれ未満のものである。シクロアルキル基は、アルキル基の下位集合であり、炭素原子 3～8 個の環状炭化水素基が含まれる。シクロアルキル基の例としては、c-プロピル基、c-ブチル基、c-ペンチル基、及びノルボルニル基などを挙げることができる。特定の部分 (moieties) は、明示的言及が必要となる。アルキル基が、直鎖状、分岐状、又は環状炭化水素構造及びその組み合わせを含むことを意味するという記述は、直鎖状及び環状構造要素の次の組合せ：

【化 6】



(及び類似の組合せ) が「アルキル基」とみなされることを意味する。 $C_1 \sim C_{20}$ 炭化水素基としては、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリー

【0022】

ルコキシ基又はアルコキシル基は、酸素原子を介して親構造に結合した炭素原子 1～8 個の直鎖状、分岐状、環状構造及びその組み合わせの基を指す。例としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、シクロプロピルオキシ基、及びシクロヘキシルオキシ基などを挙げることができる。低級アルコキシ基は、1～4 個の炭素原子を含有する基を指す。

【0023】

オキサアルキル基は、1 個以上の炭素原子を酸素原子で置き換えたアルキル残基を指す。例としては、メトキシプロポキシ基、及び 3, 6, 9-トリオキサデシル基などを挙げることができる。

【0024】

アシル基は、カルボニル官能基を介して親構造に結合した炭素原子 1～8 個の直鎖状、分岐状、環状構造、飽和、不飽和及び芳香族、並びにその組み合わせの基を指す。アシル残基の 1 個以上の炭素原子は、親構造に結合する点がカルボニル基にとどまる限り、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子で置き換えることができる。例としては、アセチル基 (Ac)、ベンゾイル基、プロピオニル基、イソブチリル基、t-ブトキシカルボニル基、及びベンジルオキシカルボニル基などを挙げることができる。低級アシル基は、1～4 個の炭素原子を含有する基を指す。

【0025】

アリール基及びヘテロアリール基は、O、N、若しくは S から選択されるヘテロ原子を 0～3 個含有する 5 若しくは 6 員の芳香環基若しくは芳香族複素環基、O、N、若しくは S から選択されるヘテロ原子を 0～3 個含有する二環式 9 若しくは 10 員の芳香環基若しくは芳香族複素環基、又は O、N、若しくは S から選択されるヘテロ原子を 0～3 個含有する三環式 13 若しくは 14 員の芳香環基若しくは芳香族複素環基を指す。芳香族 6～14 員の炭素環式環としては、例えば、ベンゼン、ナフタレン、インダン、テトラリン、及びフルオレンが挙げられ、並びに 5～10 員の芳香族複素環式環としては、例えば、イミダゾール、ピリジン、インドール、チオフェン、ベンゾピラノン、チアゾール、フラン、ベンゾイミダゾール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、ピリミジン、ピラジン、

テトラゾール及びピラゾールを挙げることができる。

【0026】

アリールアルキル基は、アリール基部分がアルキル基を介して親に結合している残基を指す。例は、ベンジル基、及びフェネチル基などである。トリル基はアリールアルキル基ではない；トリル基はアルキルアリール基である。ヘテロアリールアルキル基は、アルキル基を介して親に結合しているヘテロアリール残基を意味する。例としては、例えば、ピリジニルメチル基、及びピリミジニルエチル基などを挙げることができる。

【0027】

複素環基は、1～4個の炭素原子がN、O及びSからなる群から選択されるヘテロ原子により置き換えられている1～3環のシクロアルキル又はアリール残基を意味する。窒素及び硫黄ヘテロ原子は、場合により酸化されることができ、窒素ヘテロ原子は、場合により四級化され得る。複素環の例としては、ピロリジン、ピラゾール、ピロール、インドール、キノリン、イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ベンゾフラン、ベンゾジオキサン、ベンゾジオキサール（置換基として存在するときは、一般にメチレンジオキシフェニル基という）、テトラゾール、モルホリン、チアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、チオフェン、フラン、オキサゾール、オキサゾリン、イソオキサゾール、ジオキサン、及びテトラヒドロフランなどを挙げることができる。窒素複素環基は、少なくとも1個の窒素原子を含有する複素環基である。それらは、更に他のヘテロ原子及び複数の窒素原子を含むことができる。例としては、キヌクリジン、トロパン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、キノリン、ベンゾ[b][1,4]オキサジン、1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピラジン、ペルヒドロキノキサリン及びチアゾールを挙げることができる。ヘテロアリール基は、複素環基が芳香族である複素環基の下位集合であるということに注意すべきである。ジヒドロヘテロアリール基は、その名が含意するように、形式上1モルの水素で還元されたヘテロアリール残基である。ジヒドロヘテロアリール残基の例は、2,3-ジヒドロベンゾフラン基である。

【0028】

置換されたアルキル基、アリール基、シクロアルキル基、及びヘテロシクリル基などは、各残基中の4個までのH原子が、ハロゲン原子、ハロアルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基(COOR)、オキシ基、カルボキサミド基(—CONR₂)、スルホンアミド基(—SO₂NR₂)、シアノ基、カルボニル基、ニトロ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、スルホキシド基、スルホン基、アシルアミノ基、アミジノ基、フェニル基、ベンジル基、ヘテロシクリル基、ヘテロシクリルカルボニル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、又はヘテロアリールオキシ基で置き換えられているアルキル基、アリール基、シクロアルキル基、又はヘテロシクリル基を指す。前述のリストにおいては、Rは、水素原子又はアルキル基である。

【0029】

「ハロゲン原子」という用語は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を意味する。

【0030】

本明細書に記載する化合物のいくつかは、1以上の不斉中心を含有することができ、それにより、鏡像体、ジアステレオマー、及び絶対立体化学の用語で、(R)―又は(S)―として定義し得るその他の立体異性体を生じることができる。本発明は、それらのラセミ体及び光学的に純粋な形態のみならず全てのそのような可能な異性体もまた含むことを意味する。光学的に活性な(R)―及び(S)―異性体は、キラルシントン若しくはキラル試薬を用いて製造することができ、又は従来技術を用いて分離することができる。本明細書に記載する化合物がオレフィンの二重結合又は他の幾何学的不斉中心を含有するときで他に指定しない限り、化合物は、E及びZ幾何異性体を両方とも含むことを意味する。本明細書に現れる任意の炭素―炭素二重結合の立体配置は、便宜のためのみに選択され、特定の立体配置を示すことを意味しない；従って、transとして本明細書に勝手に描

10

20

30

40

50

かれた炭素－炭素二重結合は、Z、E、又は両者の任意の割合の混合物であり得る。

【0031】

本発明の化合物が放射能標識された形で存在し得ること、すなわち本化合物が、通常自然に見出される原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を含有する1以上の原子を含有し得ることは容認されるであろう。水素、炭素、リン、フッ素、塩素、及びヨウ素の放射性同位体としては、それぞれ、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、及び ^{125}I を挙げることができる。前記放射性同位体及び／又は他の原子の他の放射性同位体を含有する化合物は、本発明の範囲内にある。トリチウム化された、すなわち ^3H 放射性同位体、及び炭素14、すなわち ^{14}C 放射性同位体は、その調製容易性と検出能とのために特に好ましい。本発明の放射能標識された化合物は一般に、当業者によく知られた方法により調製することができる。便利には、そのような放射能標識された化合物は、放射能標識されていない試薬の代わりに容易に入手可能な放射能標識された試薬を用いて、実施例及び反応工程式に開示された方法を実施することにより調製することができる。

10

【0032】

「保護」、「脱保護」及び「保護された」官能基に関する用語は、本出願中至る所に出てくる。そのような用語は当業者によく理解されており、一連の試薬を用いる逐次的処理を含むプロセスの文脈において使用される。その文脈において、保護基は、保護しなければ官能基が反応するであろうがその反応が望ましくないようなプロセスの工程の間、官能基をマスクするために使用される基を指す。保護基は、その工程での反応を妨害するが、そのあとで除去して元の官能基を露出することができる。その除去、すなわち「脱保護」は、官能基が妨害するであろう反応（単数）又は反応（複数）の完結後に行なわれる。従って、本発明のプロセスにおいて指定されるように、一連の試薬が指定されるとき、当業者は、「保護基」として適しているような基を容易に想定することができる。その目的に適した基は、化学分野の標準的教科書、例えば、T. W. GreeneのProtective Groups in Organic Synthesis [John Wiley & Sons, New York, 1991]において論じられている。前記教科書は参照することにより本明細書に組み込まれる。

20

【0033】

本明細書で使用される用語「予防（preventing）」は、発作を未然に防ぐか又は緩和するために事前に薬物を投与することを指す。医学分野の当業者（そのために本方法クレームが向けられている）は、「予防する（prevent）」という用語が絶対的用语ではないことを認識している。医学分野においては、病態の可能性又は重症度を実質的に少なくするための薬物の予防的（prophylactic）投与を指すことは理解されるし、これが、本明細書において意図する意味である。実際に、当該分野の標準的教科書であるPhysician's Desk Referenceの2006年版では、パロノステロンの適応のその記載において、10回以上も「予防する（prevent）」又は「予防（prevention）」という用語を使用している。

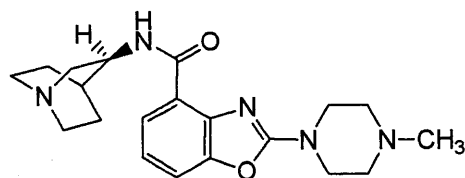
30

【0034】

本明細書で使用するラセミ体化合物、アンビスケールミック（ambiscalemic）化合物及びスケールミック（scalemic）化合物又は鏡像体的に純粋な化合物の図式的表示は、Maehr J. Chem. Ed. 62, 114-120 (1985)を引用している：楔形の実線及び破線は、キラルな要素の絶対配置を示すために使用され；波線は、それが表す結合が生み出す立体化学的意味合いを何も示さず；実線及び破線の太線は、ラセミ体の性格を示すほかは図示されている相対配置を示す幾何学的記述子であり；並びに楔形の輪郭線及び点線又は破線は、不定の絶対配置の鏡像体的に純粋な化合物を示す。単なる実線は、立体化学について何も意味しない。例えば、以下の表において実施例2の図に実線が示されるが、しかし実施例の化合物は、実際にS配置の単一の鏡像体であり、正確には

40

【化 7】



として描くことができたであろう。

【0035】

本明細書に使用するように、そして当業者なら理解するであろうが、「化合物」という記述は、その化合物の塩、溶媒和物及び包接錯体を含むことを意味する。「溶媒和物」という用語は、適当な溶媒分子が結晶格子に組み込まれている、固体状態にある式 I で表される化合物を指す。治療的投与に適した溶媒は、投与用量において生理学的に許容可能なものである。治療的投与に適した溶媒の例は、エタノール及び水である。水が溶媒であるとき、溶媒和物は水和物といわれる。一般に、溶媒和物は、化合物を適当な溶媒に溶解し、冷却して又は反溶媒 (antisolvent) を用いて溶媒和物を単離することにより形成される。溶媒和物は典型的には周囲条件下に乾燥されるか又は共沸される。包接錯体は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy 19th Ed. (1995) volume 1, page 176-177 に記載されている。前記文献は、参照することにより本明細書に組み込まれる。最も一般的に用いられる包接錯体は、シクロデキストリンとの包接錯体であり、天然及び合成のすべてのシクロデキストリン錯体が、特に特許請求の範囲内に包含される。

【0036】

「薬学的に許容可能な塩」という用語は、無機酸及び塩基並びに有機酸及び塩基を含む薬学的に許容可能な非毒性の酸及び塩基から調製される塩を指す。本発明の化合物が塩基性であるとき、塩は、無機酸及び有機酸を含む薬学的に許容可能な非毒性の酸から調製することができる。本発明の化合物に適した薬学的に許容可能な酸付加塩としては、酢酸、ベンゼンスルホン酸 (ベシレート)、安息香酸、ショウノウスルホン酸、クエン酸、エテンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、及び p-トルエンスルホン酸などの塩を挙げることができる。化合物が酸性の側鎖を含有するとき、本発明の化合物に適した薬学的に許容可能な塩基付加塩としては、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム及び亜鉛からつくられる金属塩、又はリシン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン (N-メチルグルカミン) 及びプロカインからつくられる有機塩を挙げることができる。

【0037】

有機化学者により使用される略語の包括的なリストは、Journal of Organic Chemistry の各巻の第 1 号に出ている。「Standard List of Abbreviations」と題する表に典型的に提示されているリストは、参照することにより本明細書に組み込まれる。

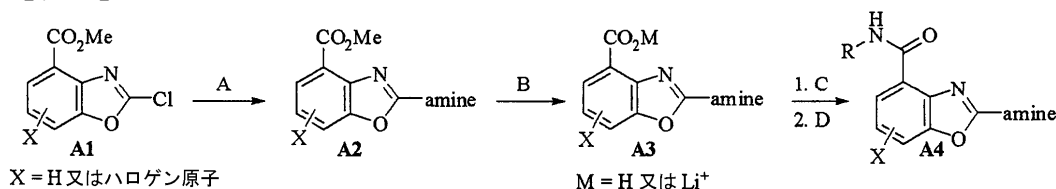
【0038】

一般化された合成反応工程式を以下に示す。

【0039】

ベンゾオキサゾール核を修飾する一般手順：

【化 8】



条件：A) アミン、溶媒；B) 水酸化物塩基 C) アミン、EDCI, HOBT, DMF 又は HBTU, DMF; D) HCl, MeOH 又は Et₂O

【0040】

ベンゾオキサゾール核のアミノ化のための一般手順（GP-A）：

【0041】

THF（又はDME，DMF）中の適当な2-クロロベンゾオキサゾール，A1（1当量）、並びに適当なアミン（2当量）及び任意選択の塩基（例えば、K₂CO₃、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、1，8-ジアザビシクロ〔5．4．0〕ウンデセン、又は水素化ナトリウム）の混合物を、20～80℃の範囲で最大24時間まで加熱した。室温まで冷却後、反応混合物を、減圧下で濃縮した。粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（典型的な溶離液としては、9：1ジクロロメタン／メタノール、酢酸エチル、ヘキサンを挙げることができる）で精製して、所望の生成物2-アミノベンゾオキサゾールを得た。生成物の構造は、¹H NMR又は質量分析で確認した。

【0042】

メチルエステルの加水分解のための一般手順（GP-B1）：

【0043】

2N NaOH及びTHF中のメチルエステルA2の混合物を、室温で12時間攪拌した。反応混合物を、2N HClで中和し、次いでジクロロメタンで抽出した。合わせた有機物層を、乾燥し（Na₂SO₄）、濾過し、濃縮して、所望のカルボン酸A3を得た。生成物の構造は、¹H NMR又は質量分析のいずれかで確認した。

【0044】

メチルエステルの加水分解（カルボン酸リチウム塩）のための一般手順（GP-B2）：

【0045】

メタノール／水（3：1）中のメチルエステルA2及び水酸化リチウム一水和物（1～3当量）の混合物を、LC-MSによる反応完結まで、室温で攪拌した。溶媒を真空で除去して、粗製リチウム塩A3を高真空下に乾燥し、そのあと更に精製せずに使用した。生成物の構造は、¹H NMR又は質量分析で確認した。

【0046】

メチルエステルの加水分解のための一般手順（GP-B3）：

【0047】

メチルエステルA2、水酸化リチウム一水和物（1～3当量）及びメタノール／水又はTHF／水（3：1～5：1）混合物の混合物を、LC-MSによる反応完結まで、室温で攪拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、水で希釈し、3N塩酸で酸性化（pH1～5）して、濃縮乾固した。固体をジクロロメタン中で摩砕し、濾液を減圧下で濃縮して、所望のカルボン酸A3を得た。生成物の構造は、¹H NMR又は質量分析のいずれかで確認した。

【0048】

アミド化のための一般手順（GP-C1）：

【0049】

DMF中のカルボン酸又はカルボン酸リチウム塩A3（1当量）、適当なアミン（例えば、endo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ〔3．3．1〕ノナン二塩酸塩（1当量）、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（2当量）及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（2当量）の混合物を、室温で5分間攪拌し、次いでトリエチルアミン（2～4当量）を添加した。得られた反応混合物を室

10

20

30

40

50

温で12時間攪拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、次いで飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。水層を更にジクロロメタンで抽出した。合わせた有機物層を乾燥 (Na_2SO_4) し、濾過して、濃縮した。粗製物質を、シリカゲルクロマトグラフィー (典型的な溶離液: 酢酸エチル/ヘキサン、酢酸エチル/メタノール、ジクロロメタン、ジクロロメタン/メタノール又はジクロロメタン/メタノール/濃水酸化アンモニウム) で精製して、所望のカルボキサミドA4を得た。生成物の構造は、 $^1\text{H NMR}$ で確認した。

【0050】

アミド化のための一般手順 (GP-C2) :

【0051】

DMF中のカルボン酸又はカルボン酸リチウム塩A3 (1当量)、適当なアミン (例えば、endo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン二塩酸塩) (1当量)、及びHBTU (1.3~2当量) の混合物を、室温で5分間攪拌し、次いでトリエチルアミン (2~4当量) を添加した。得られた反応混合物を室温で12時間攪拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、次いで飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。水層を更にジクロロメタンで抽出した。合わせた有機物層を乾燥 (Na_2SO_4) し、濾過して、濃縮した。粗製物質を、シリカゲルクロマトグラフィー (典型的な溶離液: 酢酸エチル/ヘキサン、酢酸エチル/メタノール、ジクロロメタン、ジクロロメタン/メタノール又はジクロロメタン/メタノール/濃水酸化アンモニウム) で精製して、所望のカルボキサミドA4を得た。生成物の構造は、 $^1\text{H NMR}$ で確認した。

10

【0052】

HCl塩へ変換のための一般手順 (GP-D1) :

【0053】

ジクロロメタン及びエチルエーテル中のカルボキサミドA4 (1当量) の氷冷溶液に、塩化水素 (2当量) /メタノールを添加した。混合物を室温で5分間攪拌し、次いで無水エチルエーテルで希釈した。混合物を室温で2時間放置し、次いで得られた沈殿を濾過して集め、エチルエーテルで洗浄した。固体を真空下に乾燥して、所望のA4塩酸塩を得た。生成物は、質量分析及び $^1\text{H NMR}$ で確認した。

20

【0054】

HCl塩へ変換のための一般手順 (GP-D2) :

【0055】

GP-CからのBoc保護カルボキサミド (1当量) の氷冷溶液を、ジクロロメタン中の過剰のTFA又はHCl (ジエチルエーテル、ジオキサン又はメタノール中) のいずれかで処理した。粗製の塩をメタノールで希釈して、陽イオン交換樹脂 (Isolute SCX-2, 10gカラム) の上にのせた。カラムをメタノール (50mL) で洗浄し、次いで生成物を2N水酸化アンモニウム/メタノール (50mL) で溶離した。溶液を減圧下で濃縮した。粗製物質を、シリカゲルクロマトグラフィー (典型的な溶離液: ジクロロメタン/メタノール、ジクロロメタン/メタノール/濃水酸化アンモニウム) で精製して、所望のカルボキサミドを得た。そのあとカルボキサミドをHCl (1~2当量) /ジクロロメタンで処理して、減圧下で濃縮した。無定形塩酸塩を、アセトニトリル/水 (6:1) から凍結乾燥して、所望のA4塩酸塩を得た。生成物は、質量分析及び $^1\text{H NMR}$ で確認した。

30

【0056】

endo-N- (9-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-イル) -2- ((2S, 6S) -2, 6-ジメチル-ピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドのアシル化のための一般手順 (GP-E) :

【0057】

CH_2Cl_2 中のendo-N- (9-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-イル) -2- ((2S, 6S) -2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド及びトリエチルアミンの氷冷混合物に、適当な塩化アシル、クロロギ酸エステル、又は塩化スルホニルを添加した。混合物を放置して周囲温

40

50

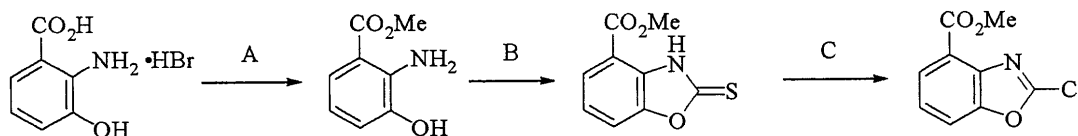
度まで暖め、次いで更に最大24時間まで攪拌した。反応を CH_3OH ／ブラインでクエンチして、得られた混合物をジクロロメタン(2x)で抽出した。合わせた有機層を10%クエン酸及びブラインで続けて洗浄し、次いで乾燥(Na_2SO_4)し、濾過して、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、9:1 CH_2Cl_2 ／ CH_3OH ～90:9:1 CH_2Cl_2 ／ CH_3OH ／ NH_4OH)で精製して、対応するendo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((2S,6S)-2,6-ジメチル-4-アシルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを得た。

【0058】

2-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルの製造

10

【化9】



条件：(A) TMSCHN_2 ; (B) O-エチルキサントゲン酸カリウム, ピリジン; (C) PCl_5 , POCl_3

【0059】

工程A：トルエン(30mL)及びメタノール(30mL)中の2-アミノ-3-ヒドロキシ安息香酸臭化水素酸塩(3.0g, 12.8mmol)の氷冷懸濁液に、(トリメチルシリル)ジアゾメタン(16.0mL, 2M溶液／エチルエーテル, 32.0mmol)をゆっくり添加し、次いで混合物を0℃で20分間攪拌した。反応混合物中に0℃で酢酸(5mL)を添加し、次いで混合物を室温で0.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、次いで粗製物を酢酸エチルに溶解して、飽和重炭酸ナトリウム溶液及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥(Na_2SO_4)し、濾過して、濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、1:1ヘキサン／酢酸エチル)で精製して、所望のエステル(2.04g, 95%)を淡褐色固体として得た： $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 7.48(dd, $J=8.0, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 6.81(dd, $J=7.5, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 6.50(t, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 5.80(br s, 2H), 3.87(s, 3H); $\text{MS (ESI}^+)$ m/z 168 ($M+H$)

20

30

【0060】

工程B：ピリジン(8mL)中の工程Aからの2-アミノ-3-ヒドロキシ安息香酸メチル(2.04g, 12.2mmol)及びO-エチルキサントゲン酸カリウム(1.37g, 8.56mmol)の混合物を、2時間加熱還流し、次いで室温まで冷却して、水(45mL)及び濃HCl(4.8mL)の混合物に注加した。得られた沈殿を濾過して集め、水で洗浄し、真空乾燥して、2-チオキソ-2,3-ジヒドロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル(1.33g, 52%)を淡褐色固体として得た： $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 10.40(br s, 1H), 7.82(dd, $J=8.0, 1.0\text{ Hz}$, 1H), 7.49(dd, $J=8.0, 1.0\text{ Hz}$, 1H), 7.28(t, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 4.01(s, 3H); $\text{MS (ESI}^+)$ m/z 210 ($M+H$)

40

【0061】

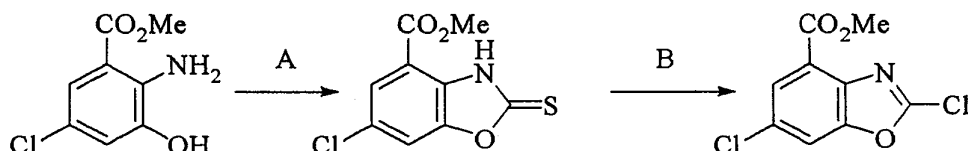
工程C：オキシ塩化リン(6mL)中の工程Bからのチオン(0.65g, 3.11mmol)及び五塩化リン(0.65g, 3.11mmol)の混合物を、95℃まで2.5時間加熱した。室温まで冷却後、反応混合物を濃縮し、真空乾燥して、2-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル(0.66g, 定量的)を褐色固体として得た： $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.05(dd, $J=8.1, 1.2\text{ Hz}$, 1H), 7.72(dd, $J=8.1, 1.2\text{ Hz}$, 1H), 7.45(t, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 4.04(s, 3H); $\text{MS (ESI}^+)$ m/z 212 ($M+H$)

50

【0062】

2, 6-ジクロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルの製造

【化10】



条件：(A) O-エチルキサントゲン酸カリウム、ピリジン；(B) PCl_5 , POCl_3

10

【0063】

工程A：無水ピリジン（30 mL）中の2-アミノ-5-クロロ-3-ヒドロキシ安息香酸メチル（4.00 g, 19.84 mmol）の混合物に、O-エチルキサントゲン酸カリウム（3.50 g, 21.82 mmol）を添加して、窒素雰囲気下に、反応混合物を125℃まで3時間加熱した。温溶液を、濃HCl（12 mL）及び氷（120 mL）の混合物に注加し、得られた沈殿を濾過し、真空下に乾燥して、6-クロロ-2-チオキソ-2,3-ジヒドロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル（4.80 g, 99%）を黄色固体として得た： $^1\text{H NMR}$ （300 MHz, CDCl_3 ） δ 8.10（s, 1H），7.81（d, $J=1.9$ Hz, 1H），7.48（d, $J=1.9$ Hz, 1H），4.01（s, 3H）；MS（ESI+） m/z 244（M+H）。

20

【0064】

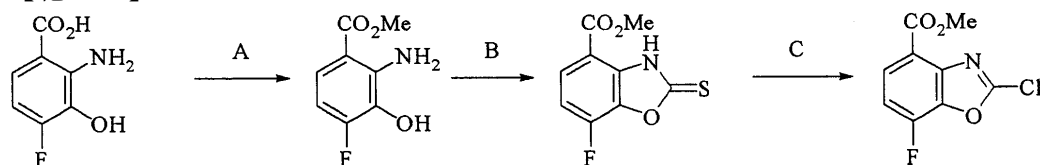
工程B：工程Aからの生成物（2.00 g, 8.20 mmol）、 POCl_3 （1.26 g, 8.21 mmol）、及び PCl_5 （1.71 g, 8.21 mmol）の混合物を、125℃まで2.5時間加熱した。反応混合物を高真空下に24時間乾燥して、2,6-ジクロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル（2.00 g, 99%）を褐色固体として得た： $^1\text{H NMR}$ （300 MHz, CDCl_3 ） δ 8.04（d, $J=2.0$ Hz, 1H），7.72（d, $J=2.0$ Hz, 1H），4.04（s, 3H）；MS（ESI+） m/z 247（M+H）。

【0065】

2-クロロ-7-フルオロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルの製造

30

【化11】



条件：(A) SOCl_2 , メタノール；(B) 1,1'-チオカルボニルジイミダゾール；(C) PCl_5 , POCl_3

【0066】

工程A：2-アミノ-4-フルオロ-3-ヒドロキシ安息香酸（2.44 g, 9.7 mmol）／メタノール（200 mL）溶液に、 -78°C で、塩化チオニル（3.8 mL, 50 mmol）を添加した。混合物を、沸騰している溶媒（boiling solvent）中で17時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し；残渣をメタノール（200 mL）に溶解した。溶液を、 -78°C まで冷却して、塩化チオニル（8 mL, 100 mmol）で処理した。混合物を、沸騰している溶媒中で48時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗製物質を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル, 0~70% 酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、2-アミノ-4-フルオロ-3-ヒドロキシ安息香酸メチル（1.5 g, 44%）を灰色がかった白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ （300 MHz, CDCl_3 ） δ 7.48-7.43（m, 1H），6.40（t, $J=9.3$ Hz, 1H），3.87（s, 3H）；MS（ESI+） m/z 186（M+H）。

40

【0067】

工程B：THF（30 mL）中の2-アミノ-4-フルオロ-3-ヒドロキシ安息香酸

50

メチル (1.5 g, 8.11 mmol) 及び 1, 1'-チオカルボニルジイミダゾール (1.46 g, 8.2 mmol) の混合物を、周囲温度で一晩攪拌してから、50℃で6時間攪拌した。反応混合物を周囲温度まで冷却して、溶媒を減圧下で除去した。残渣をエーテル (3×50 mL) で洗浄し、乾燥して、7-フルオロ-2-チオキソ-2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル (1.3 g, 70%) を黄色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.82–7.78 (m, 1H), 6.40 (t, J=9.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H); (ESI+) m/z 228 (M+H).

【0068】

工程C: オキシ塩化リン (2.6 mL, 10.25 mmol) 中の7-フルオロ-2-チオキソ-2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル (1.3 g, 5.72 mmol) 及び五塩化リン (1.2 g, 5.72 mmol) の混合物を、95℃まで3.5時間加熱した。室温まで冷却後、反応混合物を濃縮し、真空下に乾燥して、2-クロロ-7-フルオロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル (1.3 g, 定量的) を褐色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.08–8.04 (m, 1H), 7.21 (t, J=9.3 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 229 (M+H).

【0069】

Xが水素原子又はハロゲン原子である他の実施態様においては、前述の製造方法は、米国特許出願2006/183769に示した方法と類似している。前記出願の全内容が参照することにより本明細書に組み込まれる。前記出願と本出願との間に命名法の不一致が存在し得る状況においては、本出願の命名法及び定義が優先する。

【0070】

実施例1: Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナ-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド二塩酸塩の調製

【0071】

工程A: 一般手順GP-Aに従って、2-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル及び1-メチルピペラジンを2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルに転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0072】

工程B: 一般手順GP-B1に従って、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0073】

工程C: 一般手順GP-C1に従って、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルの混合物を2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸に転化した。次いで、酸とendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩とを結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナ-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を二塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0074】

実施例2: (S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド二塩酸塩の調製

【0075】

一般手順GP-C1に従って、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸と(S)-(-)-3-アミノキヌクリジン二塩酸塩とを結合させ、(S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)

) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を二塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0076】

実施例3: Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナ-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0077】

工程A: 一般手順GP-Aに従って、2-(ピペリジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0078】

工程B: 50℃まで12時間加熱する反応を行ったこと以外は、一般手順GP-B1に従って、2-(ピペリジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0079】

工程C: 一般手順GP-C1に従って、2-(ピペリジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩との混合物を結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナ-3-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を二塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0080】

実施例4: (S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0081】

工程A: 一般手順GP-C1に従って、2-(ピペリジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸と(S)-(-)-3-アミノキヌクリジン二塩酸塩との混合物を結合させ、(S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0082】

実施例5: Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナ-3-イル)-2-(フェニルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0083】

工程A: 一般手順GP-Aに従って、2-(フェニルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0084】

工程B: 50℃まで12時間加熱する反応を行ったこと以外は、一般手順GP-B1に従って、2-(フェニルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0085】

工程C: 一般手順GP-C1に従って、2-(フェニルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩との混合物を結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナ-3-イル)-2-(フェニルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0086】

実施例6: (S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-(フェニルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0087】

一般手順GP-C1に従って、2-(フェニルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸と(S)-(1-3-アミノキヌクリジン二塩酸塩とを結合させ、(S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-(フェニルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0088】

実施例7：Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナ-3-イル)-2-(ジメチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0089】

工程A：一般手順GP-Aに従って、2-(ジメチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0090】

工程B：一般手順GP-B1に従って、2-(ジメチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0091】

工程C：一般手順GP-C1に従って、2-(ジメチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩との混合物を結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナ-3-イル)-2-(ジメチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0092】

実施例8：(S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-(ジメチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0093】

工程A：一般手順GP-C1に従って、2-(ジメチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸と(S)-(1-3-アミノキヌクリジン二塩酸塩とを結合させ、(S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-(ジメチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0094】

実施例9：Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナ-3-イル)-2-モルホリノベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0095】

工程A：一般手順GP-Aに従って、2-モルホリノベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0096】

工程B：一般手順GP-B1に従って、2-モルホリノベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0097】

工程C：一般手順GP-C1に従って、2-モルホリノベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩との混合物を結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナ-3-イル)-2-モルホリノベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0098】

実施例10：(S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-モルホリノベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0099】

10

20

30

40

50

一般手順GP-C1に従って、2-モルホリノベンゾオキサゾール-4-カルボン酸と(S)-()-3-アミノキヌクリジン二塩酸塩との混合物を結合させ、(S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-モルホリノベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0100】

実施例11: Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナ-3-イル)-2-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド二塩酸塩の調製

【0101】

工程A: 一般手順GP-Aに従って、2-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0102】

工程B: 一般手順GP-B1に従って、2-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0103】

工程C: 一般手順GP-C1に従って、2-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩との混合物を結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナ-3-イル)-2-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を二塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0104】

実施例12: (S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド二塩酸塩の調製

【0105】

一般手順GP-C1に従って、2-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸と(S)-()-3-アミノキヌクリジン二塩酸塩との混合物を結合させ、(S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を二塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0106】

実施例13: Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナ-3-イル)-2-メチルチオベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0107】

工程A: 2-チオキソ-2,3-ジヒドロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル(1.5g, 7.2mmol)のアセトン(150mL)中溶液に、炭酸カリウム(4.00g, 28.7mmol)、続いてヨードメタン(0.89mL, 14.0mmol)を添加した。次いで、その混合物を室温で12時間攪拌した。その反応混合物を珪藻土に通して濾過し、アセトンで洗浄し、次いで減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 3:1ヘキサン/EtOAc)により精製し、所望の生成物(1.4g, 86%)を淡黄色固体として与えた。¹H NMR及びMSは一致した。

【0108】

工程B: 一般手順GP-B1に従って、2-(メチルチオ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0109】

工程C：一般手順GP-C1に従って、2-(メチルチオ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩との混合物を結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-メチルチオベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0110】

実施例14：(S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-(メチルチオ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0111】

一般手順GP-C1に従って、2-(メチルチオ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸と(S)-(-)-3-アミノキヌクリジン二塩酸塩との混合物を結合させ、(S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-(メチルチオ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0112】

実施例15：Endo-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-モルホリノベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0113】

一般手順GP-C1に従って、2-モルホリノベンゾオキサゾール-4-カルボン酸と4-アミノ-1-メチルピペリジンとの混合物を結合させ、N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2-モルホリノベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0114】

実施例16：Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-(アゼチジン-3-イルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド二塩酸塩の調製

【0115】

工程A：一般手順GP-Aに従って、2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0116】

工程B：一般手順GP-B1に従って、2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0117】

工程C：一般手順GP-C1に従って、2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩との混合物を結合させ、3-(4-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イルカルバモイル)ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルを提供した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0118】

工程D：3-(4-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イルカルバモイル)ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(69 mg, 0.15 mmol)のCH₂Cl₂(5 mL)中氷冷溶液に、TFA(0.12 mL, 1.5 mmol)を添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。一般手順GP-D1に従って、得られたTFA塩(73 mg, 0.15 mmol)をendo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]

10

20

30

40

50

〕ノナ-3-イル)-2-(アゼチジン-3-イルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド二塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0119】

実施例17: Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナ-3-イル)-2-[(2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ]ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0120】

工程A: 一般手順GP-Aに従って、2-[(2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ]ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

10

【0121】

工程B: 一般手順GP-B1に従って、2-[(2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ]ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0122】

工程C: 一般手順GP-C1に従って、2-[(2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ]ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩との混合物を結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナ-3-イル)-2-[(2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ]ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

20

【0123】

実施例18: (S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-((2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0124】

一般手順GP-C1に従って、2-[(2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ]ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸と(S)-(-)-3-アミノキヌクリジン二塩酸塩との混合物を結合させ、(S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-((2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

30

【0125】

実施例19: Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナ-3-イル)-2-(3-フェニルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0126】

工程A: 一般手順GP-Aに従って、任意選択の塩基としてトリエチルアミン(1.5当量)を使用して、2-(3-フェニルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

40

【0127】

工程B: 一般手順GP-B1に従って、2-(3-フェニルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0128】

工程C: 一般手順GP-C1に従って、2-(3-フェニルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩との混合物を結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナ-3-イル)-2-(3-フェニルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化し、エナンチオマーの混合物として単離した。¹H NMR及びMS

50

は一致した。

【0129】

実施例20：(S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-(3-フェニルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0130】

一般手順GP-C1に従って、2-(3-フェニルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸と(S)-(-)-3-アミノキヌクリジン二塩酸塩との混合物を結合させ、(S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-(3-フェニルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

10

【0131】

実施例21：Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナ-3-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド二塩酸塩の調製

【0132】

工程A：濃縮前に室温で1時間の反応を行ったこと以外は、一般手順GP-Aに従って、2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0133】

工程B：一般手順GP-B1に従って、2-[4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

20

【0134】

工程C：一般手順GP-C1に従って、2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩との混合物を結合させ、4-(4-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イルカルバモイル)ベンゾオキサゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを提供した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0135】

工程D：4-(4-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イルカルバモイル)ベンゾオキサゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(73mg, 0.15mmol)のCH₂Cl₂(5mL)中氷冷溶液に、TFA(0.16mL, 2.0mmol)を添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。一般手順GP-D1に従って、得られたTFA塩(92mg, 0.15mmol)を、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナ-3-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド二塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

30

【0136】

実施例22：(S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド二塩酸塩の調製

40

【0137】

一般手順GP-C1に従って、2-[4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸と(S)-(-)-3-アミノキヌクリジン二塩酸塩との混合物を結合させ、4-[4-(キヌクリジン-8-イルカルバモイル)]ベンゾオキサゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(85mg, 0.19mmol)を提供し、これにTFA(0.17mL, 2.3mmol)を添加した。その反応混合物を室温で12時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。一般手順GP-D1に従って、そのTFA塩を、二塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

50

【0138】

実施例23：Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナ-3-イル)-2-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド二塩酸塩の調製

【0139】

工程A：濃縮前に室温で1.5時間の反応を行ったこと以外は、一般手順GP-Aに従って、2-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル及び1-メチル-3-フェニルピペラジンを、2-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルに転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0140】

工程B：一般手順GP-B1に従って、2-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0141】

工程C：一般手順GP-C1に従って、2-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩との混合物を結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナ-3-イル)-2-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化し、エナンチオマーの混合物として単離した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0142】

実施例24：(S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド二塩酸塩の調製

【0143】

一般手順GP-C1に従って、2-[4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸と(S)-(-)-3-アミノキヌクリジン二塩酸塩との混合物を結合させ、(S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-(4-メチル-2-フェニルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を二塩酸塩に転化し、そしてジアステレオマーの混合物として単離した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0144】

実施例25：Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナ-3-イル)-2-(2-メチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド二塩酸塩の調製

【0145】

工程A：一般手順GP-Aに従って、2-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチルピペラジン-1-イル]ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0146】

工程B：一般手順GP-B1に従って、2-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチルピペラジン-1-イル]ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0147】

工程C：一般手順GP-C1に従って、2-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチルピペラジン-1-イル]ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩とを結合させ、3-メチル-4-(endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナ-3-イルカルバモイル)ベンゾオキサゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボ

ン酸 *tert*-ブチルを提供した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0148】

工程D：3-メチル-4-(endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イルカルバモイル)ベンゾオキサゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル(120mg, 0.24mmol)のCH₂Cl₂(5mL)中氷冷溶液に、TFA(0.29mL, 3.6mmol)を添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。一般手順GP-D1に従って、得られたTFA塩を、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-(2-メチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド二塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

10

【0149】

実施例26：(S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-(2-メチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド二塩酸塩の調製

【0150】

工程A：一般手順GP-C1に従って、2-[4-(*tert*-ブトキシカルボニル)2-メチルピペラジン-1-イル]ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸と(S)-(-)-3-アミノキヌクリジン二塩酸塩とを結合させ、3-メチル-4-(4-(キヌクリジン-8-イルカルバモイル)ベンゾオキサゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルを提供した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0151】

20

工程B：3-メチル-4-(4-(キヌクリジン-8-イルカルバモイル)ベンゾオキサゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル(90mg, 0.19mmol)のCH₂Cl₂(5mL)中氷冷溶液に、TFA(0.25mL, 3.2mmol)を添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。GP-D1に従って、得られたTFA塩を、(S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-(2-メチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド二塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0152】

実施例27：Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-(ピペラジン-4-イルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド二塩酸塩の調製

30

【0153】

工程A：2-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル(350mg, 1.65mmol)、4-アミノピリジン(233mg, 2.48mmol)、酢酸パラジウム(II)(7.4mg, 0.033mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノー2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(39mg, 0.083mmol)、K₂CO₃(570mg, 4.13mmol)及び*t*-BuOH(4mL)を90℃まで40分間加熱した。室温まで冷却後、その反応混合物を珪藻土に通して濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 9:1CH₂Cl₂/CH₃OH)により精製し、2-(ピリジン-4-イルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを与えた。¹H NMR及びMSは一致した。

40

【0154】

工程B：一般手順GP-B1に従って、2-(ピリジン-4-イルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0155】

工程C：一般手順GP-C1に従って、2-(ピリジン-4-イルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩との混合物を結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-(ピペラジン-4-イルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供し

50

た前記化合物を二塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0156】

実施例28：(S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-(ピリジン-4-イルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド二塩酸塩の調製

【0157】

一般手順GP-C1に従って、2-(ピリジン-4-イルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸と(S)-(-)-3-アミノキヌクリジン二塩酸塩とを結合させ、(S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-(ピリジン-4-イルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を二塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

10

【0158】

実施例29：Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナ-3-イル)-2-(3,4-ジヒドロキノキサリン-1(2H)-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド二塩酸塩の調製

【0159】

工程A：一般手順GP-Aに従って、2-(3,4-ジヒドロキノキサリン-1(2H)-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0160】

工程B：一般手順GP-B3に従って、2-(3,4-ジヒドロキノキサリン-1(2H)-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

20

【0161】

工程C：一般手順GP-C1に従って、2-(3,4-ジヒドロキノキサリン-1(2H)-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩との混合物を結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナ-3-イル)-2-(3,4-ジヒドロキノキサリン-1(2H)-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を二塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

30

【0162】

実施例30：Endo-N-(9-メチル-3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナ-7-イル)-2-(ジメチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0163】

一般手順GP-C1に従って、2-(ジメチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とendo-7-アミノ-9-メチル-3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩との混合物を結合させ、endo-N-(9-メチル-3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナ-7-イル)-2-(ジメチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

40

【0164】

実施例31：Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナ-3-イル)-2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0165】

工程A：一般手順GP-Aに従って、2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0166】

50

工程B：2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル(130mg, 3.0mmol)及び水酸化リチウム一水和物(130mg, 3.0mmol)のH₂O(2.5mL)及びTHF(15mL)中溶液を、室温で17時間攪拌した。THFを減圧下で除去し、残渣をH₂Oで150mLに希釈し、次いでアニオン交換カラム(バイオ・ラッドAG1-X8 Cl-型, 2.6meq/g(乾燥), 5.5g樹脂(湿式))の上にのせた。カラムをH₂Oで洗浄し、次いで0.1N HCl(水溶液)で溶離した。生成物のフラクションを合わせ、濃縮した。残渣をCH₃OH(3×15mL)で濃縮し、次いで凍結乾燥することによって、2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸二塩酸塩(273mg, 58%(2工程))を黄褐色固体として与えた。¹H NMR及びMSは一致した。

10

【0167】

工程C：一般手順GP-C1に従って、2-[(2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ]ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸二塩酸塩とendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩との混合物を結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-[(2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ]ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0168】

20

実施例32：Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド三塩酸塩の調製

【0169】

工程A：一般手順GP-Aに従って、2-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0170】

工程B：2-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル(570mg, 1.4mmol)及び水酸化リチウム一水和物(130mg, 3.0mmol)のH₂O(2.5mL)及びTHF(15mL)中溶液を、室温で17時間攪拌した。THFを減圧下で除去し、残渣をH₂Oで150mLに希釈し、次いでアニオン交換カラム(バイオ・ラッドAG1-X8 Cl-型, 2.6meq/g(乾燥), 3.5g樹脂(湿式))の上にのせた。カラムをH₂Oで洗浄し、次いで0.1N HCl(水溶液)で溶離した。残渣をCH₃OH(3×15mL)で濃縮し、次いで凍結乾燥することによって、2-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸二塩酸塩(270mg, 60%(2工程))を黄褐色固体として与えた。¹H NMR及びMSは一致した。

30

【0171】

工程C：一般手順GP-C1に従って、2-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸二塩酸塩とendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩との混合物を結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を三塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

40

【0172】

実施例33：Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-(2-モルホリノエチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド三塩酸塩の調製

【0173】

50

工程A：一般手順GP-Aに従って、2-(2-モルホリノエチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0174】

工程C：2-(2-モルホリノエチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル(220mg, 0.72mmol)及び水酸化リチウム一水和物(60mg, 1.44mmol)のH₂O(1mL)及びTHF(10mL)中溶液を、室温で17時間攪拌した。THFを減圧下で除去し、残渣をH₂Oで150mLに希釈し、次いでアニオン交換カラム(バイオ・ラッド AG 1-X8 Cl-型, 2.6meq/g(乾燥), 2.5g樹脂(湿式))の上にのせた。カラムをH₂Oで洗浄し、次いで0.1N HCl(水溶液)で溶離した。生成物のフラクションを合わせ、濃縮した。残渣をCH₃OH(3×15mL)で濃縮し、次いで凍結乾燥することによって、2-(2-モルホリノエチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸塩酸塩(230mg, 98%)をオフホワイトの固体として与えた。¹H NMR及びMSは一致した。

10

【0175】

工程D：一般手順GP-C1に従って、2-(2-モルホリノエチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸塩酸塩とendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩との混合物を結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-(2-モルホリノエチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を三塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

20

【0176】

実施例34：Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-(メチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0177】

工程A：一般手順GP-Aに従って、2-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルとメチルアミンとの混合物を封管において80℃まで4時間加熱し、2-(メチルアミノ-4-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを提供した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0178】

工程B：一般手順GP-B1に従って、2-(メチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

30

【0179】

工程C：一般手順GP-C1に従って、2-(メチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩との混合物を結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-(メチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0180】

実施例35：Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-アミノベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

40

【0181】

工程A：イミダゾール(13.63g, 200mmol)のCH₂Cl₂(750mL)中溶液に室温で臭化シアンを添加し、得られた混合物を45分間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、得られた固体を濾過により単離した。濾液を濃縮し、ジ(1H-イミダゾール-1-イル)メタンイミン(10.5g, 97%)を白色固体として与えた。¹H NMR及びMSは一致した。

【0182】

2-アミノベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルの合成：ジ(1H-イミダゾール-1-イル)メタンイミン(2.05g, 12.26mmol)のTHF(60mL)

50

中溶液に2-アミノ-3-ヒドロキシ安息香酸メチル(1.98g, 12.26mmol)を室温で添加し、得られた反応混合物を17時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc(100mL)で希釈し、H₂O(3×100mL)、飽和塩化アンモニウム(2×100mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、減圧下で濃縮した。粗製材料をジエチルエーテルから再結晶により精製し、2-アミノベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル(1.10g, 50%)を褐色固体として与えた。¹H NMR及びMSは一致した。

【0183】

工程C: CH₂Cl₂(50mL)中の2-アミノベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル(750mg, 3.9mmol)と二炭酸ジ-tert-ブチル(936mg, 4.29mmol)との混合物を室温で17時間攪拌した。反応を飽和NaHCO₃(25mL)でクエンチし、次いでCH₂Cl₂(3×100mL)で抽出した。合わせた有機層を、H₂O(2×75mL)、ブライン(1×50mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製材料をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 9:1, CH₂Cl₂/CH₃OH)により精製し、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル(930mg, 82%)を淡黄色固体として与えた。¹H NMR及びMSは一致した。

【0184】

工程D: 一般手順GP-B1に従って、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0185】

工程E: 一般手順GP-C1に従って、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩との混合物を結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-アミノベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0186】

工程F: endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-アミノベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド(0.20g, 0.48mmol)のCH₂Cl₂(5mL)中溶液にTFA(4mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、粗製材料を分取TLC(90:9:1 CH₂Cl₂/CH₃OH/濃NH₄OH)により精製し、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-アミノベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド(45mg, 30%)を与えた。一般手順GP-D1に従って、与えた前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0187】

実施例36: Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((S)-3-エチルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0188】

工程A: トルエン(50mL)中の水素化ナトリウム(60%(オイル中), 1.6g, 39.0mmol)の攪拌した氷冷懸濁液に、(S)-2-アミノブタン-1-オール(1.5g, 17.0mmol)のトルエン(36mL)中溶液を滴下した。添加を完了した後、反応混合物を室温に温め、そしてクロロ酢酸エチル(2.3g, 19.0mmol)のトルエン(9mL)中溶液を滴下法で添加した。次いで、得られた混合物を還流しながら20時間攪拌し、室温まで冷却し、固体塩化アンモニウム(2.0g, 38.7mmol)を反応に添加した。混合物を20分間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。粗製材料をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 95:5 CH₂Cl₂/CH₃OH)により精製し、(S)-5-エチルモルホリン-3-オン(1.9g, 88%)をオフホ

10

20

30

40

50

イトの半固体として得た。¹H NMRは一致した。

【0189】

工程B：氷冷THF（10 mL）に、水素化アルミニウムリチウム（29.0 mL, 1.0 M溶液（THF中））を添加した。添加を完結すると、（S）-5-エチルモルホリン-3-オン（1.9 g, 15 mmol）のTHF（10 mL）中溶液を20分間かけて滴下した。添加を完結すると、氷浴を取り除き、反応混合物を還流しながら20時間撹拌した。反応を氷浴において冷却し、H₂O（1.2 mL）、15%水酸化ナトリウム溶液（1.2 mL）及びH₂O（1.2 mL）を（連続方法で）ゆっくり滴下した。得られた混合物を室温で1時間撹拌し、固体をEtOAc（50 mL）で濾過洗浄した。濾液を室温において減圧下で濃縮し、（S）-3-エチルモルホリン（1.6 g, 94%）を澄んだ無色のオイルとして提供した。¹H NMRは一致した。

10

【0190】

工程C：一般手順GP-Aに従って、（S）-2-（3-エチルモルホリノ）ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0191】

工程D：一般手順GP-B3に従って、（S）-2-（3-エチルモルホリノ）ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を合成した。¹H NMRは一致した。

【0192】

工程E：一般手順GP-C2に従って、（S）-2-（3-エチルモルホリノ）ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩との混合物を結合させ、endo-N-（9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル）-2-（（S）-3-エチルモルホリノ）ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

20

【0193】

実施例37：Endo-N-（9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル）-2-（9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イルアミノ）ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド三塩酸塩の調製

【0194】

工程A：一般手順GP-Aに従って、2-（3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イルアミノ）ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

30

【0195】

工程B：2-（3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナンイルアミノ）ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル（0.43 g, 1.74 mmol）、水酸化リチウム一水和物（252 mg, 5.96 mmol）及びTHF/H₂O（2:1, 15 mL）の混合物を室温で17時間撹拌した。反応混合物を6N NaOHでpH 10に調整した。形成した沈澱を濾過し、2-（3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナンイルアミノ）ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸ナトリウムを与えた。¹H NMR及びMSは一致した。

40

【0196】

工程C：一般手順GP-C1に従って、endo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩及び2-（3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナンイルアミノ）ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸ナトリウムをendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩と結合させ、endo-N-（9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル）-2-（9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イルアミノ）ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を三塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0197】

50

実施例 38: Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-(2-メトキシエチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0198】

工程 A: 一般手順 GP-A に従って、2-(2-メトキシエチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを合成した。¹H NMR 及び MS は一致した。

【0199】

工程 B: 2-(2-メトキシエチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル (0.30 g, 1.19 mmol) とカリウムトリメチルシラノレート (330 mg, 2.63 mmol) と THF (15 mL) との混合物を室温で 48 時間攪拌した。カリウムトリメチルシラノレート (75 mg, 0.59 mmol) を更に添加し、混合物を 6 時間加熱還流した。反応混合物を 0℃まで冷却し、HCl (1.0 M 溶液 (ジエチルエーテル中), 3.57 mL, 3.57 mmol) で処理した。溶媒を真空下で除去し、粗製の 2-(2-メトキシエチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を更に精製せずに直接合成した。MS は一致した。

【0200】

工程 C: 一般手順 GP-C1 に従って、2-(2-メトキシエチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸と endo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩との混合物を結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-(2-メトキシエチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順 GP-D1 に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR 及び MS は一致した。

【0201】

実施例 39: Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-(3-メトキシプロピルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0202】

工程 A: 2-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル及び 3-メトキシプロピルアミンを 2-(3-メトキシプロピルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルに添加した。¹H NMR 及び MS は一致した。

【0203】

工程 B: 2-(3-メトキシプロピルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル (0.30 g, 1.13 mmol) とカリウムトリメチルシラノレート (323 mg, 2.52 mmol) と THF (15 mL) との混合物を室温で 17 時間攪拌した。カリウムトリメチルシラノレート (72 mg, 0.56 mmol) を更に添加し、混合物を 6 時間加熱還流した。反応混合物を 0℃まで冷却し、HCl (1.0 M 溶液 (ジエチルエーテル中), 3.39 mL, 3.39 mmol) で処理した。溶媒を真空下で除去し、粗製の 2-(3-メトキシプロピルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を更に精製せずに直接合成した。MS は一致した。

【0204】

工程 C: 一般手順 GP-C1 に従って、2-(3-メトキシプロピルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸と endo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩との混合物を結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-(3-メトキシプロピルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順 GP-D1 に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR 及び MS は一致した。

【0205】

実施例 40: Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-(3-ヒドロキシプロピルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0206】

工程A：一般手順GP-Aに従って、2-(3-ヒドロキシプロピルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0207】

工程B：一般手順GP-B3に従って、2-(3-ヒドロキシプロピルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を合成した。MSは一致した。

【0208】

工程C：一般手順GP-C1に従って、2-(3-ヒドロキシプロピルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルとendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩との混合物を結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-(3-ヒドロキシプロピルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩を提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

10

【0209】

実施例41a及び41b：Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-[(S)-2-メチルピペラジン-1-イル]ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩及びEndo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-[(R)-2-メチルピペラジン-1-イル]ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

20

【0210】

工程A：一般手順GP-Aに従って、(S)又は(R)-2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0211】

工程B：一般手順GP-B3に従って、(S)又は(R)-2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0212】

工程C：一般手順GP-C1に従って、(S)又は(R)-2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とendo-N-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-アミン二塩酸塩との混合物を結合させ、(3S)又は(3R)-3-メチル-4-(4-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イルカルバモイル)ベンゾオキサゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを提供した。その材料のCH₂Cl₂中溶液(44mL)(0℃)をTFA(3.53mL, 46mmol)で処理し、室温で12時間攪拌した。その混合物を2N NaOHで塩基性にし、水層をCH₂Cl₂(3×150mL)で抽出した。合わせた有機物層を乾燥(MgSO₄)し、濾過し、濃縮した。粗製材料をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 90:10:1 CH₂Cl₂/CH₃OH/濃NH₄OH)により精製し、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-[(S)-2-メチルピペラジン-1-イル]ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド及びendo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-[(R)-2-メチルピペラジン-1-イル]ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、両方のエナンチオマーを各々塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

30

40

【0213】

実施例42：Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-(4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

50

【0214】

工程A：一般手順GP-Aに従って、2-(4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0215】

工程B：一般手順GP-B3に従って、2-(4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0216】

工程C：一般手順GP-C1に従って、2-(4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とendo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-アミン塩酸塩との混合物を結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-(4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

10

【0217】

実施例43：Exo-N-(3,9-ジメチル-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-7-イル)-2-モルホリノベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

20

【0218】

工程C：一般手順GP-C1に従って、2-モルホリノベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とexo-3,9-ジメチル-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-7-アミン塩酸塩とを結合させ、N-(3,9-ジメチル-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-7-イル)-2-モルホリノベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0219】

実施例44：Endo-N-(9-メチル-3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-7-イル)-2-モルホリノベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

30

【0220】

一般手順GP-C1に従って、2-モルホリノベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とendo-9-メチル-3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-7-アミン塩酸塩との混合物を結合させ、N-(9-メチル-3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-7-イル)-2-モルホリノベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0221】

実施例45：Endo-N-(9-メチル-3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-7-イル)-2-(フェニルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

40

【0222】

一般手順GP-C1に従って、2-(フェニルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とendo-9-メチル-3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-7-アミン塩酸塩との混合物を結合させ、endo-N-(9-メチル-3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-7-イル)-2-(フェニルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0223】

50

実施例46: Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-(3aS, 6aS)-ヘキサヒドロピロロ[[3,4-b]ピロール-5(1H)-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0224】

工程A: 一般手順GP-Aに従って、2-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルと(3S), (4S)-5-tert-ブトキシカルボニル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタンとの混合物を、2-((1S), (4S)-5-(tert-ブトキシカルボニル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルに転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

10

【0225】

工程B: 一般手順GP-B3に従って、2-((1S), (4S)-5-(tert-ブトキシカルボニル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0226】

工程C: 一般手順GP-C1に従って、2-((1S), (4S)-5-(tert-ブトキシカルボニル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩との混合物を結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((3aS, 6aS)-ヘキサヒドロピロロ[[3,4-b]ピロール-5(1H)-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

20

【0227】

実施例47: Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド二塩酸塩の調製

【0228】

工程A: 一般手順GP-Aに従って、2-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルと2-アミノ-N,N-ジメチルアセトアミドとの混合物によって、2-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを提供した。¹H NMR及びMSは一致した。

30

【0229】

工程B: 2-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル(465mg, 1.68mmol)及び水酸化リチウム-水和物(106mg, 2.52mmol)のH₂O(3mL)及びTHF(15mL)中溶液を、室温で17時間攪拌した。THFを減圧下で除去した。残渣をH₂Oで150mLに希釈し、次いでアニオン交換カートリッジ(Isolute SAX 10g)の上に乗せた。カートリッジをH₂Oで洗浄し、次いで0.1N HCl(水溶液)で溶離した。生成物のフラクションを合わせ、濃縮した。残渣をCH₃OH(3×15mL)で濃縮し、次いでH₂Oから凍結乾燥することによって、2-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸塩酸塩(280mg, 56%)を与えた。¹H NMR及びMSは一致した。

40

【0230】

工程C: 一般手順GP-C1に従って、2-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸塩酸塩とendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩との混合物を結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を二塩酸塩に転化し

50

た。¹H NMR及びMSは一致した。

【0231】

実施例48：Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((S)-3-イソプロピルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0232】

工程A：トルエン(45 mL)中の水素化ナトリウム(60% (オイル中), 1.3 g, 34.0 mmol)の攪拌した氷冷懸濁液に、(S)-2-アミノ-3-メチル-1-ブタノール(1.5 g, 15.0 mmol)のトルエン(30 mL)中溶液を滴下した。添加を完結した後、反応混合物を室温に温め、そしてクロロ酢酸エチル(2.0 g, 16.0 mmol)のトルエン(8 mL)中溶液を滴下法で添加した。次いで、得られた混合物を還流しながら20時間攪拌し、室温まで冷却し、固体塩化アンモニウム(1.8 g, 34.0 mmol)を反応に添加した。混合物を20分間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。粗製材料をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 95:5 CH₂Cl₂/CH₃OH)により精製し、(S)-5-イソプロピルモルホリン-3-オン(1.4 g, 67%)を淡黄色固体として得た。¹H NMR及びMSは一致した。

【0233】

工程B：氷冷THF(6 mL)に、水素化アルミニウムリチウム(1.0 M溶液 (THF中), 18.0 mL, 18.0 mmol)を添加した。添加を完結すると、(S)-5-エチルモルホリン-3-オン(1.3 g, 9.0 mmol)のTHF(6 mL)中溶液を20分間かけて滴下した。添加を完結すると、氷浴を取り除き、反応混合物を還流しながら18時間攪拌した。反応を氷浴において冷却し、そしてH₂O(0.75 mL), 15% NaOH溶液(0.75 mL)、H₂O(0.75 mL)の順でこれにゆっくり滴下した。得られた混合物を室温で1時間攪拌し、次いで固体をEtOAc(50 mL)で濾過洗浄した。濾液を室温において減圧下で濃縮し、(S)-3-イソプロピルモルホリン(0.96 g, 83%)を澄んだ無色のオイルとして提供した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0234】

工程C：一般手順GP-Aに従って、(S)-2-(3-イソプロピルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル及び2-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを、(S)-2-(3-イソプロピルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルに転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0235】

工程D：一般手順GP-B3に従って、(S)-2-(3-イソプロピルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0236】

工程E：一般手順GP-C2に従って、(S)-2-(3-イソプロピルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩との混合物を結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((S)-3-イソプロピルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0237】

実施例49：Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((S)-3-メチルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0238】

工程A：(S)-(+)-2-アミノ-1-プロパノール(5.0 g, 67.0 mmol)のトルエン(60 mL)中溶液を、トルエン(150 mL)中のNaH(鉱油におい

て60%, 6.2 g, 145 mmol)の撹拌した氷冷懸濁液に0℃で滴下した。冷浴を取り除き、反応混合物を室温で30分間撹拌した。次いで、クロロ酢酸エチル(8.0 mL, 73.8 mmol)のトルエン(60 mL)中溶液を室温で添加し、得られた反応混合物を20時間加熱還流した。反応を室温まで冷却し、固体NH₄Cl(5 g, 96.7 mmol)を反応に添加した。反応混合物を20分間撹拌し、濾過し、次いで濾液を減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 94.5:5:0.5 CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH)による精製によって、(S)-5-メチルモルホリン-3-オン(6.5 g, 84%)をオフホワイトの半固体として与えた。¹H NMR及びMSは一致した。

【0239】

工程B: (S)-5-メチルモルホリン-3-オン(6.9 g, 59.9 mmol)のTHF(40 mL)中溶液を、LiAlH₄(1.0 M溶液(THF中), 120.0 mL, 120 mmol)のTHF(40 mL)中溶液に0℃で滴下した。氷浴を取り除き、反応混合物を18時間加熱還流した。反応を氷浴において冷却し、H₂O(5 mL), 15%水溶性NaOH(5 mL)及びH₂O(15 mL)を注意しながら滴下することにより、過剰のヒドリド反応剤をクエンチした。得られた混合物を室温で1時間撹拌し、反応混合物を珪藻土のパッドに通して濾過し、そのパッドをEtOAc(100 mL)ですすいだ。濾液を飽和ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、(S)-3-メチルモルホリンを赤色のオイルとして提供した。高揮発性と思われる生成物なので、(S)-3-メチルモルホリンは、更に単離又は精製せずに、次の工程において使用された。

【0240】

工程C: 一般手順GP-Aに従って、(S)-2-(3-メチルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0241】

工程D: 水酸化リチウム一水和物(150 mg, 6.30 mmol)含有1,4-ジオキサン/CH₃OH/H₂O(2:2:1, 8.5 mL)中の(S)-2-(3-メチルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル(0.58 g, 2.1 mmol)の溶液を室温で24時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留H₂Oをベンゼン(2 x 100 mL)と共沸させて除去することにより、次の工程において、更に単離又は精製せずに使用される、(S)-2-(3-メチルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムを白色固体として生じた。

【0242】

工程E: 一般手順GP-C2に従って、(S)-2-(3-メチルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムとendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩との混合物を結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((S)-3-メチルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0243】

実施例50: Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((2S*, 6R*)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0244】

工程A: cis-2,6-ジメチルピペラジン(1.50 g, 13.13 mmol)、二炭酸ジ-tert-ブチル(3.15 g, 14.45 mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン(1.60 g, 13.13 mmol)のCH₂Cl₂(20 mL)中氷冷溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(2.17 mL, 13.13 mmol)を添加した。混合物を10分間撹拌し、次いで4時間放置して室温に温めた。反応を飽和NaHCO₃でクエンチした。水層をEt₂O(2 x 20 mL)で更に抽出した。合わせた有機層を、ブ

ライン (1×50 mL) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 0~10% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) により精製し、(3S*, 5R*)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (2.18 g, 77%) を澄んだオイルとして与えた。 $^1\text{H NMR}$ 及び MS は一致した。

【0245】

工程 B: 一般手順 GP-A に従って、2-((2S*, 6R*)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを合成した。 $^1\text{H NMR}$ 及び MS は一致した。

【0246】

工程 C: 一般手順 GP-B2 に従って、2-((2S*, 6R*)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムを合成した。MS は一致した。

【0247】

工程 D: 一般手順 GP-C1 に従って、2-((2S*, 6R*)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウム (109 mg, 0.28 mmol)、及び endo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン二塩酸塩を結合させ、endo-((3S*, 5R*)-3, 5-ジメチル-4-(4-(9-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-イルカルバモイル) ベンゾオキサゾール-2-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを提供した。一般手順 GP-D1 に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。 $^1\text{H NMR}$ 及び MS は一致した。

【0248】

実施例 51 及び 52: エキソ-N-((3, 9-ジメチル-3, 9-ジアザビシクロ [3.3.1] ノナン-7-イル)-2-(フェニルアミノ) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩及び Endo-N-((3, 9-ジメチル-3, 9-ジアザビシクロ [3.3.1] ノナン-7-イル)-2-(フェニルアミノ) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0249】

一般手順 GP-C1 に従って、2-(フェニルアミノ) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸 (140 mg, 0.551 mmol) と 3, 9-ジメチル-3, 9-ジアザビシクロ [3.3.1] ノナン-7-アミン塩酸塩 (214 mg, 0.767 mmol) とを結合させ、エキソ-N-((3, 9-ジメチル-3, 9-ジアザビシクロ [3.3.1] ノナン-7-イル)-2-(フェニルアミノ) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩及び endo-N-((3, 9-ジメチル-3, 9-ジアザビシクロ [3.3.1] ノナン-7-イル)-2-(フェニルアミノ) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順 GP-D1 に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。 $^1\text{H NMR}$ 及び MS は一致した。

【0250】

実施例 53: Endo-N-((9-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-イル)-2-((S)-2-カルバモイルピロリジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0251】

工程 A: 一般手順 GP-A に従って、2-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル及び (S)-プロリンアミドを、(S)-2-(2-カルバモイルピロリジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルに転化した。 $^1\text{H NMR}$ 及び MS は一致した。

【0252】

工程 B: endo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン二塩酸塩 (93 mg, 0.41 mmol) の CH_2Cl_2 (3 mL) 中氷冷スラリーに、

10

20

30

40

50

トリメチルアルミニウム (2 N (トルエン中), 0.17 mL, 0.34 mmol) を添加し、室温で1時間攪拌した。反応混合物に (S)-2-(2-カルバモイルピロリジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル (50 mg, 0.17 mmol) を添加し、得られた反応混合物を室温で4日間攪拌した。反応を CH₃OH (1 mL) でクエンチし、6 N HCl で pH 7 に調整し、減圧下で濃縮した。粗製材料を、分取 TLC (80:12:1.5 CH₂Cl₂/CH₃OH/濃 NH₄OH) により精製し、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-イル)-2-((S)-2-カルバモイルピロリジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド (35 mg, 50%) を白色固体として与えた。一般手順 GP-D1 に従って、与えた前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR 及び MS は一致した。

10

【0253】

実施例 54: Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4] トリアゾロ [4,3-a] ピラジン-7(8H)-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0254】

工程 A: 塩基として水素化ナトリウムを使用すること以外は一般手順 GP-A に従って、3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4] トリアゾロ [4,3-a] ピラジン及び 2-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル (243 mg, 1.15 mmol) を、2-(3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4] トリアゾロ [4,3-a] ピラジン-7(8H)-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルに転化した。¹H NMR 及び MS は一致した。

20

【0255】

工程 B: 一般手順 GP-B2 に従って、2-(3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4] トリアゾロ [4,3-a] ピラジン-7(8H)-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムを合成した。MS は一致した。

【0256】

工程 C: 一般手順 GP-C1 に従って、2-(3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4] トリアゾロ [4,3-a] ピラジン-7(8H)-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムと endo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン二塩酸塩とを結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4] トリアゾロ [4,3-a] ピラジン-7(8H)-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順 GP-D1 に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR 及び MS は一致した。

30

【0257】

実施例 55: Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-イル)-2-((S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0258】

工程 A: 一般手順 GP-A に従って、(S)-2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを合成した。¹H NMR 及び MS は一致した。

40

【0259】

工程 B: 一般手順 GP-B3 に従って、(R)-2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を合成した。¹H NMR 及び MS は一致した。

【0260】

工程 C: 一般手順 GP-C1 に従って、(R)-2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸と e

50

endo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン二塩酸塩とを結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-イル)-(3S)-(tert-ブチルベンゾオキサゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを提供した。この中間体のCH₂Cl₂ (44 mL) 中溶液 (0℃) をTFA (3. 53 mL, 46 mmol) で処理し、室温で12時間攪拌した。混合物を2N NaOHで塩基性にし、水層をCH₂Cl₂ (3×150 mL) で抽出した。合わせた有機物層を、乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製材料をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 90:10:1 CH₂Cl₂/CH₃OH/濃NH₄OH) により精製し、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-イル)-2-((S)-2-メチルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを与えた。¹H NMR及びMSは一致した。

10

【0261】

工程D: endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-イル)-2-((S)-2-メチルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド (44 mg, 0. 11 mmol)、ホルムアルデヒド (37%水溶液, 4 mL, 49 mmol)、酢酸 (0. 5 mL, 8. 73 mmol) 及びシアノ水素化ほう素ナトリウム (14 mg, 0. 22 mmol) のCH₃OH (5 mL) 中混合物を室温で12時間攪拌した。混合物を濃縮乾固し、塩基性を2N NaOHでpH12にし、CH₂Cl₂ (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機物層を、ブライン (5 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製材料をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 90:10:1 CH₂Cl₂/CH₃OH/濃NH₄OH) により精製し、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-イル)-2-((S)-2-メチルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド (45 mg, 99%) をオイルとして与えた。¹H NMR及びMSは一致した。

20

【0262】

工程E: 一般手順GP-D1に従って、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-イル)-2-((S)-2, 4-ジメチルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

30

【0263】

実施例56: Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-イル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0264】

工程A: 2-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル (29. 7 mg, 0. 71 mmol) のTHF (6 mL) 中溶液に、水酸化リチウム一水和物 (29. 7 mg, 0. 71 mmol) のH₂O (3 mL) 中溶液を添加した。反応混合物を室温で18時間攪拌し、次いで濃縮乾固して、2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウム (130 mg, 100%) を黄色固体として与えた。この化合物は、精製せずに次の工程において直接使用された。MSは一致した。

40

【0265】

工程B: 一般手順GP-C1に従って、2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムとendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン二塩酸塩とを結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-イル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを与えた。一般手順GP-D1に従って、与えた前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0266】

実施例57: Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-

50

3-イル)-6-クロロ-2-((S)-2-メチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0267】

工程A：一般手順GP-Aに従って、(S)-2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチルピペラジン-1-イル)-6-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0268】

工程B：一般手順GP-B3に従って、(S)-2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチルピペラジン-1-イル)-6-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

10

【0269】

工程C：一般手順GP-C1に従って、(S)-2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチルピペラジン-1-イル)-6-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩とを結合させ、endo-N-(3,9-ジメチル-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-7-イルカルバモイル)ベンゾオキサゾール-2-イル)-(3S)-4-(6-クロロ-4-(3-メチルピペラジン)-1-カルボン酸tert-ブチル)を与えた。中間体(410mg, 0.79mmol)をCH₂Cl₂(10mL)に溶解させ、0℃においてTFA(609mL, 7.9mmol)で処理した。その混合物を室温で12時間攪拌した。混合物を2N NaOHで塩基性にし、水層をCH₂Cl₂(3×150mL)で抽出した。合わせた有機物層を乾燥(MgSO₄)し、濾過し、濃縮した。粗製材料をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 90:10:1 CH₂Cl₂/CH₃OH/濃NH₄OH)により精製し、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-6-クロロ-2-((S)-2-メチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを与えた。一般手順GP-D1に従って、与えた前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

20

【0270】

実施例57：endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-6-クロロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

30

【0271】

工程A：反応を周囲温度で12時間行ったこと以外は、一般手順GP-Aに従って、6-クロロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0272】

工程B：一般手順GP-B3に従って、6-クロロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0273】

40

工程C：一般手順GP-C1に従って、6-クロロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩を結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-6-クロロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドとを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0274】

実施例59：endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-(4-メトキシフェニルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサ

50

ミド塩酸塩の調製

【0275】

工程A：一般手順GP-Aに従って、2-(4-メトキシフェニルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルのオイルを合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0276】

工程B：一般手順GP-B3に従って、2-(4-メトキシフェニルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0277】

工程C：一般手順GP-C1に従って、2-(4-メトキシフェニルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩とを結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-(4-メトキシフェニルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを与えた。一般手順GP-D1に従って、与えた前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

10

【0278】

実施例60：Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((2S*, 5R*)-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0279】

工程A：一般手順GP-Aに従って、2-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル及び(±)trans-1-アリル-2,5-ジメチルピペラジンを、2-(4-アリル-(2R*, 5S*)-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルに転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

20

【0280】

工程B：一般手順GP-B3に従って、2-(4-アリル-(2R*, 5S*)-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を合成した。MSは一致した。

【0281】

工程C：一般手順GP-C1に従って、2-(4-アリル-(2R*, 5S*)-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸と3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩とを結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((2S*, 5R*)-4-アリル-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを与えた。¹H NMR及びMSは一致した。

30

【0282】

工程D：endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((2S*, 5R*)-4-アリル-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド(200mg, 0.44mmol)、バルビツール酸(337mg, 2.64mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(25mg/0.022mmol, 5mol%)のTHF/DMF混合物中溶液を、アルゴン雰囲気下において60℃で17時間攪拌した。混合物を飽和NaHCO₃(100mL)に注加し、EtOAc(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100mL)、H₂O(100mL)の順で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、濾過し、濃縮した。粗製材料をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 100%CH₂Cl₂ ~ 20:76.5:3.5 CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH)により2回精製し、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((2S*, 5R*)-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを黄色フィルムとして与えた。¹H NMR及びMSは一致した。

40

【0283】

50

工程E：一般手順GP-D1に従って、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((2S*, 5R*)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを二塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0284】

実施例61：endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-(3-ヒドロキシブチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0285】

工程A：2-ヒドロキシブチルアミン(4.00g, 44.87mmol)の無水DMF(25mL)中溶液に、tert-ブチルジフェニルシリクロライド(16.9mL, 66.19mmol)及びイミダゾール(9.16g, 13.46mmol)を添加した。反応混合物を室温で2日間攪拌し、次いで減圧下で濃縮し、CH₂Cl₂(150mL)で希釈した。有機物層を、5%NaHCO₃水溶液(50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、濾過し、濃縮した。粗製材料をカラムクロマトグラフィー(0~100%EtOAc/ヘキサン)により精製し、黄色フィルムとして3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)ブタン-1-アミン(8.00g, 54%)を黄色フィルムとして得た。¹H NMR及びMSは一致した。

【0286】

工程B：一般手順GP-Aに従って、2-(3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)ブチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0287】

工程C：一般手順GP-B3に従って、2-(3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)ブチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0288】

工程D：一般手順GP-C1に従って、2-(3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)ブチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とendo-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-アミン塩酸塩とを結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-(3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)ブチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを与えた。¹H NMR及びMSは一致した。

【0289】

工程E：endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-(3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)ブチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド(553mg, 0.89mmol)のTHF(10mL)中溶液に、ジエチルエーテル中1MTBAF溶液(2.65mL, 2.65mmol)を添加した。反応混合物を室温で24時間攪拌し、次いで、濃縮し、CH₂Cl₂(250mL)で希釈した。有機物層を、飽和NH₄Cl(50mL)及びブライン(50mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製材料をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 90:10:1 CH₂Cl₂/CH₃OH/濃NH₄OH)により精製し、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-(3-ヒドロキシブチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド(342mg, 99%)を白色固体として与えた。¹H NMR及びMSは一致した。

【0290】

工程F：一般手順GP-D1に従って、endo-N-2-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-(3-ヒドロキシブチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドに転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0291】

実施例62：Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-6-クロロ-2-((S)-3-エチルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0292】

工程A：トルエン(50 mL)中のNaH(60%(オイル中), 1.6 g, 39.0 mmol)の撹拌した氷冷懸濁液に、(S)-2-アミノブタン-1-オール(1.5 g, 17.0 mmol)のトルエン(36 mL)中溶液を滴下した。添加を完結した後、反応混合物を室温に温め、そしてクロロ酢酸エチル(2.3 g, 19.0 mmol)のトルエン(9 mL)中溶液を滴下法で添加した。次いで、得られた混合物を還流しながら20時間撹拌し、室温まで冷却し、固体NH₄Cl(2.0 g, 38.7 mmol)を反応に添加した。混合物を20分間撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。粗製材料をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 95:5塩化メチレン/CH₃OH)により精製し、(S)-5-エチルモルホリン-3-オン(1.9 g, 88%)をオフホワイトの半固体として得た。¹H NMR及びMSは一致した。

10

【0293】

工程B：氷冷THF(10 mL)に、LiAlH₄(29.0 mL, 1.0 M溶液(THF中))を添加した。添加を完結すると、(S)-5-エチルモルホリン-3-オン(1.9 g, 15 mmol)のTHF(10 mL)中溶液を20分間かけて滴下した。添加を完結すると、氷浴を取り除き、反応混合物を還流しながら20時間撹拌した。反応を氷浴において冷却し、そしてH₂O(1.2 mL), 15%水酸化ナトリウム溶液(1.2 mL), H₂O(1.2 mL)を(連続方法で)ゆっくり滴下した。得られた混合物を室温で1時間撹拌し、次いで固体をEtOAc(50 mL)で濾過洗浄した。濾液を減圧下において室温で濃縮し、(S)-3-イソプロピルモルホリン(1.6 g, 94%)を澄んだ無色のオイルとして提供した。¹H NMR及びMSは一致した。

20

【0294】

工程C：一般手順GP-Aに従って、(S)-3-エチルモルホリンと2,6-ジクロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルとを結合させ、(S)-6-クロロ-2-(3-エチルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを提供した。MSは一致した。

30

【0295】

工程D：一般手順GP-B3に従って、(S)-6-クロロ-2-(3-エチルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を合成した。MSは一致した。

【0296】

工程E：一般手順GP-C2に従って、(S)-6-クロロ-2-(3-エチルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩とを結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-6-クロロ-2-((S)-3-エチルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

40

【0297】

実施例63：Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-6-クロロ-2-((S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0298】

工程A：一般手順GP-Aに従って、2,6-ジクロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル及びN-Boc-(S)-4-メチルピペラジンを、(S)-2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチルピペラジン-1-イル)-6-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルに転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

50

【0299】

工程B：一般手順GPB3に従って、(S)-2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチルピペラジン-1-イル)-6-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0300】

工程C：一般手順GPC2に従って、(S)-2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチルピペラジン-1-イル)-6-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とendo-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-アミン塩酸塩とを結合させ、endo-N-(3,9-ジメチル-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-7-イルカルバモイル)ベンゾオキサゾール-2-イル)-(3S)-4-(6-クロロ-4-(3-メチルピペラジン)-1-カルボン酸tert-ブチル)を提供した。その材料(410mg, 0.79mmol)を0℃でCH₂Cl₂(10mL)に溶解し、TFA(609mL, 7.9mmol)で処理し、室温で12時間撹拌した。その混合物を2N NaOHで塩基性にし、水層をCH₂Cl₂(3×150mL)で抽出した。合わせた有機物層を乾燥(MgSO₄)し、濾過し、濃縮した。粗製材料をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 90:10:1 CH₂Cl₂/CH₃OH/濃NH₄OH)により精製し、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-6-クロロ-2-((S)-2-メチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを与えた。¹H NMR及びMSは一致した。

10

20

【0301】

工程D：endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-6-クロロ-2-((S)-2-メチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド(60mg, 0.14mmol)、ホルムアルデヒド(37%水溶液, 4mL, 49mmol)、HOAc(0.5mL, 8.73mmol)及びNaCNBH₃(17mg, 0.28mmol)のCH₃OH(5mL)中溶液の混合物を室温で12時間撹拌した。その混合物を濃縮乾固し、塩基性を2N NaOHでpH12にし、CH₂Cl₂(2×70mL)で抽出した。合わせた有機物層を、ブライン(5mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製材料をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 90:10:1 CH₂Cl₂/CH₃OH/濃NH₄OH)により精製し、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-6-クロロ-2-((S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを与えた。一般手順GPD1に従って、与えた前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

30

【0302】

実施例64：Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-(2-メトキシフェニルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0303】

工程A：一般手順GPAに従って、2-(2-メトキシフェニルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

40

【0304】

工程B：一般手順GPB3に従って、2-(2-メトキシフェニルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を合成した。

【0305】

工程C：一般手順GPC1に従って、2-(2-メトキシフェニルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とendo-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-アミン二塩酸塩とを結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-(2-メトキシフェニルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GPD1に従って、提供した前

50

記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0306】

実施例65：Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-(R)-3-メチルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドの調製

【0307】

工程A：氷酢酸(1.5 mL)を、(R)-(+)-2-アミノ-1-プロパノール(10.0 g, 133 mmol)及びベンズアルデヒド(13.5 mL, 133 mmol)のCH₃OH(260 mL)中の十分に攪拌した溶液に室温で滴下した。反応混合物を室温で1.5時間攪拌し、NaCNBH₃(12.6 g, 200 mmol)を添加し、反応を室温で一晩攪拌した。反応を減圧下で濃縮し、回収した固体をEtOAc(500 mL)に溶解し、次いで、飽和重炭酸塩(2×250 mL)、H₂O(250 mL)及び飽和ブライン(250 mL)で洗浄した。次いで、有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮することによって、(R)-2-(ベンジルアミノ)プロパン-1-オール(19.8 g, 94%)を無色のオイルとして生じた。MSは一致した。

【0308】

工程B：塩化クロロアセチル(11.6 mL, 120 mmol)を、(R)-2-(ベンジルアミノ)プロパン-1-オール(19.9 g, 120 mmol)及びトリエチルアミン(30.5 mL)のトルエン(600 mL)中溶液に0℃で滴下した。冷浴を取り除き、反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応を減圧下で濃縮し、回収した固体をEtOAc(500 mL)に溶解し、次いで、飽和重炭酸塩(2×250 mL)、H₂O(250 mL)及び飽和ブライン(250 mL)で洗浄した。次いで、有機層を乾燥(Na₂SO₄)し、濾過し、濃縮し、(R)-2-(2-(ベンジルアミノ)プロポキシ)アセチルクロライドを与えた。MSは一致した。

【0309】

工程C：(R)-2-(2-(ベンジルアミノ)プロポキシ)アセチルクロライドをtert-ブタノール(500 mL)に溶解した。次いで、tert-ブトキシドナトリウム(14.0 g, 125 mmol)を1度に添加して、反応混合物を18時間加熱還流した。反応を冷却し、減圧下で濃縮し、溶媒を除去した。残渣をジエチルエーテル(300 mL)に溶解し、次いで、2N HCl(150 mL)、H₂O(150 mL)及び飽和ブライン(100 mL)で洗浄した。次いで、有機層を乾燥(Na₂SO₄)し、濾過し、減圧下で濃縮し、淡黄色オイルを与えた。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、10~50% EtOAc/ヘプタン)による精製により、(R)-4-ベンジル-5-メチルモルホリン-3-オン(17.2 g, 63%)を淡黄色オイルとして与えた。¹H NMR及びMSは一致した。

【0310】

工程D：(R)-4-ベンジル-5-メチルモルホリン-3-オン(3.0 g, 14.22 mmol)のTHF(10 mL)中溶液を、水素化アルミニウムリチウム(1.0 M溶液(THF中)、28.5 mL, 28.5 mmol)のTHF(10 mL)溶液に0℃で滴下した。氷浴を取り除き、反応混合物を18時間加熱還流した。反応を氷浴において冷却して行い、H₂O(5 mL)、15%水酸化ナトリウム(5 mL)及びH₂O(15 mL)を注意しながら滴下することにより、過剰のヒドリド反応剤をクエンチした。得られた混合物を室温で1時間攪拌し、反応混合物をセライトのパッドに通して濾過し、そのパッドをEtOAc(100 mL)ですすいだ。濾液を飽和ブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、濾過し、減圧下で濃縮し、(R)-4-ベンジル-3-メチルモルホリン(2.66 g, 95%)を赤色のオイルとして提供した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0311】

工程E：(R)-4-ベンジル-3-メチルモルホリン(1.0 g, 5.07 mmol)の触媒量のHCl(4 M溶液(1,4-ジオキサン中)、2滴)含有EtOAc(40

mL) 中溶液に、10%パラジウム炭素(400mg)を添加し、その溶液を水素雰囲気下でパール(Parr)装置(40psi)において18時間撹拌した。反応混合物をセライトのパッドに通して濾過し、濾過ケーキをEtOAcで更に洗浄した。減圧下で濾液を注意しながら濃縮することにより、次の工程において、更に単離又は精製せずに使用される、(R)-3-メチルモルホリンを黄色オイルとして与えた。

【0312】

工程F：(R)-2-(3-メチルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルの合成：塩基としてトリエチルアミンを使用すること以外は一般手順GP-Aに従って、(R)-3-メチルモルホリン及び2-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを、(R)-2-(3-メチルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルに転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

10

【0313】

工程G：(R)-2-(3-メチルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムの合成：一般手順GP-B2に従って、(R)-2-(3-メチルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを、更に単離又は精製せずに使用される、(R)-2-(3-メチルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムに転化した。

【0314】

工程H：一般手順GP-C2に従って、(R)-2-(3-メチルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムとendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩(0.856g, 3.76mmol)とを結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((R)-3-メチルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。MSは一致した。

20

【0315】

工程I：endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((R)-3-メチルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド(0.070g, 0.175mmol)の1,4-ジオキサン(15mL)中溶液に、滴下法でHCl(4.0M溶液(1,4-ジオキサン中)5.0mL, 5.0mmol)を添加した。得られた混合物を室温で3時間撹拌し、次いで濾過した。次いで、回収した吸湿性の固体をアセトニトリル/H₂O(1:10, 10mL)に溶解し、3回凍結乾燥し、粘性オイルを与えた。五酸化リンの存在下において、高真空下、60℃で72時間その材料を乾燥し、褐色ガラス状固体を与えた。フラスコの側面を引っかけた場合に、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((R)-3-メチルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩(0.050g, 95%)を吸湿性の褐色固体として与えた。¹H NMR及びMSは一致した。

30

【0316】

実施例66：Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((S)-3-プロピルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

40

【0317】

工程A：トルエン(62mL)中のNaH(60%(オイル中), 1.9g, 46.0mmol)の撹拌した氷冷懸濁液に、(S)-2-アミノペンタン-1-オール(2.1g, 20.0mmol)のトルエン(44mL)中溶液を滴下した。添加を完結した後、反応混合物を室温に温め、そしてクロロ酢酸エチル(2.7g, 20.0mmol)のトルエン(12mL)中溶液を滴下法で添加した。次いで、得られた混合物を還流しながら20時間撹拌し、室温まで冷却し、固体塩化アンモニウム(2.5g, 46.0mmol)を反応に添加した。混合物を20分間撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。粗製材料をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 98:2 CH₂Cl₂/CH₃OH~95:5 CH₂Cl₂/CH₃OH)により精製し、(S)-5-プロピルモルホリン-3-オ

50

ン (2.2 g, 76%) を黄色オイルとして得た。氷冷THF (10 mL) に、水素化アルミニウムリチウム (1.0 M 溶液 (THF 中), 30 mL, 30 mmol) を添加した。添加を完結すると、(S)-5-プロピルモルホリン-3-オン (2.2 g, 15 mmol) のTHF (10 mL) 中溶液を20分間かけて滴下した。添加を完結すると、氷浴を取り除き、反応混合物を還流しながら20時間攪拌した。反応を氷浴において冷却し、H₂O (1.2 mL), 15%水酸化ナトリウム溶液 (1.2 mL) 及びH₂O (1.2 mL) の順でこれにゆっくり滴下した。得られた混合物を室温で1.5時間攪拌し、固体をEtOAc (50 mL) で濾過洗浄した。濾液を減圧下において室温で濃縮し、(S)-3-エチルモルホリン (1.9 g, 98%) を淡黄色オイルとして提供した。¹H NMR 及びMSは一致した。

10

【0318】

工程B：一般手順GP-Aに従って、(S)-2-(3-プロピルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを合成した。MSは一致した。

【0319】

工程C：一般手順GP-B3に従って、(S)-2-(3-プロピルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を合成した。MSは一致した。

【0320】

工程D：一般手順GP-C3に従って、(S)-2-(3-プロピルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩とを結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((S)-3-プロピルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR 及びMSは一致した。

20

【0321】

実施例67：Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((S)-3-イソブチルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0322】

工程A：トルエン (53 mL) 中のNaH (60% (オイル中), 1.6 g, 39.0 mmol) の攪拌した氷冷懸濁液に、(S)-2-アミノ-4-メチルペンタン1-オール (2.0 g, 17.0 mmol) のトルエン (37 mL) 中溶液を滴下した。添加を完結した後、反応混合物を室温に温め、そしてクロロ酢酸エチル (2.3 g, 19.0 mmol) のトルエン (10 mL) 中溶液を滴下法で添加した。次いで、得られた混合物を還流しながら20時間攪拌し、室温まで冷却し、固体塩化アンモニウム (2.1 g, 39.0 mmol) を反応に添加した。混合物を20分間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。粗製材料をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 98:2 CH₂Cl₂/CH₃OH ~ 95:5 CH₂Cl₂/CH₃OH) により精製し、(S)-5-イソブチルモルホリン-3-オン (1.9 g, 70%) を淡黄色オイルとして得た。氷冷THF (8 mL) に、水素化アルミニウムリチウム (1.0 M 溶液 (THF 中), 23.0 mL, 23.0 mmol) を添加した。添加を完結すると、(S)-5-イソブチルプロピルモルホリン-3-オン (1.8 g, 12.0 mmol) のTHF (7.0 mL) 中溶液を20分間かけて滴下した。添加を完結すると、氷浴を取り除き、反応混合物を還流しながら20時間攪拌した。反応を氷浴において冷却し、H₂O (1.2 mL), 15%水酸化ナトリウム溶液 (1.2 mL) 及びH₂O (1.2 mL) の順でこれにゆっくり滴下した。得られた混合物を室温で1.5時間攪拌し、固体をEtOAc (50 mL) で濾過洗浄した。濾液を減圧下において室温で濃縮し、(S)-3-イソブチルモルホリン (1.6 g, 95%) を淡黄色オイルとして提供した。¹H NMR 及びMSは一致した。

30

40

【0323】

工程B：一般手順GP-Aに従って、(S)-3-イソブチルモルホリン (0.38 g, 2.6 mmol) 及び2-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを、(

50

S) - 2 - (3-イソブチルモルホリノ) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルに転化した。MSは一致した。

【0324】

工程C：一般手順GP-B3に従って、(S)-2-(3-イソブチルモルホリノ) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を合成した。MSは一致した。

【0325】

工程D：一般手順GP-C1に従って、(S)-2-(3-イソブチルモルホリノ) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩とを結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((S)-3-イソブチルモルホリノ) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

10

【0326】

実施例68：Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((S)-3-tert-ブチルモルホリノ) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0327】

工程A：トルエン(53 mL)中のNaH(60%(オイル中), 1.6 g, 39.0 mmol)の撹拌した氷冷懸濁液に、(S)-2-アミノ-4,5-ジメチルペンタン-1-オール(2.0 g, 17.0 mmol)のトルエン(37 mL)中溶液を滴下した。添加を完結した後、反応混合物を室温に温め、そしてクロロ酢酸エチル(2.3 g, 19.0 mmol)のトルエン(10 mL)中溶液を滴下法で添加した。次いで、得られた混合物を還流しながら20時間撹拌し、室温まで冷却し、固体塩化アンモニウム(2.1 g, 39.0 mmol)を反応に添加した。混合物を20分間撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。粗製材料をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 98:2 CH₂Cl₂/CH₃OH~95:5 CH₂Cl₂/CH₃OH)により精製し、(S)-5-tert-ブチルモルホリン-3-オン(2.0 g, 74%)を淡黄色固体として得た。氷冷THF(9 mL)に、LiAlH₄(1.0 M溶液(THF中), 26.0 mL, 26.0 mmol)を添加した。(S)-5-tert-ブチルモルホリン-3-オン(2.0 g, 13.0 mmol)のTHF(8.0 mL)中溶液を20分間かけて滴下した。添加を完結すると、氷浴を取り除き、反応混合物を還流しながら20時間撹拌した。反応を氷浴において冷却し、H₂O(1.2 mL), 15%水酸化ナトリウム溶液(1.2 mL)及びH₂O(1.2 mL)の順でこれにゆっくり滴下した。得られた混合物を室温で1.5時間撹拌し、固体をEtOAc(50 mL)で濾過洗浄した。濾液を減圧下において室温で濃縮し、(S)-3-tert-ブチルモルホリン(1.7 g, 97%)を淡黄色オイルとして提供した。¹H NMR及びMSは一致した。

20

30

【0328】

工程B：一般手順GP-Aに従って、(S)-3-tert-ブチルモルホリン(0.38 g, 2.6 mmol)及び2-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル(0.28 g, 1.3 mmol)を、(S)-2-(3-tert-ブチルモルホリノ) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルに転化した。MSは一致した。

40

【0329】

工程C：一般手順GP-B3に従って、(S)-2-(3-tert-ブチルモルホリノ) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を合成した。MSは一致した。

【0330】

工程D：一般手順GP-C1に従って、(S)-2-(3-tert-ブチルモルホリノ) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩とを結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((S)-3-tert-ブチルモルホリノ) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-

50

D 1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0331】

実施例69: Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((2R, 6R)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0332】

工程A: 室温の(2R, 6R)-2, 6-ジメチルピペラジン塩酸塩(1.60g, 8.55mmol)のCH₂Cl₂(15mL)中溶液に、トリエチルアミン(2.50mL, 17.95mmol)、それに続いて二炭酸ジ-tert-ブチル(2.05g, 9.40mmol)を添加し、反応混合物を放置して室温で48時間攪拌した。反応混合物をEtOAc(20mL)と飽和NaHCO₃(20mL)との間に分配した。水層をEtOAc(2x20mL)で更に抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)した。粗製材料をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 3~10% CH₃OH/CH₂Cl₂)により精製し、(3R, 5R)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.17g, 64%)を澄んだオイルとして与えた。¹H NMR及びMSは一致した。

【0333】

工程B: 反応をDMFにおいて40℃で加熱して行ったこと以外は、一般手順GP-Aに従って、(3R, 5R)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル及び2-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを、2-((2R, 6R)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルに転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0334】

工程C: 一般手順GP-B2に従って、2-((2R, 6R)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを、2-((2R, 6R)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムに転化した。MSは一致した。

【0335】

工程D: 一般手順GP-C2(40℃)に従って、2-((2R, 6R)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムとendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩とを結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((2R, 6R)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキシレートを提供した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0336】

工程E: endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((2R, 6R)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキシレート(387mg, 0.756mmol)のCH₂Cl₂/ジオキサン/CH₃OH(2:1:1, 8mL)中溶液に、HCl(4M(ジオキサン中), 3.78mL, 15.12mmol)を添加し、混合物を室温で24時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。アモルファス固体をアセトニトリル/H₂O(10:1, 22mL)から凍結乾燥し、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((2R, 6R)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド二塩酸塩(361mg, 98%)を褐色固体として与えた。¹H NMR及びMSは一致した。

【0337】

実施例70: Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-(シクロヘキシルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0338】

工程A: 一般手順GP-Aに従って、2-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル及びシクロヘキシルアミンを、2-(シクロヘキシルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルに転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0339】

工程B: 2-(シクロヘキシルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル(220mg, 0.80mmol)、水酸化リチウム一水和物(50mg, 1.20mmol)、及びTHFとH₂Oとの混合物(10:1, 11mL)を、室温で17時間撹拌した。その混合物をH₂Oで希釈し、アニオン交換樹脂(Isolute SAX, 10gカラム)の上にのせた。カラムをH₂O(50mL)で洗浄し、0.1N HCl水溶液(50mL)で溶離した。溶媒を減圧下で除去し、2-(シクロヘキシルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸塩酸塩(188mg, 79%)をピンク色の固体として与えた。¹H NMR及びMSは一致した。

【0340】

工程C: 一般手順GP-C1に従って、2-(シクロヘキシルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸塩酸塩とendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩とを結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-(シクロヘキシルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0341】

実施例71: Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((2S)-2-イソブチル-4-ベンジルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0342】

工程A: (2S)-4-ベンジル-2-イソブチルピペラジン(100mg, 0.52mmol)の1, 2-ジメトキシエタン(DME)(10mL)中溶液(室温)に、NaH(21mg, 0.52mmol, 60%懸濁液(鉱油中))を添加し、混合物を1時間撹拌した。2-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル(110mg, 0.52mmol)を反応混合物に添加し、反応を室温で17時間撹拌した。反応混合物をCH₃OH(10mL)でクエンチし、シリカゲル(15mL)を添加し、溶媒を減圧下で除去した。混合物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 0~100% EtOAc/ヘキサン)により精製し、(S)-2-(4-ベンジル-2-イソブチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル(133mg, 62%)を黄白色オイルとして与えた。¹H NMR及びMSは一致した。

【0343】

工程B: 一般手順GP-B3に従って、(S)-2-(4-ベンジル-2-イソブチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を合成した。MSは一致した。

【0344】

工程C: 一般手順GP-C1に従って、(S)-2-(4-ベンジル-2-イソブチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩とを結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((2S)-2-イソブチル-4-ベンジルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0345】

実施例72: Endo N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-チオキソ-2,3-ジヒドロベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0346】

工程A: 2-チオキソ-2,3-ジヒドロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル(150mg, 0.72mmol)のTHF(6mL)中溶液に、水酸化リチウム一水和物(45.1mg, 1.08mmol)のH₂O(3mL)中溶液を添加した。反応混合物を3日間攪拌しながら75℃まで加熱し、室温まで冷却し、減圧下で濃縮することにより、2-チオキソ-2,3-ジヒドロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウム(135mg, 96.5%)を黄色固体として与えた。MSは一致した。

10

【0347】

工程B: 一般手順GP-C1に従って、2-チオキソ-2,3-ジヒドロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムとendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩とを結合させ、endo N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-チオキソ-2,3-ジヒドロベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0348】

実施例73: Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((2S,6S)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

20

【0349】

工程A: (2S,6S)-2,6-ジメチルピペラジン二塩酸塩(0.30g, 1.63mmol)のCH₂Cl₂(10mL)中溶液(室温)に、トリエチルアミン(0.48mL, 3.42mmol)、それに続いて二炭酸ジ-tert-ブチル(0.39g, 1.79mmol)を添加し、反応混合物を放置して室温で48時間攪拌した。反応混合物をEtOAc(20mL)と飽和NaHCO₃(20mL)との間に分配した。水層をEtOAc(2x20mL)で更に抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)した。粗製材料をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 3~10% CH₃OH/CH₂Cl₂)により精製し、(3S,5S)-3,5-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.34g, 52%)を澄んだオイルとして与えた。¹H NMR及びMSは一致した。

30

【0350】

工程B: DMFにおいて40℃で行うこと以外は、一般手順GP-Aに従って、(3S,5S)-3,5-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(500mg, 2.33mmol)及び2-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを、2-((2S,6S)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルに転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

40

【0351】

工程C: 一般手順GP-B2に従って、2-((2S,6S)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムを合成した。MSは一致した。

【0352】

工程D: 一般手順GP-C2(40℃)に従って、2-((2S,6S)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムとendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩とを結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((2S,6S)-2,6-ジメチルピ

50

ペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキシレートを提供した。一般手順 G P-D 2 に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹ H N M R 及び M S は一致した。

【0353】

実施例 74: E n d o-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((3S)-3-イソブチルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0354】

工程 A: 1-tert-ブトキシカルボニル-(2S)-2-イソブチルピペラジン(384 mg, 1.6 mmol) の D M E (10 mL) 中溶液に、Na H (60% 懸濁液(10 10 鉱油中) 70 mg, 1.6 mmol) を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。2-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル(368 mg, 1.6 mmol) を反応混合物に添加し、形成した懸濁液を室温で 17 時間攪拌した。反応混合物を C H₃ O H (10 mL) でクエンチし、シリカゲル(15 mL) を添加し、溶媒を減圧下で除去した。混合物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 0~80% E t O A c / C H₂ C l₂) により精製し、2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)-(3S)-3-イソブチルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル(219 mg, 32%) を澄んだオイルとして与えた。¹ H N M R 及び M S は一致した。

【0355】

工程 B: 一般手順 G P-B 3 に従って、2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)-(3S)-3-イソブチルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを、2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)-(3S)-3-イソブチルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸に転化した。M S は一致した。

【0356】

工程 C: 一般手順 G P-C 1 に従って、2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)-(3S)-3-イソブチルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸と e n d o-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩とを結合させ、e n d o-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-(3S)-3-イソブチル-4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順 G P-D 2 に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹ H N M R 及び M S は一致した。

【0357】

実施例 75: E n d o-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((3S, 5S)-3, 5-ジメチルモルホリノ) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0358】

工程 A: (3S, 5S)-ジメチルモルホリン(209 mg, 1.82 mmol) の 1, 2-ジメトキシエタン(10 mL) 中溶液に、Na H (60% 懸濁液(10 40 鉱油中), 146 mg, 3.64 mmol) を添加した。10 分間後、反応混合物を 0℃まで冷却し、2-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル(500 mg, 2.36 mmol) を少量ずつ 5 分間かけて添加した。10 分間後、反応混合物を周囲の温度に温めて、放置して 3 日間攪拌した。反応混合物を C H₃ O H (10 mL) でクエンチし、次いで、シリカゲル(4.5 g) の上に詰めて乾燥した。クロマトグラフィー(シリカゲル, 0~20% E t O A c / ヘキサン) による精製により、2-((3S, 5S)-3, 5-ジメチルモルホリノ) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルと 2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルとの 1:1 混合物(312 mg, 59%) をオフホワイトの固体として得た。M S は一致した。

【0359】

10

20

30

40

50

工程B：一般手順GP-B2に従って、2-((3S, 5S)-3, 5-ジメチルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムを合成した。この化合物は、精製せずに直接作り出された。

【0360】

工程C：一般手順GP-C1に従って、2-((3S, 5S)-3, 5-ジメチルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムとendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩とを結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((3S, 5S)-3, 5-ジメチルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D2に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

10

【0361】

実施例76：Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((S)-2-イソプロピルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0362】

工程A：(2S)-4-ベンジル-2-イソプロピルピペラジン(363mg, 1.66mmol)の1, 2-ジメトキシエタン(10mL)中溶液(室温)に、NaH(80mg, 1.66mmol, 60%懸濁液(鉱油中))を添加し、混合物を1時間攪拌した。2-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル(351mg, 1.66mmol)を反応混合物に添加し、反応を室温で17時間攪拌しながら行った。反応混合物をCH₃OH(10mL)でクエンチし、シリカゲル(15mL)を添加し、溶媒を減圧下で除去した。混合物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 0~100% EtOAc/ヘキサン)により精製し、(S)-2-(4-ベンジル-2-イソプロピルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル(355mg, 54%)を黄色オイルとして与えた。MSは一致した。

20

【0363】

工程B：一般手順GP-B2に従って、(S)-2-(4-ベンジル-2-イソプロピルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を合成した。MSは一致した。

30

【0364】

工程C：材料をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 100%CH₂Cl₂~20:76.5:3.5 CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH)により精製すること以外は、一般手順GP-C1に従って、(S)-2-(4-ベンジル-2-イソプロピルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩との混合物とを結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((4-ベンジル-(S)-2-イソプロピルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0365】

40

工程D：endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((4-ベンジル-(S)-2-イソプロピルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド(0.230g, 0.44mmol)の1, 2-ジクロロエタン(2mL)中溶液に、クロロギ酸1-クロロエチル(0.12mL, 1.10mmol)を添加した。そして、混合物を、室温で10時間及び55℃で10時間攪拌した。クロロギ酸1-クロロエチル(0.1mL, 0.8mmol)を更に添加し、加熱を55℃で6時間続けた。溶媒を減圧下で除去した。残渣を、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 10:1:0.1 CH₂Cl₂/CH₃OH/濃NH₄OH)及び分取HPLC(Luna C18(2), 10% CH₃CN/0.05% TFA(H₂O中)/0.05% TFA~100% CH₃CN/0.05% TFA 20分間, 15分間

50

保持、 $1 = 2.23 \text{ nm}$)により連続して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮した。一般手順GP-D2に従って、残渣を塩酸塩に転化した。 $^1\text{H NMR}$ 及びMSは一致した。

【0366】

実施例77: Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((S)-2-イソブチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0367】

工程A: (S)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-イソブチルピペラジン(973 mg, 4.0 mmol)のDME(15 mL)中溶液に、水素化ナトリウム(60%懸濁液(鉱油中), 160 mg, 4.0 mmol)を添加し、混合物を室温で45分間撹拌した。臭化アリル(0.35 mL, 4.0 mmol)のDMF(5 mL)中溶液を反応混合物に添加し、形成した懸濁液を室温で3日間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、暗色のオイル(1.06 g)を与えた。得られたオイルを CH_2Cl_2 (10 mL)に溶解し、TFA(5 mL)で処理した。得られた溶液を室温で18時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を CH_2Cl_2 に溶解し、飽和 NaHCO_3 水溶液で抽出した。有機層をブライン、 H_2O で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。残渣を CH_3OH (5 mL)に溶解し、イオン交換SCX-2カラムに通すことによって、(3S)-1-アリル-3-イソブチルピペラジン(0.44 g, 60%)を与えた。 $^1\text{H NMR}$ 及びMSは一致した。

【0368】

工程B: (S)-1-アリル-3-イソブチルピペラジン(442 mg, 2.42 mmol)のDME(10 mL)中溶液(室温)に、NaH(60%懸濁液(鉱油中), 100 mg, 2.42 mmol)を添加し、その混合物を45分間撹拌した。2-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル(510 mg, 2.42 mmol)を反応混合物に添加し、反応を室温で17時間撹拌しながら行った。反応混合物を CH_3OH (10 mL)でクエンチし、シリカゲル(15 mL)を添加し、溶媒を減圧下で除去した。混合物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 10:1:0.1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{濃NH}_4\text{OH}$)により精製し、2-(4-アリル-(S)-2-イソブチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル(372 mg, 43%)を黄色オイルとして与えた。 $^1\text{H NMR}$ 及びMSは一致した。

【0369】

工程C: 一般手順GP-B3に従って、2-(4-アリル-(S)-2-イソブチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を合成した。MSは一致した。

【0370】

工程D: 一般手順GP-C1に従って、2-(4-アリル-(S)-2-イソブチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩との混合物とを結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((S)-2-イソブチル-4-アリルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。MSは一致した。

【0371】

工程E: endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((S)-2-イソブチル-4-アリルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド(180 mg, 0.37 mmol)、バルビツール酸(284 mg, 1.2 mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(40 mg, 0.037 mmol, 10 mol%)のDMF(8 mL)中溶液を60°C、17時間、アルゴン雰囲気下で撹拌した。混合物を飽和 NaHCO_3 (100 mL)に注加し、 CH_2Cl_2 (3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100

mL)、 H_2O (100 mL) の順で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、濾過し、濃縮した。粗製材料を分取 TLC (シリカゲル, 10:1:0.1 $CH_2Cl_2/CH_3OH/濃NH_4OH$) により精製し、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-イル)-2-((S)-2-イソブチルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド (62 mg, 38%) を与えた。一般手順 GP-D1 に従って、与えた前記化合物を塩酸塩に転化した。 ^1H NMR 及び MS は一致した。

【0372】

実施例 78: Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-イル)-2-((S)-3-プロピルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

10

【0373】

工程 A: 1-tert-ブチルオキシカルボニル-(S)-2-イソプロピルピペラジン (384 mg, 1.7 mmol) の DME (10 mL) 中溶液に、NaH (60% 懸濁液 (鉱油中) 70 mg, 1.6 mmol) を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。2-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル (368 mg, 1.6 mmol) を反応混合物に添加し、形成した懸濁液を室温で 17 時間攪拌した。反応混合物を CH_3OH (10 mL) でクエンチし、シリカゲル (15 mL) を添加し、溶媒を減圧下で除去した。混合物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 0~80% EtOAc/ CH_2Cl_2) により精製し、2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)-(S)-3-イソプロピルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル (255 mg, 39%) を白色の泡として与えた。 ^1H NMR 及び MS は一致した。

20

【0374】

工程 B: 一般手順 GP-B2 に従って、2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)-(S)-3-イソプロピルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを、2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)-(S)-3-イソプロピルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸に転化した。MS は一致した。

【0375】

工程 C: 一般手順 GP-C1 に従って、2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)-(S)-3-イソプロピルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸と endo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン二塩酸塩との混合物を結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-イル)-2-((S)-3-イソプロピル-4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。 ^1H NMR 及び MS は一致した。

30

【0376】

工程 D: endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-イル)-2-((S)-3-イソプロピル-4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド (230 mg, 0.43 mmol) の CH_2Cl_2 中溶液を、TFA (0.33 mL, 4.3 mmol) で処理した。混合物を室温で 17 時間攪拌した。溶媒を減圧下において除去し、残渣をイオン交換クロマトグラフィー (SCX-2 column, 5 g) により中和し、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-イル)-2-((S)-3-イソプロピルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを与えた。一般手順 GP-D1 に従って、与えた前記化合物を塩酸塩に転化した。 ^1H NMR 及び MS は一致した。

40

【0377】

実施例 79: Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-イル)-2-(5,6-ジヒドロイミダゾ [1,2-a] ピラジン [-7(8H)-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

50

【0378】

工程A：NaH（60%懸濁液（鉱油中），0.130g，3.25mmol）のTHF（10mL）中溶液に、5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジン（0.33g，2.71mmol）を添加し、反応混合物を10分間攪拌した。THF（10mL）中の2-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル（478mg，2.26mmol）を添加し、反応混合物を放置して室温で17時間攪拌した。反応混合物をCH₃OH（3mL）でクエンチし、シリカゲル（2g）の上に吸着させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル，0.5～10% CH₃OH/CH₂Cl₂）により精製し、2-（5, 6-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-7（8H）-イル）ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル（251mg，37%）をオレンジ色のオイルとして与えた。¹H NMR及びMSは一致した。

10

【0379】

工程B：一般手順GP-B2に従って、2-（5, 6-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-7（8H）-イル）ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムを合成した。MSは一致した。

【0380】

工程C：一般手順GP-C1に従って、2-（5, 6-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-7（8H）-イル）ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムとendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩（229mg，1.01mmol）との混合物を結合させ、endo-N-（9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル）-2-（5, 6-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-7（8H）-イル）ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

20

【0381】

実施例80：Endo-N-（9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル）-2-（（S）-3-tert-ブチルモルホリノ）-6-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0382】

工程A：トルエン（53mL）中のNaH（60%（オイル中），1.6g，39.0mmol）の攪拌した氷冷懸濁液に、（S）-2-アミノ-4, 5-ジメチルペンタン-1-オール（2.0g，17.0mmol）のトルエン（37mL）中溶液を滴下した。添加を完結した後、反応混合物を室温に温め、そしてクロロ酢酸エチル（2.3g，19.0mmol）のトルエン（10mL）中溶液を滴下法で添加した。次いで、得られた混合物を還流しながら20時間攪拌し、室温まで冷却し、固体塩化アンモニウム（2.1g，39.0mmol）を反応に添加した。混合物を20分間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。粗製材料をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル，98：2 CH₂Cl₂/CH₃OH～95：5 CH₂Cl₂/CH₃OH）により精製し、（S）-5-tert-ブチルモルホリン-3-オン（2.0g，74%）を淡黄色固体として得た。氷冷THF（9mL）に、水素化アルミニウムリチウム（1.0M溶液（THF中），26.0mL，26.0mmol）を添加した。添加を完結すると、（S）-5-tert-ブチルモルホリン-3-オン（2.0g，13.0mmol）のTHF（8.0mL）中溶液を20分間かけて滴下した。添加を完結すると、氷浴を取り除き、反応混合物を還流しながら20時間攪拌した。反応を氷浴において冷却し、H₂O（1.2mL），15%水酸化ナトリウム溶液（1.2mL）及びH₂O（1.2mL）を（連続方法で）ゆっくりこれに滴下した。得られた混合物を室温で1.5時間攪拌し、固体をEtOAc（50mL）で濾過洗浄した。濾液を減圧下において室温で濃縮し、（S）-3-tert-ブチルモルホリン（1.7g，97%）を淡黄色のオイルとして提供した。¹H NMRは一致した。

30

40

【0383】

50

工程B：2，6-ジクロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル（515mg，2.09mmol）のTHF（15mL）中溶液に、（S）-3-tert-ブチルモルホリン（600mg，4.19mmol）を添加した。混合物を室温で5日間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固した。粗製材料をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル，2% EtOAc／ヘキサン）により精製し、所望の（S）-2-（3-tert-ブチルモルホリノ）-6-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル（149mg，20.2%）を黄色固体として与えた。MSは一致した。

【0384】

工程C：一般手順GP-B2に従って、（S）-2-（3-tert-ブチルモルホリノ）-6-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを、（S）-2-（3-tert-ブチルモルホリノ）-6-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムに転化した。MSは一致した。

10

【0385】

工程D：一般手順GP-C1に従って、（S）-2-（3-tert-ブチルモルホリノ）-6-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムと9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-アミン二塩酸塩との混合物を結合させ、endo-N-（9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル）-2-（（S）-3-tert-ブチルモルホリノ）ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを与えた。一般手順GP-D1に従って、与えた前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

20

【0386】

実施例81：Endo-N-（9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル）-2-（（3S，5S）-3，5-ジメチルモルホリノ）ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0387】

CH₂Cl₂（3mL）中のendo-N-（9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル）-2-（（3S，5S）-3，5-ジメチルモルホリノ）ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド（107mg，0.24mmol）（0℃）を、1，8-ビス（ジメチルアミノ）ナフタレン（10mg，0.048mmol）及びクロロギ酸1-クロロエチル（0.21mL，1.90mmol）を添加した。0℃で5時間攪拌した後、反応混合物を還流した。2時間後、1，8-ビス（ジメチルアミノ）ナフタレン（10mg，0.048mmol）を更に添加した。更に0.5時間後、1，8-ビス（ジメチルアミノ）ナフタレン（10mg，0.048mmol）及びクロロギ酸1-クロロエチル（0.21mL，1.90mmol）を更に添加した。3時間後、反応混合物を周囲温度まで冷却し、一晩攪拌した。次いで、1，8-ビス（ジメチルアミノ）ナフタレン（20mg，0.096mmol）及びクロロギ酸1-クロロエチル（0.21mL，1.90mmol）を更に添加し、反応混合物を加熱還流した。7.5時間後、クロロギ酸1-クロロエチル（0.21mL，1.90mmol）を添加し、反応混合物を一晩加熱還流した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、減圧下において濃縮した。CH₃OH（5mL）を添加し、その溶液を加熱還流した。1.5時間後、反応混合物を濃縮し、得られた残渣をCH₂Cl₂（20mL）に溶解した。有機層を、飽和NaHCO₃（10mL）、ブライン（10mL）で洗浄し、乾燥（Na₂SO₄）し、減圧下において濃縮した。粗製材料をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル，9：1 CH₂Cl₂／CH₃OH～90：9：1 CH₂Cl₂／CH₃OH／濃NH₄OH）により精製し、endo-N-（9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル）-2-（（3S，5S）-3，5-ジメチルモルホリノ）ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド（62mg）を与えた。この材料をアセトニトリル／H₂O（1：4，10mL）に溶解し、HCl（1N（ジエチルエーテル中），0.31mL，0.31mmol）を添加した。その溶液を凍結乾燥し、endo-N-（9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル）-2-（（3S，5S）-3，5-ジメチルモルホリノ）ベンゾオキサゾール-4-

30

40

50

カルボキサミド塩酸塩（71 mg, 68%）を白色の粉末として与えた。¹H NMR及びMSは一致した。

【0388】

実施例82：endo-N-（9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル）-2-（チオモルホリン1,1-ジオキシド）ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0389】

工程A：2-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル（1.0 g, 4.7 mmol）及びチオモルホリン（1.4 mL, 14 mmol）のTHF（20 mL）中溶液を周囲温度で1時間攪拌した。次いで、反応混合物をEtOAc（100 mL）に注加し、1N HCl（20 mL）、H₂O（150 mL）、ブライン（20 mL）で洗浄し、乾燥（Na₂SO₄）し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、5~50% EtOAc/ヘキサン）により精製することによって、2-チオモルホリノベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル（1.1 g, 84%）を黄色固体として得た。¹H NMR及びMSは一致した。

【0390】

工程B：CH₃OH（10 mL）中の2-チオモルホリノベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル（500 mg, 1.79 mmol）に、H₂O（10 mL）中のペルオキシ硫酸カリウム（1.95 g, 5.39 mmol）を添加した。黄色スラリーを周囲温度で2時間攪拌し、次いで、減圧下において濃縮した。残渣をH₂O（20 mL）に取り入れ、クロロホルム（3×25 mL）で抽出した。合わせた有機層をH₂O（20 mL）、ブライン（20 mL）で洗浄し、乾燥（Na₂SO₄）し、減圧下で濃縮することによって、2-（チオモルホリン1,1-ジオキシド）ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル（528 mg, 95%）を黄色固体として得た。¹H NMRは一致した。

【0391】

2-（チオモルホリン1,1-ジオキシド）ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムの合成：一般手順GP-B2に従って、2-（チオモルホリン1,1-ジオキシド）ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを、2-（チオモルホリン1,1-ジオキシド）ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムに転化した。この化合物は、精製せずに直接作り出された。

【0392】

工程C：周囲温度で12時間攪拌した後、反応混合物を50℃の油浴において6時間加熱すること以外は、一般手順GP-C1に従って、2-（チオモルホリン1,1-ジオキシド）ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムとendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩との混合物を結合させた。通常のワークアップ後、残渣をCH₂Cl₂（5 mL）に溶解し、HCl（1M溶液（ジエチルエーテル中）、1.1 mL, 1.1 mmol）を添加した。混合物を減圧下において濃縮した。残渣をジエチルエーテル（10 mL）に取り入れ、固体は溶液中から沈澱させた。材料を半分取（semi-preparative）HPLC（Luna C18（2），10% CH₃CN/0.05% TFA（H₂O中）/0.05% TFA~100% CH₃CN/0.05% TFA（30分間），1=223 nm）により更に精製した。所望のフラクションを合わせ、減圧下で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂（35 mL）に溶解し、飽和NaHCO₃（20 mL）、H₂O（20 mL）、ブライン（20 mL）で洗浄し、乾燥（Na₂SO₄）し、減圧下で濃縮した。残渣に過剰のHCl（1M溶液（ジエチルエーテル中））を添加し、溶液を減圧下で濃縮した。材料をアセトニトリル/H₂O（1:1, 6 mL）から凍結乾燥することによって、endo-N-（9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル）-2-（チオモルホリン1,1-ジオキシド）ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩を与えた。¹H NMR及びMSは一致した。

【0393】

実施例 83: (S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-(エチル(メチル)アミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0394】

工程A: 混合物を室温で16時間攪拌し、加熱をしないこと以外は、一般手順GP-Aに従って、2-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル及びN-エチルメタンアミンを、2-(エチル(メチル)アミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルに転化した。さらに、その粗製材料をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 40% EtOAc/ヘキサン)により精製した。MSは一致した。

【0395】

工程B: 一般手順GP-B2に従って、2-(エチル(メチル)アミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムを合成した。MSは一致した。

【0396】

工程C: 一般手順GP-C1に従って、2-(エチル(メチル)アミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムと(S)-(-)-3-アミノキヌクリジン二塩酸塩との混合物を結合させ、(S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-(エチル(メチル)アミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを与えた。一般手順GP-D1に従って、与えた前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0397】

実施例 84: Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((S)-2-エチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0398】

工程A: 2-ベンジルアミノエタノール(3.45 g, 22.8 mmol)を、N-tert-Boc-α-アミノ酪酸(4.0 g, 19.7 mmol)及びカルボニルジイミダゾール(3.54 g, 21.8 mmol)のTHF(100 mL)中溶液に添加し、得られた混合物を室温で17時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 0~100% EtOAc/ヘキサン)により精製し、(S)-1-(ベンジル(2-ヒドロキシエチル)アミノ)-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸tert-ブチル(3 g, 45%)を澄んだオイルとして与えた。¹H NMRは一致した。

【0399】

工程B: TFA(10 mL)を、CH₂Cl₂(50 mL)中の(S)-1-(ベンジル(2-ヒドロキシエチル)アミノ)-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸tert-ブチル(3 g, 8.92 mmol)に0℃で添加した。混合物を0℃で1.5時間攪拌し、次いで溶媒を減圧下で除去した。残渣をCH₂Cl₂(300 mL)と25%水酸化ナトリウム水溶液(100 mL)との間に分配した。水溶液のフラクションをCH₂Cl₂(2×100 mL)で更に抽出し、合わせた有機物層のフラクションを乾燥(Na₂SO₄)し、濾過し、濃縮することによって、(S)-2-アミノ-N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシエチル)ブタンアミドを黄色オイル(1.84 g, 87%)として与えた。¹H NMRは一致した。

【0400】

工程C: ジイソプロピルアジドジカルボン酸(1.82 g, 9.3 mmol)を、(S)-2-アミノ-N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシエチル)ブタンアミド(1.84 g, 7.8 mmol)及びトリフェニルホスフィン(2.62 g, 10.0 mmol)のTHF(50 mL)中溶液に添加した。反応混合物を室温で7日間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 10% CH₃OH(EtOAc中))により精製することによって、(S)-1-ベンジル-3-エチルピペラジン-2-オン(0.8 g, 47%)を澄んだオイルとして与えた。¹H NMRは一致した。

【0401】

工程D: LiAlH₄(1 M溶液(THF中), 11 mL, 11.0 mmol)を、(

10

20

30

40

50

S) - 1 - ベンジル - 3 - エチルピペラジン - 2 - オン (0.8 g, 3.66 mmol) の THF (30 mL) 中溶液に 0 °C で滴下した。反応混合物を 65 °C で 17 時間攪拌し、0 °C まで冷却し、10 % NaOH (1 mL) 及び H₂O (1.5 mL) で連続してクエンチした。ジエチルエーテル (100 mL) を反応混合物に添加し、攪拌を 1.5 時間続けた。固体を濾過して除去し、濾液を濃縮し、真空中で乾燥することによって、(S) - 1 - ベンジル - 3 - エチルピペラジン (0.67 g, 87 %) を油状固形物として与えた。¹H NMR 及び MS は一致した。

【0402】

工程 E: (S) - 1 - ベンジル - 3 - エチルピペラジン (650 mg, 3.22 mmol) の DME (10 mL) 中溶液 (室温) に、NaH (60 % 懸濁液 (鉱油中), 144 mg, 3.50 mmol) を添加し、混合物を 45 分間攪拌した。2 - クロロベンゾオキサゾール - 4 - カルボン酸メチル (510 mg, 2.42 mmol) を反応混合物に添加し、反応を室温で 17 時間攪拌しながら行った。反応混合物を CH₃OH (10 mL) でクエンチし、シリカゲル (15 mL) を添加し、溶媒を減圧下で除去した。混合物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 0 ~ 80 % EtOAc / ヘキサン) により精製することによって、(S) - 2 - (4 - ベンジル - 2 - エチルピペラジン - 1 - イル) ベンゾオキサゾール - 4 - カルボン酸メチル (0.87 g, 71 %) を油状固形物として与えた。¹H NMR 及び MS は一致した。

【0403】

工程 F: 一般手順 GP - B3 に従って、2 - (4 - ベンジル - (S) - 2 - エチルピペラジン - 1 - イル) ベンゾオキサゾール - 4 - カルボン酸を合成した。MS は一致した。

【0404】

工程 G: 一般手順 GP - C1 に従って、2 - (4 - ベンジル - (S) - 2 - エチルピペラジン - 1 - イル) ベンゾオキサゾール - 4 - カルボン酸と endo - 3 - アミノ - 9 - メチル - 9 - アザビシクロ [3.3.1] ノナン二塩酸塩とを結合させ、endo - N - (9 - メチル - 9 - アザビシクロ [3.3.1] ノナン - 3 - イル) - 2 - ((S) - 2 - エチル - 4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) ベンゾオキサゾール - 4 - カルボキサミドを提供した。¹H NMR 及び MS は一致した。

【0405】

工程 H: endo - N - (9 - メチル - 9 - アザビシクロ [3.3.1] ノナン - 3 - イル) - 2 - ((S) - 2 - エチル - 4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) ベンゾオキサゾール - 4 - カルボキサミド (100 mg, 0.44 mmol) の 1,2 - ジクロロエタン (10 mL) 中溶液に、クロロギ酸 1 - クロロエチル (500 mg, 3.5 mmol) 及び Cs₂CO₃ (0.5 g, 2 mmol) を添加し、混合物を 55 °C で 5 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 10 : 1 : 0.1 CH₂Cl₂ : CH₃OH : 濃 NH₄OH) により精製し、31 mg (真空中後) の MS (ESI+) m/z 312 (M+H) である澄んだオイルを与えた。得られたオイルを CH₂Cl₂ (2 mL) に溶解し、HCl (1 M 溶液 (エーテル中), 0.3 mL, 0.3 mmol) を添加した。混合物を室温で 5 時間攪拌し、次いでエチルエーテル (40 mL) で希釈した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を H₂O / アセトニトリル (1 : 1, 10 mL) に溶解し、凍結乾燥することによって、endo - N - (9 - メチル - 9 - アザビシクロ [3.3.1] ノナン - 3 - イル) - 2 - ((S) - 2 - エチルピペラジン - 1 - イル) ベンゾオキサゾール - 4 - カルボキサミド塩酸塩 (20 mg, 21 %) を白色の粉末として得た。¹H NMR 及び MS は一致した。

【0406】

実施例 85: (S) - N - (キヌクリジン - 8 - イル) - 2 - (イソプロピル (メチル) アミノ) ベンゾオキサゾール - 4 - カルボキサミド塩酸塩の調製

【0407】

工程 A: 混合物を室温で 16 時間攪拌し、加熱をしないこと以外は、一般手順 GP - A に従って、2 - クロロベンゾオキサゾール - 4 - カルボン酸メチル及び N - メチルプロパ

10

20

30

40

50

ン-2-アミンを2-(イソプロピル(メチル)アミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルに転化した。MSは一致した。

【0408】

工程B：一般手順GP-B2に従って、2-(イソプロピル(メチル)アミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムを合成した。MSは一致した。

【0409】

工程C：一般手順GP-C1に従って、2-(イソプロピル(メチル)アミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムと(S)-(-)-3-アミノキヌクリジン二塩酸塩との混合物を結合させ、(S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-(イソプロピル(メチル)アミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを与えた。一般手順GP-D1に従って、与えた前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

10

【0410】

実施例86：Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-(3-オキソピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0411】

工程A：THF(60 mL)における2-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル(750 mg, 3.54 mmol)及びピペラジン-2-オン(780 mg, 7.79 mmol)の混合物を、周囲温度で一晩攪拌した。反応混合物をEtOAc(150 mL)及び1N HCl(25 mL)で希釈した。水層を分離し、1N NaOHで塩基性にし、EtOAc(6×50 mL)で抽出した。合わせた有機抽出液を乾燥(Na₂SO₄)し、減圧下で濃縮することによって、2-(3-オキソピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル(690 mg, 72%)を得た。¹H NMRは一致した。

20

【0412】

工程B：一般手順GP-B2に従って、2-(3-オキソピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムを合成した。この化合物は、精製せずに直接作り出された。

【0413】

工程C：反応混合物を40℃で3時間攪拌したこと以外は、一般手順GP-C1に従って、2-(3-オキソピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムとendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩との混合物を結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-(3-オキソピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。材料をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 9:1 CH₂Cl₂/CH₃OH~90:9:1 CH₂Cl₂/CH₃OH/濃NH₄OH)、それに続く半分取HPLC(Luna C18(2), 10%CH₃CN/0.05%TFA(H₂O中)/0.05%TFA~40%CH₃CN/0.05%TFA(H₂O中)/0.05%TFA 30分間, 1=223 nm)により精製した。所望のフラクションを減圧下で濃縮し、TFA塩を提供した。残渣をCH₂Cl₂(25 mL)に溶解し、1N NaOH(10 mL), H₂O(10 mL), ブライン(10 mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、減圧下で濃縮した。一般手順GP-D1に従って、所望の残渣を塩酸塩に転化し、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-(3-オキソピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩を与えた。¹H NMR及びMSは一致した。

30

40

【0414】

実施例87：Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-(3S, 5S)-3-エチル-5-メチルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

50

【0415】

工程A：(S)-2-アミノブタン-1-オール(14.5g, 0.163mmol), 1-ヒドロキシプロパン-2-オン(13.3mL, 0.195mmol)及び酸化白金(IV)(100mg, 0.440mmol)の混合物を水素雰囲気下(1atm)で攪拌した。30.5時間後、反応混合物を珪藻土に通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を蒸留により精製し、(S)-2-(1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミノ)ブタン-1-オール(17.5g, 74%)を無色のオイルとして得た。¹H NMRは一致した。

【0416】

工程B：0℃の水浴において、(S)-2-(1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミノ)ブタン-1-オール(10.5g, 0.071mmol)に、10分間かけて1度に濃縮H₂SO₄(7mL)を添加した。水浴を5分後取り除き、反応混合物を180℃の油浴中で加熱した。5.75時間後、反応混合物を周囲温度まで冷却し、次いで、水酸化カリウム(16g)のH₂O(100mL)中氷冷溶液に少量ずつ注加した。得られた固体を真空濾過により除去した。濾液に二炭酸ジ-tert-ブチル(15.5g, 0.071mol)を添加し、混合物を放置して室温で一晩攪拌した。反応混合物をジエチルエーテル(3×100mL)で抽出し、合わせた有機抽出液を乾燥(Na₂SO₄)し、減圧下で濃縮した。ジアステレオマーをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, ヘキサン~10% EtOAc/ヘキサン)により分離し、(3S, 5S)-3-エチル-5-メチルモルホリン-4-カルボン酸 tert-ブチル(1.82g, 11%); 及び(3R, 5S)-3-エチル-5-メチルモルホリン-4-カルボン酸 tert-ブチル(1.32g, 8.1%)を提供した。¹H NMRは一致した。

【0417】

工程C：(3S, 5S)-3-エチル-5-メチルモルホリン-4-カルボン酸 tert-ブチル(1.8g, 7.8mmol)を、約10M HCl(CH₃OH中)に溶解し、放置して室温で攪拌した。2.5時間後、溶液を減圧下で濃縮した。1N NaOH(20mL)を残渣に添加し、これをCH₂Cl₂(2×20mL)で抽出した。合わせた有機物層を乾燥(Na₂SO₄)し、注意しながら減圧下で濃縮することにより、(3S, 5S)-3-エチル-5-メチルモルホリン(1.0g, 定量)を得た。¹H NMRは一致した。

【0418】

工程C：2-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル(750mg, 3.54mmol)とTHF(40mL)中の(3S, 5S)-3-エチル-5-メチルモルホリン(1.00g, 7.75mmol)との混合物を室温で一晩攪拌した。次いで反応混合物を50℃の油浴において4.5時間加熱した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、大部分のTHFを減圧下で除去した。残渣をEtOAc(150mL)に溶解し、0.5N HCl(25mL), H₂O(25mL), ブライン(25mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, ヘキサン~10% EtOAc/ヘキサン)により精製し、2-((3S, 5S)-3-エチル-5-メチルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル(540mg, 50%)を無色のオイルとして得た。¹H NMRは一致した。

【0419】

工程C：一般手順GP-B2に従って、2-((3S, 5S)-3-エチル-5-メチルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムを合成した。この化合物は、精製せずに直接作り出された。

【0420】

工程E：一般手順GP-C1に従って、2-((3S, 5S)-3-エチル-5-メチルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキシレートとendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩との混合物を結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-

10

20

30

40

50

(3S, 5S) - 3 - エチル - 5 - メチルモルホリノ) ベンゾオキサゾール - 4 - カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0421】

実施例88: Endo-N-(9-メチル-3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-7-イル) 2-((3S, 5S)-3, 5-ジメチルモルホリノ) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0422】

工程A: 2-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル(620mg, 2.96mmol)と(3S, 5S)-3, 5-ジメチルモルホリン(341mg, 2.96mmol)と炭酸カリウム(1.0g, 7.4mmol)とのDMF(15mL)中混合物を、35℃の油浴において攪拌した。17時間後、反応混合物を室温まで冷却し、H₂O(50mL)で希釈し、EtOAc(2×30mL)で抽出した。合わせた有機層をH₂O(3×20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、減圧下で濃縮した。2-((3S, 5S)-3, 5-ジメチルモルホリノ) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル(770mg, 89%)を琥珀油として得られた。¹H NMRは一致した。

【0423】

工程B: 一般手順GP-B2に従って、2-((3S, 5S)-3, 5-ジメチルモルホリノ) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムを合成した。この化合物は、精製せずに直接作り出された。

【0424】

工程C: 一般手順GP-C1に従って、2-((3S, 5S)-3, 5-ジメチルモルホリノ) ベンゾオキサゾール-4-カルボキシレートとendo-9-メチル-3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-7-アミン二塩酸塩との混合物を、endo-N-(9-メチル-3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-7-イル) 2-((3S, 5S)-3, 5-ジメチルモルホリノ) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドに転化した。一般手順GP-D1に従って、転化した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0425】

実施例89: Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0426】

工程A: 2-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル(210mg, 0.99mmol)のNMP(5mL)中溶液に、室温で、NMP(5mL)中のメトキシピペリジン(230mg, 1.98mmol)を添加した。5分以内に、2度に分けてNaHを添加した。混合物を室温で18時間攪拌した。10mLのCH₃OHを添加し、次いで濃縮乾固することにより、反応をクエンチした。その粗製材料をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 50% EtOAc/ヘキサン)により精製し、2-(4-メトキシピペリジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル(146mg, 50%)を黄色固体として与えた。MSは一致した。

【0427】

工程B: 一般手順GP-B2に従って、2-(4-メトキシピペリジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムを合成した。MSは一致した。

【0428】

工程C: 一般手順GP-C1に従って、2-(4-メトキシピペリジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムとendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩との混合物を結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-(4-メトキシピ

ペリジーン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順G P-D 1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0429】

実施例90: (S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-((3S, 5S)-3, 5-ジメチルモルホリノ) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0430】

工程A: 一般手順G P-B 2に従って、2-((3S, 5S)-3, 5-ジメチルモルホリノ) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムを合成した。この化合物は、精製せずに直接作り出された。

【0431】

工程B: 一般手順G P-C 1に従って、2-((3S, 5S)-3, 5-ジメチルモルホリノ) ベンゾオキサゾール-4-カルボキシレートと(S)-(-)-3-アミノキヌクリジン二塩酸塩とを結合させ、2-((3S, 5S)-3, 5-ジメチルモルホリノ)-N-(キヌクリジン-8-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順G P-D 1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0432】

実施例91: Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-(1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0433】

工程A: 混合物を室温で3日間攪拌し、加熱をしないこと以外は、一般手順G P-Aに従って、2-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル及び1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンを、2-(1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルに添加した。MSは一致した。

【0434】

工程B: 一般手順G P-B 2に従って、2-(1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムを合成した。MSは一致した。

【0435】

工程C: 一般手順G P-C 1に従って、2-(1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキシレートとendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩との混合物を結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-(1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順G P-D 1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0436】

実施例92: Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-(4-オキソペリジーン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0437】

工程A: 混合物を室温で3日間攪拌し、加熱をしないこと以外は、一般手順G P-Aに従って、2-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル及び1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンを、2-(1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルに転化した。MSは一致した。

【0438】

工程B：一般手順GP-B2に従って、2-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムを合成した。MSは一致した。

【0439】

工程C：一般手順GP-C3に従って、2-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムとendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩との混合物を結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。¹H NMR及びMSは一致した。

10

【0440】

工程D：Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド(100mg, 0.23mmol)及びPPTS(85mg, 0.34mmol)を、アセトン(1mL)及びH₂O(1mL)に溶解した。170℃、90分間、マイクロ波照射に反応混合物をさらした。溶媒を減圧下で除去した。残りのオイルをCH₂Cl₂(100mL)で希釈し、H₂O(3×25mL)で洗浄した。有機層を乾燥(MgSO₄)し、濾過し、濃縮することによって、粗生成物を得た。粗生成物を半分取HPLC(Luna C18(2), 10% CH₃CN/0.05% TFA(H₂O中)/0.05% TFA~100% CH₃CN/0.05% TFA 25分間, 1=223nm)により精製し、Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-(4-オキソペリジンを1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを与えた。一般手順GP-D1に従って、与えた前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

20

【0441】

実施例93：(S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-アミノベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0442】

工程A：ジ(1H-イミダゾール-1-イル)メタンイミン(2.05g, 12.26mmol)のTHF(60mL)中溶液に、2-アミノ-3-ヒドロキシ安息香酸メチル(1.98g, 12.26mmol)を室温で添加し、得られた反応混合物を17時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc(100mL)で希釈し、H₂O(3×100mL)、飽和塩化アンモニウム(2×100mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製材料をジエチルエーテルから再結晶により精製し、2-アミノベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル(1.10g, 50%)を褐色固体として与えた。¹H NMR及びMSは一致した。

30

【0443】

工程B：2-アミノベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル(750mg, 3.9mmol)、二炭酸ジ-tert-ブチル(936mg, 4.29mmol)のCH₂Cl₂(50mL)中混合物を、室温で17時間攪拌した。反応を飽和NaHCO₃(25mL)でクエンチし、次いでCH₂Cl₂(3×100mL)で抽出した。合わせた有機層をH₂O(2×75mL)、ブライン(1×50mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製材料をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 9:1, CH₂Cl₂/CH₃OH)により精製し、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル(930mg, 82%)を淡黄色固体として与えた。¹H NMRは一致した。

40

【0444】

工程C：一般手順GP-B1に従って、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

50

【0445】

工程D：一般手順GP-C1に従って、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸と(S)-(1)-3-アミノキヌクリジン二塩酸塩(199mg, 1.0mmol)と1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩とを結合させ、4-(キヌクリジン-8-イル-カルバモイル)ベンゾオキサゾール-2-イル-カルバメート(210mg, 54%)をオフホワイトの固体として提供した。MSは一致した。

【0446】

工程E：4-(キヌクリジン-8-イル-カルバモイル)ベンゾオキサゾール-2-イル-カルバミン酸tert-ブチル(0.210g, 0.54mmol)のCH₂Cl₂(5mL)中溶液にTFA(2mL)を添加し、反応混合物を室温で5時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、粗製材料をNaHCO₃水溶液で処理し、pHを7に調整し、次いでCH₂Cl₂(5×50mL)で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、分取TLC(90:9:1 CH₂Cl₂/CH₃OH/濃NH₄OH)により精製することによって、(S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-アミノベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを与えた。一般手順GP-D1に従って、与えた前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0447】

実施例94：Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((S)-3-(ヒドロキシメチル)モルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0448】

工程A：(R)-2-アミノ-3-ヒドロキシプロパン酸メチル(33g, 212mmol)の2N NaOH中溶液(182mL)にベンズアルデヒド(32mL, 318mmol)を添加し、混合物を室温で30分間攪拌し、-5℃まで冷却した。水素化ホウ素ナトリウム(4.01g, 106mmol)を1時間かけて少量添加した。ベンズアルデヒド(32mL, 318mmol)を更に添加し、反応混合物を室温で30分間攪拌し、次いで-5℃まで冷却した。NaBH₄(4.01g, 106mmol)を1時間かけて少量添加し、反応混合物を室温で12時間攪拌した。溶液をジエチルエーテル(500mL)で抽出し、濃HClでpH1に酸性化した。沈降を濾過して除去し、真空下で乾燥することによって、(R)-2-(ベンジルアミノ)-3-ヒドロキシプロパン酸塩酸塩(9.4g, 23%)を白色固体として提供した。¹H NMRは一致した。

【0449】

工程B：温度を10℃未満に維持しながら、(R)-2-(ベンジルアミノ)-3-ヒドロキシプロパン酸塩酸塩(9.4g, 48.2mmol)及び水酸化ナトリウム(2.57g, 82.9mmol)のH₂O(30mL)中溶液(0℃)に、塩化クロロアセチル(4.9mL, 62.1mL)を滴下した。次いで、反応混合物を室温に温め、2時間攪拌した。反応混合物をCH₂Cl₂(2×250mL)で抽出し、有機層を乾燥(MgSO₄)し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 10~30%CH₃OH(1%酢酸含有CH₂Cl₂中))により精製し、(R)-2-(N-ベンジル-2-クロロアセトアミド)-3-ヒドロキシプロパン酸(2.6g, 20%)を黄色の泡として提供した。¹H NMRは一致した。

【0450】

工程C：(R)-2-(N-ベンジル-2-クロロアセトアミド)-3-ヒドロキシプロパン酸(1.53g, 5.63mmol)のtert-ブタノール中溶液に、tert-ブタン酸カリウムを添加し、反応混合物を110℃に3時間加熱し、次いで室温まで冷却し、濃縮乾固した。残渣を1N HClでpH1に酸性化し、水溶液をEtOAc(3×250mL)で抽出した。有機層を乾燥(MgSO₄)し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 10~30%CH₃OH(1%酢酸含有CH₂Cl₂中))により精製し、(R)-4-ベンジル-5-オキシモルホリン

－3－カルボン酸（780 mg，59%）を黄色の泡として提供した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0451】

工程D：（R）－4－ベンジル－5－オキソモルホリン－3－カルボン酸（780 mg，3.32 mmol）及びトリエチルアミン（567 mL，4.08 mmol）の無水THF（15 mL）中溶液（0℃）に、15分間かけて、ジメチルスルフィドボラン錯体を添加した。反応混合物を室温に温めて、6時間加熱還流し、次いで氷浴中で冷却した。この混合物に30分間かけてH₂O（4 mL）を滴下し、次いで2N NaOH（6 mL）を添加した。混合物を30%の量に濃縮した。残渣をEtOAc（3×150 mL）で抽出し、有機層を乾燥（MgSO₄）し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル，0～5% CH₃OH（CH₂Cl₂中））により精製し、（S）－（4－ベンジルモルホリン－3－イル）CH₃OH（470 mg，68%）を無色のオイルとして提供した。¹H NMR及びMSは一致した。

10

【0452】

工程E：（S）－（4－ベンジルモルホリン－3－イル）CH₃OH（450 mg，2.17 mmol）、tert-ブチルクロロジメチルシラン（392 mg，2.60 mmol）及びイミダゾール（370 mg，5.42 mmol）のDMF（10 mL）中溶液を室温で18時間攪拌した。反応混合物をCH₂Cl₂（2×50 mL）で希釈し、5% NaHCO₃溶液（50 mL）及びブライン（3×20 mL）で洗浄し、有機層を乾燥（MgSO₄）し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル，10～30% CH₃OH（CH₂Cl₂中））により精製し、（R）－4－ベンジル－3－（（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）メチル）モルホリン（576 mg，82%）を無色の泡として提供した。¹H NMR及びMSは一致した。

20

【0453】

工程F：（R）－4－ベンジル－3－（（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）メチル）モルホリン（576 mg，1.79 mmol）及び10%パラジウム炭素のEtOAc（20 mL）中懸濁液をパールシェイカーに置き、45 psiの水素ガス圧力で48時間水素化した。不均一な混合物を珪藻土のパッドに通して濾過し、CH₃OH（200 mL）で洗浄し、濃縮することによって、（R）－3－（（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）メチル）モルホリン（414 mg，定量）を無色のオイルとして提供した。MSは一致した。

30

【0454】

工程G：一般手順GP-Aに従って、（R）－3－（（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）メチル）モルホリン及び2-クロロベンゾオキサゾール－4-カルボキシレートを、（R）－2－（3－（（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）メチル）モルホリノ）ベンゾオキサゾール－4-カルボン酸メチルに転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0455】

工程H：LiI（298 mg，2.22 mmol）の還流無水ピリジン（50 mL）中溶液に、（R）－2－（3－（（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）メチル）モルホリノ）ベンゾオキサゾール－4-カルボン酸メチル（226 mg，0.55 mmol）を添加し、反応混合物を24時間還流した。混合物を室温まで冷却し、濃縮乾固し、真空中で乾燥することによって、更に精製せずに使用される、（R）－2－（3－（（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）メチル）モルホリノ）ベンゾオキサゾール－4-カルボン酸リチウムを黄色のオイルとして提供した。MSは一致した。

40

【0456】

工程I：一般手順GP-C1に従って、（R）－2－（3－（（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）メチル）モルホリノ）ベンゾオキサゾール－4-カルボキシレートとendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩とを結合させ、endo-N-（9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3

50

－イル)－2－((R)－3－((tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)－モルホリノ)ベンゾオキサゾール－4－カルボキサミドを提供した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0457】

工程J：endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)－2－((R)－3－((tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)モルホリノ)ベンゾオキサゾール－4－カルボキサミド(293mg, 0.55mmol)及びフッ化テトラブチルアンモニウム(1.7mL, 1M溶液(THF中))の無水THF(80mL)中溶液を、室温で12時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固し、残渣をCH₂Cl₂(100mL)に再び溶解し、飽和塩化アンモニウム溶液(2×25mL)、ブライン(25mL)で洗浄し、有機層を乾燥(MgSO₄)し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 100%CH₂Cl₂～90:10:1 CH₂Cl₂/CH₃OH/濃NH₄OH)により精製し、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)－2－((S)－3－(ヒドロキシメチル)モルホリノ)ベンゾオキサゾール－4－カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

10

【0458】

実施例95：endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)－2－(3-メチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール－4－カルボキサミド塩酸塩の調製

20

【0459】

工程A：2-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(340mg, 1.70mmol)のTHF(5mL)中溶液に、水素化ナトリウム(60%, 82mg, 2.04mmol)を添加した。反応混合物を室温で5時間攪拌し、次いでTHF(5mL)中の2-クロロベンゾオキサゾール－4－カルボン酸メチル(300mg, 1.41mmol)を反応混合物に添加した。反応混合物を室温で19時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 20%EtOAc/ヘキサン)により精製することによって、2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)－3-メチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール－4－カルボン酸メチル(336mg, 63%)を黄色固体として提供した。MSは一致した。

30

【0460】

工程B：一般手順GP-B2に従って、2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)－3-メチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール－4－カルボン酸リチウムを合成した。MSは一致した。

【0461】

工程C：一般手順GP-C1に従って、2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)－3-メチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール－4－カルボン酸リチウムと9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-アミン二塩酸塩とを結合させ、2-メチル-4-(4-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イルカルバモイル)ベンゾオキサゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを提供した。MSは一致した。

40

【0462】

工程D：2-メチル-4-(4-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イルカルバモイル)ベンゾオキサゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(138mg, 0.27mmol)のCH₂Cl₂(2mL)中溶液にTFA(2mL)を0℃で添加した。反応混合物を0℃で1.5時間攪拌し、濃縮することによって、粗製材料を得た。粗生成物を分取TLC(シリカゲル, 80:19:1クロロホルム/CH₃OH/濃NH₄OH)により精製し、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)－2－(3-メチルピペラジン-1

50

ーイル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを与えた。一般手順GP-D1に従って、与えた前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0463】

実施例96: Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((S)-2-tert-ブチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0464】

工程A: 水素化アルミニウムリチウム(1M溶液(THF中), 40mL, 40.0mmol)を、(S)-2-tert-ブチルピペラジン-3,6-ジオン(1.5g, 8.82mmol)のTHF(50mL)中溶液に滴下した。反応混合物を室温で7日間及び65℃で17時間攪拌し、0℃まで冷却し、次いでH₂O(1.7mL), 10%NaOH(2.2mL)及びH₂O(3.4mL)で連続してクエンチした。エーテル(100mL)を反応混合物に添加し、攪拌を1.5時間続けた。固体を濾過し、濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 33%EtOAc/ヘキサン)により精製することによって、(S)-2-tert-ブチルピペラジン(0.64g, 52%)を澄んだオイルとして与えた。¹H NMR及びMSは一致した。

【0465】

工程B: 室温のCH₂Cl₂(15mL)中の(S)-2-tert-ブチルピペラジン(0.5g, 3.49mmol)に、トリエチルアミン(0.5mL, 3.59mmol)それに続く二炭酸ジ-tert-ブチル(0.83g, 3.79mmol)を添加し、反応混合物を放置して室温で17時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 10:1:0.1 CH₂Cl₂/CH₃OH/濃NH₄OH)により精製し、(S)-4-tert-ブチルオキシカルボニル-2-tert-ブチルピペラジン(0.59g, 69%)を澄んだオイルとして与えた。¹H NMRは一致した。

【0466】

工程C: 室温のDME(10mL)中の(S)-4-tert-ブチルオキシカルボニル-2-tert-ブチルピペラジン(640mg, 2.60mmol)に、NaH(60%懸濁液(鉱油中), 115mg, 3.50mmol)を添加し、混合物を45分間攪拌した。2-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル(780mg, 3.69mmol)を反応混合物に添加し、反応を室温で3日間及び55℃で24時間攪拌しながら行った。反応混合物をCH₃OH(10mL)でクエンチし、シリカゲル(15mL)を添加し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 33%EtOAc/ヘキサン)により精製し、(S)-2-(4-tert-ブチルオキシカルボニル-2-tert-ブチル-ピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル(0.42g, 39%)を黄色固体として与えた。¹H NMR及びMSは一致した。

【0467】

工程D: 一般手順GP-B3に従って、(S)-2-(4-tert-ブチルオキシカルボニル-2-tert-ブチル-ピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを、(S)-2-(4-tert-ブチルオキシカルボニル-2-tert-ブチル-ピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸に転化した。MSは一致した。

【0468】

工程E: 一般手順GP-C1に従って、(S)-2-(4-tert-ブチルオキシカルボニル-2-tert-ブチル-ピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩とを結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((S)-2-tert-ブチル-4-tert-ブチルオキシカルボニルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを与えた

。MSは一致した。

【0469】

工程F：TFA（1mL）を、CH₂Cl₂（1mL）中のendo-N-（9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル）-2-（（S）-2-tert-ブチル-4-tert-ブチルオキシカルボニルピペラジーン-1-イル）ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドに添加し、混合物を1時間室温で添加した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をイオン交換クロマトグラフィー（SCX-2カラム，5g）により中和し、29mgの澄んだオイルを与えた。一般手順GP-D1に従って、得られたオイルを塩酸塩に転化し、endo-N-（9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル）-2-（（S）-2-tert-ブチル-4-tert-ブチルオキシカルボニルピペラジーン-1-イル）ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩を得た。¹HNMR及びMSは一致した。

10

【0470】

実施例97：Endo-N-（9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル）-2-（（2S，6S）-4-ベンジル-2，6-ジメチル-3-オキソピペラジーン-1-イル）ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0471】

工程A：2-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル（970mg，4.58mmol）及び（3S，5S）-1-ベンジル-3，5-ジメチルピペラジーン-2-オン（1.00g，4.58mmol）のDMF（20mL）中混合物を、35℃の油浴中で攪拌した。16時間後、反応混合物を55℃まで加熱した。3時間後、炭酸カリウム（630mg，4.58mmol）を添加した。反応混合物を55℃で2時間、次いで周囲温度で17時間攪拌した。反応混合物をH₂O（50mL）で希釈し、EtOAc（2×50mL）で抽出した。合わせた有機層を0.5N HCl（25mL）、H₂O（25mL）、ブライン（25mL）で洗浄し、乾燥（Na₂SO₄）し、減圧下で濃縮した。クロマトグラフィー（シリカゲル，10～80%EtOAc／ヘキサン）により精製することによって、2-（（2S，6S）-4-ベンジル-2，6-ジメチル-3-オキソピペラジーン-1-イル）ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル（1.08g，60%）を得た。¹HNMRは一致した。

20

【0472】

工程B：一般手順GP-B2に従って、2-（（2S，6S）-4-ベンジル-2，6-ジメチル-3-オキソピペラジーン-1-イル）ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムを合成した。この化合物は、精製せずに直接作り出された。

30

【0473】

工程C：一般手順GP-C1に従って、2-（（2S，6S）-4-ベンジル-2，6-ジメチル-3-オキソピペラジーン-1-イル）ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムとendo-9-メチル-3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-7-アミン二塩酸塩とを結合させ、endo-N-（9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル）-2-（（2S，6S）-4-ベンジル-2，6-ジメチル-3-オキソピペラジーン-1-イル）ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、与えた前記化合物を塩酸塩に転化した。¹HNMR及びMSは一致した。

40

【0474】

実施例98：Endo-N-（9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル）-2-（（S）-2-メチル-3-オキソピペラジーン-1-イル）ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0475】

工程A：2-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル（370mg，1.75mmol）と（S）-3-メチルピペラジーン-2-オン（200mg，1.75mmol）とK₂CO₃（605mg，4.38mmol）とのDMF（15mL）中混合物を

50

、周囲温度で17時間攪拌した。反応混合物を H_2O (30 mL) で希釈し、 CH_2Cl_2 (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を H_2O (3×20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) した。材料を減圧下で濃縮し、(S)-2-(2-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル (500 mg, 73%) を黄色オイルとして得た。 $^1\text{H NMR}$ は一致した。

【0476】

工程B: THF (3 mL) 中の (S)-2-(2-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルに、カリウムトリメチルシラノレート (58 mg, 0.407 mmol) を添加した。黄色沈降を形成し、1.5時間後、カリウムトリメチルシラノレート (58 mg, 0.407 mmol) を更に添加した。1時間後、反応混合物を加熱還流した。1.5時間後、反応混合物を周囲温度まで冷却した。固体を真空濾過により集めて、ジエチルエーテルですすぐことによって、粗製 (S)-2-(2-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸カリウムを与えた。 $^1\text{H NMR}$ は一致した。

10

【0477】

工程C: 一般手順GP-C1に従って、(S)-2-(2-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸カリウムとendo-9-メチル-3-オキサ-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-7-アミン二塩酸塩との混合物を結合させ、一般手順GP-D1に従って、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-イル)-2-((S)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩を提供した。 $^1\text{H NMR}$ 及びMSは一致した。

20

【0478】

実施例99: (S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-((2S, 6S)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0479】

工程A: 一般手順GP-B2に従って、2-((2S, 6S)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムを合成した。MSは一致した。

30

【0480】

工程B: 一般手順GP-C1に従って、2-((2S, 6S)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムと (S)-(-)-3-アミノキヌクリジン二塩酸塩とを結合させ、(S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-((2S, 6S)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキシレートを提供した。 $^1\text{H NMR}$ 及びMSは一致した。

【0481】

工程C: (S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-((2S, 6S)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキシレート (245 mg, 0.51 mmol) の溶液に、HCl (1.25 M 溶液 (CH_3OH 中), 8.2 mL, 10.13 mmol) を添加し、混合物を35℃で17時間攪拌し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 100% 9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ ~ 100% 90:9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ /濃 NH_4OH) により精製し、(S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-((2S, 6S)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを与えた。一般手順GP-D1に従って、与えた前記化合物を塩酸塩に転化した。 $^1\text{H NMR}$ 及びMSは一致した。

40

【0482】

実施例100: Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン

50

ー3-イル)ー2-(6,9-ジアザスピロ[4.5]デカン-6-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0483】

工程A:6,9-ジアザスピロ[4.5]デカン-9-カルボン酸tert-ブチル(192mg,0.80mmol)のDME(10mL)中溶液に、NaH(60%,96mg,2.4mmol)を添加した。反応混合物を室温で10分間攪拌し、それに続いて2-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル(186mg,0.88mmol)を添加した。反応混合物を室温で20時間攪拌した。5mLのH₂Oを添加することにより反応をクエンチし、EtOAc(2×30mL)で抽出した。有機層をブラインにより洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル,50~100%クロロホルム/ヘキサン)により精製し、2-(9-(tert-ブトキシカルボニル)-6,9-ジアザスピロ[4.5]デカン-6-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル(61.4mg,18.5%)を黄色のオイルとして与えた。MSは一致した。

10

【0484】

工程B:一般手順GP-B2に従って、2-(9-(tert-ブトキシカルボニル)-6,9-ジアザスピロ[4.5]デカン-6-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを、2-(9-(tert-ブトキシカルボニル)-6,9-ジアザスピロ[4.5]デカン-6-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムに転化した。MSは一致した。

20

【0485】

工程C:一般手順GP-C1に従って、2-(9-(tert-ブトキシカルボニル)-6,9-ジアザスピロ[4.5]デカン-6-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムとendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩とを結合させ、6-(4-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イルカルバモイル)ベンゾオキサゾール-2-イル)-6,9-ジアザスピロ[4.5]デカン-9-カルボン酸tert-ブチル(25mg,52%)を黄色固体として提供した。MSは一致した。

【0486】

工程D:CH₂Cl₂(1mL)中の6-(4-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イルカルバモイル)ベンゾオキサゾール-2-イル)-6,9-ジアザスピロ[4.5]デカン-9-カルボン酸tert-ブチル(25mg,0.05mmol)に、0℃でTFA(1mL)を添加した。反応混合物を0℃で30分間、次いで室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣をCH₂Cl₂(50mL)に溶解した。有機層を飽和NaHCO₃水溶液(25mL)で処理した。有機層を分離し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮することによって、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-(6,9-ジアザスピロ[4.5]デカン-6-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを与えた。一般手順GP-D1に従って、与えた前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

30

40

【0487】

実施例101:N-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-(3S,5S)-3,5-ジメチルモルホリノベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0488】

工程A:一般手順GP-Aに従って、2-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル及び(3S,5S)-3,5-ジメチルモルホリンを、2-((3S,5S)-3,5-ジメチルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルに転化した。¹H NMRは一致した。

【0489】

50

工程B：一般手順GP-B3に従って、2-((3S, 5S)-3, 5-ジメチルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を合成した。MSは一致した。

【0490】

工程C：一般手順GP-C1に従って、2-((3S, 5S)-3, 5-ジメチルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸と8-メチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-アミン二塩酸塩との混合物を結合させ、N-(8-メチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-2-((3S, 5S)-3, 5-ジメチルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0491】

実施例102：Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル)-2-(2, 2-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0492】

工程A：2, 2-ジメチルピペラジン(1. 0 g, 8. 76 mmol)のメタノール(200 mL)中氷冷溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル(1. 91 g, 8. 76 mmol)及びトリエチルアミン(2. 67 g, 26. 27 mmol)を添加した。反応混合物を室温で20時間攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮し、残りのオイルをCHCl₃(3×60 mL)で抽出した。有機層を減圧下で濃縮することによって、3, 3-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(662 mg, 35%)を黄色オイルとして与えた。MSは一致した。

【0493】

工程B：一般手順GP-Aに従って、3, 3-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル及び2-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを、2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)-2, 2-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルに転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0494】

工程C：一般手順GP-B2に従って、2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)-2, 2-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムを合成した。MSは一致した。

【0495】

工程D：一般手順GP-C1に従って、2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)-2, 2-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムとendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン二塩酸塩とを結合させ、3, 3-ジメチル-4-(4-(9-メチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イルカルバモイル)ベンゾオキサゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを提供した。MSは一致した。

【0496】

工程E：3, 3-ジメチル-4-(4-(9-メチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イルカルバモイル)ベンゾオキサゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(63 mg, 0. 12 mmol)のCH₂Cl₂(1 mL)中溶液に、TFA(1 mL)を0℃で添加した。反応混合物を0℃で30分間、それに続いて室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣をCH₂Cl₂(50 mL)に溶解し、飽和NaHCO₃水溶液(25 mL)で洗浄した。有機層を分離し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮することによって、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル)-2-(2, 2-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド(28. 5 mg, 56%)を白色固体として与えた。一般手順GP-D1に従って、与えた前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0497】

10

20

30

40

50

実施例103: (S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-アミノ-6-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0498】

工程A: ジ(1H-イミダゾール-1-イル)メタンイミン(1.74 g, 10.83 mmol)のテトラヒドロフラン(50 mL)中溶液に、2-アミノ-3-クロロ-3-ヒドロキシ安息香酸メチル(1.75 g, 8.66 mmol)を室温で添加し、得られた反応混合物を17時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂(100 mL)に溶解し、H₂O(1×100 mL)、飽和NH₄Cl水溶液(3×100 mL)、ブライン(1×100 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗製材料をEtOAcから粉末化により精製し、2-アミノ-6-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル(1.05 g, 54%)を淡褐色固体として与えた。¹H NMR及びMSは一致した。

10

【0499】

工程B: 2-アミノ-6-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル(1.05 g, 4.65 mmol)と二炭酸ジ-tert-ブチル(3.15 g, 3.25 mmol)とのCH₂Cl₂(50 mL)中混合物を、室温で17時間攪拌した。反応を減圧下で濃縮した。粗製材料をカラムクロマトグラフィー(99:1, CH₂Cl₂/CH₃OH)により精製し、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル(720 mg, 36%)を淡黄色固体として与えた。¹H NMR及びMSは一致した。

20

【0500】

工程C: 一般手順GP-B3に従って、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸に転化した。MSは一致した。

【0501】

工程D: 一般手順GP-C1に従って、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸と(S)-(-)-3-アミノキヌクリジン二塩酸塩とを結合させ、6-クロロ-4-(キヌクリジン-8-イル-カルバモイル)ベンゾオキサゾール-2-イル-カルバミン酸tert-ブチルを提供した。MSは一致した。

30

【0502】

工程E: 6-クロロ-4-(キヌクリジン-8-イル-カルバモイル)ベンゾオキサゾール-2-イル-カルバミン酸tert-ブチル(71 mg, 0.17 mmol)のCH₂Cl₂(1 mL)中溶液に、TFA(1 mL)を添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗製材料を濃水酸化アンモニウムで処理し、pHを7に調整した。混合物を減圧下で濃縮し、粗製材料を分取TLC(90:9:1 CH₂Cl₂/CH₃OH/濃NH₄OH)により精製することによって、(S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-アミノ-6-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド(21 mg, 38%)を白色固体として与えた。一般手順GP-D1に従って、与えた前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

40

【0503】

実施例104: (S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-エチルアミノベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0504】

工程A: 一般手順GP-Aに従って、2-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル及びエチルアミンを2-(エチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルに転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0505】

工程B: 一般手順GP-B3に従って、2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)

50

ー2, 2-ジメチルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムを合成した。MSは一致した。

【0506】

工程D：一般手順GP-C1に従って、2-(エチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸と(S)-(1-3-アミノキヌクリジン二塩酸塩とを結合させ、(S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-エチルアミノベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0507】

実施例105：Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-エチルベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

10

【0508】

一般手順GP-C1に従って、2-(エチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩とを結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-エチルベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0509】

実施例106：Endo-6-クロロ-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((S)-3-メチルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

20

【0510】

工程A：(S)-(1-2-アミノ-1-プロパノール(5.0g, 67.0mmol)のトルエン(60mL)中溶液を、トルエン(150mL)中のNaH(60%(鉱油中), 6.2g, 145mmol)の攪拌した懸濁液に0℃で滴下した。冷浴を取り除き、反応混合物を室温で0.5時間攪拌した。次いで、クロロ酢酸エチル(8.0mL, 73.8mmol)のトルエン(60mL)中溶液を室温で添加し、得られた反応混合物を20時間加熱還流した。反応を室温まで冷却し、固体NH₄Cl(5g, 96.7mmol)を反応に添加した。反応混合物を20分間攪拌し、濾過し、次いで濾液を減圧下で濃縮することによって、黄色シロップを生じた。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 94.5:5:0.5 CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH)による精製によって、(S)-5-メチルモルホリン-3-オン(6.5g, 84%)をオフホワイトの半固体として与えた。¹H NMR及びMSは一致した。

30

【0511】

工程B：(S)-5-メチルモルホリン-3-オン(6.9g, 59.9mmol)のテトラヒドロフラン(40mL)中溶液を、水素化LiAlH₄(1.0M溶液(THF中, 120.0mL, 120mmol)のテトラヒドロフラン(40mL)中溶液に0℃で滴下した。冷浴を取り除き、反応混合物を18時間加熱還流した。反応を氷浴中で冷却し、過剰のヒドリド反応剤を注意深くクエンチし、水(5mL), 15%水酸化ナトリウム(5mL)及び水(15mL)を滴下した。得られた混合物を室温で1時間攪拌し、反応混合物をセライトのパッドに通して濾過し、そのパッドを酢酸エチル(100mL)ですすいだ。濾液を飽和ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮することによって、(S)-3-メチルモルホリンを赤色のオイルとして提供した。高揮発性と思われる生成物なので、(S)-3-メチルモルホリンは、更に単離又は精製せずに、次の工程において使用された。

40

【0512】

工程C：一般手順GP-Aに従って、2,6-ジクロロベンゾオキサゾール-4-カルボキシレート及び(S)-3-メチルモルホリン塩酸塩を、(S)-6-クロロ-2-(3-メチルモルホリノ)-ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルに転化した。¹H

50

NMRは一致した。

【0513】

工程D：テトラヒドロフラン（20 mL）中の（S）-6-クロロ-2-（3-メチルモルホリノ）-ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル（390 mg, 1.25 mmol）に、カリウムトリメチルシラノレート（178 mg, 1.25 mmol）に添加した。反応混合物を45分間加熱還流した。次いで、カリウムトリメチルシラノレート（178 mg, 1.25 mmol）を更に添加した。30分後、反応混合物を周囲温度まで冷却した。固体を真空濾過により集めて、ジエチルエーテルですすぎ、乾燥することによって、粗製（S）-6-クロロ-2-（3-メチルモルホリノ）-ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸カリウム（454 mg, 定量）を与えた。この化合物は、精製せずに直接作り出された。¹H NMRは一致した。

10

【0514】

工程E：一般手順GP-C2に従って、（S）-6-クロロ-2-（3-メチルモルホリノ）-ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸カリウムとendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩とを結合させ、6-クロロ-N-（9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル）-2-（（S）-3-メチルモルホリノ）-ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0515】

20

実施例107：Endo-N-（9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル）-2-（（2S, 6S）-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル）-7-フルオロベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0516】

工程A：一般手順GP-Aに従って、2-（（2S, 6S）-4-（tert-ブトキシカルボニル）-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル）-7-フルオロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0517】

工程B：一般手順GP-B3に従って、2-（（2S, 6S）-4-（tert-ブトキシカルボニル）-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル）-7-フルオロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを、2-（（2S, 6S）-4-（tert-ブトキシカルボニル）-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル）-7-フルオロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸に転化した。MSは一致した。

30

【0518】

工程C：一般手順GP-C1に従って、2-（（2S, 6S）-4-（tert-ブトキシカルボニル）-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル）-7-フルオロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩とを結合させ、endo-N-（9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル）-2-（（2S, 6S）-2, 6-ジメチル-4-tert-ブトキシカルボニル-ピペラジン-1-イル）-7-フルオロベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。MSは一致した。

40

【0519】

工程D：Endo-N-（9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル）-2-（（2S, 6S）-2, 6-ジメチル-4-tert-ブトキシカルボニル-ピペラジン-1-イル）-7-フルオロベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを、50% TFA（CH₂Cl₂中）3 mlに溶解し、周囲温度で3.5時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣をイオン交換クロマトグラフィー（SCX-2カラム, 5 g）により中和することによって、endo-N-（9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル）-2-（（2S, 6S）-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル）-7-フルオロベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩（62 mg）を澄ん

50

だオイルとして与えた。一般手順GP-D1に従って、与えた前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0520】

実施例108：(S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-6-クロロ-2-(ジメチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0521】

工程A：一般手順GP-Aに従って、2-(ジメチルアミノ)-6-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを合成した。MSは一致した。

【0522】

工程C：一般手順GP-B2に従って、2-(ジメチルアミノ)-6-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムを合成した。MSは一致した。

10

【0523】

工程D：一般手順GP-C1に従って、2-(ジメチルアミノ)-6-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムと(S)-(-)-3-アミノキヌクリジン二塩酸塩とを結合させ、(S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-6-クロロ-2-(ジメチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0524】

実施例109：(S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロエチルエチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

20

【0525】

工程A：一般手順GP-Aに従って、2-(2,2,2-トリフルオロエチルエチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0526】

工程B：一般手順GP-B3に従って、2-(2,2,2-トリフルオロエチルエチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0527】

工程C：一般手順GP-C1に従って、2-(2,2,2-トリフルオロエチルエチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸と(S)-(-)-3-アミノキヌクリジン二塩酸塩とを結合させ、(S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロエチルエチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

30

【0528】

実施例110：Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((2S,6S)-4-アセチル-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0529】

工程A：(2S,6S)-2,6-ジメチルピペラジン(712mg, 6.24mmol)のCH₂Cl₂(28mL)中氷冷溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル(1.50g, 6.86mmol)、トリエチルアミン(1.33g, 13.09mmol)及びN,N-ジメチルピリジン-4-アミン(38.1mg, 0.31mmol)を添加した。反応混合物を0℃で15分間攪拌し、次いで室温に温めて、20時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を乾燥し、(3S,5S)-3,5-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.79g, 100%)を白色固体として与えた。MSは一致した。

40

【0530】

工程B：一般手順GP-Aに従って、2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)-

50

2 S, 6 S-ジメチルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを合成した。MSは一致した。

【0531】

工程C: 2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)-2 S, 6 S-ジメチルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル (360.1 mg, 0.924 mmol) のCH₂Cl₂ (5 mL) 中氷冷溶液に、TFA (0.343 mL, 4.62 mmol) を添加した。室温に徐々に温めながら、反応を窒素雰囲気下で18時間撹拌した。反応を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (15 mL) でクエンチした。有機層を分離し、ブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、減圧下で濃縮することによって、2-((2 S, 6 S)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル (285 mg, >99%) をオイルとして提供した。この材料は、キャラクタリゼーションしないで、次の工程で使用された。

10

【0532】

工程D: 2-((2 S, 6 S)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル (273 mg, 0.943 mmol) のCH₂Cl₂ (5 mL) 中氷冷溶液に、ピリジン (0.114 mL, 1.41 mmol) それに続いて塩化アセチル (0.100 mL, 1.41 mmol) を窒素雰囲気下で添加した。徐々に室温に温めながら、混合物を18時間撹拌した。反応をCH₂Cl₂ (10 mL) で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液 (10 mL)、1N HCl溶液 (10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄した。有機層を乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー (0%~50%, 95:15:1.5, CH₂Cl₂/CH₃OH/濃NH₄OH (CH₂Cl₂中)) により精製し、2-((2 S, 6 S)-4-アセチル-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル (62.1 mg, 20%) をオイルとして得た。

20

¹H NMR及びMSは一致した。

【0533】

工程E: 一般手順GP-B2に従って、2-((2 S, 6 S)-4-アセチル-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを、水酸化リチウム一水和物と反応させ、2-((2 S, 6 S)-4-アセチル-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムを提供した。¹H NMR及びMSは一致した。

30

【0534】

工程F: 一般手順GP-C2に従って、2-((2 S, 6 S)-4-アセチル-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムと9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-アミン二塩酸塩とを結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((2 S, 6 S)-4-アセチル-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

40

【0535】

実施例111: Endo-2-アミノ-6-クロロ-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0536】

工程A: 一般手順GP-B2に従って、2-アミノ-6-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0537】

工程B: 一般手順GP-C1に従って、2-アミノ-6-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸と9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-アミン二塩酸塩とを結合させ、endo-2-アミノ-6-クロロ-N-(9-メチル-9-アザビ

50

シクロ [3. 3. 1] ノナン-3-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順 G P-D 1 に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹ H N M R 及び M S は一致した。

【0538】

実施例 112: (S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-アミノ-7-フルオロベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0539】

工程 A: 2-クロロ-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル (720 mg, 3.14 mmol)、o-ニトロフェノール (660 mg, 4.71 mmol) 及び K₂CO₃ (0.96 g, 7.0 mmol) の T H F (10 mL) 中混合物を周辺で 2.5 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、母液を通して気体アンモニアを 10 分間バブリングした。形成した沈殿を濾過し、T H F (20 mL) で洗浄した。合わせた T H F フラクションを濃縮し、得られた残渣をメタノールから結晶化させ、2-アミノ-7-フルオロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル (173 mg, 26%) を黄白色固体として与えた。¹ H N M R 及び M S は一致した。

【0540】

工程 B: 一般手順 G P-B 3 に従って、2-アミノ-7-フルオロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を合成した。¹ H N M R 及び M S は一致した。

【0541】

工程 C: 一般手順 G P-C 1 に従って、2-アミノ-7-フルオロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸と (S)-(-)-3-アミノキヌクリジン二塩酸塩とを結合させ、(S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-アミノ-7-フルオロベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順 G P-D 1 に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹ H N M R 及び M S は一致した。

【0542】

実施例 113: (S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-メチルアミノベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0543】

工程 A: 一般手順 G P-A に従って、2-メチルアミノベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを合成した。¹ H N M R 及び M S は一致した。

【0544】

工程 B: 一般手順 G P-B 3 に従って、2-メチルアミノベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を合成した。¹ H N M R 及び M S は一致した。

【0545】

工程 C: 一般手順 G P-C 1 に従って、2-メチルアミノベンゾオキサゾール-4-カルボン酸と (S)-(-)-3-アミノキヌクリジン二塩酸塩とを結合させ、(S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-メチルアミノベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順 G P-D 1 に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹ H N M R 及び M S は一致した。

【0546】

実施例 114: Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-イル)-6-クロロ-2-((2S, 6S)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0547】

工程 A: 一般手順 G P-A に従って、2-((2S, 6S)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)-6-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを合成した。¹ H N M R 及び M S は一致した。

【0548】

工程 B: 一般手順 G P-B 2 に従って、2-((2S, 6S)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)-6-クロロベンゾオキサ

10

20

30

40

50

ゾール-4-カルボン酸リチウムを合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0549】

工程C：一般手順GP-C1に従って、2-((2S, 6S)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)-6-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムとendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩とを結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-6-クロロ-2-((2S, 6S)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0550】

工程D：endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-6-クロロ-2-((2S, 6S)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド(294mg, 0.53mmol)のCH₂Cl₂(10mL)中溶液にTFA(3.0mL, 38.90mmol)を添加し、混合物を室温で2時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。粗製材料を分取TLC(シリカゲル, 100% 9:1 CH₂Cl₂/CH₃OH)~100% 90:9:1 CH₂Cl₂/CH₃OH/濃NH₄OH)、それに続く半分取HPLC(Luna C18(2), 10%CH₃CN/0.05%TFA(H₂O中)/0.05%TFA~100%CH₃CN/0.05%TFA 30分間, 1=223nm)により精製した。pH=9までは、所望のフラクションを10%K₂CO₃水溶液で最初に処理し、次いで水層を元の体積の1/3に減圧下で濃縮し、水層を酢酸エチル(2x25mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(10mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、減圧下で濃縮することによって、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-6-クロロ-2-((2S, 6S)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを与えた。一般手順GP-D1に従って、与えた前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0551】

実施例115：(S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-ジメチルアミノベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0552】

工程A：一般手順GP-B2に従って、2-(ジメチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムを合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0553】

工程B：一般手順GP-C2に従って、2-(ジメチルアミノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムと(S)-(-)-3-アミノキヌクリジン二塩酸塩とを結合させ、(S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-ジメチルアミノベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0554】

実施例116：(S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-アミノ-6-フルオロベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0555】

工程A：予め55℃に温めた発煙硝酸(18mL)及び氷酢酸(36mL)の溶液に、3-フルオロ-5-メトキシ安息香酸(3.00g, 17.63mmol)を少量ずつ5分間かけて添加した。混合物を55℃で更に90分間維持した。反応を周囲温度まで冷却し、氷水(200mL)の上に注加した。NaHCO₃水溶液を使用して、溶液のpHを2に調製した。形成した沈殿を濾過し、ヘキサン(100mL)で洗浄することによって、5-フルオロ-3-メトキシ-2-ニトロ安息香酸(2.52g, 66%)を白色固体として与えた。¹H NMR及びMSは一致した。

【0556】

10

20

30

40

50

工程B：5-フルオロ-3-メトキシ-2-ニトロ安息香酸（2.78 g, 12.92 mmol）を、48%臭化水素酸水溶液／氷酢酸（7：2, 90 mL）の混合物に懸濁させ、混合物を135℃で41時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、粗製5-フルオロ-3-ヒドロキシ-2-ニトロ安息香酸（2.60 g）を、更にキャラクタリゼーション／精製せずに、直接作り出した。MSは一致した。

【0557】

工程C：粗製5-フルオロ-3-ヒドロキシ-2-ニトロ安息香酸（2.60 g, 12.92 mmol）をCH₃OH（50 mL）に懸濁させ、0℃まで冷却した。塩化チオニル（9.4 mL, 129.26 mmol）を0℃で少量ずつ添加した。混合物を放置して周囲温度に温めて、17時間加熱還流した。反応混合物を放置して周囲温度まで冷却して、溶媒を減圧下で除去した。粗製材料をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、0～20% CH₃OH（CH₂Cl₂中））により精製し、5-フルオロ-3-ヒドロキシ-2-ニトロ安息香酸メチル（1.15 g, 41%）を白色固体として与えた。¹H NMR及びMSは一致した。

10

【0558】

工程D：5-フルオロ-3-ヒドロキシ-2-ニトロ安息香酸メチル（1.15 g, 5.34 mmol）のCH₃OH及び氷酢酸（3：1, 40 mL）混合物中溶液に、10 wt%パラジウム活性炭（0.20 g, 17 wt%）を添加した。H₂雰囲気下において50 psiで1.5時間、懸濁液をパール水素化装置に置いた。CH₂Cl₂／CH₃OH（9：1, 100 mL）で溶離する珪藻土を通して懸濁液を濾過した。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、5～100% EtOAc／ヘキサン）による精製により、2-アミノ-5-フルオロ-3-ヒドロキシ安息香酸メチル（0.80 g, 83%）を白色固体として与えた。¹H NMR及びMSは一致した。

20

【0559】

工程E：ジ（1H-イミダゾール-1-イル）メタンイミン（1.05 g, 6.52 mmol）のTHF（30 mL）中溶液に、2-アミノ-5-フルオロ-3-ヒドロキシ安息香酸メチル（0.96 g, 5.22 mmol）を室温で添加し、得られた反応混合物を6時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をEtOAc（200 mL）に溶解し、H₂O（4×100 mL）、飽和塩化アンモニウム水溶液（2×100 mL）、ブライン（2×100 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮することによって、2-アミノ-6-フルオロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル（0.95 g, 87%）を黄色固体として与えた。¹H NMR及びMSは一致した。

30

【0560】

工程F：一般手順GP-B3に従って、2-アミノ-6-フルオロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0561】

工程G：一般手順GP-C1に従って、2-アミノ-6-フルオロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸と（S）-（-）-3-アミノキヌクリジン二塩酸塩とを結合させ、（S）-N-（キヌクリジン-8-イル）-2-アミノ-6-フルオロベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

40

【0562】

実施例117：Endo-N-（9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル）-2-（（2S, 6S）-4-ベンゾイル-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル）ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0563】

工程A：Endo-N-（9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル）-2-（（2S, 6S）-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル）ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド（81.4 mg, 0.19 mmol）、塩化ベンゾイル（3

50

4 mL, 0.30 mmol) 及びトリエチルアミン (55 mL, 0.40 mmol) の CH_2Cl_2 (5 mL) 中混合物を周囲温度で6時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO_3 (10 mL) でクエンチし、 CH_2Cl_2 (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を1N HCl (30 mL)、ブライン (25 mL) で連続して洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ ~ 90:9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$) による精製により、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-イル)-2-(4-ベンゾイル-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド (36 mg, 35%) を白色固体として与えた。¹HNMR及びMSは一致した。

10

【0564】

工程B: 一般手順GPD1に従って、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-イル)-2-(2S, 6S)-4-ベンゾイル-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを塩酸塩に転化した。¹HNMR及びMSは一致した。

【0565】

実施例118: (S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-(2S, 6S)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)-7-フルオロベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0566】

20

工程A: 一般手順GPC1に従って、2-(2S, 6S)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)-7-フルオロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸と (S)-(-)-3-アミノキヌクリジン二塩酸塩との混合物を結合させ、(S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-(2S, 6S)-2, 6-ジメチル-4-tert-ブトキシカルボニル-ピペラジン-1-イル)-7-フルオロベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。そのカルボキサミドを3 mLの50% TFA (CH_2Cl_2 中) に溶解し、周囲温度で2時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣をイオン交換クロマトグラフィー (SCX-2 カラム, 2 g) により中和し、澄んだオイル (15.4 mg) を与えた。一般手順GPD1に従って、塩酸塩を得られた。¹HNMR及びMSは一致した。

30

【0567】

実施例119: Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-イル)-2-(2S, 6S)-4-(シクロプロピルメチル)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0568】

工程A: endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-イル)-2-(2S, 6S)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド (51 mg, 0.12 mmol)、シクロプロパンカルボキシアルデヒド (28 mL, 0.37 mmol) 及び $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (79 mg, 0.37 mmol) の $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{HOAc}$ (100:1, 10.1 mL) 中混合物を周囲温度で17時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO_3 (10 mL) で希釈し、 $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1, 2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (25 mL) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、減圧下で濃縮した。分取TLC (シリカゲル, 9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$) による精製により、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-イル)-2-(2S, 6S)-4-(シクロプロピルメチル)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド (35.8 mg, 62%) を白色の泡として与えた。¹HNMR及びMSは一致した。

40

【0569】

工程B: 一般手順GPD1に従って、endo-N-(9-メチル-9-アザビシク

50

ロ [3. 3. 1] ノナン-3-イル)-2-((2S, 6S)-4-(シクロプロピルメチル)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0570】

実施例120: Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-イル)-2-((2S, 6S)-2, 4, 6-トリメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0571】

工程A: N-t-Boc-L-アラニン (20. 0 g, 0. 106 mol) 及びトリエチルアミン (16. 8 mL, 0. 119 mol) のTHF (300 mL) 中溶液 (-30 °C) に、クロロギ酸イソブチル (15. 0 mL, 0. 114 mol) を少量ずつ添加した。反応混合物を周囲温度に1. 25時間かけて温め、次いで3. 5時間攪拌した。反応混合物を0 °Cまで冷却し、N-メチルベンジルアミン (14. 3 mL, 0. 111 mol) 及びトリエチルアミン (18. 8 mL, 0. 134 mol) のTHF (60 mL) 中溶液を少量ずつ添加した。反応混合物を放置して周囲温度に温めた。16時間後、飽和NaHCO₃ (200 mL) を添加し、大部分のTHFを減圧下で除去した。残りの水層をEtOAc (2×250 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 10% EtOAc/ヘキサン~40% EtOAc/ヘキサン) による精製により、(S)-1-(ベンジル(メチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イルカルバミン酸tert-ブチル (26. 3 g, 85%) を無色のオイルとして得た。¹H NMRは一致した。

【0572】

工程B: (S)-1-(ベンジル(メチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イルカルバミン酸tert-ブチル (26. 3 g, 0. 090 mol) のCH₂Cl₂ (100 mL) 中氷冷溶液に、TFA (100 mL) を少量ずつ添加した。反応混合物を周囲温度に温めた。18. 5時間後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂ (250 mL) と飽和NaHCO₃ (250 mL) との間に分配した。水層を分離し、1N NaOHでpH=9~10の塩基性にし、CH₂Cl₂ (100 mL) で再び抽出した。合わせた有機層を飽和NaHCO₃ (100 mL)、H₂O (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、減圧下で濃縮することによって、(S)-2-アミノ-N-ベンジル-N-メチルプロパンアミド (14. 7 g, 85%) を琥珀油として得た。¹H NMRは一致した。

【0573】

工程C: (S)-2-アミノ-N-ベンジル-N-メチルプロパンアミド (1. 70 g, 8. 80 mmol) のTHF (25 mL) 中氷冷溶液に、水素化アルミニウムリチウム (1. 0M溶液 (THF中) 18 mL, 17. 6 mmol) を少量ずつ添加した。反応混合物を2時間加熱還流した。0 °Cまで冷却後、反応混合物を、H₂O (0. 7 mL), 15%水酸化ナトリウム (0. 7 mL) 及びH₂O (2. 1 mL) を少量ずつ添加することにより、クエンチした。ジエチルエーテル (25 mL) をクエンチに添加した。セライトを通して混合物を濾過し、セライトパッドをジエチルエーテルですすいだ。濾液を減圧下で濃縮し、(S)-N-1-ベンジル-N-1-メチルプロパン-1, 2-ジアミン (1. 3 g, 82%) を無色のオイルとして得た。¹H NMRは一致した。

【0574】

工程D: (R)-(+)-ラクテート (0. 91 g, 8. 7 mmol) のCH₂Cl₂ (40 mL) 中氷冷溶液に、Tf₂O (1. 5 mL, 8. 7 mmol) を添加した。10分後、2, 6-ルチジン (1. 2 mL, 10 mmol) のCH₂Cl₂ (3 mL) 中溶液を添加した。更に10分後、(S)-N-1-ベンジル-N-1-メチルプロパン-1, 2-ジアミン (1. 3 g, 7. 3 mmol) 及びトリエチルアミン (1. 6 mL, 12 mmol) のCH₂Cl₂ (10 mL) 中溶液を添加した。反応混合物を放置して周囲温度

に温めた。15.25時間後、反応混合物を飽和 NaHCO_3 (100 mL) と CH_2Cl_2 (100 mL) との間に分配した。水層を分離し、 CH_2Cl_2 (20 mL) で更に抽出した。合わせた有機層を H_2O (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル, EtOAc) による精製により、(S)-2-((S)-1-(ベンジル(メチル)-アミノ)プロパン-2-イルアミノ)プロパン酸メチル (0.98 g, 50% (2, 6-ルチジン含有), 約2:1 生成物: 2, 6-ルチジン) を得た。 $^1\text{H NMR}$ は一致した。

【0575】

工程E: (S)-2-((S)-1-(ベンジル(メチル)-アミノ)プロパン-2-イルアミノ)プロパン酸メチル (0.98 g, 3.7 mmol)、濃 HCl (mL) 及び 10%パラジウム炭素 (200 mg) をエタノールにおいて合わせた。反応混合物を水素雰囲気下での Parr 装置 (15 psi) 上で振り混ぜた。16.75時間後、セライトを通して反応混合物を濾過し、セライトパッドを CH_3OH 及び CH_2Cl_2 ですすいだ。濾液を減圧下で濃縮し、(S)-2-((S)-1-(メチルアミノ)プロパン-2-イルアミノ)プロパン酸メチルを得た。この化合物は、精製せずに次の工程において直接使用された。MSは一致した。

【0576】

工程F: 粗製 (S)-2-((S)-1-(メチルアミノ)プロパン-2-イルアミノ)プロパン酸メチルをエタノール (30 mL) に溶解し、p-トルエンスルホン酸 (175 mg) を添加した。反応混合物を18時間加熱還流し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 (40 mL) と飽和 NaHCO_3 (20 mL) との間に分配した。水層を分離し、 CH_2Cl_2 (20 mL) で再び抽出した。合わせた有機層を乾燥 (Na_2SO_4) し、減圧下で濃縮することによって、(3S, 5S)-1, 3, 5-トリメチルピペラジン-2-オン (230 mg, 43% (2, 6-ルチジン含有), 約2:1 生成物: 2, 6-ルチジン) を琥珀油として得た。 $^1\text{H NMR}$ は一致した。

【0577】

2-((2S, 6S)-2, 4, 6-トリメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルの合成: 2-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル (342 mg, 1.62 mmol)、(3S, 5S)-1, 3, 5-トリメチルピペラジン-2-オン (230 mg, 1.62 mmol) 及び炭酸カリウム (670 mg, 4.85 mmol) のDMF (10 mL) 中混合物を周囲温度で16時間攪拌した。反応混合物を H_2O (20 mL) で希釈し、EtOAc (2×40 mL) で抽出した。合わせた有機層を0.5N HCl (10 mL)、 H_2O (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をジエチルエーテルで摩砕し、固体を濾過により取り除いた。濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 10% CH_2Cl_2 (EtOAc中) ~100% EtOAc) により精製し、2-((2S, 6S)-2, 4, 6-トリメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル (98 mg, 19%) を与えた。 $^1\text{H NMR}$ は一致した。

【0578】

工程G: 一般手順GP-B3に従って、2-((2S, 6S)-2, 4, 6-トリメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルの混合物を、2-((2S, 6S)-2, 4, 6-トリメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸に転化した。この化合物は、精製せずに直接作り出された。

【0579】

工程H: 一般手順GP-C2に従って、2-((2S, 6S)-2, 4, 6-トリメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩とを結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)

10

20

30

40

50

－2－（（2S，6S）－2，4，6－トリメチル－3－オキソピペラジン－1－イル）ベンゾオキサゾール－4－カルボキサミド塩酸塩を提供した。一般手順G P－D 1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0580】

実施例121：Endo－2－アミノ－6－フルオロ－N－（9－メチル－9－アザビシクロ〔3.3.1〕ノナン－3－イル）ベンゾオキサゾール－4－カルボキサミド塩酸塩の調製

【0581】

工程A：ジ（1H－イミダゾール－1－イル）メタンイミン（1.05g，6.52mmol）のTHF（30mL）中溶液に、室温で2－アミノ－5－フルオロ－3－ヒドロキシ安息香酸メチル（0.96g，5.22mmol）を添加し、得られた反応混合物を6時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をEtOAc（200mL）に溶解し、H₂O（4×100mL）、飽和塩化アンモニウム水溶液（2×100mL）、ブライン（2×100mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮することによって、2－アミノ－6－フルオロベンゾオキサゾール－4－カルボン酸メチル（0.95g，87%）を与えた。¹H NMR及びMSは一致した。

【0582】

工程B：一般手順G P－B 3に従って、2－アミノ－6－フルオロベンゾオキサゾール－4－カルボン酸を合成した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0583】

工程C：一般手順G P－C 1に従って、2－アミノ－6－フルオロベンゾオキサゾール－4－カルボン酸とendo－3－アミノ－9－メチル－9－アザビシクロ〔3.3.1〕ノナン二塩酸塩とを結合させ、endo－2－アミノ－6－フルオロ－N－（9－メチル－9－アザビシクロ〔3.3.1〕ノナン－3－イル）ベンゾオキサゾール－4－カルボキサミドを提供した。一般手順G P－D 1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0584】

実施例122：Endo－N－（9－メチル－9－アザビシクロ〔3.3.1〕ノナン－3－イル）－2－（（2S，6S）－2，4，6－トリメチルピペラジン－1－イル）ベンゾオキサゾール－4－カルボキサミド塩酸塩の調製

【0585】

endo－N－（9－メチル－9－アザビシクロ〔3.3.1〕ノナン－3－イル）－2－（（2S，6S）－2，6－ジメチルピペラジン－1－イル）ベンゾオキサゾール－4－カルボキサミド（80mg，0.19mmol）と37%ホルムアルデヒド水溶液（6.0mL，76.9mmol）とNaCNBH₃（25mg，0.39mmol）とのCH₃OH/HOAc（10：1，5.5mL）中混合物を、周囲温度で24時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、飽和塩化アンモニウム（5mL）で希釈し、CH₂Cl₂（2×25mL）で抽出した。水層をpH8に調整し、CH₂Cl₂（2×25mL）で抽出し、合わせた有機層をブライン（10mL）で洗浄し、乾燥（Na₂SO₄）し、減圧下で濃縮することによって、endo－N－（9－メチル－9－アザビシクロ〔3.3.1〕ノナン－3－イル）－2－（（2S，6S）－2，4，6－トリメチルピペラジン－1－イル）ベンゾオキサゾール－4－カルボキサミドを提供した。一般手順G P－D 1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0586】

実施例123：Endo－N－（9－メチル－9－アザビシクロ〔3.3.1〕ノナン－3－イル）－2－（（3S，5S）／（3R，5R）－3，5－ジメチルチオモルホリン1，1－ジオキシド）ベンゾオキサゾール－4－カルボキサミド塩酸塩の調製

【0587】

工程A：新しく蒸留したクロロアセトン（31.0g，0.33mol）のエタノール

10

20

30

40

50

(335 mL) 中溶液に、 $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (40.2 g, 0.17 mol) の H_2O (110 mL) 中溶液を、 N_2 下において 75℃ で滴下した。滴下完結後、放置して周囲温度まで冷却する前に、反応混合物を更に 45 分間加熱した。反応混合物を減圧下で体積を約半分に濃縮し、次いで EtOAc (400 mL) とブライン (200 mL) との間に分配した。それらの相を分離し、減圧下で濃縮する前に、有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。残りのオレンジ色のオイルを高真空下 (140℃, <1 mmHg) で蒸留することによって、1, 1'-チオジプロパン-2-オン (10.3 g, 42%) を与えた。 $^1\text{H NMR}$ 及び MS は一致した。

【0588】

工程 B: ジフェニルメタンアミン (2.36 mL, 13.7 mmol)、 HOAc (0.86 mL, 15.1 mmol) 及び水酸化カリウム (0.19 g, 3.4 mmol) の 0℃ まで冷却した CH_3OH (25 mL) 中の攪拌した溶液に、1, 1'-チオジプロパン-2-オン (2.0 g, 13.7 mmol) の CH_3OH (10 mL) 中溶液を添加した。次いで、 NaCNBH_3 (0.86 g, 13.7 mmol) を添加し、反応混合物を周囲温度で 16 時間攪拌した。更に一部の NaCNBH_3 (0.43 g, 6.9 mmol) を添加し、反応混合物を更に 4 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc (150 mL) と H_2O (150 mL) との間に分配し、それらの相を分離した。有機層を H_2O (150 mL)、ブライン (150 mL) で洗浄し、次いで、 Na_2SO_4 で乾燥した。減圧下での濃縮後、得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 10~50% EtOAc / ヘキサン) により精製し、(3S, 5S) / (3R, 5R) - 4-ベンズヒドリル-3, 5-ジメチルチオモルホリン (0.52 g, 13%) を与えた。 $^1\text{H NMR}$ は一致した。

【0589】

工程 C: (3S, 5S) / (3R, 5R) - 4-ベンズヒドリル-3, 5-ジメチルチオモルホリン (0.52 g, 1.75 mmol) とトリエチルシラン (1.12 mL, 7.00 mmol) と TFA (20 mL) との混合物を、20 時間加熱還流した。周囲温度まで冷却後、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を 1N HCl (10 mL) と Et_2O (20 mL) との間に分配した。水層を分離し、凍結乾燥することによって、(3S, 5S) / (3R, 5R) - 3, 5-ジメチルチオモルホリン塩酸塩 (285 mg, 97%) を与えた。 $^1\text{H NMR}$ 及び MS は一致した。

【0590】

工程 D: 2-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル (360 mg, 1.70 mmol)、(3S, 5S) / (3R, 5R) - 3, 5-ジメチルチオモルホリン塩酸塩 (270 mg, 1.62 mmol) 及び炭酸カリウム (672 mg, 4.86 mmol) の DMF (5 mL) 中混合物を、周囲温度で 6 時間攪拌した。次いで、 H_2O (20 mL) で希釈して EtOAc (2×40 mL) で抽出する前に、反応を 55℃ で 2 時間加熱して行った。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、減圧下で濃縮した。粗製メチルエステルを、この後の精製のために残しておく。次いで、1N HCl を添加することにより、残っている水層を pH 5 に酸性化し、 CH_2Cl_2 (2×40 mL) で抽出した。合わせた有機抽出液を乾燥 (Na_2SO_4) し、減圧下で濃縮することによって、粗製 (3S, 5S) / (3R, 5R) - 3, 5-ジメチルチオモルホリノ) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸 (70 mg, 15%) を与えた。この化合物は、精製せずに直接作り出された。

【0591】

工程 E: (3S, 5S) / (3R, 5R) - 3, 5-ジメチルチオモルホリノ) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸 (68 mg, 0.23 mmol) の CH_3OH (3 mL) 及びジオキサン (0.5 mL) 中溶液に、オキソン (215 mg, 0.35 mmol) の H_2O (1.5 mL) 中溶液を添加した。得られたスラリーを周囲温度で 2 時間攪拌し、次いで CH_2Cl_2 (50 mL) と H_2O (50 mL) との間に分配した。それらの相を分離し、水層を CH_2Cl_2 (50 mL) で更に抽出した。合わせた有機抽出液をブライ

ンで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮することによって、粗製 2-((3S, 5S)/ (3R, 5R)-3, 5-ジメチルチオモルホリン1, 1-ジオキサイド)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を与えた。この化合物は、精製せずに直接作り出された。 $^1\text{H NMR}$ は一致した。

【0592】

工程F：一般手順GP-C1に従って、2-((3S, 5S)/ (3R, 5R)-3, 5-ジメチルチオモルホリン1, 1-ジオキサイド)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とendo-9-メチル-3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-7-アミン二塩酸塩とを結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((3S, 5S)/ (3R, 5R)-3, 5-ジメチルチオモルホリン1, 1-ジオキサイド)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。 $^1\text{H NMR}$ 及びMSは一致した。

10

【0593】

実施例124：N-(キヌクリジン-8-イル)-2-((2S, 6S)-2, 4, 6-トリメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0594】

工程A：一般手順GP-Aに従って、2-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルと(3S, 5S)-1, 3, 5-トリメチルピペラジン-2-オンとの混合物を、2-((2S, 6S)-2, 4, 6-トリメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルに転化した。 $^1\text{H NMR}$ は一致した。

20

【0595】

工程B：一般手順GP-B3に従って、2-((2S, 6S)-2, 4, 6-トリメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を合成した。この化合物は、キャラクタリゼーションをしないで直接作り出された。

【0596】

工程C：一般手順GP-C2に従って、2-((2S, 6S)-2, 4, 6-トリメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸(237mg, 0.78mmol)と(S)-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩とを結合させ、N-(キヌクリジン-8-イル)-2-((2S, 6S)-2, 4, 6-トリメチル-3-オキソピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。 $^1\text{H NMR}$ 及びMSは一致した。

30

【0597】

実施例125：Endo-(3S, 5S)-3, 5-ジメチル-4-(4-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イルカルバモイル)ベンゾオキサゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸メチル塩酸塩の調製

【0598】

工程A：endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((2S, 6S)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド(222.1mg, 0.54mmol)とトリエチルアミン(82.1mL, 0.59mmol)との CH_2Cl_2 (5mL)中氷冷混合物に、クロロギ酸メチル(45.1mL, 0.59mmol)を添加した。混合物を攪拌し、放置して周囲温度に温めて、更に20時間攪拌した。反応混合物を、 CH_3OH /ブライン(1:2, 15mL)でクエンチし、 CH_2Cl_2 (2×30mL)で抽出した。合わせた有機層を、1N HCl水溶液(30mL), ブライン(25mL)で連続して洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 9:1 CH_2Cl_2 / CH_3OH ~90:9:1 CH_2Cl_2 / CH_3OH / NH_4OH)による精製により、(3S, 5S)-3, 5-ジメチル-4-(4-(9-メチル-

40

50

9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-イルカルバモイル) ベンゾオキサゾール-2-イル) ピペラジン-1-カルボン酸メチル (51. 2 mg, 20%) をオフホワイトの固体として与えた。¹H NMR及びMSは一致した。

【0599】

工程B：一般手順GP-D1に従って、3, 5-ジメチル-4-(4-(9-メチル-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-イルカルバモイル) ベンゾオキサゾール-2-イル) ピペラジン-1-カルボキシレートを塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0600】

実施例126：Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-イル)-2-((4aS, 8aS)-オクタヒドロキノキサリン-1(2H)-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド二塩酸塩の調製

10

【0601】

工程A：(1S, 2S)-(+) -1, 2-ジアミノシクロヘキサンのH₂O (120 mL) 中氷冷溶液に、クロロ酢酸 (3. 31 g, 35. 02 mmol) 及びKHCO₃ (3. 51 g, 35. 02 mmol) を添加した。混合物を室温で16時間攪拌し、次いで90℃で4時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮することによって、(4aS, 8aS)-オクタヒドロキノキサリン-2(1H)-オン (8. 82 g, >99%) を提供した。

【0602】

20

工程B：(4aS, 8aS)-オクタヒドロキノキサリン-2(1H)-オン (8. 82 g, 57. 19 mmol)、2, 4-ジメトキシベンズアルデヒド (9. 50 g, 57. 19 mmol) とナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (36. 31 g, 171. 57 mmol) との1% HOAc (CH₂Cl₂ 中) (250 mL) 中の混合物を、室温で16時間攪拌した。混合物を飽和NaHCO₃水溶液 (200 mL) で中和した。有機層を分離し、H₂O (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 0%~100% 90:9:1 CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH (CH₂Cl₂ 中)) による残渣の精製により、(4aS, 8aS)-4-(2, 4-ジメトキシベンジル) オクタヒドロキノキサリン-2(1H)-オン (1. 10 g, 11. 1% 2工程を越える) を与えた。¹H NMR及びMSは一致した。

30

【0603】

工程C：LiAlH₄のTHF (4. 10 mL, 4. 10 mmol) 中1. 0M氷冷溶液に、(4aS, 8aS)-4-(2, 4-ジメトキシベンジル) オクタヒドロキノキサリン-2(1H)-オン (500 mg, 1. 64 mmol) のTHF (10 mL) 中溶液を添加した。混合物を8時間加熱還流した。反応を0℃まで冷却して行い、EtOAc (50 mL) 及び1N NaOH溶液 (20 mL) で注意深くクエンチした。混合物を30分間攪拌し、それらの相を分離した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 0%~60% 90:9:1 CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH (CH₂Cl₂ 中)) による残渣の精製によって、(4aS, 8aS)-1-(2, 4-ジメトキシベンジル) デカヒドロキノキサリン (120. 1 mg, 25. 4%) を与えた。¹H NMR及びMSは一致した。

40

【0604】

工程D：一般手順GP-Aに従って、(4aS, 8aS)-1-(2, 4-ジメトキシベンジル) デカヒドロキノキサリン (120. 1 mg, 0. 41 mmol) 及び2-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを、2-((4aS, 8aS)-4-(2, 4-ジメトキシベンジル) オクタヒドロキノキサリン-1(2H)-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルに転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0605】

50

工程E：一般手順GP-B3に従って、2-((4aS, 8aS)-4-(2, 4-ジメトキシベンジル)オクタヒドロキノキサリン-1(2H)-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を合成した。MSは一致した。

【0606】

工程F：一般手順GP-C2に従って、2-((4aS, 8aS)-4-(2, 4-ジメトキシベンジル)オクタヒドロキノキサリン-1(2H)-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩とを結合させ、endo-2-((4aS, 8aS)-4-(2, 4-ジメトキシベンジル)オクタヒドロキノキサリン-1(2H)-イル)-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。MSは一致した。

10

【0607】

工程G：endo-2-((4aS, 8aS)-4-(2, 4-ジメトキシベンジル)オクタヒドロキノキサリン-1(2H)-イル)-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドと10%パラジウム炭素(25mg, 0.04mmol)とのCH₃OH(10mL)中混合物を、室温において30psiの圧力で水素ガスの雰囲気にて7時間さらした。混合物を濾過し、濾過ケーキをCH₃OHですすいだ。濾液を減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 0%~100% 90:9:1 CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH(CH₂Cl₂中))による残渣の精製により、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((4aS, 8aS)-オクタヒドロキノキサリン-1(2H)-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド(25.1mg, 16.9%)を与えた。¹H NMR及びMSは一致した。

20

【0608】

工程H：一般手順GP-D1に従って、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((4aS, 8aS)-オクタヒドロキノキサリン-1(2H)-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを二塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0609】

実施例127：(S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-アミノ-6-メチルベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

30

【0610】

工程A：2-アミノ-3-メトキシ安息香酸メチル(13.0g, 71.8mmol)のDMF(30mL)中溶液に、NBS(14.38g, 80.8mmol)を室温で添加し、得られた反応混合物を17時間攪拌した。反応混合物をセライトに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 2%~5%EtOAc/ヘキサン)により精製し、2-アミノ-5-ブロモ-3-メトキシ安息香酸メチル(13.7g, 73%)を与えた。¹H NMRは一致した。

【0611】

工程B：2-アミノ-5-ブロモ-3-メトキシ安息香酸メチル(6.50g, 25mmol)、メチルボロン酸(3.0g, 50mmol)とフッ化カリウム(5.8g, 100mmol)とトリ-tert-ブチルホスホニウムテトラフルオロボウ酸(0.87g, 3.0mmol)とのTHF(200mL)中混合物を脱酸素し、次いでアルゴンで充填した。トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(1.43g, 1.5mmol)を添加し、混合物をアルゴン雰囲気下において70℃で17時間加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 0%~5%EtOAc/ヘキサン)による精製によって、2-アミノ-5-メトキシ-3-安息香酸メチル(3.55g, 73%)を与えた。¹H NMRは一致した。

40

【0612】

工程C：2-アミノ-5-メトキシ-3-安息香酸メチル(2.96g, 15.21m

50

mol)と48% HBr (25 mL)とHOAc (2.5 mL)との混合物を、8時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、スラリーを与えた。固体を単離し、高真空中で乾燥することによって、所望の2-アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル安息香酸臭化水素酸塩 (2.32 g, 61%)を与えた。¹H NMRは一致した。

【0613】

工程D: 2-アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル安息香酸臭化水素酸塩 (2.65 g, 10.7 mmol)の無水CH₃OH (50 mL)中溶液に、塩化チオニル (3.9 mL, 53.4 mmol)を-78℃で添加した。得られた反応混合物を放置して室温に温めて、次いで17時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を飽和NaHCO₃水溶液で処理し、pHを7に調整した。次いで、EtOAc (4 × 100 mL)で抽出した。合わせた有機層を、H₂O、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)し、濾過し、減圧下で濃縮することによって、2-アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル安息香酸メチル (1.40 g, 72%)を与えた。¹H NMRは一致した。

【0614】

工程E: ジ(1H-イミダゾール-1-イル)メタンイミン (1.56 g, 9.67 mmol)のTHF (30 mL)中溶液に、2-アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル安息香酸メチル (1.40 g, 7.73 mmol)を室温で添加し、得られた反応混合物を6時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂ (100 mL)に溶解し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (25 mL)で処理し、次いでCH₂Cl₂ (2 × 100 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 100 mL)で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)し、濾過し、減圧下で濃縮することによって、黄色固体を与えた。固体をCH₃OHから摩砕し、2-アミノ-6-メチルベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル (0.717 g, 45%)を与えた。¹H NMR及びMSは一致した。

【0615】

工程F: 一般手順GP-B3に従って、2-アミノ-6-メチルベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを、2-アミノ-6-メチルベンゾオキサゾール-4-カルボン酸に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0616】

工程G: 一般手順GP-C1に従って、2-アミノ-6-メチルベンゾオキサゾール-4-カルボン酸 (0.35 g, 1.79 mmol)と(S)-(-)-3-アミノキヌクリジン二塩酸塩とを結合させ、(S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-アミノ-6-メチルベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0617】

実施例128: Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-アミノ-5-フルオロベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0618】

工程A: 過硫酸ナトリウム (15.4 g, 64.5 mmol)のH₂O (160 mL)中溶液を、2-アミノ-6-フルオロ安息香酸 (10 g, 64.5 mmol)の2N NaOH (60 mL)中溶液に、3時間かけて滴下した。得られた黒色混合物を、周囲温度で2日間攪拌し、エーテル (3 L)及びEtOAc (1 L)で連続して抽出した。水層を減圧下で濃縮し、得られた残渣をCH₃OH (1 L)に懸濁させ、周囲温度で一晩攪拌した。沈澱を濾過して除去した。母液を初期体積の1/3に濃縮し、-78℃まで冷却し、SOCl₂ (15 mL, 128 mmol)で処理した。混合物を放置して室温に温めて、次いで16時間加熱還流した。混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣をEtOAc (1 L)に懸濁させ、飽和NaHCO₃水溶液 (300 mL)で抽出した。有機物層のフラクションをブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 1:3 EtOAc/ヘキサン)により精製

し、2-アミノ-6-フルオロ-3-ヒドロキシ安息香酸メチル (0.4 g, 3.3%) を与えた。¹H及びMSは一致した。

【0619】

工程B: 2-アミノ-6-フルオロ-3-ヒドロキシ安息香酸メチルのTHF (10 mL) 中溶液に、ジ(1H-イミダゾール-1-イル)メタンイミン (0.44 g, 2.75 mmol) を室温で添加し、得られた反応混合物を16時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂ (100 mL) に溶解し、その溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液 (25 mL) で処理した。有機層を分離し、水層をCH₂Cl₂ (2×100 mL) で更に抽出した。合わせた有機層をブライン (2×100 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、減圧下で濃縮することによって、黄色固体を与えた。固体をエーテルから摩砕し、2-アミノ-5-フルオロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを与えた。MSは一致した。

10

【0620】

工程C: 一般手順GP-B3に従って、2-アミノ-5-フルオロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を合成した。MSは一致した。

【0621】

工程D: 一般手順GP-C1に従って、2-アミノ-5-フルオロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン二塩酸塩とを結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-イル)-2-アミノ-5-フルオロベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹HNMR及びMSは一致した。

20

【0622】

実施例129: Endo-2-アミノ-6-メチル-N-(9-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0623】

一般手順GP-C-1に従って、2-アミノ-6-メチルベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン二塩酸塩とを結合させ、endo-2-アミノ-6-メチル-N-(9-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹HNMR及びMSは一致した。

30

【0624】

実施例130: Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-イル)-2-((2S, 6S)-2, 6-ジメチル-4-ピバロイルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0625】

一般手順GP-Eに従って、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-イル)-2-((2S, 6S)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドと塩化ピバロイルとを結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-イル)-2-((2S, 6S)-2, 6-ジメチル-4-ピバロイルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹HNMR及びMSは一致した。

40

【0626】

実施例131: Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-イル)-2-((2S, 6S)-2, 6-ジメチル-4-(メチルスルフォニル)ピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0627】

50

一般手順GP-Eに従って、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((2S, 6S)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドとメタンスルホン酸クロライドとを結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((2S, 6S)-2, 6-ジメチル-4-(メチルスルフォニル)ピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0628】

実施例132: Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((2S, 6S)-4-(シクロヘキサンカルボニル)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

10

【0629】

一般手順GP-Eに従って、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((2S, 6S)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドとシクロヘキサノイルクロライドとを結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((2S, 6S)-4-(シクロヘキサンカルボニル)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

20

【0630】

実施例133: Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((2S, 6S)-4-(シクロペンタンカルバモイル)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0631】

一般手順GP-Eに従って、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((2S, 6S)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドとシクロペンタノイルクロライドとを結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((2S, 6S)-4-(シクロペンタンカルバモイル)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

30

【0632】

実施例134: Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((2S, 6S)-2, 6-ジメチル-4-プロピオニルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0633】

一般手順GP-Eに従って、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((2S, 6S)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドとプロピオニルクロライドとを結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((2S, 6S)-2, 6-ジメチル-4-プロピオニルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

40

【0634】

実施例135: Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((2S, 6S)-4-イソブチリル-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0635】

50

一般手順GP-Eに従って、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((2S, 6S)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドとイソブチリルクロライドとを結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((2S, 6S)-2, 6-ジメチル-4-イソブチリルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0636】

実施例136: Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((2S, 6S)-2, 6-ジメチル-4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

10

【0637】

工程A: 2-((2S, 6S)-2, 6-ジメチル-4-ピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル(235mg, 0.81mmol)とジイソプロピルエチルアミン(339mL, 1.95mmol)とのCH₂Cl₂(5mL)中溶液に、1-ジメチルカルバモイルカルボニルクロライド(163mL, 1.79mmol)を添加した。反応混合物を周囲温度で90分間攪拌し、CH₂Cl₂(50mL)と0.5Mクエン酸(20mL)との間に分配した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製材料をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, ジクロロメタン、次いで、90:9:1 CH₂Cl₂/CH₃OH/濃NH₄OH)により精製し、2-((2S, 6S)-2, 6-ジメチル-4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを無色のオイルとして与えた。¹H NMR及びMSは一致した。

20

【0638】

工程B: 2-((2S, 6S)-2, 6-ジメチル-4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル(265mg, 0.74mmol)のピリジン(5mL)中溶液に、LiI(984mg, 7.35mmol)を添加した。混合物を110℃で14時間加熱し、放置して周囲温度まで冷却した。9:1 CH₂Cl₂/2-プロパノール(50mL)と1N HCl(20mL)との間に分配させる前に、減圧下で反応の一部を濃縮した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、濾過し、減圧下で濃縮することによって、粗製の2-((2S, 6S)-2, 6-ジメチル-4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸をオレンジ色のオイルとして与えた。この化合物は、精製せずに直接作り出された。

30

【0639】

工程C: 一般手順GP-C1に従って、2-((2S, 6S)-2, 6-ジメチル-4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩とを結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((2S, 6S)-2, 6-ジメチル-4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

40

【0640】

実施例137: Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((2S, 6S)-2, 6-ジメチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0641】

Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-

50

2-((2S, 6S)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド(150mg, 0.36mmol)とピリジン(65mL, 0.80mmol)とのN, N-ジメチルホルムアミド(10mL)中混合物に、2, 2, 2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホン酸塩(115mL, 0.80mmol)を添加し、混合物を110℃で20時間加熱した。反応を飽和塩化アンモニウム(10mL)でクエンチし、CH₂Cl₂(2×30mL)で抽出した。合わせた有機層をNaHCO₃(10mL)及びブライン(25mL)で連続して洗浄し、次いで、乾燥(Na₂SO₄)し、濾過し、その溶液を減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 9:1 CH₂Cl₂/CH₃OH~90:9:1 CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH)による精製により、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((2S, 6S)-2, 6-ジメチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド(52mg, 29%)を与えた。一般手順GP-D1に従って、与えた前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

10

【0642】

実施例138: Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((2S, 6S)-4-(イソブトキシカルボニル)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0643】

工程A: ヨウ化リチウム(185mg, 1.38mmol)の還流無水ピリジン(10mL)中溶液に、2-((2S, 6S)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル(100mg, 0.346mmol)を添加し、反応混合物を24時間還流した。混合物を室温まで冷却し、濃縮乾固し、真空中で乾燥することによって、2-((2S, 6S)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムを固体として提供した。この化合物は、更に精製せずに使用された。MSは一致した。

20

【0644】

工程B: 2-((2S, 6S)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウム(97mg, 0.346mmol)及びNaHCO₃(87mg, 1.037mmol)のクロロホルム(6mL)及びH₂O(6mL)中の激しく攪拌した懸濁液に、クロロギ酸イソブチル(54mL, 0.415mmol)を滴下した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで1N HCl水溶液で中和し、減圧下で濃縮することによって、2-((2S, 6S)-4-(イソブチルカルボニル)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を提供した。MSは一致した。

30

【0645】

工程C: 一般手順GP-C1に従って、2-((2S, 6S)-4-(イソブチルカルボニル)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩との混合物を結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((2S, 6S)-4-(イソブトキシカルボニル)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

40

【0646】

実施例139: (S)-N-(キヌクリジン-8-イル)-2-アミノ-5-フルオロベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0647】

一般手順GP-C2に従って、2-アミノ-5-フルオロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸と(S)-(-)-3-アミノキヌクリジン二塩酸塩とを結合させ、(S)-N

50

ー（キヌクリジン－８－イル）－２－アミノ－５－フルオロベンゾオキサゾール－４－カルボキサミドを提供した。一般手順G P－D 1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹ H N M R及びM Sは一致した。

【0648】

実施例140：Endo-N-（9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル）-2-（（2S, 6S）-2, 6-ジメチル-4-（ピロリジン-1-カルボニル）ピペラジン-1-イル）ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0649】

工程A：一般手順G P－Eに従って、2-（（2S, 6S）-2, 6-ジメチル-4-ピペラジン-1-イル）ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルと1-ピロリジんカルボニルクロライドとを結合させ、2-（（2S, 6S）-2, 6-ジメチル-4-（ピロリジン-1-カルボニル）ピペラジン-1-イル）ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを提供した。¹ H N M R及びM Sは一致した。

【0650】

工程B：2-（（2S, 6S）-2, 6-ジメチル-4-（ピロリジン-1-カルボニル）ピペラジン-1-イル）ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル（200mg, 0.52mmol）のピリジン（2mL）中溶液に、ヨウ化リチウム（550mg, 4.11mmol）を添加した。ジクロロメタン及びイソプロパノールの9：1混合物（100mL）と1N HCl（50mL）との間に分配する前に、混合物を110℃で18時間加熱し、放置して周囲温度まで冷却した。不均一な有機層をブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣を9：1トルエン／メタノール（100mL）で処理し、真空中で濃縮することによって、粗製の2-（（2S, 6S）-2, 6-ジメチル-4-（ピロリジン-1-カルボニル）ピペラジン-1-イル）ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を褐色固体として与えた。この化合物は、精製せずに直接作り出された。

【0651】

工程C：反応混合物をCH₂Cl₂／2-プロパノール（9／1）で抽出すること以外は、一般手順G P－C 1に従って、2-（（2S, 6S）-2, 6-ジメチル-4-（ピロリジン-1-カルボニル）ピペラジン-1-イル）ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩との混合物を結合させ、endo-N-（9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル）-2-（（2S, 6S）-2, 6-ジメチル-4-（ピロリジン-1-カルボニル）ピペラジン-1-イル）ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順G P－D 1に従って、提供した前記化合物を二塩酸塩に転化した。¹ H N M R及びM Sは一致した。

【0652】

実施例141：Endo-N-（9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル）-2-（（2S, 6S）-2, 6-ジメチル-4-（ピペリジン-1-カルボニル）ピペラジン-1-イル）ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0653】

工程A：一般手順G P－Eに従って、2-（（2S, 6S）-2, 6-ジメチル-4-ピペラジン-1-イル）ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルと1-ピペリジんカルボニルクロライドとを結合させ、2-（（2S, 6S）-2, 6-ジメチル-4-（ピペリジン-1-カルボニル）ピペラジン-1-イル）ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを提供した。¹ H N M R及びM Sは一致した。

【0654】

工程B：2-（（2S, 6S）-2, 6-ジメチル-4-（ピペリジン-1-カルボニル）ピペラジン-1-イル）ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル（200mg, 0.52mmol）のピリジン（2mL）中溶液に、ヨウ化リチウム（495mg, 3.70mmol）を添加した。9：1ジクロロメタン／2-プロパノール（100mL）と1N HCl（50mL）との間に分配する前に、混合物を110℃で18時間加熱し、

放置して周囲温度まで冷却した。不均一な有機層をブラインで洗浄し、真空中で濃縮した。残渣をトルエン及びメタノールの9：1混合物（100 mL）で処理し、減圧下で濃縮することによって、粗製の2-（（2S, 6S）-2, 6-ジメチル-4-（ピペリジン-1-カルボニル）ピペラジン-1-イル）ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を褐色固体として与えた。この化合物は、精製せずに直接作り出された。

【0655】

工程C：反応混合物をCH₂Cl₂／2-プロパノール（9／1）で抽出すること以外は、一般手順GP-C1に従って、2-（（2S, 6S）-2, 6-ジメチル-4-（ピペリジン-1-カルボニル）ピペラジン-1-イル）ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩との混合物を結合させ、endo-N-（9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル）-2-（（2S, 6S）-2, 6-ジメチル-4-（ピペリジン-1-カルボニル）ピペラジン-1-イル）ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

10

【0656】

実施例142：（S）-N-（キヌクリジン-8-イル）2-（（2S, 6S）-4-ベンジル-2, 6-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル）ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0657】

20

工程A：一般手順GP-B3に従って、2-（（2S, 6S）-4-ベンジル-2, 6-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル）ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を合成した。¹H NMRは一致した。

【0658】

工程B：一般手順GP-C2に従って、2-（（2S, 6S）-4-ベンジル-2, 6-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル）ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸と（S）-（-）-3-アミノキヌクリジン二塩酸塩とを結合させ、（S）-N-（キヌクリジン-8-イル）2-（（2S, 6S）-4-ベンジル-2, 6-ジメチル-3-オキソピペラジン-1-イル）ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

30

【0659】

実施例143：Endo-N-（9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル）-2-（（2S, 6S）-4-（イソプロポキシカルボニル）-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル）ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0660】

工程A：クロロホルム（12 mL）及びH₂O（2 mL）中の、2-（（2S, 6S）-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル）ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウム（208 mg, 0.743 mmol）とNaHCO₃（187 mg, 2.23 mmol）との激しく攪拌した懸濁液に、クロロギ酸イソプロピル（1 M溶液（トルエン中）, 892 mL, 0.891 mmol）を滴下した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで1 N HCl水溶液で中和した。混合物を減圧下で濃縮し、2-（（2S, 6S）-4-（イソプロポキシカルボニル）-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル）ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムを提供した。MSは一致した。

40

【0661】

工程B：一般手順GP-C1に従って、2-（（2S, 6S）-4-（イソプロポキシカルボニル）-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル）ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムとendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩との混合物を結合させ、endo-N-（9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル）-2-（（2S, 6S）-4-（イソプロポキシカ

50

ルボニル) - 2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0662】

実施例144: Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((2S, 6S)-4-(エトキシカルボニル)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0663】

工程A: クロロホルム(12 mL)及びH₂O(2 mL)中の、2-((2S, 6S)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル(208 mg, 0.743 mmol)とNaHCO₃(187 mg, 2.23 mmol)との激しく攪拌した懸濁液に、クロロギ酸エチル(85 mL, 0.891 mmol)を滴下した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで1N HCl水溶液で中和し、減圧下で濃縮することによって、2-((2S, 6S)-4-(エトキシカルボニル)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムを提供した。MSは一致した。

10

【0664】

工程B: 一般手順GP-C1に従って、2-((2S, 6S)-4-(エトキシカルボニル)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムとendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩とを結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((2S, 6S)-4-(エトキシカルボニル)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

20

【0665】

実施例145: N-((4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル)2-アミノ-6-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドの調製

【0666】

工程A: 5-(クロロメチル)-4-メチル-1-トリチル-1H-イミダゾール(1.00 g, 2.68 mmol)のアンモニア(7N(CH₃OH中), 4 mL, 28 mmol)中溶液を封管において50℃で16時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗製の材料をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 100%CH₂Cl₂~50%CH₃OH)による精製により、(4-メチル-1-トリチル-1H-イミダゾール-5-イル)メタンアミン(250 mg, 26%)を提供した。¹H NMRは一致した。

30

【0667】

工程B: (4-メチル-1-トリチル-1H-イミダゾール-5-イル)メタンアミン(250 mg, 0.07 mmol)の氷酢酸(50 mL)中溶液を2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、濃縮乾固することによって、(4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メタンアミン(79 mg, 定量)を提供した。¹H NMR及びMSは一致した。

40

【0668】

工程C: 一般手順GP-C1に従って、2-アミノ-6-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸と(4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メタンアミンとを結合させ、N-((4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル)2-アミノ-6-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0669】

実施例146: Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((2S, 6S)-2, 6-ジメチル-4-(ピロリジン-1-カル

50

ボニル) ピペラジン-1-イル) ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製
【0670】

反応混合物を CH_2Cl_2 /2-プロパノール(9/1)で抽出すること以外は、一般手順GP-C1に従って、endo-N-(9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((2S, 6S)-2, 6-ジメチル-4-(ピロリジン-1-カルボニル)ピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを、2-((2S, 6S)-2, 6-ジメチル-4-(ピロリジン-1-カルボニル)ピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩とのカップリング(実施例141参照)からの副生物として予想外に単離した。一般手順GP-D1に従って、前記カルボキサミドを塩酸塩に転化した。 $^1\text{H NMR}$ 及び MS は一致した。

10

【0671】

実施例147: Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((2S*, 5R*)-4-アリル-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド二塩酸塩の調製

【0672】

工程A: 一般手順GP-Aに従って、2-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル及び(±)trans-1-アリル-2, 5-ジメチルピペラジンを、2-((2S*, 5R*)-4-アリル-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルに転化した。 $^1\text{H NMR}$ 及び MS は一致した。

20

【0673】

工程B: 一般手順GP-B3に従って、2-((2S*, 5R*)-4-アリル-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を合成した。その後、この化合物は更に精製せずに使用された。 MS は一致した。

【0674】

工程C: 一般手順GP-C1に従って、2-((2S*, 5R*)-4-アリル-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩とを結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((2S*, 5R*)-4-アリル-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを与えた。 $^1\text{H NMR}$ 及び MS は一致した。

30

【0675】

工程D: 凍結乾燥により水溶液から生成物を単離したこと以外は、一般手順GP-D1に従って、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((2S*, 5R*)-4-アリル-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドをendo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((2S*, 5R*)-4-アリル-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド二塩酸塩に転化した。 $^1\text{H NMR}$ 及び MS は一致した。

40

【0676】

実施例148: Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((2S, 6S)-4-ベンジル-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0677】

工程A: 一般手順GP-Aに従って、2-クロロベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを、N, N-ジメチルホルムアミド中の炭酸カリウム及び(3S, 5S)-1-ベンジル-3, 5-ジメチルピペラジン4で40℃で60時間処理し、2-((2S, 6S)-4-ベンジル-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを提供した。 $^1\text{H NMR}$ 及び MS は一致した。

【0678】

50

工程B：一般手順GP-B2に従って、2-((2S, 6S)-4-ベンジル-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムを合成した。¹H NMRは一致した。

【0679】

工程C：一般手順GP-C1に従って、2-((2S, 6S)-4-ベンジル-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸リチウムとendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩とを結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((2S, 6S)-4-ベンジル-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

10

【0680】

実施例151：Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((R)-3-エチルモルホリノ)-ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0681】

工程A：トルエン(65 mL)中の水素化ナトリウム(60% (オイル中), 2.1 g, 52.0 mmol)の撹拌した氷冷懸濁液に、(R)-2-アミノブタン-1-オール(2.0 g, 22.0 mmol)のトルエン(48 mL)中溶液を滴下した。滴下を完了した後、反応混合物を室温に温め、クロロ酢酸エチル(3.0 g, 25.0 mmol)のトルエン(12 mL)中溶液を滴下法で添加した。次いで、得られた混合物を還流しながら20時間撹拌し、室温まで冷却し、固体塩化アンモニウム(2.7 g, 52.0 mmol)を反応に添加した。混合物を20分間撹拌し、減圧下で濃縮した。粗製材料をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 95:5 ジクロロメタン/メタノール)により精製し、(R)-5-エチルモルホリン-3-オン(2.0 g, 70%)を淡黄色固体として得た。氷冷テトラヒドロフラン(10 mL)を水素化アルミニウムリチウム(1.0 M溶液(テトラヒドロフラン中), 31.0 mL, 31.0 mmol)を添加した。添加を完了すると、(R)-5-エチルモルホリン-3-オン(2.0 g, 16 mmol)のテトラヒドロフラン(10 mL)中溶液を20分間かけて滴下した。添加を完了すると、氷浴を取り除き、反応混合物を還流しながら20時間撹拌した。反応を氷浴において冷却し、これに、水(1.3 mL)、15%水酸化ナトリウム溶液(1.3 mL)、水(1.3 mL)の順にゆっくり滴下した。得られた混合物を室温で1.5時間撹拌し、次いで、固体を酢酸エチル(50 mL)で濾過洗浄した。濾液を減圧下において室温で濃縮し、(R)-3-エチルモルホリン(1.6 g, 90%)を淡黄色オイルとして提供した。¹H NMR及びMSは一致した。

20

30

【0682】

工程B：一般手順GP-Aに従って、(R)-2-(3-エチルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチルを合成した。MSは一致した。

【0683】

工程C：一般手順GP-B3に従って、(R)-2-(3-エチルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸を合成した。MSは一致した。

40

【0684】

工程D：一般手順GP-C2に従って、(R)-2-(3-エチルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸とendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩とを結合させた。

【0685】

Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((R)-3-エチルモルホリノ)-ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

50

【0686】

実施例152: Endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((R)-3-イソプロピルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の調製

【0687】

工程A: トルエン(52 mL)中の水素化ナトリウム(60%(オイル中), 1.6 g, 40.0 mmol)の撹拌した氷冷懸濁液に、(R)-2-アミノ-3-メチルブタン-1-オール(1.8 g, 17.0 mmol)のトルエン(38 mL)中溶液を滴下した。滴下を完結した後、反応混合物を室温に温め、クロロ酢酸エチル(2.3 g, 19.0 mmol)のトルエン(8 mL)中溶液を滴下法で添加した。次いで、得られた混合物を還流しながら20時間撹拌し、室温まで冷却し、固体塩化アンモニウム(2.1 g, 40.0 mmol)を反応に添加した。混合物を20分間撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。粗製材料をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 95:5 ジクロロメタン/メタノール)により精製し、(R)-5-イソプロピルモルホリン-3-オン(1.7 g, 68%)を淡黄色固体として得た。

10

【0688】

氷冷テトラヒドロフラン(8 mL)を水素化アルミニウムリチウム(1.0 M溶液(テトラヒドロフラン中), 23.0 mL, 23.0 mmol)を添加した。添加を完結すると、(R)-5-エチルモルホリン-3-オン(1.7 g, 12.0 mmol)のテトラヒドロフラン(8 mL)中溶液を20分間かけて滴下した。添加を完結すると、氷浴を取り除き、反応混合物を還流しながら20時間撹拌した。反応を氷浴において冷却し、これに、水(1.0 mL)、15%水酸化ナトリウム溶液(1.0 mL)、水(1.0 mL)の順にゆっくり滴下した。得られた混合物を室温で1.5時間撹拌し、次いで、固体を酢酸エチル(50 mL)で濾過洗浄した。濾液を減圧下において室温で濃縮し、((R)-3-イソプロピルモルホリン(1.4 g, 93%))を淡黄色オイルとして提供した。¹H NMRは一致した。

20

【0689】

工程B: 一般手順GP-Aに従って、(R)-2-((3-イソプロピルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸メチル)を合成した。MSは一致した。

【0690】

工程C: 一般手順GP-B3に従って、(R)-2-((3-イソプロピルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸)を合成した。MSは一致した。

30

【0691】

工程D: 一般手順GP-C2に従って、(R)-2-((3-イソプロピルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボン酸)とendo-3-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩とを結合させ、endo-N-(9-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)-2-((R)-3-イソプロピルモルホリノ)ベンゾオキサゾール-4-カルボキサミドを提供した。一般手順GP-D1に従って、提供した前記化合物を塩酸塩に転化した。¹H NMR及びMSは一致した。

【0692】

R²が水素原子又はハロゲン原子ではない実施態様においては、前述の調製方法は、米国特許出願第2006/183769号に示した方法と類似している。前記出願の全内容が参照することにより本明細書に組み込まれる。前記出願と本出願との間に命名法の不一致が存在し得る状況においては、本出願の命名法及び定義が優先する。

40

【0693】

ヒト5-HT₃受容体に対する化合物のアフィニティー(アッセイA)

【0694】

諸化合物が、MDS Pharma Services-Taiwan Ltd., 158 Li-The Road, Peitou, Taipei, Taiwan 112 R. O. C. により試験された。様々な化合物のヒト5-HT₃受容体に対する相対的ア

50

フィニティを評価するために、N1E-155細胞株を育成して標的タンパク質を発現させた。結合のために、これらの細胞をホモジナイズし、遠心分離してから、緩衝液（20 mM HEPES, 150 mM NaCl, pH 7.4）で洗浄し、次いで0.5 mLの緩衝液に懸濁して、 $[3H]$ -GR65630を、 3.5×10^{-10} Mの濃度で添加した。次いで初期単一濃度 10^{-7} Mの試験化合物を添加した。インキュベーションを、室温で60分間、25℃で実施し、次いでインキュベーション培地を速やかに除去して停止させた。シンチレーションカクテルに少なくとも3時間暴露後、液体シンチレーション分光光度法を用いて放射能を算定した。次いで 10^{-7} Mで75%を超える放射性リガンド結合阻害を示す化合物を、次の範囲の試験化合物濃度を用いて上記プロトコルに再度かけた： 10^{-9} M、 10^{-8} M、 3×10^{-8} M、 10^{-7} M、 3×10^{-7} M及び 10^{-6} M。次いで競合曲線をプロットし、非線形回帰分析を用いてIC50決定を行なった。次いでKi値を、Cheng-Prusoffの式から計算した。上記結合研究のすべてにおいて、非特異的決定因子は、MDL-72222（ $1.0 \mu\text{M}$ ）であった。

【0695】

ヒト5-HT3受容体に対する化合物のアフィニティ（アッセイB）

【0696】

様々な化合物のヒト5-HT3受容体に対する相対的アフィニティを、シンチレーション近接アッセイ（SPA）フォーマットを用いる放射性リガンド結合アッセイで測定した。試験化合物を、100% DMSOに10 mMまで溶解し、次いで96ウェルポリプロピレンプレート中100% DMSOに10 x アッセイ濃度で段階的に希釈し、更にアッセイ緩衝液を用いて4 x アッセイ濃度まで希釈した。50 mM トリス-HCl, pH 7.5, 3 mM MgCl₂, 1 mM EDTA及び10% DMSO（10 nM $[9\text{-メチル-}3H]$ BRL-43694（Perkin Elmer）を含む）、3 μg のヒト5-HT3受容体膜（Perkin Elmer）並びに0.5 mg/mLのSPAビーズ（WGA PVT, Amersham Biosciences）（最終容積0.2 mL）中で、試料をインキュベーションした。結合反応は、ピコプレート（PicoPlates）-96（Perkin Elmer）のウェル中で、50 μL の各競合化合物又は緩衝液、SPAビーズ、放射性リガンド及び5-HT3受容体膜を連続的に添加することにより開始した。Nutatorミキサー上、室温で60分間インキュベーションの後、プレートを1,500 rpmで15分間遠心分離し、そのあと暗所で30分間インキュベーションを行なった。放射能を、トップカウント（TopCount）マイクロプレート用カウンター（Perkin Elmer）で5分間カウントした。総結合対照は、緩衝液のみを含有した；非特異的結合は、30 μM MDL-72222の存在下で測定した。特異的結合は、総結合から非特異的結合を差し引くことにより割り出した。すべての実験を、競合するリガンドの10濃度を用いて2回ずつ行ない、毎回オンダンセトロンを対照として含ませた。IC50値は、IDBS LtdのXLfit 4.1曲線適合ソフトウェアを用いて、特異的結合データから決定した。次いでKi値は、Cheng-Prusoffの式から計算した。

【0697】

マウス5-HT3受容体に対する化合物のアフィニティ（アッセイC）

【0698】

諸化合物が、Novoscreen Biosciences Corporation, 7170 Standard Drive, Hanover, Marylandにより、マウス神経芽細胞腫細胞由来のマウス5-HT3受容体及び $[3H]$ -GR65630（リガンド）を用いる放射性リガンド結合アッセイで試験された。非特異的結合決定因子は、MDL72222であった。化合物を、100 nMの単一濃度で2回ずつ試験した。阻害百分率を報告する。様々な化合物の5-HT3受容体に対する相対的アフィニティを評価するために、N1E-155細胞株を育成して標的タンパク質を発現させた。結合のために、これらの細胞をホモジナイズし、遠心分離してから、緩衝液（20 mM HEPES, 150 mM NaCl, pH 7.4）で洗浄し、次いで0.5 mLの緩衝液に懸濁して、 $[3H]$ -GR65630を、 3.5×10^{-10} Mの濃度で添加した。次い

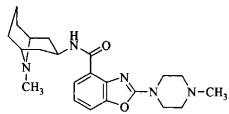
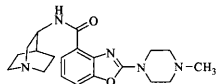
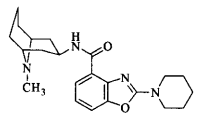
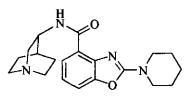
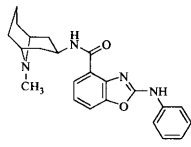
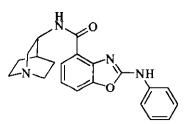
で初期単一濃度 1.0×10^{-7} M の試験化合物を添加した。インキュベーションを、室温で 60 分間、 25°C で実施し、次いでインキュベーション培地を速やかに除去して停止させた。シンチレーションカクテルに少なくとも 3 時間暴露後、液体シンチレーション分光光度法を用いて放射能を算定した。次いで 1.0×10^{-7} M で 75 % を超える放射性リガンド結合阻害を示す化合物を、次の範囲の試験化合物濃度を用いて上記プロトコルに再度かけた： 1.0×10^{-9} M、 1.0×10^{-8} M、 3×10^{-8} M、 1.0×10^{-7} M、 3×10^{-7} M 及び 1.0×10^{-6} M。次いで競合曲線をプロットし、非線形回帰分析を用いて IC₅₀ 決定を行なった。次いで K_i 値を、Cheng-Prusoff の式から計算した。上記結合研究のすべてにおいて、非特異的決定因子は、MDL-72222 ($1.0 \mu\text{M}$) であった。

【0699】

10

以下の表においては、データが得られたアッセイを、データと一緒に（A、B 又は C として）示す。別に注記しない限り、示されたデータは方法 B により得たものである。

【表 1】

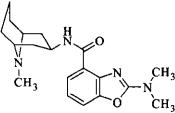
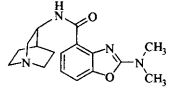
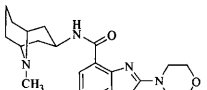
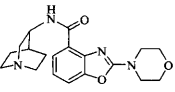
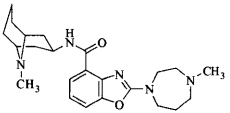
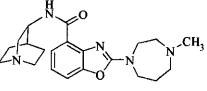
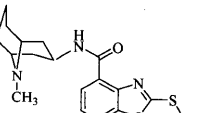
構造	実施例	NMR 及び MS データ	5-HT ₃ K _i (nM)
	1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.49 (br s, 1H), 10.48 (br s, 0.4H), 9.71 (br s, 0.6H), 9.11 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 0.4H), 8.86 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 0.6H), 7.81–7.77 (m, 1H), 7.69–7.65 (m, 1H), 7.23–7.18 (m, 1H), 4.60–4.50 (m, 0.6H), 4.38–4.25 (m, 2.4H), 3.72 (t, <i>J</i> = 12.5 Hz, 2H), 3.63 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 3.58–3.50 (m, 3H), 3.30–3.18 (m, 2H), 2.86–2.75 (m, 6H), 2.72–2.58 (m, 2H), 2.25 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 2.18–2.05 (m, 2H), 1.85–1.70 (m, 3H), 1.60–1.42 (m, 2H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 398 (M+H).	85
	2	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.56 (br s, 1H), 10.39 (br s, 1H), 9.23 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 7.77 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.21 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.45–4.36 (m, 1H), 4.30 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 2H), 3.78–3.63 (m, 3H), 3.54 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 2H), 3.40–3.31 (m, 1H), 3.30–3.18 (m, 6H), 2.80 (s, 3H), 2.23 (dd, <i>J</i> = 6.0, 3.0 Hz, 1H), 2.10–2.02 (m, 1H), 1.98–1.85 (m, 3H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 370 (M+H).	382
	3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.37 (br s, 0.4H), 9.70 (br s, 0.6H), 9.28 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 0.4H), 9.03 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 0.6H), 7.76–7.72 (m, 1H), 7.59–7.57 (m, 1H), 7.13–7.09 (m, 1H), 4.64–4.45 (m, 0.6H), 4.38–4.30 (m, 0.4H), 3.68 (br s, 4H), 3.63–3.50 (m, 2H), 2.85–2.82 (m, 3H), 2.72–2.60 (m, 2H), 2.32–2.08 (m, 3H), 1.85–1.72 (m, 3H), 1.65 (br s, 6H), 1.51 (t, <i>J</i> = 11.0 Hz, 2H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 383 (M+H).	10.4
	4	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.34 (br s, 1H), 9.42 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 9.0, 1.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 9.0, 1.0 Hz, 1H), 7.12 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.40–4.32 (m, 1H), 3.74 (t, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1H), 3.68 (br s, 4H), 3.29 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 3.23 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 3.12 (dd, <i>J</i> = 13.5, 4.0 Hz, 1H), 2.27–2.22 (m, 1H), 2.14–2.08 (m, 1H), 1.98–1.88 (m, 3H), 1.66 (br s, 6H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 355 (M+H).	34.2
	5	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.15 (s, 0.8H), 11.10 (s, 0.2H), 10.29 (br s, 0.2H), 9.47 (br s, 0.8H), 9.04 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 0.2H), 9.00 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 0.8H), 7.85–7.65 (m, 4H), 7.45–7.38 (m, 2H), 7.24 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.69–4.62 (m, 0.8H), 4.41–4.35 (m, 0.2H), 3.70 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1.6H), 3.61 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 0.4H), 2.88–2.82 (m, 3H), 2.78–2.60 (m, 2H), 2.16–1.97 (m, 3H), 1.80–1.70 (m, 2H), 1.68–1.40 (m, 3H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 391 (M+H).	6.25
	6	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.14 (s, 1H), 10.24 (br s, 1H), 9.23 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.0 Hz, 3H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 8.5, 7.5 Hz, 2H), 7.26 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.45–4.35 (m, 1H), 3.79 (t, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 3.30–3.12 (m, 5H), 2.31–2.28 (m, 1H), 2.20–2.10 (m, 1H), 2.02–1.85 (m, 3H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 363 (M+H).	8.1

10

20

30

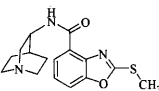
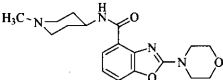
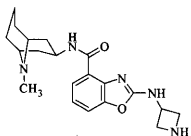
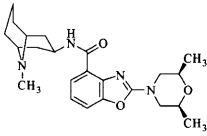
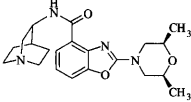
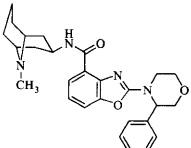
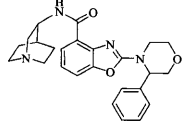
40

	7	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.27 (br s, 0.4H), 9.61 (br s, 0.6H), 9.32 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 0.4H), 9.09 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 0.6H), 7.76–7.72 (m, 1H), 7.60–7.58 (m, 1H), 7.12–7.08 (m, 1H), 4.55–4.47 (m, 0.6H), 4.38–4.30 (m, 0.4H), 3.67–3.52 (m, 2H), 3.25–3.18 (m, 6H), 2.86–2.83 (m, 3H), 2.75–2.60 (m, 2H), 2.30–2.08 (m, 3H), 1.83–1.72 (m, 3H), 1.60–1.44 (m, 2H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 343 (M+H).	6.1
	8	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.06 (br s, 1H), 9.51 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.11 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.42–4.37 (m, 1H), 3.75 (t, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 3.35–3.20 (m, 10H), 3.13 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 1H), 2.28–2.21 (m, 1H), 2.18–2.08 (m, 1H), 1.98–1.88 (m, 3H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 315 (M+H).	18.1
	9	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.53 (br s, 0.4 H), 9.80 (br s, 0.6H), 9.20 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 0.4H), 8.94 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 0.6H), 7.78–7.74 (m, 1H), 7.65–7.60 (m, 1H), 7.18–7.12 (m, 1H), 4.56–4.50 (m, 0.6H), 4.30–4.25 (m, 0.4H), 3.80–3.75 (m, 4H), 3.72–3.66 (m, 4H), 3.65–3.60 (m, 1.2H), 3.55–3.50 (m, 0.8H), 2.85–2.80 (m, 3H), 2.70–2.65 (m, 2H), 2.30–2.20 (m, 1H), 2.15–2.05 (m, 2H), 1.85–1.72 (m, 3H), 1.55–1.45 (m, 2H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 385 (M+H).	42
	10	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.64 (br s, 1H), 9.36 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.16 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 4.42–4.35 (m, 1H), 3.78–3.70 (m, 4H), 3.78–3.65 (m, 4H), 3.35–3.32 (m, 5H), 3.12 (dd, <i>J</i> = 14.1, 4.2 Hz, 1H), 2.30–2.20 (m, 1H), 2.18–2.10 (m, 1H), 2.00–1.90 (m, 3H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 357 (M+H).	164
	11	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.10 (br s, 0.6H), 10.98 (br s, 0.4H), 10.34 (br s, 0.4H), 9.61 (br s, 0.6H), 9.19 (br s, 0.4H), 8.98 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 0.6H), 7.79–7.63 (m, 2H), 7.17–7.13 (m, 1H), 4.58–4.47 (m, 0.6H), 4.38–4.30 (m, 0.4H), 4.22–4.10 (m, 1H), 4.00–3.75 (m, 3H), 3.65–3.55 (m, 2H), 3.40–3.25 (m, 3H), 3.05–2.95 (m, 1H), 2.85–2.75 (m, 6H), 2.72–2.60 (m, 3H), 2.30–2.15 (m, 2H), 2.14–2.05 (m, 2H), 1.82–1.70 (m, 3H), 1.60–1.42 (m, 2H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 412 (M+H).	89.6
	12	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.26 (br s, 1H), 10.35 (br s, 1H), 9.39 (br s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.45–4.32 (m, 1H), 4.28–4.10 (m, 1H), 4.00–3.70 (m, 4H), 3.55–2.98 (m, 9H), 2.80–2.70 (m, 4H), 2.30–1.85 (m, 6H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 384 (M+H).	317
	13	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.20 (br s, 0.3H), 9.45 (br s, 0.7H), 8.95 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 0.3H), 8.74 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 0.7H), 7.92–7.86 (m, 2H), 7.47–7.42 (m, 1H), 4.63–4.55 (m, 0.7H), 4.40–4.32 (m, 0.3H), 3.70–3.52 (m, 2H), 2.88–2.82 (m, 6H), 2.72–2.54 (m, 2H), 2.20–2.04 (m, 3H), 1.85–1.75 (m, 3H), 1.60–1.42 (m, 2H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 346 (M+H).	4.6 (A)

10

20

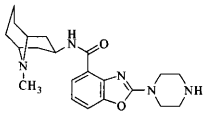
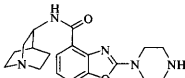
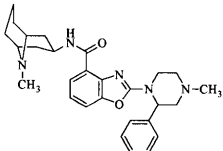
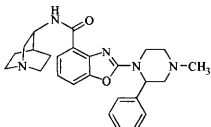
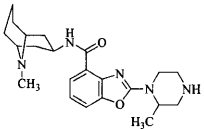
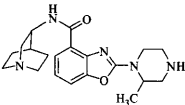
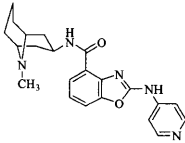
30

	14	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.11 (br s, 1H), 9.12 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 7.90–7.86 (m, 2H), 7.46 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.45–4.36 (m, 1H), 3.74 (t, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 3.30–3.16 (m, 5H), 2.85 (s, 3H), 2.30–2.27 (m, 1H), 2.20–2.10 (m, 1H), 1.98–1.85 (m, 3H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 318 (M+H).	2.6 (A)
	15	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.27 (br s, 0.2H), 10.12 (br s, 0.8H), 9.10 (br s, 0.2H), 8.95 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 0.8H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.14 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.21–4.18 (m, 0.2H), 4.09–4.00 (m, 0.8H), 3.79–3.75 (m, 4H), 3.70–3.65 (m, 4H), 3.45 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 2H), 3.12 (t, <i>J</i> = 11.5 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.18 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 2H), 1.85–1.75 (m, 2H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 345 (M+H).	87 (C)
	16	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.52 (br s, 1.2H), 9.50–9.40 (m, 1H), 9.16 (br s, 0.8H), 9.07 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 0.4H), 8.89 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 0.6H), 7.76–7.73 (m, 1H), 7.65–7.60 (m, 1H), 7.19–7.15 (m, 1H), 5.05–4.51 (m, 2H), 4.38–4.02 (m, 4H), 3.70–3.62 (m, 2H), 3.10–2.93 (m, 1H), 2.85–2.80 (m, 3H), 2.75–2.60 (m, 3H), 2.18–2.02 (m, 2H), 1.90–1.72 (m, 3H), 1.65–1.50 (m, 2H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 370 (M+H).	179
	17	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.32 (br s, 0.4H), 9.69 (br s, 0.6H), 9.23 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 0.4H), 9.02 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 0.6H), 7.79–7.74 (m, 1H), 7.61–7.60 (m, 1H), 7.16–7.12 (m, 1H), 4.53–4.45 (m, 0.6H), 4.38–4.30 (m, 0.4H), 4.10–4.00 (m, 2H), 3.70–3.69 (m, 2H), 3.65–3.50 (m, 2H), 2.95–2.80 (m, 5H), 2.72–2.60 (m, 2H), 2.35–2.05 (m, 3H), 1.86–1.70 (m, 3H), 1.60–1.45 (m, 2H), 1.20–1.13 (m, 6H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 413 (M+H).	54.2
	18	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.11 (br s, 1H), 9.39 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.16 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.42–4.37 (m, 1H), 4.08–4.01 (m, 2H), 3.78–3.70 (m, 3H), 3.35–3.22 (m, 4H), 3.15 (dd, <i>J</i> = 13.5, 4.5 Hz, 1H), 2.97–2.88 (m, 2H), 2.28–2.21 (m, 1H), 2.18–2.08 (m, 1H), 1.98–1.89 (m, 3H), 1.17 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 385 (M+H).	443
	19	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.12 (br s, 0.4H), 9.47 (br s, 0.6H), 9.10 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 0.4H), 8.88 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 0.6H), 7.79–7.74 (m, 1H), 7.68–7.60 (m, 1H), 7.50–7.30 (m, 5H), 7.19–7.12 (m, 1H), 5.40–5.35 (m, 1H), 4.53–4.45 (m, 1H), 4.38–4.25 (m, 1H), 4.10–3.95 (m, 3H), 3.80–3.69 (m, 1H), 3.65–3.45 (m, 3H), 2.85–2.78 (m, 3H), 2.70–2.55 (m, 2H), 2.12–1.93 (m, 3H), 1.80–1.52 (m, 3H), 1.47–1.37 (m, 2H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 461 (M+H).	17
	20	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.10 (br s, 1H), 9.27–9.23 (m, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.50–7.28 (m, 5H), 7.20–7.14 (m, 1H), 5.40–5.33 (m, 1H), 4.45–4.27 (m, 2H), 4.10–3.96 (m, 3H), 3.80–3.52 (m, 3H), 3.25–3.00 (m, 5H), 2.25–2.03 (m, 1H), 1.93–1.62 (m, 4H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 433 (M+H).	34.4

10

20

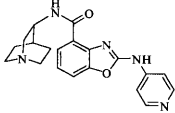
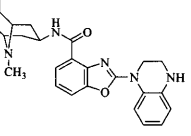
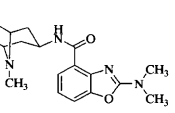
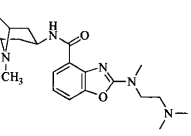
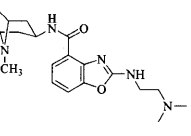
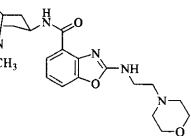
30

	21	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.48 (br s, 0.4H), 9.72 (br s, 0.6H), 9.56 (br s, 2H), 9.11 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 0.4H), 8.86 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 0.6H), 7.80–7.74 (m, 1H), 7.68–7.62 (m, 1H), 7.22–7.15 (m, 1H), 4.60–4.51 (m, 0.6H), 4.38–4.30 (m, 0.4H), 3.98–3.88 (m, 4H), 3.63 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 3.35–3.27 (m, 4H), 2.85–2.80 (m, 3H), 2.75–2.60 (m, 2H), 2.40–2.05 (m, 3H), 1.85–1.72 (m, 3H), 1.60–1.45 (m, 2H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 384 (M+H).	74.6
	22	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.35 (br s, 1H), 9.59 (br s, 2H), 9.25 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.19 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.42–4.37 (m, 1H), 3.94 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 4H), 3.74 (t, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 3.36–3.20 (m, 8H), 3.15 (dd, <i>J</i> = 13.4, 4.2 Hz, 1H), 2.27–2.20 (m, 1H), 2.10–2.02 (m, 1H), 1.98–1.83 (m, 3H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 356 (M+H).	321
	23	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.67 (br s, 0.2H), 10.52 (br s, 0.4H), 10.10–9.56 (m, 1.4H), 9.03–8.52 (m, 1H), 7.88–7.61 (m, 2H), 7.48–7.29 (m, 5H), 7.20–7.15 (m, 1H), 5.94 (br s, 0.8H), 5.55–5.37 (m, 0.2H), 4.60–4.26 (m, 3H), 3.82–3.25 (m, 6H), 2.98–2.80 (m, 6H), 2.76–2.52 (m, 2H), 2.07–1.90 (m, 3H), 1.81–1.20 (m, 5H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 474 (M+H).	25.2
	24	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.81 (br s, 0.2H), 10.70–10.45 (m, 1H), 10.17 (br s, 0.8H), 9.20–8.97 (m, 1H), 7.80–7.73 (m, 2H), 7.42–7.23 (m, 5H), 7.18–7.08 (m, 1H), 6.02–5.50 (m, 1H), 4.71–4.15 (m, 3H), 3.84–3.20 (m, 5H), 3.18–2.81 (m, 8H), 2.18–1.45 (m, 5H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 446 (M+H).	103
	25	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.58 (br s, 0.4H), 9.85 (br s, 1.6H), 9.49 (br s, 1H), 9.11 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 0.4H), 8.89 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 0.6H), 7.80–7.74 (m, 1H), 7.68–7.62 (m, 1H), 7.22–7.15 (m, 1H), 4.65–4.58 (m, 1H), 4.55–4.47 (m, 0.6H), 4.38–4.28 (m, 0.4H), 4.20–4.12 (m, 1H), 3.68–3.60 (m, 2H), 3.52–3.25 (m, 4H), 3.18–3.08 (m, 1H), 2.85–2.80 (m, 3H), 2.75–2.60 (m, 2H), 2.32–2.05 (m, 3H), 1.80–1.72 (m, 3H), 1.60–1.45 (m, 5H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 398 (M+H).	27.5
	26	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.49 (br s, 1H), 9.91 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 9.53 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 9.29 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.68–4.59 (m, 1H), 4.41–4.32 (m, 1H), 4.18 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 1H), 3.72 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 3.61 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 3.40–3.05 (m, 9H), 2.27–2.20 (m, 1H), 2.10–2.02 (m, 1H), 1.98–1.83 (m, 3H), 1.50–1.45 (m, 3H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 370 (M+H).	241
	27	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.38 (br s, 0.2H), 9.54 (br s, 0.8H), 8.72 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2.2H), 8.61 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 0.8H), 8.18–8.05 (m, 2H), 7.88–7.80 (m, 2H), 7.43–7.36 (m, 1H), 4.73–4.63 (m, 0.8H), 4.42–4.38 (m, 0.2H), 3.72–3.55 (m, 2H), 2.87–2.82 (m, 3H), 2.78–2.53 (m, 3H), 2.20–2.05 (m, 3H), 1.86–1.45 (m, 5H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 392 (M+H).	4.5

10

20

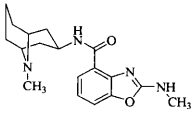
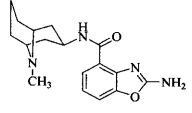
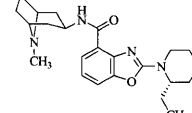
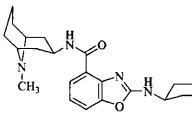
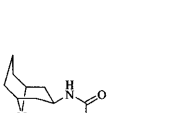
30

	28	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.48 (br s, 1H), 8.89 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.80 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 8.17 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 7.89 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.43 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.42 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 3.78 (t, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 3.38–3.15 (m, 6H), 2.38–2.34 (m, 1H), 2.20–2.10 (m, 1H), 2.01–1.87 (m, 3H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 364 (M+H).	5.3
	29	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.70 (br s, 0.3H), 9.77 (br s, 0.7H), 9.17 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 0.3H), 9.01 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 0.7H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.73 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.65–4.55 (m, 0.7H), 4.40–4.30 (m, 0.3H), 4.08–4.40 (m, 2H), 3.64 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1.3H), 3.60–3.50 (m, 0.7H), 3.48–3.42 (m, 2H), 2.86–2.80 (m, 3H), 2.70–2.58 (m, 2H), 2.20–1.96 (m, 3H), 1.80–1.60 (m, 2H), 1.56–1.50 (m, 1H), 1.48–1.36 (m, 2H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 432 (M+H).	3.6
	30	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.26 (br s, 0.7H), 10.80 (br s, 0.3H), 9.80 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.08–7.04 (m, 1H), 4.75–4.65 (m, 1H), 4.28–4.20 (m, 2H), 4.04 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1.4 H), 3.86 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 0.6H), 3.48–3.40 (m, 2H), 3.20 (s, 6H), 3.01 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 2.88 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 2.85–2.80 (m, 0.6H), 2.72–2.62 (m, 1.4H), 1.97 (m, 0.6H), 1.75 (m, 1.4H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 345 (M+H).	79
	31	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.02–10.96 (m, 1H), 10.79 (br s, 0.3H), 9.85 (br s, 0.7H), 9.08 (br s, 0.3H), 8.81 (br s, 0.7H), 7.78–7.75 (m, 1H), 7.62 (dd, <i>J</i> = 7.9, 0.8 Hz, 1H), 7.15–7.12 (m, 1H), 5.95 (br s, 3H), 4.69–4.62 (m, 0.7H), 4.38–4.35 (m, 0.3H), 4.07–4.00 (m, 2H), 3.65–3.62 (m, 1.5H), 3.56–3.52 (m, 0.5H), 3.47–3.42 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.85–2.82 (m, 9H), 2.69–2.57 (m, 2H), 2.31–2.05 (m, 3H), 1.82–1.73 (m, 3H), 1.53–1.48 (m, 3H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 400 (M+H).	107
	32	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.95 (br s, 0.7H), 10.86 (br s, 0.3H), 10.50 (br s, 0.3H), 9.72 (br s, 0.7H), 9.15 (br s, 0.3H), 8.93–8.90 (m, 1.7H), 7.76–7.73 (m, 1H), 7.60–7.58 (m, 1H), 7.16–7.12 (1H), 4.64–4.55 (m, 0.8H), 4.36–4.32 (m, 0.2H), 4.21 (br s, 6H), 3.87–3.77 (m, 2H), 3.65–3.62 (m, 1.4H), 3.55–3.52 (m, 0.6H), 3.40–3.35 (m, 2H), 2.84–2.82 (m, 9H), 2.69–2.57 (m, 2H), 2.29–2.05 (m, 3H), 1.84–1.71 (m, 2.6H), 1.57–1.49 (m, 2.4H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 386 (M+H).	234
	33	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.45 (br s, 0.7), 11.18 (br s, 0.3H), 10.32 (br s, 0.3H), 9.57 (br s, 0.7H), 9.16 (br s, 0.3H), 8.93–8.90 (m, 1.7H), 7.76–7.73 (m, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.16–7.12 (m, 1H), 4.61–4.52 (m, 0.6H), 4.35–4.31 (m, 0.4H), 3.99–3.84 (m, 3.5H), 3.66–3.43 (m, 3.5H), 3.17–3.13 (m, 1H), 2.85–2.81 (m, 3H), 2.67–2.59 (m, 3H), 2.22–2.05 (m, 3H), 1.87–1.71 (m, 4H), 1.56–1.50 (m, 2H), 0.89–0.62 (m, 2H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 428 (M+H).	168

10

20

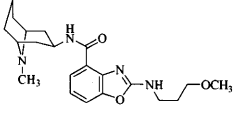
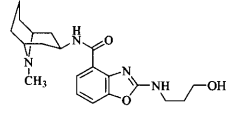
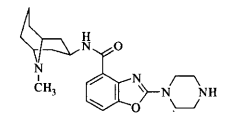
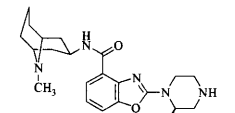
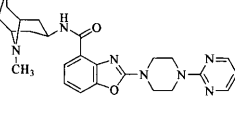
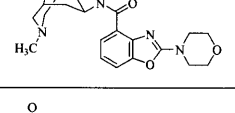
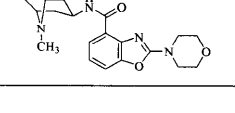
30

	34	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.46 (br s, 0.4H), 9.81 (br s, 0.6H), 9.42 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 0.4H), 9.17 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 0.6H), 8.55–8.45 (m, 1H), 7.75–7.66 (m, 1H), 7.57–7.50 (m, 1H), 7.10–7.04 (m, 1H), 4.55–4.45 (m, 1.2H), 4.35–4.25 (m, 0.8H), 3.65–3.57 (m, 1.2 H), 3.55–3.50 (m, 0.8H), 3.02–2.94(m, 3H), 2.88–2.80 (m,3H), 2.74–2.70 (m, 2H), 2.30–2.20 (m, 1H), 2.15–2.05 (m, 2H), 1.84–1.72 (m, 3H), 1.60–1.45 (m, 2H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 329 (M+H).	5.3
	35	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.54 (br s, 0.3H), 9.81 (br s, 0.7H), 9.37 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 0.3H), 9.03 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 0.7H), 8.30 (br s, 1.4H), 8.18 (br s, 0.6H), 7.78–7.70 (m, 1H), 7.60–7.50 (m, 1H), 7.15–7.05 (m, 1H), 4.65–4.55 (m, 0.7H), 4.35–4.25 (m, 0.3H), 3.70–3.50 (m, 2H), 2.90–2.80 (m, 3H), 2.72–2.55 (m, 2H), 2.15–2.05 (m, 3H), 1.90–1.70 (m, 3H), , 1.54–1.45 (m, 2H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 315 (M+H).	9.1
	36	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.69 (br s, 0.4H), 9.89 (br s, 0.6H), 9.15–9.14 (m, 0.4H), 8.96–8.95 (m, 0.6H), 7.77–7.74 (m, 1H), 7.61–7.59 (m, 1H), 7.15–7.11 (m, 1H), 4.57–4.53 (m, 0.6H), 4.34–4.33 (m, 0.4H), 4.04–4.03 (m, 1H), 3.94–3.84 (m, 3H), 3.68–3.46 (m, 5H), 2.83–2.81 (m, 3H), 2.68–2.62 (m, 2H), 2.27–2.25 (m, 1H), 2.12–2.10 (m, 2H), 1.91–1.74 (m, 5H), 1.53–1.47 (m, 2H), 0.93–0.86 (m, 3H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 413 (M+H).	4.7
	37	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.35–11.15 (m, 0.8H), 10.96–10.85 (m, 0.2H), 10.62 (s, 0.2H), 10.00–9.60 (m, 0.8H), 9.18–9.06 (m, 0.5H), 8.98 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 0.5H), 8.74–8.66 (m, 1H), 7.80–7.70 (m, 1H), 7.60–7.54 (m, 1H), 7.18–7.12 (m, 1H), 4.96–4.82 (m, 1H), 4.68–4.60 (m, 0.6H), 4.40–4.24 (m, 0.4H), 3.66–3.50 (m, 4H), 2.90–2.74 (m, 6H), 2.70–2.60 (m, 3H), 2.36–2.20 (m, 2H), 2.16–2.00 (m, 5H), 1.94–1.88 (m, 1H), 1.86–1.70 (m, 2H), 1.68–1.46 (m, 5H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 452 (M+H).	243
	38	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.77 (s, 0.4H), 10.05 (s, 0.6H), 9.30 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 0.4H), 9.12 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 0.6H), 8.77 (s, 1H), 8.30–7.80 (br s, 1H), 7.74–7.71 (m, 1H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.10 (app t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.56–4.48 (m, 0.6H), 4.38–4.30 (m, 0.4H), 3.64–3.50 (m, 6H), 3.30 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 3H), 2.84–2.80 (m, 3H), 2.74–2.62 (m, 2H), 2.38–2.24 (m, 1.2H), 2.11 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1.8H), 1.82–1.70 (m, 3H), 1.50–1.46 (m, 2H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 373 (M+H).	7.5

10

20

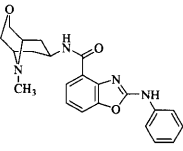
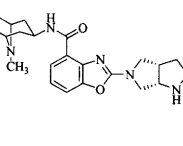
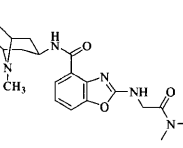
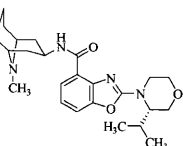
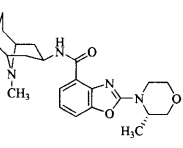
30

	39	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.70 (s, 0.4H), 9.99 (s, 0.6H), 9.34 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 0.4H), 9.16 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 0.6H), 8.73–8.66 (m, 1H), 7.90–7.50 (br s, 1H), 7.80–7.66 (m, 1H), 7.56–7.53 (m, 1H), 7.09 (app t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.56–4.50 (m, 0.6H), 4.36–4.30 (m, 0.4H), 3.61 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 3.53 (br s, 1H), 3.46–3.38 (m, 4H), 3.23 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 3H), 2.82 (dd, <i>J</i> = 8.5, 5.0 Hz, 3H), 2.75–2.62 (m, 2H), 2.16–2.08 (m, 1.2H), 2.12 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1.8H), 1.92–1.82 (m, 2H), 1.80–1.70 (m, 3H), 1.60–1.44 (m, 2H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 387 (M+H).	13.2
	40	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.76 (s, 0.4H), 10.03 (s, 0.6H), 9.36 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 0.4H), 9.20 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 0.6H), 8.70–8.62 (m, 1H), 7.90–7.50 (br s, 1H), 7.80–7.70 (m, 1H), 7.60–7.52 (m, 1H), 7.10 (app t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.60–4.50 (m, 0.6H), 4.40–4.30 (m, 0.4H), 3.61 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 3.54–3.50 (m, 2H), 3.49–3.40 (m, 2H), 2.85–2.80 (m, 2H), 2.74–2.60 (m, 2H), 2.38–2.28 (m, 1H), 2.16–2.08 (m, 2H), 1.82–1.70 (m, 4H), 1.60–1.46 (m, 2H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 373 (M+H).	7.8
	41a	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.47 (br s, 0.4H), 9.50–9.57 (m, 1.6H), 9.41 (br s, 1H), 9.10 (s, 0.4H), 8.89 (s, 0.6H), 7.88–7.72 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.32–7.06 (m, 1H), 4.64 (br s, 1H), 4.54–4.49 (m, 1H), 4.27–4.09 (m, 1H), 3.75–3.56 (m, 2H), 3.53 (s, 1H), 3.34–3.22 (m, 3H), 3.22–3.01 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.72–2.60 (m, 2H), 2.26 (s, 1H), 2.11 (s, 2H), 1.93–1.64 (m, 3H), 1.63–1.33 (m, 5H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 398 (M+H).	14.2
	41b	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.47 (br s, 0.4H), 9.50–9.57 (m, 1.6H), 9.41 (br s, 1H), 9.10 (s, 0.4H), 8.89 (s, 0.6H), 7.88–7.72 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.32–7.06 (m, 1H), 4.64 (br s, 1H), 4.54–4.49 (m, 1H), 4.27–4.09 (m, 1H), 3.75–3.56 (m, 2H), 3.53 (s, 1H), 3.34–3.22 (m, 3H), 3.22–3.01 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.72–2.60 (m, 2H), 2.26 (s, 1H), 2.11 (s, 2H), 1.93–1.64 (m, 3H), 1.63–1.33 (m, 5H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 398 (M+H).	125
	42	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.41 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.62–7.47 (m, 1H), 7.28–7.05 (m, 1H), 6.81–6.61 (m, 1H), 4.66–4.29 (m, 1H), 4.17–3.97 (m, 4H), 3.96–3.78 (m, 4H), 3.78–3.58 (m, 2H), 3.08–2.91 (m, 3H), 2.91–2.62 (m, 2H), 2.37–2.11 (m, 3H), 2.11–1.91 (m, 2.5H), 1.80–1.59 (m, 2.5H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 462 (M+H).	11
	43	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.14–8.93 (m, 0.5H), 7.85–7.65 (m, 0.8H), 7.65–7.53 (m, 0.8H), 7.25–6.99 (m, 0.9H), 5.39–5.00 (m, 1H), 4.74–3.98 (m, 6H), 3.86–3.39 (m, 9H), 3.29–2.58 (m, 6H), 2.48–1.93 (m, 5H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 400 (M+H).	480
	44	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 10.21 (br s, 1H), 7.94–7.68 (m, 1H), 7.56–7.38 (m, 1H), 7.26–6.96 (m, 1H), 4.81–4.63 (m, 1H), 4.11–3.89 (m, 2H), 3.88–3.70 (m, 10H), 2.85–2.67 (m, 2H), 2.68–2.48 (m, 5H), 1.71–1.51 (m, 2H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 387 (M+H).	323

10

20

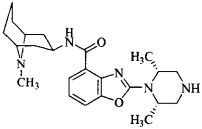
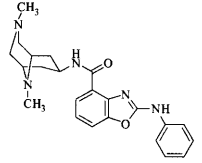
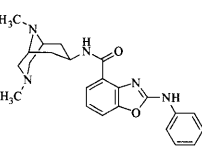
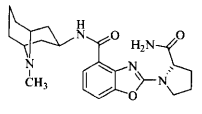
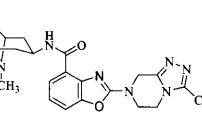
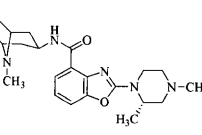
30

	45	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.91–10.88 (m, 0.6H), 10.86–10.53 (m, 0.4H), 10.53–10.10 (m, 0.2H), 9.42–9.13 (m, 0.8H), 7.98–7.79 (m, 1H), 7.79–7.60 (m, 3.9H), 7.58–7.34 (m, 2H), 7.34–7.17 (m, 1H), 7.15–6.98 (m, 1H), 4.79–4.51 (m, 1H), 4.35–4.12 (m, 0.9H), 4.12–3.90 (m, 2.4H), 3.90–3.65 (m, 1H), 3.65–3.40 (m, 2.3H), 3.10–2.96 (m, 1.3H), 2.96–2.84 (m, 1.8H), 2.84–2.62 (m, 2.4H), 2.17–1.97 (m, 0.8H), 1.95–1.73 (m, 1.2H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 393 (M+H).	22.6
	46	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.56 (br s, 0.5H), 10.07 (s, 0.5H), 10.01 (s, 0.5H), 9.52 (s, 1H), 9.22 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 0.4H), 8.99 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 0.6H), 7.78 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.19–7.16 (m, 1H), 4.91 (s, 0.5H), 4.87 (s, 0.5H), 4.34–4.31 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H), 3.79–3.76 (m, 1H), 3.62–3.59 (m, 1H), 3.52 (s, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.34–3.32 (m, 1H), 2.89–2.83 (m, 3H), 2.78–2.62 (m, 2H), 2.30–2.23 (m, 2H), 2.17–2.08 (m, 1H), 2.05 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 1.83–1.78 (m, 3H), 1.63–1.58 (m, 1H), 1.51–1.49 (m, 1H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 396 (M+H).	284
	47	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.40 (br s, 1H), 9.62 (br s, 1H), 9.21–9.20 (m, 0.3H), 9.08–9.06 (m, 0.7H), 8.75 (br s, 0.7H), 8.67–8.65 (m, 0.3H), 7.74–7.71 (m, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.13–7.09 (m, 1H), 4.80 (br s, 4H), 4.31 (m, 2.5H), 3.65–3.63 (m, 1.5H), 3.54 (br s, 0.5H), 3.03 (s, 3H), 3.00 (s, 1H), 2.87–2.80 (m, 6H), 2.70–2.59 (m, 2H), 2.20 (br s, 0.8H), 2.11–2.09 (m, 2.2H), 1.78–1.74 (m, 3H), 1.53–1.45 (2.5H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 400 (M+H).	137
	48	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.77 (br s, 0.4H), 9.98 (br s, 0.6H), 9.14–9.13 (m, 0.4H), 8.98–8.97 (m, 0.6H), 7.77–7.74 (m, 1H), 7.60–7.58 (m, 1H), 7.14–7.10 (m, 1H), 4.58–4.51 (m, 0.6H), 4.34–4.33 (m, 0.4H), 4.04–3.91 (m, 3H), 3.76–3.71 (m, 1H), 3.68–3.44 (m, 5H), 2.83–2.77 (m, 3H), 2.73–2.64 (m, 2H), 2.46–2.35 (m, 1H), 2.32–2.18 (m, 1H), 2.12–2.08 (m, 2H), 1.80–1.73 (m, 3H), 1.54–1.45 (m, 2H), 1.07–0.99 (m, 3H), 0.91–0.81 (m, 3H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 427 (M+H).	6.0
	49	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.59 (br s, 0.4H), 9.89 (br s, 0.6H), 9.18–9.17 (m, 0.4H), 8.98–8.98 (m, 0.6H), 7.77–7.74 (m, 1H), 7.62–7.61 (m, 1H), 7.16–7.12 (m, 1H), 5.50–5.00 (br s, 4H), 4.57–4.53 (m, 0.6H), 4.34–4.33 (m, 0.4H), 4.04–4.03 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.74–3.72 (m, 2H), 3.60–3.51 (m, 4H), 2.83–2.81 (m, 3H), 2.68–2.62 (m, 2H), 2.27–2.25 (m, 1H), 2.12–2.10 (m, 2H), 1.80–1.78 (m, 3H), 1.53–1.47 (m, 2H), 1.36–1.34 (m, 3H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 399 (M+H).	10.9

10

20

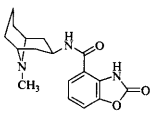
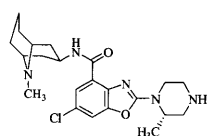
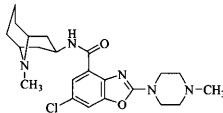
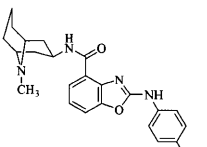
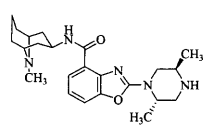
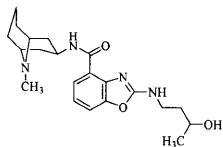
30

	50	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.70 (s, 0.4H), 10.49 (s, 1H), 9.99 (s, 0.6H), 9.80–9.60 (m, 1H), 9.07 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 0.5H), 8.98 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 0.5H), 7.78 (dd, <i>J</i> = 11.0, 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (app. t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.60–4.55 (m, 3H), 4.54–4.49 (m, 1.5H), 4.38–4.28 (m, 0.5H), 3.66–3.58 (m, 1.2H), 3.56–3.48 (m, 0.8H), 3.38–3.22 (m, 4H), 2.88–2.78 (m, 3H), 2.74–2.64 (m, 2H), 2.38–2.18 (m, 1.2H), 2.16–2.06 (m, 1.8H), 1.82–1.72 (m, 3H), 1.60–1.46 (m, 6H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 412 (M+H).	13.6
	51	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.0–10.71 (m, 1H), 10.39 (br s, 0.8H), 10.01–9.73 (m, 0.8H), 7.89–7.56 (m, 4H), 7.56–7.36 (m, 2H), 7.26–7.17 (m, 1H), 7.17–6.98 (m, 1H), 4.62–4.33 (m, 1H), 3.60–3.35 (m, 2.5H), 3.32–3.10 (m, 1H), 2.98–2.73 (m, 5.5H), 2.73–2.62 (m, 1.6H), 2.62–2.53 (m, 2H), 2.09–1.59 (m, 4.8H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 406 (M+H). <i>endo</i>	212
	52	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.30–11.00 (m, 1H), 10.68 (br s, 0.5H), 8.81 (br s, 0.5H), 8.97–8.66 (m, 1H), 7.93–7.63 (m, 4H), 7.62–7.37 (m, 2H), 7.34–7.19 (m, 1H), 7.19–7.02 (m, 1H), 5.47–5.10 (m, 1H), 3.85–3.62 (m, 3H), 3.27–3.03 (m, 2H), 3.03–2.86 (m, 4H), 2.86–2.61 (m, 2H), 2.43–1.93 (m, 6H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 406 (M+H). <i>exo</i>	27.6
	53	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.15 (br s, 0.3H), 9.40 (br s, 0.7H), 9.14 (br s, 1H), 7.76–7.73 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 7.22 (br s, 1H), 7.14–7.09 (m, 1H), 4.54–4.32 (m, 4H), 3.83–3.54 (m, 4H), 2.84–2.82 (m, 3H), 2.73–2.52 (m, 2H), 2.38–2.30 (m, 1H), 2.12–1.95 (m, 5H), 1.80–1.68 (m, 2H), 1.55–1.45 (m, 2H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 412 (M+H).	212
	54	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.32 (s, 0.4H), 9.63 (s, 0.6H), 9.07 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 0.4H), 8.88 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 0.6H), 7.78 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.24–7.18 (m, 1H), 5.20 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 4.58–4.50 (m, 0.6H), 4.40–4.34 (m, 2.4H), 4.25–4.20 (m, 2H), 3.64 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 2.85–2.84 (m, 3H), 2.73–2.60 (m, 2H), 2.32–2.22 (m, 1H), 2.20–2.08 (m, 2H), 1.90–1.78 (m, 2H), 1.60–1.46 (m, 2H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 490 (M+H).	118
	55	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.02–10.84 (m, 0.7H), 10.29–10.17 (m, 0.3H), 9.61–9.46 (m, 0.5H), 9.10–9.00 (m, 0.4H), 8.90–8.80 (m, 0.6H), 7.84–7.71 (m, 1H), 7.71–7.58 (m, 1H), 7.26–7.07 (m, 1H), 4.79–4.65 (m, 1H), 4.59–4.44 (m, 0.7H), 4.39–4.20 (m, 1.5H), 3.79–3.59 (m, 2.5H), 3.59–3.45 (m, 3H), 3.26–3.09 (m, 1.2H), 2.88–2.78 (m, 6.3H), 2.75–2.57 (m, 2.5H), 2.29–2.15 (m, 1.5H), 2.14–2.01 (m, 2H), 1.86–1.68 (m, 3H), 1.59–1.40 (m, 4H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 412 (M+H).	28.8

10

20

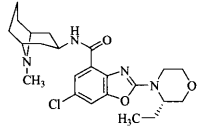
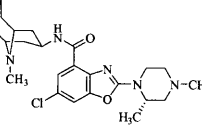
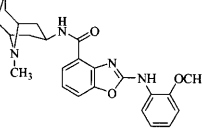
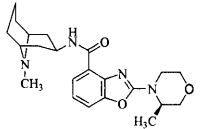
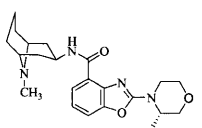
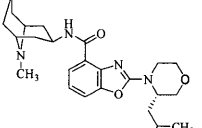
30

	56	72	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.7–8.47 (br m, 2.5H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.73–4.12 (br m, 1H), 3.60 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.42 (br s, 2H), 2.25–2.07 (m, 3H), 1.87 (t, <i>J</i> = 11.9 Hz, 2H), 1.70–1.35 (m, 3H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 316 (M+H).
	57	11.4	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.43–10.14 (m, 0.3H), 9.86–9.63 (m, 0.7H), 9.60–9.48 (m, 0.5H), 9.48–9.16 (m, 0.8H), 9.07–8.94 (m, 0.4H), 8.85–8.62 (m, 0.7H), 7.94–7.81 (s, 1H), 7.80–7.53 (s, 1H), 4.71–4.56 (m, 1H), 4.56–4.43 (m, 0.7H), 4.40–4.37 (m, 0.5H), 4.27–4.02 (m, 1H), 3.76–3.58 (m, 2.5H), 3.58–3.45 (m, 1H), 3.21–3.03 (m, 1.4H), 2.95–2.76 (m, 3.4H), 2.76–2.56 (m, 2.7H), 2.32–1.98 (m, 3.4H), 1.98–1.64 (m, 3H), 1.63–1.34 (m, 6H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 432 (M+H).
	58	11.9	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.54–10.34 (m, 0.3H), 9.79–9.53 (m, 0.6H), 9.11–8.94 (m, 0.4H), 8.87–8.62 (m, 0.6H), 7.95–7.81 (s, 1H), 7.80–7.67 (s, 1H), 4.66–4.44 (m, 0.6H), 4.44–4.10 (m, 2.4H), 3.83–3.49 (m, 6H), 3.28–3.09 (m, 2.5H), 2.91–2.75 (m, 6H), 2.74–2.54 (m, 2.5H), 2.35–2.17 (m, 1H), 2.17–1.97 (m, 2H), 1.87–1.71 (m, 3H), 1.60–1.41 (m, 2H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 432 (M+H).
	59	7.6	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.01–10.91 (m, 0.7H), 10.91–10.84 (m, 0.2H), 10.34–10.08 (m, 0.2H), 9.60–9.40 (m, 0.7H), 9.16–9.00 (m, 1H), 7.86–7.50 (m, 4H), 7.31–7.16 (m, 1H), 7.06–6.85 (m, 2H), 4.72–4.49 (m, 0.7H), 4.48–4.26 (m, 0.2H), 3.87–3.72 (m, 3H), 3.72–3.52 (m, 2H), 2.94–2.78 (m, 3H), 2.78–2.59 (m, 1.5H), 2.23–1.89 (m, 3H), 1.89–1.32 (m, 5H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 421 (M+H).
	60	10.5	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.63 (s, 0.4H), 9.87 (br s, 1.6H), 9.67 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 9.07 (d, <i>J</i> = 6.5.0 Hz, 0.4H), 8.90 (d, <i>J</i> = 6.5.0 Hz, 0.6H), 7.79–7.75 (m, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.19–7.16 (m, 1H), 4.57–4.50 (m, 1.6H), 4.34–4.32 (m, 0.4H), 3.91–3.79 (m, 2H), 3.70–3.62 (m, 2H), 3.53–3.45 (m, 2H), 3.16–3.13 (m, 1H), 2.83 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 3H), 2.73–2.61 (m, 2H), 2.30–2.23 (m, 1H), 2.18–2.06 (m, 2H), 1.79–1.68 (m, 3H), 1.56–1.42 (m, 5H), 1.37–1.34 (m, 3H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 412 (M+H).
	61	19.9	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.25–10.03 (m, 0.5H), 9.52–9.09 (m, 1H), 9.30–9.09 (m, 0.5H), 8.66–8.47 (m, 1H), 7.79–7.65 (m, 1H), 7.65–7.46 (m, 1H), 7.15–7.03 (m, 1H), 4.61–4.41 (m, 1H), 4.41–4.25 (m, 0.5H), 3.84–3.61 (m, 2H), 3.61–3.52 (m, 1H), 3.25–3.03 (m, 0.75H), 2.94–2.78 (m, 2.75H), 2.78–2.55 (m, 2H), 2.35–1.94 (m, 3H), 1.90–1.62 (m, 5H), 1.62–1.37 (m, 3H), 1.37–1.21 (m, 0.5H), 1.19–0.99 (m, 3H), 0.99–0.82 (m, 0.5H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 387 (M+H).

10

20

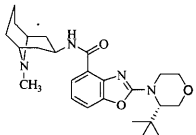
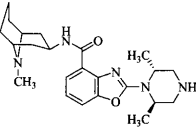
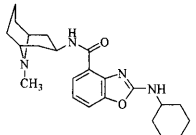
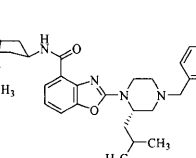
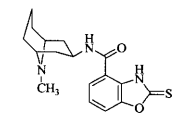
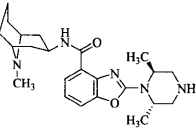
30

	62	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.43 (br s, 0.35H), 9.65 (br s, 0.65H), 9.05–9.04 (m, 0.35H), 8.85–8.83 (m, 0.65H), 7.81 (apt s, 1H), 7.71–7.64 (m, 1H), 4.58–4.50 (m, 0.7H), 4.35–4.32 (m, 0.3H), 4.03–4.00 (m, 1H), 3.95–3.80 (m, 3H), 3.72–3.44 (m, 5H), 2.83–2.82 (m, 3H), 2.71–2.54 (m, 2H), 2.24–2.17 (m, 1H), 2.13–2.01 (m, 2H), 1.93–1.74 (m, 5H), 1.58–1.44 (m, 2H), 0.94–0.86 (m, 3H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 447 (M+H).	6.3
	63	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.58–8.62 (m, 1H), 7.94–7.77 (m, 1H), 7.77–7.58 (m, 1H), 4.81–4.58 (m, 0.3H), 4.56–4.06 (m, 2H), 4.06–3.83 (m, 0.8H), 3.83–3.59 (m, 1.5H), 3.55–3.39 (m, 2H), 2.92–2.79 (m, 4.5H), 2.79–2.56 (m, 3.5H), 2.40–1.93 (m, 7.3H), 1.86–1.65 (m, 2.8H), 1.61–1.17 (m, 5.5H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 446 (M+H).	16.1
	64	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.32–10.24 (m, 1H), 10.09–9.89 (m, 0.25H), 9.38–9.20 (m, 0.75H), 9.20–9.10 (m, 0.25H), 9.10–8.91 (m, 0.75H), 8.09–7.95 (m, 0.75H), 7.87–7.59 (m, 1.25H), 7.72–7.60 (m, 1H), 7.31–7.08 (m, 3H), 7.08–6.86 (m, 1H), 4.71–4.45 (m, 0.75H), 4.41–4.22 (m, 0.25H), 3.97–3.79 (m, 3H), 3.76–3.59 (m, 1.5H), 2.92–2.79 (m, 3H), 2.74–2.53 (m, 2H), 2.20–1.78 (m, 3H), 1.78–1.19 (m, 5H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 421 (M+H).	16.2
	65	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.59 (br s, 0.4H), 9.89 (br s, 0.6H), 9.18–9.17 (m, 0.4H), 8.98–8.98 (m, 0.6H), 7.77–7.74 (m, 1H), 7.62–7.61 (m, 1H), 7.16–7.12 (m, 1H), 4.60–4.20 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.74–3.72 (m, 1H), 3.56–3.46 (m, 4H), 2.83–2.81 (m, 3H), 2.68–2.62 (m, 2H), 2.27–2.25 (m, 2H), 2.12–2.10 (m, 2H), 1.80–1.78 (m, 3H), 1.53–1.47 (m, 3H), 1.36–1.34 (m, 3H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 399 (M+H).	89
	66	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.66 (br s, 0.35H), 9.81 (br s, 0.65H), 9.14–9.12 (m, 0.35H), 8.92–8.90 (m, 0.65H), 7.77–7.74 (m, 1H), 7.61–7.59 (m, 1H), 7.14–7.11 (m, 1H), 4.61–4.53 (m, 0.65H), 4.36–4.32 (m, 0.35H), 4.17–4.14 (m, 1H), 3.94–3.89 (m, 2H), 3.85–3.81 (m, 1H), 3.69–3.47 (m, 5H), 2.83–2.78 (m, 3H), 2.73–2.61 (m, 2H), 2.32–2.17 (m, 1H), 2.14–2.02 (m, 2H), 1.92–1.70 (m, 5H), 1.55–1.22 (m, 4H), 0.96–0.89 (m, 3H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 427 (M+H).	4.1
	67	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.67 (br s, 0.3H), 9.73 (br s, 0.7H), 9.10–9.09 (m, 0.3H), 8.82–8.81 (m, 0.7H), 7.77–7.72 (m, 1H), 7.61–7.59 (m, 1H), 7.15–7.11 (m, 1H), 4.63–4.60 (m, 0.7H), 4.37–4.35 (m, 0.3H), 4.27–4.20 (m, 1H), 3.94–3.90 (m, 2H), 3.83–3.78 (m, 1H), 3.71–3.64 (m, 2H), 3.60–3.49 (m, 3H), 2.87–2.77 (m, 3H), 2.74–2.54 (m, 2H), 2.36–2.17 (m, 1H), 2.13–2.00 (m, 2H), 1.86–1.37 (m, 8H), 1.02–0.89 (m, 6H); (ESI+) <i>m/z</i> 441 (M+H).	3.9

10

20

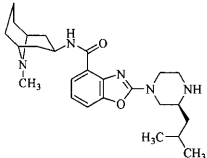
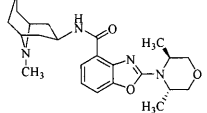
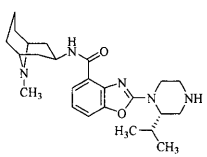
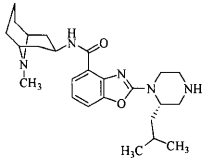
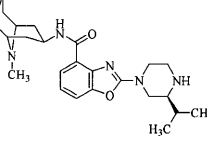
30

	68	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.76 (br s, 0.35H), 9.87 (br s, 0.65H), 9.13–9.12 (m, 0.35H), 8.98–8.97 (m, 0.65H), 7.79–7.70 (m, 1H), 7.63–7.59 (m, 1H), 7.16–7.09 (m, 1H), 4.61–4.59 (m, 0.65H), 4.38–4.33 (m, 0.35H), 4.25–4.14 (m, 1H), 4.13–4.02 (m, 1H), 3.95–3.77 (m, 2H), 3.72–3.36 (m, 5H), 2.87–2.78 (m, 3H), 2.77–2.58 (m, 2H), 2.41–1.95 (m, 3H), 1.77–1.70 (m, 3H), 1.56–1.36 (m, 2H), 1.09–1.08 (m, 9H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 441 (M+H).	2.0
	69	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.79 (br s, 0.2H), 10.20–9.95 (m, 2H), 9.05–8.90 (m, 0.8H), 7.84–7.77 (m, 1H), 7.72–7.65 (m, 1H), 7.15–7.05 (m, 1H), 6.80 (br s, 1H) 4.60–4.45 (m, 0.5H), 4.41–4.32 (m, 2H), 3.60–3.40 (m, 4.5H), 3.39–3.17 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.73–2.62 (m, 2H), 2.28–2.22 (m, 0.6H), 2.20–2.00 (m, 2H), 1.80–1.62 (m, 2.4H), 1.60–1.20 (m, 8H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 412 (M+H).	32.7
	70	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.56 (s, 0.4H), 9.79 (s, 0.6H), 9.25 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 0.4H), 9.21 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 0.6H), 8.60–8.53 (m, 1H), 7.73–7.68 (m, 1H), 7.55–7.50 (m, 1H), 7.07 (app t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.54–4.50 (m, 1H), 3.60–3.52 (m, 3H), 2.90–2.80 (m, 3H), 2.75–2.65 (m, 2H), 2.27 (s, 1H), 2.22–1.97 (m, 4H), 1.75–1.60 (m, 5H), 1.57–1.46 (m, 4H), 1.37–1.26 (m, 4H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 397 (M+H).	19.2
	71	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.40 (s, 0.3H), 9.52 (s, 0.7H), 8.96 (s, 0.4H), 8.61 (s, 0.6H), 7.78 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.69 (br s, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (br s, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.18–7.15 (m, 1H), 4.71–4.52 (m, 1H), 4.50–4.38 (m, 1H), 4.34–4.27 (m, 2H), 3.84–3.70 (m, 1H), 3.65 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 3.54 (br s, 1H), 3.32–3.30 (m, 1H), 3.25–3.11 (m, 1H), 2.84–2.82 (m, 3H), 2.75–2.62 (m, 1H), 2.60–2.52 (m, 2H), 2.30–2.14 (m, 1H), 2.11–2.06 (m, 3H), 1.91–1.80 (m, 1H), 1.72–1.62 (m, 3H), 1.53–1.35 (m, 3H), 1.30–1.23 (m, 1H), 0.95–0.89 (m, 6H); (ESI+) <i>m/z</i> 530 (M+H).	48.6
	72	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.59–7.91 (br m, 2H), 7.58–7.49 (m, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 5.76–4.52 (br m, 1H), 3.62 (br s, 2H), 3.32 (br s, 1H), 2.82 (br s, 3H), 2.57 (br s, 2H), 2.09 (br s, 3H), 1.72 (br s, 2H), 1.55 (br s, 3H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 332 (M+H).	30.8
	73	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.69 (br s, 0.2H), 10.00–9.70 (m, 2H), 9.10–8.90 (m, 0.8H), 7.84–7.76 (m, 1H), 7.70–7.68 (m, 1H), 7.20–7.14 (m, 1H), 5.20 (br s, 1H) 4.60–4.45 (m, 0.6H), 4.41–4.32 (m, 2.4H), 3.66–3.42 (m, 4H), 3.32–3.20 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.80–2.60 (m, 2H), 2.30–2.00 (m, 3H), 1.80–1.62 (m, 2H), 1.60–1.20 (m, 9H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 412 (M+H).	2.2

10

20

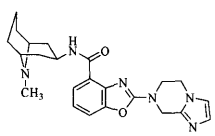
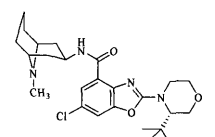
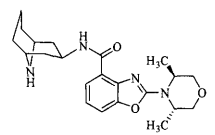
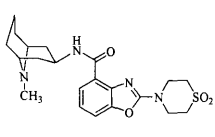
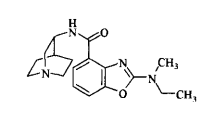
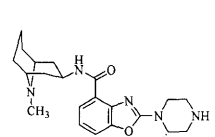
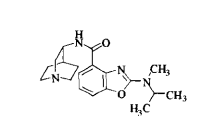
30

	74	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.35 (s, 0.4H) 9.85–9.78 (m, 1H), 9.61–9.56 (m, 1.6H), 9.05 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 0.4H), 8.85 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 0.6H), 7.80–7.77 (m, 1H), 7.67–7.64 (m, 1H), 7.21–7.15 (m, 1H), 4.63–4.56 (m, 0.7H), 4.40–4.56 (m, 1H), 4.23 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1.3H), 3.73–3.64 (m, 3H), 3.56 (br. s, 1H), 3.52–3.35 (m, 9H), 3.27–3.23 (m, 1H), 2.84–2.80 (m, 3H), 2.73–2.63 (m, 1H), 2.62–2.58 (m, 2H), 2.28–2.22 (m, 1H), 1.87–1.72 (m, 4H), 1.61–1.51 (m, 3H), 1.45 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 0.95–0.93 (m, 6H); (ESI+) <i>m/z</i> 440 (M+H).	72.9
	75	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.89–7.84 (m, 1H), 7.57–7.55 (m, 1H), 7.23–7.20 (m, 1H), 4.60–4.45 (m, 1H), 4.19–4.15 (m, 2H), 3.97–3.93 (m, 2H), 3.76–3.65 (m, 2H), 3.64–3.60 (m, 2H), 3.02 (s, 0.75H), 2.98 (s, 2.25H), 2.90–2.70 (m, 2H), 2.30–2.10 (m, 3H), 1.97–1.86 (m, 2.5H), 1.73–1.60 (m, 2.5H), 1.49–1.46 (m, 6H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 413 (M+H).	0.59
	76	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.50 (s, 0.3H), 9.75 (s, 0.7H), 9.76 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 9.53–9.43 (m, 1H), 9.04 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 0.4H), 8.91 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 0.6H), 7.80–7.75 (m, 1H), 7.64–7.62 (m, 1H), 7.18–7.14 (m, 1H), 4.57–4.52 (m, 0.6H), 4.40–4.22 (m, 1.4H), 4.08 (dd, <i>J</i> = 10.0, 3.0 Hz, 0.7 H), 4.04 (dd, <i>J</i> = 10.0, 3.0 Hz, 0.3 H), 3.81–3.61 (m, 5H), 3.66–3.48 (m, 3H), 3.34–3.22 (m, 2H), 3.20–3.08 (m, 1H), 2.87–2.82 (m, 3H), 2.75–2.62 (m, 3H), 2.25–2.21 (m, 1H), 2.18–2.14 (m, 1H), 1.81–1.72 (m, 2H), 1.55–1.45 (m, 2H), 1.07–1.03 (m, 3H), 0.89–0.86 (m, 3H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 426 (M+H).	9.8
	77	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.56 (s, 0.4H) 9.82 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 9.68 (m, 0.7H), 9.42 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 9.00 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 0.3H), 8.75 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 0.6H), 7.79–7.77 (m, 1H), 7.65–7.63 (m, 1H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.64–4.61 (m, 1H), 4.55 (s, 0.5H), 4.35 (s, 0.5H), 4.24–4.19 (m, 1H), 3.70–3.53 (m, 3H), 3.40–3.28 (m, 2H), 3.18–3.05 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.75–2.65 (m, 1H), 2.62–2.55 (m, 2H), 2.35–2.20 (m, 1H), 2.15–1.98 (m, 2H), 1.97–1.78 (m, 2H), 1.75–1.63 (m, 2H), 1.60–1.50 (m, 2H), 1.56 (t, <i>J</i> = 13.5 Hz, 2H), 1.00–0.86 (m, 6H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 440 (M+H).	6.4
	78	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.30 (s, 0.3H) 9.70–9.52 (m, 1H), 9.44 (br s, 0.7H), 9.35 (s, 1H), 9.03 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 0.3H), 8.87 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 0.7H), 7.80–7.77 (m, 1H), 7.70–7.64 (m, 1H), 7.21–7.17 (m, 1H), 4.64–4.56 (m, 0.7H), 4.42–4.37 (m, 1H), 4.26 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1.3H), 3.72–3.62 (m, 2H), 3.51 (br. s, 1H), 3.48–3.41 (m, 2H), 3.40–3.25 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.72–2.64 (m, 1H), 2.62–2.54 (m, 1H), 2.28–2.18 (m, 1H), 2.10–1.97 (m, 3H), 1.82–1.65 (m, 2H), 1.58–1.49 (m, 1H), 1.42 (t, <i>J</i> = 15.0 Hz, 2H), 1.21–0.95 (m, 6H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 426 (M+H).	25.8

10

20

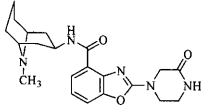
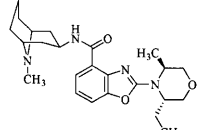
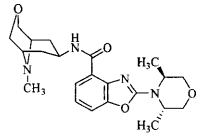
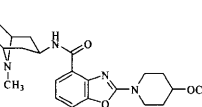
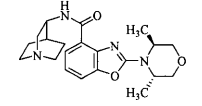
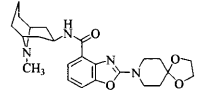
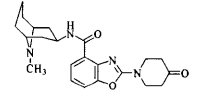
30

	79	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.40 (s, 0.4H), 9.60 (s, 0.6H), 9.08 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 0.4H), 8.86 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 0.6H), 7.85–7.78 (m, 1H), 7.75–7.66 (m, 3H), 7.26–7.20 (m, 1H), 5.25–5.15 (m, 2H), 4.62–4.50 (m, 0.7H), 4.40–4.30 (m, 2.3H), 4.25–4.15 (m, 2H), 3.72–3.64 (m, 1.5H), 3.60–3.48 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.80–2.62 (m, 2.5H), 2.32–2.24 (m, 1H), 2.15–2.05 (m, 2H), 1.88–1.80 (m, 2.7H), 1.64–1.54 (m, 2.3H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 421 (M+H).	29.3
	80	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.68–9.74 (br m, 1H), 9.02–8.86 (br m, 1H), 7.82–7.80 (m, 1H), 7.69–7.67 (m, 1H), 4.59 (br s, 1H), 4.18 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 4.07 (br s, 1H), 3.95 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 3.72–3.55 (m, 5H), 2.82 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 3H), 2.73–2.59 (m, 2H), 2.29–2.23 (m, 1H), 2.15–2.05 (m, 2H), 1.80–1.65 (m, 3H), 1.55–1.53 (m, 1H), 1.47–1.40 (m, 1H), 1.31–1.18 (m, 1H), 1.10–1.07 (m, 8H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 475 (M+H).	29.4
	81	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.86–7.84 (m, 1H), 7.57–7.56 (m, 1H), 7.21 (app t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.44–4.35 (m, 1H), 4.19–4.16 (m, 2H), 3.96–3.90 (m, 4H), 3.64–3.60 (m, 2H), 2.69–2.61 (m, 2H), 2.17–2.06 (m, 1H), 1.96–1.90 (m, 2H), 1.79–1.67 (m, 5H), 1.49 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 399 (M+H).	16.8
	82	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.88–7.84 (m, 1H), 7.58–7.56 (m, 1H), 7.23–7.19 (m, 1H), 4.57–4.51 (m, 0.7H), 4.47–4.43 (m, 0.3H), 4.31–4.29 (m, 4H), 3.74–3.67 (m, 2H), 3.36–3.32 (m, 4H), 3.00–2.98 (m, 3H), 2.88–2.80 (m, 0.6H), 2.77–2.70 (m, 1.4H), 2.43–2.14 (m, 3H), 2.03–1.93 (m, 2.5H), 1.70–1.62 (m, 2.5H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 433 (M+H).	132
	83	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.39 (br s, 1H), 9.52 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 7.73–7.71 (m, 1H), 7.61–7.60 (m, 1H), 7.11 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 4.37 (br s, 1H), 3.78–3.70 (m, 1H), 3.65–3.60 (m, 2H), 3.29 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 3.23 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.12–3.07 (m, 1H), 2.25–2.23 (m, 1H), 2.18–2.06 (m, 1H), 1.97–1.90 (m, 3H), 1.23 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 329 (M+H).	6.8
	84	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.74 (s, 0.4H), 9.93–9.87 (m, 1.6H), 9.59–9.53 (m, 1H), 9.06 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 0.4 H), 8.88 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 0.6H), 7.76 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.62–4.42 (m, 4H), 4.41–4.25 (m, 2H), 4.23 (t, <i>J</i> = 13.0 Hz, 1H), 3.70–3.48 (m, 3H), 3.42–3.22 (m, 3H), 3.20–3.05 (m, 1H), 2.83–2.81 (m, 3H), 2.72–2.61 (m, 2H), 2.32–2.27 (m, 1H), 2.20–2.01 (m, 3H), 2.00–1.86 (m, 1H), 1.85–1.65 (m, 3H), 1.60–1.40 (m, 2H), 0.93–0.88 (m, 3H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 412 (M+H).	11.3
	85	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.44 (br s, 1H), 9.52 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 7.72–7.71 (m, 1H), 7.61–7.59 (m, 1H), 7.11 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 4.52–4.43 (m, 1H), 4.40–4.32 (m, 1H), 3.77–3.72 (m, 1H), 3.29 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 3.23 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.25–2.23 (m, 1H), 2.16–2.08 (m, 1H), 1.97–1.94 (m, 3H), 1.28–1.26 (m, 6H), 0.99 (s, 1H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 343 (M+H).	28.9

10

20

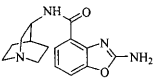
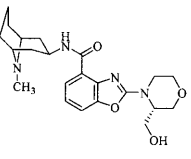
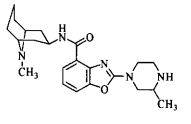
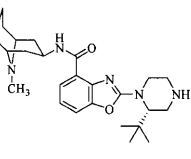
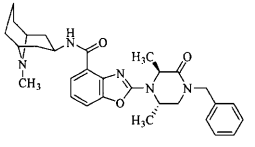
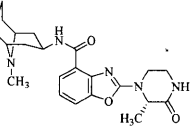
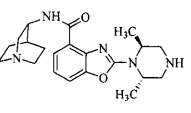
30

	86 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.88–7.84 (m, 1H), 7.58–7.56 (m, 1H), 7.21–7.18 (m, 1H), 4.73–4.46 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.01–3.97 (m, 2H), 3.74–3.71 (m, 1.4H), 3.69–3.65 (m, 0.6H), 3.55–3.53 (m, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.89–2.81 (m, 0.6H), 2.78–2.72 (m, 1.4H), 2.49–2.56 (m, 0.3H), 2.30–2.14 (m, 2.7H), 2.05–1.96 (m, 2.5H), 1.75–1.64 (m, 2.5H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 398 (M+H).	66.2
	87 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.89–7.83 (m, 1H), 7.57–7.53 (m, 1H), 7.23–7.16 (m, 1H), 4.64–4.49 (m, 1H), 4.09–4.03 (m, 2H), 4.01–3.93 (m, 1H), 3.91–3.89 (m, 2H), 3.77–3.73 (m, 2H), 3.55–3.48 (m, 1H), 3.02 (s, 0.6H), 2.97 (s, 2.4H), 2.90–2.68 (m, 2H), 2.30–1.68 (m, 9H), 1.57–1.52 (m, 4H), 1.01–0.94 (m, 3H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 427 (M+H).	1.0
	88 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9.96 (br s, 1H), 7.89 (dd, <i>J</i> = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.17 (appt t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.44–4.30 (m, 1H), 4.24–4.19 (m, 3H), 4.12–4.05 (m, 1H), 4.02–3.93 (m, 3H), 3.60 (dd, <i>J</i> = 11.6, 5.4 Hz, 2H), 3.56–3.48 (m, 2H), 3.20–3.02 (m, 3H), 2.90–2.70 (m, 2H), 2.24–2.22 (m, 1H), 2.02–2.00 (m, 1H), 1.44 (dd, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 415 (M+H).	19.9
	89 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.61–9.92 (br m, 1H), 9.26–9.00 (br m, 1H), 7.76–7.73 (m, 1H), 7.60–7.58 (m, 1H), 7.14–7.10 (m, 1H), 4.52–4.33 (m, 1H), 3.92–3.86 (m, 2H), 3.61 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 3.57–3.49 (m, 4H), 3.30 (s, 3H), 2.84–2.81 (m, 3H), 2.72–2.64 (m, 2H), 2.29 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 2.18–2.08 (m, 2H), 1.99–1.95 (m, 2H), 1.84–1.75 (m, 3H), 1.64–1.57 (m, 2H), 1.53–1.48 (m, 2H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 413 (M+H).	36.9
	90 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.0 (br s, 1H), 9.30 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.77 (dd, <i>J</i> = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, <i>J</i> = 8.0, 0.7 Hz, 1H), 7.21 (appt t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.41–4.35 (m, 1H), 4.11–4.08 (m, 2H), 3.90 (dd, <i>J</i> = 11.6, 3.6 Hz, 2H), 3.80–3.74 (m, 1H), 3.56 (dd, <i>J</i> = 11.6, 5.4 Hz, 2H), 3.30–3.23 (m, 4H), 3.18–3.12 (m, 1H), 2.21–2.19 m, 1H), 2.12–2.05 (m, 1H), 1.97–1.88 (m, 3H), 1.38 (dd, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 385 (M+H).	6.8
	91 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.52–9.84 (br m, 1H), 9.24–8.99 (m, 1H), 7.76–7.73 (m, 1H), 7.60–7.58 (m, 1H), 7.14–7.11 (m, 1H), 4.52–4.33 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.79–3.76 (m, 4H), 3.61 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 3.53–3.46 (m, 5H), 2.83 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 2.73–2.63 (m, 2H), 2.28–2.26 (m, 1H), 2.15–2.08 (m, 1H), 1.83–1.77 (m, 6H), 1.54–1.47 (m, 2H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 441 (M+H).	14.5
	92 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.37–9.69 (br m, 1H), 9.24–8.99 (m, 1H), 7.79–7.76 (m, 1H), 7.66–7.64 (m, 1H), 7.18–7.14 (m, 1H), 4.53–4.34 (m, 1H), 4.05–4.01 (m, 4H), 3.62 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 3.49 (br s, 1H), 3.32 (s, 1H), 2.83 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 3H), 2.72–2.58 (m, 6H), 2.36–2.22 (m, 1H), 2.17–2.08 (m, 2H), 1.85–1.75 (m, 2H), 1.53–1.49 (m, 2H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 397 (M+H).	21.2

10

20

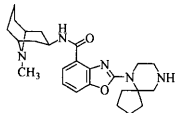
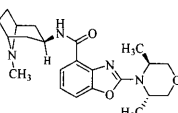
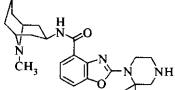
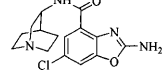
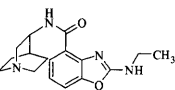
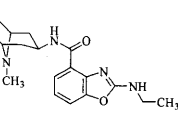
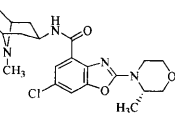
30

	93	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.33 (s, 1H), 9.50 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 8.09 (br, s, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.09 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 4.40–4.35 (m, 1H), 3.74 (t, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 3.31–3.20 (m, 4H), 3.10–3.03 (m, 1H), 2.25–2.16 (m, 2H), 1.97–1.85 (m, 3H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 287 (M+H).	12.1
	94	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.20 (br s, 0.5H), 8.85 (br s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 5.09–4.96 (m, 1H), 4.53–4.22 (m, 1H), 4.21–4.02 (m, 2H), 4.02–3.81 (m, 3H), 3.81–3.39 (m, 5H), 3.26–3.14 (m, 1.5H), 3.13–2.87 (m, 1.5 H), 2.48–2.22 (m, 3H), 2.22–0.75 (m, 8H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 415 (M+H).	27.5
	95	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.96 (br s, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 7.9, 0.8 Hz, 1H), 7.12 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.38–4.32 (m, 1H), 4.07 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 2H), 3.38–3.20 (m, 7H), 3.13 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 2.99 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 2.98–2.85 (m, 1H), 2.60 (br s, 3H), 2.15–2.02 (m, 3H), 1.58–1.45 (m, 3H), 1.35–1.20 (m, 2H), 1.13 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 3H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 398 (M+H).	52.4
	96	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.49 (s, 0.4H) 9.64 (br s, 1.6H), 9.15 (s, 1H), 9.00 (s, 0.3 H), 8.93 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 0.7H), 7.83–7.75 (m, 1H), 7.67–7.63 (m, 1H), 7.23–7.14 (m, 1H), 4.67–4.57 (m, 1H), 4.41–4.25 (m, 2H), 3.68–3.63 (m, 2H), 3.56 (s, 1H), 3.48–3.32 (m, 2H), 3.26 (br s, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.75–2.61 (m, 2H), 2.27–2.18 (m, 1H), 2.15–2.01 (m, 2H), 1.82–1.62 (m, 3H), 1.58–1.53 (m, 1H), 1.50–1.38 (m, 1H), 1.04–0.99 (m, 9H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 440 (M+H).	7.5
	97	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.85–7.83 (m, 1H), 7.56–7.54 (m, 1H), 7.38–7.31 (m, 5H), 7.18 (app t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.76–4.63 (m, 3H), 4.52–4.47 (m, 2H), 3.91 (dd, <i>J</i> = 13.7, 3.5 Hz, 1H), 3.64–3.61 (m, 2H), 3.41–3.37 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.82–2.71 (m, 2H), 2.23–2.19 (m, 3H), 1.90–1.88 (m, 2H), 1.73–1.60 (m, 6H), 1.13 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 516 (M+H).	0.40
	98	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.87–7.83 (m, 1H), 7.56–7.54 (m, 1H), 7.20–7.16 (m, 1H), 4.79–4.76 (m, 1H), 4.54–4.41 (m, 1H), 4.30–4.25 (m, 1H), 3.78–3.65 (m, 3H), 3.62–3.55 (m, 1H), 3.48–3.42 (m, 1H), 3.01–2.99 (m, 3H), 2.90–2.80 (m, 0.7H), 2.80–2.72 (m, 1.3H), 2.50–2.37 (m, 0.3H), 2.30–2.14 (m, 2.7H), 2.04–1.94 (m, 2.5H), 1.75–1.61 (m, 5.5H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 412 (M+H).	14.6
	99	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.70 (br s, 2H), 9.33 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (app t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.40–4.30 (m, 3H), 3.76–3.73 (m, 1H), 3.42–3.00 (m, 10H), 2.20 (br s, 1H), 2.18–2.05 (m, 3H), 1.48 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H), 1.44 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 384 (M+H).	13.2

10

20

30

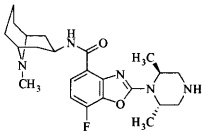
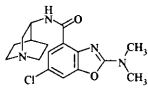
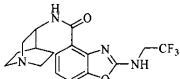
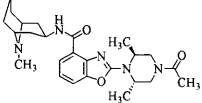
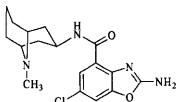
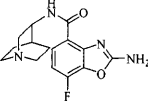
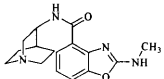
	100	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.39–9.56 (br m, 1H), 8.87–8.65 (m, 1H), 7.81–7.78 (m, 1H), 7.71–7.66 (m, 1H), 7.24–7.19 (m, 1H), 4.72–4.37 (m, 1H), 4.00–3.98 (m, 2H), 3.68–3.58 (m, 2H), 3.28–3.25 (m, 4H), 3.17 (s, 1H), 2.85–2.83 (m, 3H), 2.75–2.54 (m, 2H), 2.46–2.27 (m, 2H), 2.23–2.10 (m, 3H), 2.07 (s, 1H), 2.03–1.94 (m, 1H), 1.91–1.84 (m, 2H), 1.72–1.62 (m, 4H), 1.59–1.53 (m, 1H), 1.45 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 2H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 438 (M+H).	11.4
	101	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.89 (s, 1H), 8.95 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.37–4.33 (m, 1H), 4.15–4.08 (m, 2H), 3.90 (br s, 2H), 3.86 (dd, <i>J</i> = 11.5, 0.5 Hz, 2H), 3.57–3.52 (m, 2H), 3.33 (br s, 3H), 2.66 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 2.28–2.21 (m, 2H), 2.20–2.10 (m, 4H), 2.04–1.99 (m, 2H), 1.41–1.39 (m, 6H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 399 (M+H).	2.6
	102	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.94–8.89 (br m, 1H), 7.78 (dd, <i>J</i> = 7.9, 0.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> = 7.9, 0.7 Hz, 1H), 7.20 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.52 (br s, 1H), 3.87 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.58–3.52 (m, 2H), 3.31 (br s, 3H), 3.22 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.11 (br s, 2H), 2.78 (br s, 3H), 2.67–2.61 (m, 2H), 2.12–2.01 (m, 3H), 1.65 (s, 6H), 1.61–1.52 (m, 2H), 1.50–1.40 (m, 2H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 412 (M+H).	15.8
	103	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.22 (s, 1H), 9.38 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 8.27 (br s, 2H), 7.76 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.37–4.33 (m, 1H), 3.73 (t, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 3.30–3.20 (m, 4H), 3.10–3.06 (m, 1H), 2.22–2.12 (m, 2H), 1.97–1.85 (m, 3H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 321 (M+H).	5.1
	104	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.51 (s, 1H), 9.57 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 8.71–8.69 (m, 1H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, <i>J</i> = 7.0, 0.7 Hz, 1H), 7.10 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.75 (br s, 2H), 4.37 (s, 1H), 3.74 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 3.42–3.38 (m, 2H), 3.33–3.23 (m, 2H), 3.21–3.17 (m, 2H), 3.09 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 2.24–2.22 (m, 1H), 3.18–3.08 (m, 1H), 1.97–1.94 (m, 3H), 1.24 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H); (ESI+) <i>m/z</i> 315 (M+H).	13.5
	105	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.30 (s, 0.4H), 9.65 (s, 0.6H), 9.35 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 0.4H), 9.17 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 0.6H), 8.60–8.58 (m, 1H), 7.73–7.68 (m, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.10–7.05 (m, 1H), 4.60–4.48 (m, 1.5H), 4.40–4.30 (m, 0.5H), 3.70–3.60 (m, 1H), 3.59–3.52 (m, 1H), 3.45–3.33 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.80–2.60 (m, 2H), 2.30–2.20 (m, 1H), 2.18–2.05 (m, 2H), 1.60–1.40 (m, 3H), 1.28–1.15 (m, 3H) (ESI+) <i>m/z</i> 343 (M+H).	3.3
	106	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.67 (br s, 0.35H), 9.18 (br s, 0.65H), 9.07 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 0.35H), 8.84 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 0.65H), 7.83 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.70–7.67 (m, 1H), 4.49–4.25 (m, 2H), 3.98–3.95 (m, 1H), 3.85–3.52 (m, 7H), 2.86–2.83 (m, 3H), 2.72–2.52 (m, 2H), 2.14–2.05 (m, 3H), 1.82–1.78 (m, 3H), 1.53–1.47 (m, 2H), 1.36–1.33 (m, 3H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 433 (M+H).	12.6

10

20

30

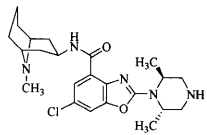
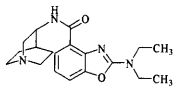
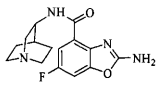
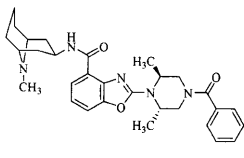
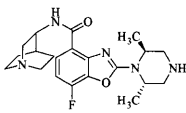
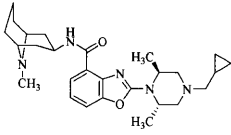
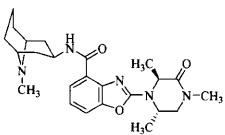
40

	107	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.38 (s, 0.3H), 9.86 (s, 2H), 9.58 (s, 0.7H), 8.83 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 0.4H), 8.75 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 0.6H); 7.82–7.77 (m, 1H), 7.16–7.12 (m, 1H), 4.60–4.52 (m, 0.7H), 4.45–4.40 (m, 2H), 4.36 (br s, 0.3H), 3.66–3.62 (m, 1H), 3.55 (br s, 1H), 3.52–3.43 (m, 2H), 3.28–3.22 (m, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.76–2.71 (m, 1H), 2.70–2.58 (m, 1H), 2.28–2.00 (m, 3H), 1.82–1.65 (m, 3H), 1.60–1.39 (m, 8H); (ESI+) <i>m/z</i> 430 (M+H).	14.2
	108	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.68–9.74 (br m, 1H), 9.02–8.86 (br m, 1H), 7.82–7.80 (m, 1H), 7.69–7.67 (m, 1H), 4.59 (br s, 1H), 4.18 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 4.07 (br s, 1H), 3.95 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 3.72–3.55 (m, 5H), 2.82 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 3H), 2.73–2.59 (m, 2H), 2.29–2.23 (m, 1H), 2.15–2.05 (m, 2H), 1.80–1.65 (m, 3H), 1.55–1.53 (m, 1H), 1.47–1.40 (m, 1H), 1.31–1.18 (m, 1H), 1.10–1.07 (m, 8H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 349 (M+H).	14.4
	109	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.33 (br s, 1H), 9.50–9.39 (m, 1H), 9.33 (d, <i>J</i> = 6.7, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.19 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.47–4.07 (m, 3H), 3.72 (t, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 3.28 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 3.24 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 3.19–3.10 (m, 1H), 2.24–2.22 (m, 1H), 2.17–2.06 (m, 1H), 1.97–1.93 (m, 2H), 1.92–1.82 (m, 1H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 369 (M+H).	47.9
	110	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.90 (br m, 0.4H), 9.16 (br m, 0.6H), 7.78 (dd, <i>J</i> = 7.9, 0.6 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.9, 1H), 7.16 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.39 (br m, 3H), 3.89 (m, 2H), 3.68–3.34 (m, 4H), 2.86 (m, 3H), 2.85–2.51 (m, 3H), 2.12–2.08 (m, 3H), 1.48–1.23 (m, 8H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 454 (M+H).	2.2
	111	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.30 (br s, 0.25H), 9.58 (br s, 0.75H), 9.26 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 0.25H), 8.91 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 0.75H), 8.28 (br s, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.64–4.59 (m, 0.75H), 4.35–4.25 (m, 0.25H), 3.64 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1.2H), 3.60–3.55 (m, 0.25H), 2.85–2.80 (m, 3H), 2.72–2.54 (m, 2H), 2.27–2.10 (m, 3H), 2.85–2.65 (m, 3H), 1.60–1.42 (m, 2H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 349 (M+H).	2.0
	112	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.00 (s, 1H), 9.30 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 8.32 (s, 2H), 7.71–7.68 (m, 1H), 7.04 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.40–4.28 (m, 1H), 3.80–3.70 (m, 1H), 3.35–3.26 (m, 2H), 3.25–3.20 (m, 2H), 3.10–3.02 (m, 1H), 2.28–2.22 (m, 1H), 2.18–2.10 (m, 1H), 1.98–1.92 (m, 3H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 305 (M+H).	33.3
	113	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.33 (br s, 1H), 9.61 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.55–8.52 (m, 1H), 7.70 (dd, <i>J</i> = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.10 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.39–4.37 (m, 1H), 3.75 (t, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 3.31 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 3.24 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.15–3.11 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.24–2.23 (m, 1H), 2.21–2.16 (m, 1H), 1.97–1.90 (m, 3H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 301 (M+H).	14.5

10

20

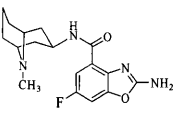
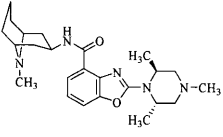
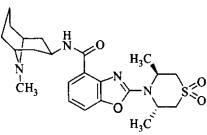
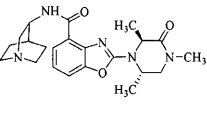
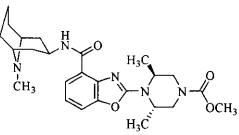
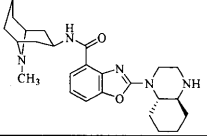
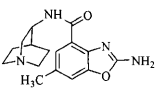
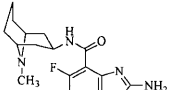
30

	114	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 9.15 (d, <i>J</i> =6.0Hz, 0.3H), 9.08 (d, <i>J</i> =6.0Hz, 0.3H), 7.84–7.82 (m, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> =1.5Hz, 1H), 4.62–4.46 (m, 3H), 3.82–3.60 (m, 4H), 3.44–3.38 (m, 2H), 3.01–2.97 (m, 3H), 2.92–2.70 (m, 2H), 2.32–2.16 (m, 3H), 2.00–1.82 (m, 3H), 1.72–1.64 (m, 1H), 1.63 (d, <i>J</i> =7.0Hz, 6H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 446 (M+H).	6.6
	115	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.55 (br m, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.12 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 4.29 (br m, 1H), 3.65 (m, 5H), 3.12 (m, 4H), 2.99 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.87 (m, 3H), 1.23 (t, <i>J</i> = 3.6 Hz, 6H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 343 (M+H).	4.8
	116	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.39 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.10, (br, s, 2H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 4.23–4.06 (m, 1H), 3.55–3.45 (m, 1H), 3.09–2.95 (m, 4H), 2.79 (dd, <i>J</i> = 13.5, 4.5 Hz, 1H), 2.10–1.90 (m, 2H), 1.82–1.64 (m, 3H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 305 (M+H).	9.4
	117	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.90–9.80 (m, 0.25H), 9.40–9.00 (m, 1.5H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.55–7.48 (m, 5H), 7.13 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.53–4.20 (m, 2H), 4.05–3.85 (m, 3H), 3.70–3.42 (m, 2H), 2.85–2.75 (m, 2.5H), 2.70–2.40 (m, 4.25H), 2.16–1.90 (m, 3H), 1.88–1.62 (m, 2.5H), 1.60–1.40 (m, 5H), 1.28–1.20 (m, 4H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 516 (M+H).	2.3
	118	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.08–9.90 (br s, 1H), 9.78–9.60 (br s, 2H), 9.10 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.80–7.77 (m, 1H), 7.17–7.13 (m, 1H), 4.44–4.40 (m, 3H), 3.80–3.75 (m, 1H), 3.51–3.47 (m, 2H), 3.38–3.20 (m, 6H), 3.17–3.08 (m, 1H), 2.62–2.60 (m, 0.5H), 2.38–2.36 (m, 0.5H), 2.19–2.18 (m, 1H), 2.10–2.00 (m, 1H), 1.98–1.85 (m, 3H), 1.52–1.49 (m, 6H). (ESI+) <i>m/z</i> 402 (M+H).	26.8
	119	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.20–11.00 (m, 1H), 10.32 (br s, 0.3H), 9.50 (s, 0.7H), 9.00–8.90 (m, 1H), 7.86–7.80 (m, 1H), 7.72–7.68 (m, 1H), 7.26–7.18 (m, 1H), 4.86–4.74 (m, 1H), 4.68–4.58 (m, 0.7H), 4.40–4.32 (m, 0.3H), 4.28–4.20 (m, 1H), 3.70–3.56 (m, 4H), 3.20–3.00 (m, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.40–1.92 (m, 3H), 1.80–1.72 (m, 6H), 1.70–1.54 (m, 4H), 1.50–1.40 (m, 2H), 1.30–1.18 (m, 1H), 0.70–0.60 (m, 2H), 0.50–0.30 (m, 2H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 466 (M+H).	6.6
	120	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , mixture of rotomers) δ 9.95 (br s, 0.35H), 9.34 (br s, 0.65H), 9.08 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 0.35H), 9.01 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 0.65H), 7.80–7.66 (m, 2H), 7.19–7.14 (m, 1H), 4.55–4.34 (m, 3H), 3.97–3.93 (m, 1H), 3.67–3.58 (m, 2H), 3.39–3.36 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.285 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 3H), 2.73–2.61 (m, 2H), 2.15–2.06 (m, 3H), 1.80–1.69 (m, 3H), 1.59–1.46 (m, 5H), 1.30–1.23 (m, 3H). MS (ESI+) <i>m/z</i> 440 (M+H).	1.9

10

20

30

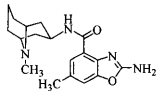
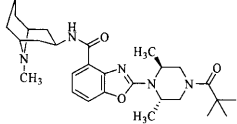
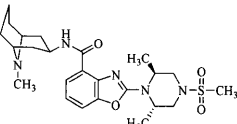
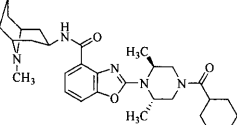
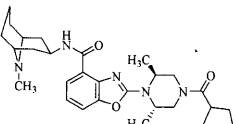
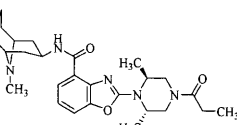
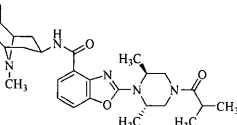
	121	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.30 (br s, 0.25H), 9.58 (br s, 0.75H), 9.26 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 0.25H), 8.91 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 0.75H), 8.28 (br s, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.64–4.59 (m, 0.75H), 4.35–4.25 (m, 0.25H), 3.64 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1.2H), 3.60–3.55 (m, 0.25H), 2.85–2.80 (m, 3H), 2.72–2.54 (m, 2H), 2.27–2.10 (m, 3H), 2.85–2.65 (m, 3H), 1.60–1.42 (m, 2H) MS (ESI+); <i>m/z</i> 333 (M+H).	9.0
	122	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.20–11.00 (m, 1H), 10.36 (br s, 0.25H), 9.51 (br s, 0.75H), 7.82–7.76 (m, 1H), 7.70–7.68 (m, 1H), 7.25–7.20 (m, 1H), 4.76–4.70 (m, 1H), 4.62–4.58 (m, 0.7H), 4.40–4.30 (m, 0.3H), 4.20–4.10 (m, 1H), 3.70–3.45 (m, 2H), 3.10–3.02 (m, 1H), 2.95–2.85 (m, 5H), 2.75–2.50 (m, 7H), 2.30–1.85 (m, 3H), 1.80–1.38 (m, 10H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 426 (M+H).	2.3
	123	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.85–7.92 (m, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.47–4.60 (m, 1H), 3.68–3.77 (m, 2H), 3.40–3.58 (m, 6H), 3.12 (s, 0.75H), 2.97 (s, 2.25), 2.72–2.86 (m, 2H), 2.08–2.37 (m, 3H), 1.60–2.00 (m, 12H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 461 (M+H).	57
	124	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.22 (br s, 1H), 9.39 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.76 (dd, <i>J</i> = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.17 (app t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 4.49–4.40 (m, 3H), 3.93 (dd, <i>J</i> = 13.7, 3.3 Hz, 1H), 3.76–3.72 (m, 1H), 3.39–3.36 (m, 1H), 3.34–3.30 (m, 2H), 3.26–3.23 (m, 2H), 3.19–3.15 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.22–2.20 (m, 1H), 2.19–2.15 (m, 1H), 1.98–1.91 (m, 3H), 1.53 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 412 (M+H).	17.7
	125	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.89 (m, 0.3H), 9.23 (m, 0.7H), 7.78 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 4.52 (m, 0.3H), 4.44 (m, 2.7H), 3.87–3.52 (m, 9H), 2.90 (s, 3H), 2.77–2.65 (m, 2H), 2.36–2.10 (m, 3H), 1.87–1.31 (m, 11H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 470 (M+H).	2.1
	126	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.85–9.30 (m, 2H), 9.00–8.85 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 4.61 (m, 0.8H), 4.33 (m, 0.2H), 4.16 (m, 1H), 3.96–3.40 (m, 6H), 2.84 (s, 3H), 2.72–2.56 (m, 3H), 2.39–1.41 (m, 19H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 438 (M+H).	16.5
	127	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.31 (br s, 1H), 9.44 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 7.97 (br s, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.40–4.30 (m, 1H), 3.74 (t, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 3.55–3.20 (m, 4H), 3.05–3.01 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.22–2.12 (m, 2H), 1.95–1.85 (m, 3H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 301 (M+H).	20.0
	128	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.20 (s, 0.2H), 9.42 (s, 0.8H), 8.93 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 0.2H), 8.65 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 0.8H), 7.85 (s, 2H), 7.43–7.39 (m, 1H), 6.84–6.79 (m, 1H), 4.61–4.44 (m, 0.8H), 4.31–4.18 (m, 0.2H), 3.63–3.55 (m, 2H), 2.82–2.81 (m, 3H), 2.66–2.54 (m, 1H), 2.47–2.42 (m, 1H), 2.19–1.92 (m, 3H), 1.74–1.68 (m, 3H), 1.58–1.49 (m, 1H); 1.47–1.36 (m, 2H); (ESI+) <i>m/z</i> 333 (M+H).	124

10

20

30

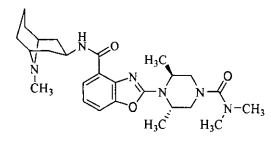
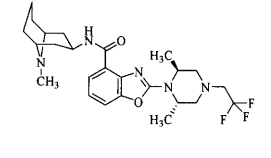
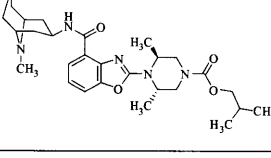
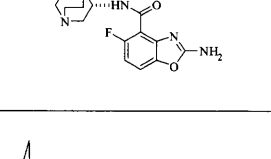
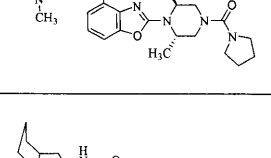
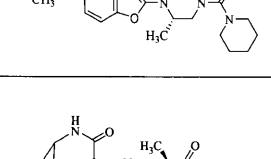
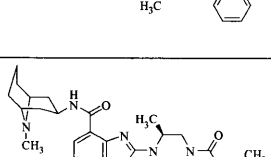
40

	129	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.30 (br s, 0.3H), 9.42 (br s, 0.7H), 9.32 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 0.3H), 8.95 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 0.7H), 7.88 (br s, 1.4H), 7.86 (s, 0.6H), 7.52 (s, 0.7H), 7.51 (s, 0.3H), 7.37 (s, 1H), 4.60–4.55 (m, 0.7H), 4.35–4.25 (m, 0.3H), 3.65 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1.4H), 3.60–3.55 (m, 0.3H), 2.85–2.80 (m, 3H), 2.75–2.55 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.20–2.00 (m, 3H), 1.85–1.65 (m, 3H), 1.60–1.40 (m, 2H); MS (APCI) <i>m/z</i> 329 (M+H).	10.7
	130	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.20–10.10 (m, 0.4H), 9.50–9.40 (m, 0.6H), 9.18–9.06 (m, 1H), 7.84–7.74 (m, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (dt, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 4.54–4.50 (m, 0.7H), 4.42–4.30 (m, 2.3H), 3.96–3.86 (m, 2H), 3.82–3.68 (m, 2H), 3.64–3.50 (m, 2H), 2.85 (m, 3H), 2.76–2.52 (m, 2H), 2.12–1.90 (m, 2H), 1.82–1.42 (m, 5H), 1.40–1.30 (m, 6H), 1.25 (s, 9H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 496 (M+H).	2.8
	131	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.40 (s, 0.4H), 9.64 (s, 0.6H), 9.12–9.00 (m, 1H), 7.82–7.74 (m, 1H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.17 (app t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.60–4.54 (m, 0.6H), 4.42–4.32 (m, 2.4H), 3.70–3.36 (m, 8H), 3.02 (s, 3H), 2.84 (s, 1H), 2.80–2.58 (m, 2H), 2.30–1.98 (m, 2H), 1.80–1.68 (m, 2H), 1.60–1.52 (m, 1H), 1.50–1.38 (m, 7H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 490 (M+H).	1.0
	132	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.30–10.10 (m, 0.4H), 9.80–9.30 (m, 0.6H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (app t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.60–4.30 (m, 3H), 3.96–3.90 (m, 2H), 3.86–3.78 (m, 1H), 3.60–3.46 (m, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.64–2.55 (m, 3H), 2.30–2.00 (m, 3H), 1.80–1.60 (m, 7H), 1.60–1.10 (m, 14H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 522 (M+H).	1.9
	133	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.60–9.30 (m, 0.2H), 9.20–9.02 (m, 0.8H), 7.75 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (app t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.54–4.30 (m, 3H), 4.00–3.82 (m, 3H), 3.70–3.40 (m, 2H), 3.38–3.26 (m, 6H), 3.02–2.96 (m, 1H), 2.90–2.50 (m, 4H), 2.40–1.90 (m, 3H), 1.88–1.40 (m, 10H), 1.40–1.30 (m, 6H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 508 (M+H).	1.8
	134	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.05 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.12 (app t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.50–4.34 (m, 3H), 3.96 (dd, <i>J</i> = 13, 1.5 Hz, 1H), 3.88 (dd, <i>J</i> = 13.5, 4.0 Hz, 1H), 3.73 (dd, <i>J</i> = 13, 1.5 Hz, 1H), 3.51 (dd, <i>J</i> = 13.5, 4.0 Hz, 1H), 3.32–3.27 (m, 5H), 2.60–2.30 (m, 3H), 2.15–1.85 (m, 3H), 1.60–1.30 (m, 9H), 1.15–1.05 (m, 3H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 468 (M+H).	1.7
	135	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.16–8.96 (m, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (app t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.50–4.30 (m, 2H), 3.96–3.90 (m, 2H), 3.86–3.80 (m, 1H), 3.60–3.46 (m, 2H), 3.30–3.26 (s, 6H), 2.96–2.80 (m, 2H), 2.20–1.90 (m, 3H), 1.70–1.20 (m, 9H), 1.16–1.08 (m, 6H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 482 (M+H).	2.0

10

20

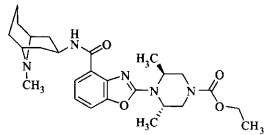
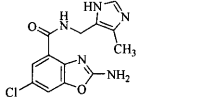
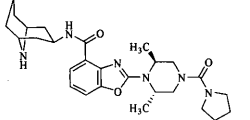
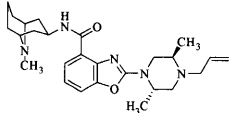
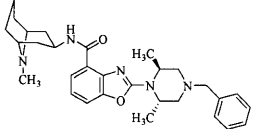
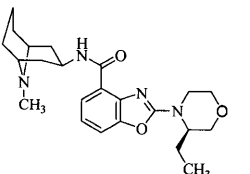
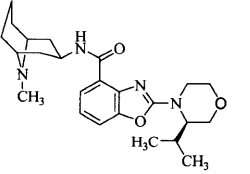
30

	136	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.80–7.87 (m, 1H), 7.55–7.61 (m, 1H), 7.17–7.25 (m, 1H), 4.44–4.69 (m, 3H), 3.90–3.97 (m, 2H), 3.67–3.77 (m, 2H), 3.42–3.47 (m, 2H), 2.97–3.03 (m, 3H), 2.89 (s, 6H), 2.69–2.82 (m, 2H), 2.15–2.42 (m, 3H), 1.87–2.02 (m, 2.5 H), 1.59–1.75 (m, 2.5 H), 1.47–1.53 (m, 6H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 483 (M+H).	2.6
	137	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.96–8.80 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (app t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.40–4.24 (m, 1H), 4.20–4.14 (m, 2H), 3.36–3.22 (m, 6H), 3.16–2.88 (m, 3H), 2.72–2.62 (m, 2H), 2.60–2.34 (m, 3H), 2.12–1.88 (m, 3H), 1.60–1.40 (m, 8H), 1.38–0.88 (m, 3H); ¹⁹ F { ¹ H}NMR (282 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ –64.02; MS (ESI+) <i>m/z</i> 494 (M+H).	1.8
	138	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.90–7.72 (m, 1H), 7.59–7.45 (m, 1H), 7.25–7.03 (m, 1H), 4.59–4.34 (m, 3H), 4.07–3.88 (m, 2H), 3.88–3.67 (m, 4H), 3.50–3.36 (m, 2H), 2.83–2.54 (m, 5H), 2.22–2.06 (m, 3H), 2.06–1.87 (m, 1H), 1.80–1.58 (m, 3H), 1.58–1.36 (m, 8H), 1.08–0.91 (m, 6H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 513 (M+H).	2.4
	139	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.24 (s, 1H), 9.04 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.45–7.42 (m, 1H), 6.85–6.81 (m, 1H), 4.33–4.31 (m, 1H), 3.69–3.65 (m, 1H), 3.25–3.19 (m, 4H), 3.06–2.98 (m, 2H), 2.24–2.08 (m, 2H), 1.92–1.89 (m, 2H), 1.81–1.71 (m, 1H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 305 (M+H).	67.4
	140	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.82–7.87 (m, 1H), 7.55–7.61 (m, 1H), 7.16–7.24 (m, 1H), 4.45–4.63 (m, 3H), 3.92 (dd, <i>J</i> = 13.0, 3.3 Hz, 1H), 3.67–3.78 (m, 2H), 3.49–3.56 (m, 4H), 3.30–3.38 (m, 2H), 3.02 (s, 1H), 2.97 (s, 2H), 2.72–2.91 (m, 2H), 2.15–2.43 (m, 3H), 1.60–2.02 (m, 9H), 1.47–1.53 (m, 6H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 509 (M+H).	2.2
	141	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.82–7.87 (m, 1H), 7.53–7.57 (m, 1H), 7.15–7.20 (m, 1H), 4.43–4.58 (m, 3H), 3.90–3.96 (m, 2H), 3.67–3.78 (m, 2H), 3.44 (dd, <i>J</i> = 13.1, 2.3 Hz, 2H), 3.17–3.25 (m, 2 H), 3.02 (s, 0.75 H), 2.97 (s, 2.25 H), 2.72–2.92 (m, 2H), 2.13–2.42 (m, 3H), 1.86–2.02 (m, 2H), 1.46–1.75 (14 H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 523 (M+H).	1.8
	142	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.84 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.39–7.32 (m, 5H), 7.19 (app t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.77–4.65 (m, 3H), 4.55–4.45 (m, 2H), 3.93–3.89 (m, 2H), 3.48–3.38 (m, 5H), 3.30–3.25 (m, 1H), 2.38–2.36 (m, 2H), 2.17–2.12 (m, 3H), 1.67 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 1.12 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 488 (M+H).	11.5
	143	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.90–7.78 (m, 1H), 7.57–7.49 (m, 1H), 7.21–7.12 (m, 1H), 5.04–4.89 (m, 1H), 4.58–4.41 (m, 3H), 3.87–3.66 (m, 6H), 3.00 (s, 3H), 2.92–2.65 (m, 2H), 2.47–1.58 (m, 8H), 1.53–1.43 (m, 6H), 1.36–1.22 (m, 6H). MS (ESI+) <i>m/z</i> 498 (M+H).	1.4

10

20

30

	144	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.89–7.80 (m, 1H), 7.60–7.49 (m, 1H), 7.20–7.12 (m, 1H), 4.61–4.41 (m, 3H), 4.30–4.16 (m, 2H), 3.91–3.63 (m, 6H), 3.06–2.95 (m, 3H), 2.90–2.69 (m, 2H), 2.38–1.53 (m, 8H), 1.53–1.36 (m, 6H), 1.36–1.23 (m, 3H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 484 (M+H).	1.0
	145	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 2.35 (s, 3H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 306 (M+H).	127
	146	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.82 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.15 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.43–4.52 (m, 2H), 4.33–4.42 (m, 1H), 3.88–3.93 (m, 4H), 3.48–3.55 (m, 4H), 3.30–3.35 (m, 2H), 2.62–2.72 (m, 2H), 2.10–2.22 (m, 1H), 1.65–2.02 (m, 11H), 1.52 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 495 (M+H).	32.2
	147	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.40–10.30 (m, 0.4H), 9.60–9.53 (m, 0.6H), 9.10–9.00 (m, 0.4H), 8.89–8.83 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 0.6H), 7.80–7.76 (m, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1H), 7.20–7.17 (m, 1H), 6.26–6.16 (m, 0.8 H), 6.07–6.02 (m, 0.2H), 5.61–5.50 (m, 2H), 4.68 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.60–4.48 (m, 1H), 4.32–4.30 (m, 0.5H), 4.16–4.05 (m, 1H), 4.02–3.98 (m, 1H), 3.60–3.54 (m, 2H), 3.52–3.48 (m, 1H), 3.46–3.16 (m, 5H), 2.85 (s, 3H), 2.75–2.55 (m, 2H), 2.27–2.18 (m, 1H), 2.12–2.05 (m, 2H), 1.78–1.68 (m, 3H), 1.60–1.40 (m, 2H), 1.30–1.22 (m, 3H); (ESI+) <i>m/z</i> 452 (M+H).	10.8
	148	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.62–11.44 (m, 1H), 10.40–10.32 (m, 0.3H), 9.58–9.50 (m, 0.7H), 8.96–8.78 (m, 1H), 7.84–7.64 (m, 4H), 7.54–7.30 (m, 3H), 7.22–7.18 (m, 1H), 4.80–4.72 (m, 1H), 4.68–4.58 (m, 1H), 4.56–4.46 (m, 1H), 4.40–4.22 (m, 2H), 3.90–3.50 (3H), 3.42–3.30 (m, 1H), 3.22–3.12 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.78–2.62 (m, 2H), 2.20–1.90 (m, 3H), 1.76–1.60 (m, 5H), 1.56–1.44 (m, 6H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 502 (M+H).	1.6
	151	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) □ 10.66 (br s, 0.4H), 9.86 (br s, 0.6H), 9.16–9.15 (m, 0.4H), 8.96–8.95 (m, 0.6H), 7.77–7.72 (m, 1H), 7.61–7.57 (m, 1H), 7.15–7.11 (m, 1H), 4.59–4.51 (m, 0.6H), 4.36–4.31 (m, 0.4H), 4.06–4.03 (m, 1H), 3.95–3.84 (m, 3H), 3.68–3.46 (m, 5H), 2.83–2.81 (m, 3H), 2.75–2.62 (m, 2H), 2.31–2.19 (m, 1H), 2.11–2.09 (m, 2H), 1.94–1.74 (m, 5H), 1.58–1.45 (m, 2H), 0.93–0.87 (m, 3H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 413 (M+H).	34
	152	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) □ 10.66 (br s, 0.4H), 9.84 (br s, 0.6H), 9.14–9.13 (m, 0.4H), 8.98–8.97 (m, 0.6H), 7.77–7.73 (m, 1H), 7.60–7.58 (m, 1H), 7.14–7.10 (m, 1H), 4.58–4.50 (m, 0.6H), 4.36–4.31 (m, 0.4H), 4.04–3.91 (m, 3H), 3.76–3.71 (m, 1H), 3.63–3.44 (m, 5H), 2.83–2.81 (m, 3H), 2.73–2.62 (m, 2H), 2.46–2.36 (m, 1H), 2.26–2.18 (m, 1H), 2.12–2.01 (m, 2H), 1.81–1.73 (m, 3H), 1.54–1.45 (m, 2H), 1.09–0.99 (m, 3H), 0.95–0.85 (m, 3H); MS (ESI+) <i>m/z</i> 427 (M+H).	75

【0700】

インビボでのベツォルトーヤーリッシュ (Bezold-Jarisch) アッセイ。5-HT₃ 受容体の機能的拮抗作用を証明するために、諸化合物 (以下を参照のこと) について、マウスのセロトニン誘発性徐脈をインビボで阻害する能力を評価した [Saxena, P. R. and Lawang, A. A comparison of cardiovascular and smooth muscle effects of 5-hydroxytryptamine and 5-carboxamidotryptamine, a selective agonist of 5-HT₁ receptors. Arch. Int. Pharmacodyn. 277: 235–252, 1985]。試験物質及びベヒクル [2% Tween 80] を、それぞれ体重 24 ± 2 g を有する 1 群 5 匹の雄性又は雌性 CD-1 (Cr1.) マウスにそれぞれ経口投与した。投与容量 10 m

10

20

30

40

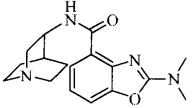
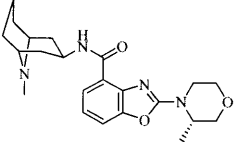
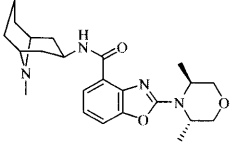
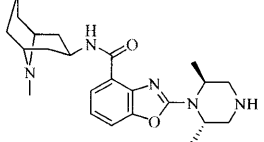
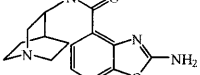
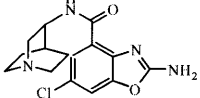
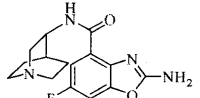
50

L/kgを用いた。60分後、5-HT (0.1 mg/kg IV) 誘発性徐脈を、ウレタン (2250~2500 mg/kg IP、5-HT投与10分前に投与) 麻酔した動物において記録した。

【0701】

【表2】

インビボでのマウスの5-HT₃拮抗作用 (徐脈反射)

化合物	実施例	阻害% @ 試験物質の用量 (p. o.)
	8	83% @ 0.3 mg/kg
	49	86% @ 1 mg/kg
	75	98% @ 1 mg/kg
	50	80% @ 3 mg/kg
	93	85% @ 3 mg/kg
	103	97% @ 3 mg/kg
	112	97% @ 3 mg/kg

【0702】

本発明の化合物は、1日当たり0.001~2500 mg/kgの投与量で、経口又は注射により投与することができる。成人に対する投与量範囲は、一般に、経口で0.005 mg~10 g/日である。錠剤、又は個別単位で提供される他の投薬形態は、便利には、そのような投与量で、又は例えば、5 mg~500 mg、通常約10 mg~200 mgを含有する複数の同じ単位として、有効な量の本発明の化合物を含有することができる。患者に投与される化合物の正確な量は、主治医の責任であろう。しかしながら、用いる投与量は、患者の年齢及び性別、治療される正確な障害、及びその重症度を含む多数の因子に依存するものである。更に、投与経路は、病態及びその重症度によって変わることがある。

【0703】

式I及びIIで表される化合物をそのままの化学物質 (raw chemical) として投与することが可能であり得るものの、それらの化合物を医薬組成物として与えることが好ましい。更なる観点によれば、本発明では、式I又はIIで表される化合物、又はその薬学的に

10

20

30

40

50

許容可能な塩若しくはその溶媒和物を、1以上のその薬学的担体及び場合により1以上の他の治療成分と一緒に含む医薬組成物が提供される。担体（単数又は複数）は、他の製剤成分と適合性がよくその受容者（recipient）に有害でないという意味で「許容可能な」ものでなければならない。

【0704】

製剤としては、経口、非経口（皮下、皮内、筋肉内、静脈内、及び関節内を含む）、直腸及び局所（皮膚、頬側、舌下及び眼内を含む）投与に適した製剤を挙げることができる。もっとも適した経路は、受容者の病態と障害によって決めることができる。製剤は、便利には、単位投薬形態で提出することができ、製薬学技術でよく知られた任意の方法により製造することができる。すべての方法は、一般式 I 又は II で表される化合物又は薬学的に許容可能なその塩若しくはその溶媒和物（「活性成分」）を、1以上の補助的な成分を構成する担体とともに配合する工程を含む。一般に、製剤は、活性成分を液体担体若しくは細粒状固体担体又は両者とともに、均等に十分に配合し、次いで、必要な場合には、その生成物を所望の製剤に成形することにより製造される。好ましい単位投薬製剤は、有効用量又はその適切なフラクションの活性成分を含有する製剤である。

10

【0705】

経口投与に適した本発明の製剤は、それぞれ所定の量の活性成分を含有するカプセル剤、カシェ剤若しくは錠剤のような個別単位として；散剤若しくは顆粒剤として；水性液体若しくは非水性液体中の液剤若しくは懸濁剤として；又は水中油型液体乳剤若しくは油中水型液体乳剤として提供することができる。活性成分はまた、巨丸剤、舐剤又はパスタ剤として提供することができる。

20

【0706】

錠剤は、場合により1以上の補助的な成分とともに、圧縮又は成形により製造することができる。圧縮錠剤は、粉末又は顆粒のような流動性の形態にある活性成分を、場合により結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、潤滑剤、界面活性剤又は分散剤とともに混合し、適当な機械の中で圧縮することにより製造することができる。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末コンパウンドの混合物を適当な機械の中で成形することにより製造することができる。錠剤は、場合によりコーティングしたり刻み目をつけたりすることができ、錠剤中の活性成分の持続放出、遅延放出又は制御放出を提供するように製剤化することができる。

30

【0707】

非経口投与用製剤は、水性及び非水性滅菌注射液を含み、それらは、酸化防止剤、緩衝液、静菌剤、及び製剤を対象とする受容者の血液と等張にする溶質を含有することができる。非経口投与用製剤はまた、水性及び非水性滅菌懸濁液をも含み、それらは、懸濁剤及び増粘剤を含むことができる。製剤は、多回用量容器、例えば密封したアンプル及びバイアルの単位用量で提供することができ、並びに使用直前に滅菌液体担体、例えば生理食塩水及びリン酸緩衝生理食塩水（PBS）などの添加を必要とするだけのフリーズドライした（凍結乾燥した）状態で貯蔵することができる。即席の注射液剤及び懸濁剤を、前に記載した種類の散剤、顆粒剤及び錠剤から調製することができる。

40

【0708】

直腸投与用製剤は、カカオ脂又はポリエチレングリコールなどの通常の担体を用いる坐剤として提供することができる。

【0709】

口中局所投与、例えば頬側又は舌下投与用製剤としては、スクロース及びアカシア又はトラガcantなどの香味基剤（flavored basis）中に活性成分を含むトローチ剤（lozenges）、並びにゼラチン及びグリセリン又はスクロース及びアカシアなどの基剤中に活性成分を含む香錠（pastilles）を挙げることができる。

【0710】

特に上述した成分に加えて、本発明の製剤が、当該製剤の型を考慮して技術的に慣例の他の剤（agents）を含むことができること、例えば経口投与に適した製剤が、香味剤（fl

50

avoring agents) を含むことができることは理解すべきである。

【0711】

前述の発明を、説明の目的でいくらか詳細に記載してきたけれども、本明細書に記載した発明の範囲を逸脱することなく、変更及び修正を行なうことができることは当業者には容易に明らかであろう。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 498/08 (2006.01)	C 0 7 D 519/00 3 0 1
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	C 0 7 D 498/08
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/439
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/551
A 6 1 K 31/498 (2006.01)	A 6 1 K 31/444
A 6 1 K 31/5386 (2006.01)	A 6 1 K 31/498
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/5386
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/541 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985
A 6 1 K 31/423 (2006.01)	A 6 1 K 31/541
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/423
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 1/08 (2006.01)	A 6 1 P 1/00
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 1/08
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/22
A 6 1 P 25/32 (2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 25/36 (2006.01)	A 6 1 P 25/32
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/36
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 21/00
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 17/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 17/04
A 6 1 P 1/12 (2006.01)	A 6 1 P 25/08
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/12
	A 6 1 P 11/00

(72)発明者 フェアファックス, デイヴィッド ジェー.

アメリカ合衆国, 1 2 1 5 9 ニューヨーク州, スリンガーランズ, マッコーマック ロード 7
2

(72)発明者 ヤン, ジーツァイ

アメリカ合衆国, 1 2 3 0 2 ニューヨーク州, スケネクタディー, レミントン ロード 8

審査官 坂崎 恵美子

(56)参考文献 特表2001-523239 (JP, A)

特開平06-345744 (JP, A)

特表2003-522771 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 1 3 / 0 0 - 5 1 9 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 0 0

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)