

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6568221号
(P6568221)

(45) 発行日 令和1年8月28日 (2019.8.28)

(24) 登録日 令和1年8月9日 (2019.8.9)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 498/04 (2006.01)

C O 7 D 498/04 1 1 1

C O 7 D 207/08 (2006.01)

C O 7 D 207/08 C S P

C O 7 D 211/76 (2006.01)

C O 7 D 211/76

C O 7 D 213/64 (2006.01)

C O 7 D 213/64

C O 7 D 239/10 (2006.01)

C O 7 D 239/10

請求項の数 10 (全 33 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-535952 (P2017-535952)
 (86) (22) 出願日 平成27年9月23日 (2015.9.23)
 (65) 公表番号 特表2017-532375 (P2017-532375A)
 (43) 公表日 平成29年11月2日 (2017.11.2)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2015/090334
 (87) 国際公開番号 W02016/045586
 (87) 国際公開日 平成28年3月31日 (2016.3.31)
 審査請求日 平成30年7月2日 (2018.7.2)
 (31) 優先権主張番号 201410503772.7
 (32) 優先日 平成26年9月26日 (2014.9.26)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 中国 (CN)

(73) 特許権者 517105021
 ノース チャイナ ファーマシューティカル
 ニュー ドラッグ アールアンドディ
 ー カンパニー, リミティド
 中華人民共和国, ホーベイ 050015
 , シーチャーチュワン, イースト ヘーピ
 ン ロード 388
 (74) 代理人 100099759
 弁理士 青木 篤
 (74) 代理人 100077517
 弁理士 石田 敬
 (74) 代理人 100087871
 弁理士 福本 積
 (74) 代理人 100087413
 弁理士 古賀 哲次

最終頁に続く

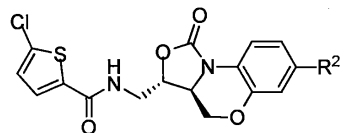
(54) 【発明の名称】 ベンゾオキサゾールオキサジンケトン系化合物の製造方法及びその中間体と結晶形

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式 (I) :

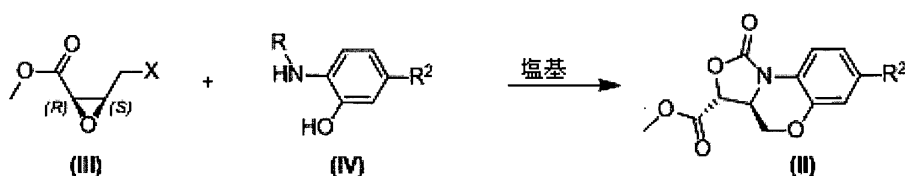
【化 1】



(I)

に示される化合物の製造方法において、下記の工程：

【化 2】



{ 式中、

R はアルコキシカルボニルであり、

X は F、Cl、Br または I であり、

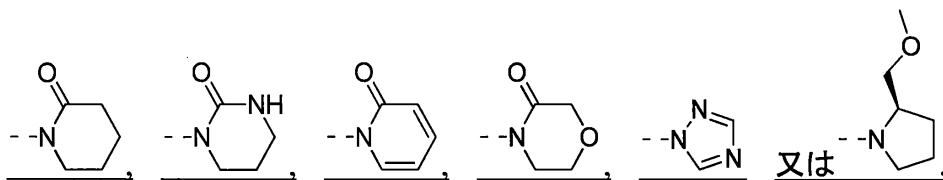
R² は、任意に置換される 5 員または 6 員環状のアミノ基またはヘテロ環状アミノ基から選択され、「ヘテロ」は、O、N、C(=O) または C(=O)NH を表し、置換基は C₁₋₄ アルキル基またはヘテロアルキル基から独立的に選択される }
を含む、前記方法。

【請求項 2】

R が Cbz、Boc、Fmoc、Alloc、Teco、メトキシカルボニル、又はエトキシカルボニルであり、及び / 又は

R² が、以下の：

【化 3】



から選ばれる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記塩基は、アルカリ金属塩基、アルカリ土類金属塩基または有機金属塩基とから選択され、

化合物 (IV) と前記塩基とのモル用量比は 1 : 1 ~ 5 であり、

化合物 (III) と化合物 (IV) とのモル用量比は 1 : 1 ~ 2 であり、

反応温度は、-10 ~ 50 であり、及び / または

反応時間は 5 ~ 200 時間であり、

前記反応は反応溶媒中で行われ、前記反応溶媒は、アミド系溶媒、エーテル系溶媒またはその任意の混合物から選択される、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記アルカリ金属塩基が、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム及び / 又は炭酸水素カリウムから選ばれ；

前記アルカリ土類金属塩基が、水素化カルシウムから選ばれ；

前記有機金属塩基が、ナトリウムメトキシド、リチウム tert-ブトキシド、ナトリウム tert-ブトキシド、カリウム tert-ブトキシド、ナトリウムエトキシド及び / 又はアルミニウムイソプロポキシドから選ばれ、

化合物 (IV) と前記塩基とのモル用量比は 1 : 2 ~ 3 であり、

反応温度は、0 ~ 30 であり、及び / または

反応時間は 10 ~ 100 時間であり

10

20

30

40

50

前記反応溶媒の量は、化合物(IV)の質量の10～50倍であり、
 前記アミド系溶媒が、DMF又はDMACから選ばれ、及び/又は
 前記エーテル系溶媒が、テトラヒドロフラン、メチルテトラヒドロフラン、ジオキサン
 又はメチル t - ブチルエーテルから選ばれる、請求項3に記載の方法。

【請求項5】

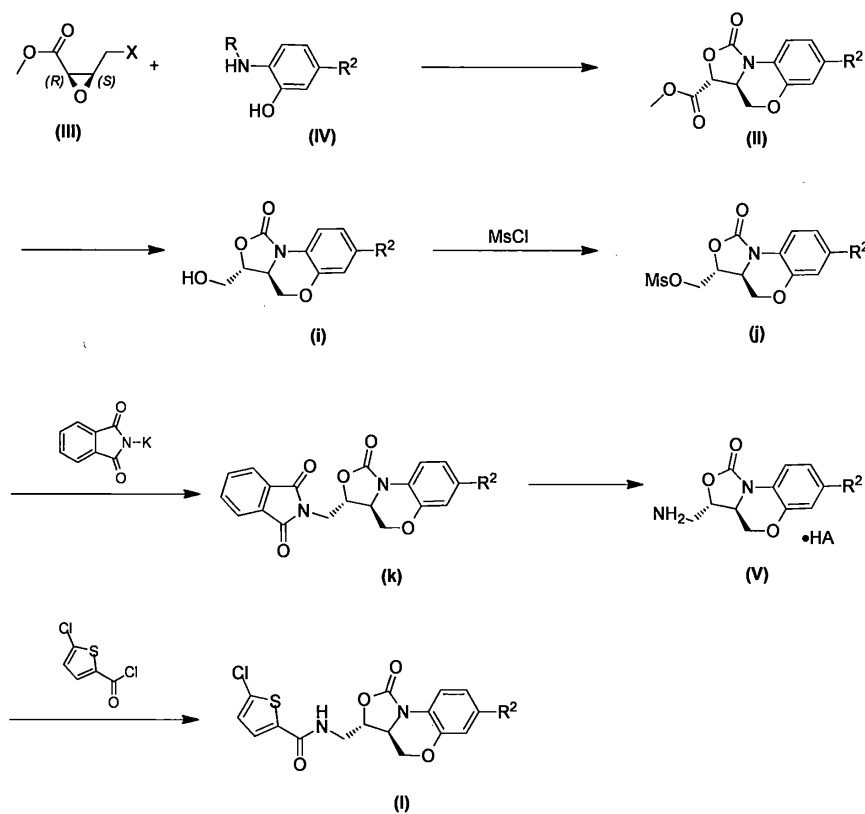
前記反応時間が、16～48時間であり、及び/又は
 前記反応溶媒の量が、化合物(IV)の質量の15～25倍である、請求項4に記載の
 方法。

【請求項6】

以下の反応経路：

10

【化4】



20

30

を含み、

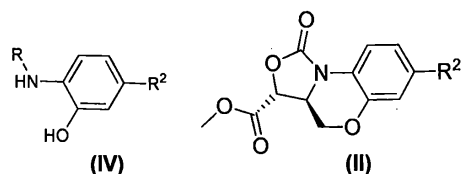
HAは、有機酸または無機酸から選択される、請求項1乃至5のいずれか一つに記載の
 方法。

【請求項7】

請求項1の式(I)に示される化合物を調製するための中間体であって、下記式：

40

【化5】



{ 式中、R 及び R^2 の定義は、請求項1又は2で定義されるとおりである }

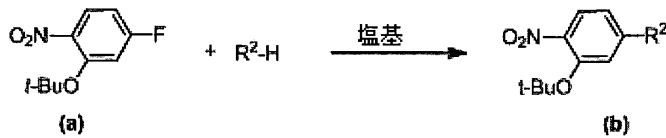
50

を有する、前記中間体。

【請求項 8】

以下の段階：

【化 6】



10

を含む、請求項 7 に記載の中間体 (IV) の製造方法。

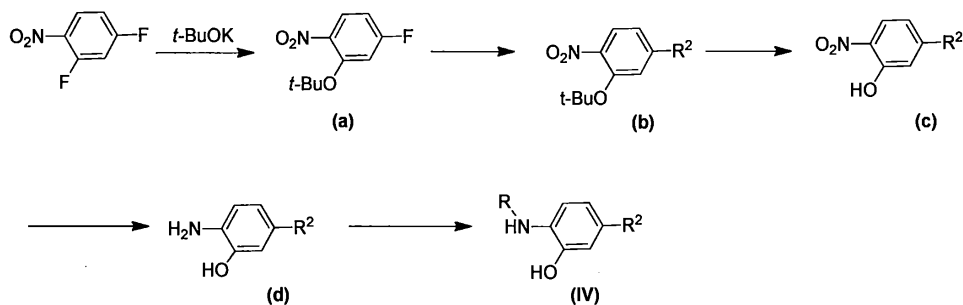
【請求項 9】

前記塩基は、アルカリ金属塩基、アルカリ土類金属塩基または有機金属塩基から選択される、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

以下の反応経路：

【化 7】



20

を含む、請求項 8 または 9 に記載の方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、高純度のベンゾオキサゾールオキサジノケトン系化合物の製造方法及び結晶形に関し、さらに本発明は式 (I) に示される化合物の中間体化合物及びその製造方法に関する。

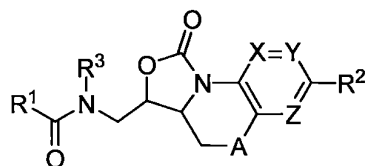
【背景技術】

【0002】

中国 CN 2 1 3 1 0 4 5 6 0 0 6 . 5 には、手術後の深部静脈血栓症の形成 (Deep Vein Thrombosis : DVT) 及び肺塞栓症 (Pulmonary Embolism : PE) を予防し、心房細動時の卒中を予防し、急性冠症候群 (Acute Coronary Syndrome : ACS) を治療するための新しい経口第 Xa 因子阻害剤が記載されている。その構造は式 (B - 1) に示すようである。

40

【化 1】



(B-1)

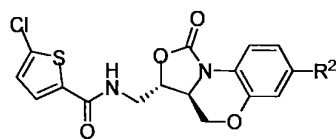
10

【発明の概要】

【0003】

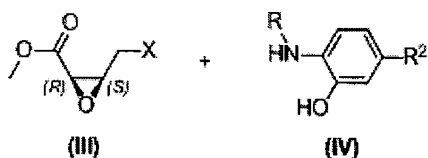
本発明は、以下の段階を含む式 (I) に示される化合物の製造方法を提供し、

【化 2】



(I)

20



(III)

(IV)

(II)

R はアミノ基の保護基であり、

X は F、Cl、Br または I であり、

R² は、任意に選択されて置換される 5 員または 6 員環状のアミノ基またはヘテロ環状アミノ基から選択され、「ヘテロ」は、O、N、C(=O) または C(=O)NH を代表し、置換基は C₁ - 4 アルキル基またはヘテロアルキル基から独立的に選択される。

30

【0004】

本発明のある技術方案において、前記 R は、アルコキシカルボニル基のアミノ基の保護基から選択される。

【0005】

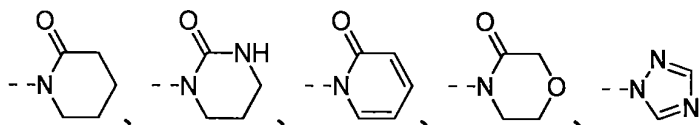
本発明のある技術方案において、前記 R は、Cbz、Boc、Fmoc、Alloc、Teco、メトキシカルボニル基またはエトキシカルボニル基から選択される。

【0006】

本発明のある技術方案において、前記 R² は、

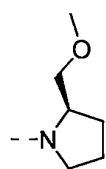
40

【化 3】



または

【化 4】



から選択される。

10

【 0 0 0 7 】

本発明のある技術方案において、前記塩基は、アルカリ金属塩基、アルカリ土類金属塩基または有機アルカリ金属塩基から選択される。

【 0 0 0 8 】

本発明のある技術方案において、前記アルカリ金属塩基は、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム及び/または炭酸水素カリウムから選択される。

【 0 0 0 9 】

本発明のある技術方案において、前記アルカリ土類金属塩基は、水素化ナトリウム、水素化カリウム及び/または水素化カルシウムから選択される。

20

【 0 0 1 0 】

本発明のある技術方案において、前記有機金属塩基は、ナトリウムメチラート、リチウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウムエトキシド及び/またはアルミニウムイソプロポキシドから選択される。

【 0 0 1 1 】

本発明のある技術方案において、前記化合物 (IV) と前記塩基とのモル用量比は 1 : 1 ~ 5 であり、具体的には 1 : 2 ~ 3 である。

【 0 0 1 2 】

本発明のある技術方案において、前記化合物 (III) と化合物 (IV) とのモル用量比は 1 : 1 ~ 2 である。

30

【 0 0 1 3 】

本発明のある技術方案において、前記反応における反応温度は - 1 0 ~ 5 0 である。

【 0 0 1 4 】

本発明のある技術方案において、前記反応における反応温度は 0 ~ 3 0 である。

【 0 0 1 5 】

本発明のある技術方案において、前記反応における反応時間は 5 ~ 2 0 0 時間である。

【 0 0 1 6 】

本発明のある技術方案において、前記反応における反応時間は 1 0 ~ 1 0 0 時間である。

40

【 0 0 1 7 】

本発明のある技術方案において、前記反応における反応時間は 1 6 ~ 4 8 時間である。

【 0 0 1 8 】

本発明のある技術方案において、前記反応は反応溶媒中で行われ、前記反応溶媒は、アミド系溶媒、エーテル系溶媒またはその任意の混合物から選択される。

【 0 0 1 9 】

本発明のある技術方案において、前記反応溶媒使用量は化合物 (IV) の重量の 1 0 ~ 5 0 倍である。

【 0 0 2 0 】

本発明のある技術方案において、前記反応溶媒使用量は化合物 (IV) の重量の 1 5 ~ 2

50

0 倍である。

【 0 0 2 1 】

本発明のある技術方案において、前記アミド系溶媒は D M F または D M A C から選択される。

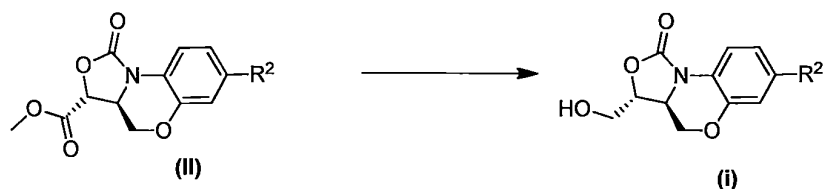
【 0 0 2 2 】

本発明のある技術方案において、前記エーテル系溶媒は、テトラヒドロフラン、メチルテトラヒドロフラン、ジオキサンまたはメチル *t e r t* - ブチルエーテルから選択される。

【 0 0 2 3 】

本発明のある技術方案において、前記式 (I) に示される化合物の製造方法は以下のよ
うな反応を含む。

【化 5】

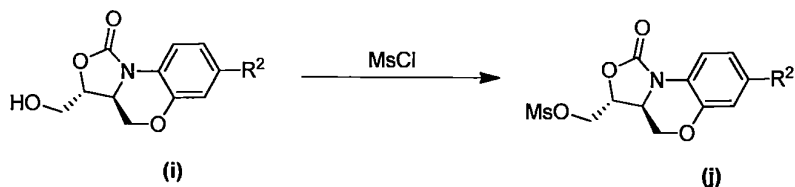


20

【 0 0 2 4 】

本発明のある技術方案において、前記式 (I) に示される化合物の製造方法は以下のよ
うな反応をさらに含む。

【化 6】

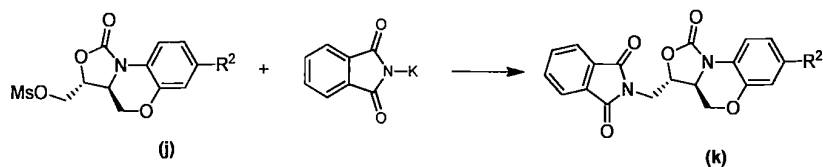


30

【 0 0 2 5 】

本発明のある技術方案において、前記式 (I) に示される化合物の製造方法は以下のよ
うな反応さらに含む。

【化 7】

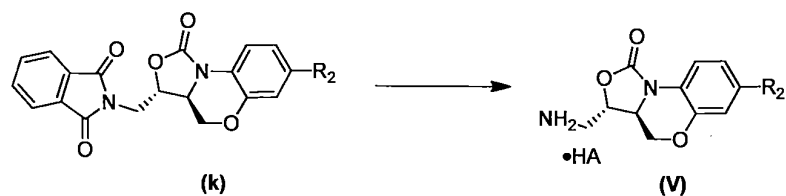


40

【 0 0 2 6 】

本発明のある技術方案において、前記式 (I) に示される化合物の製造方法は以下のよ
うな反応さらに含む。

【化 8】

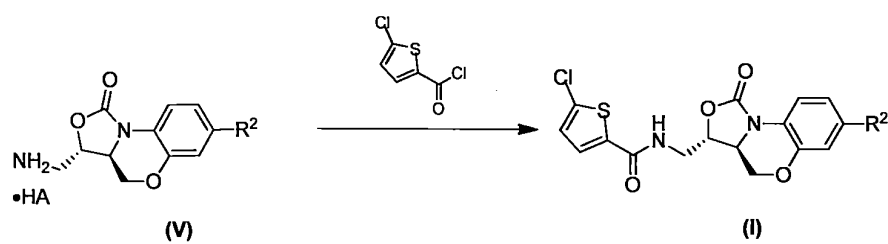


【 0 0 2 7 】

10

本発明のある技術方案において、前記式 (I) に示される化合物の製造方法は以下のよ
うな反応さらに含む。

【化 9】

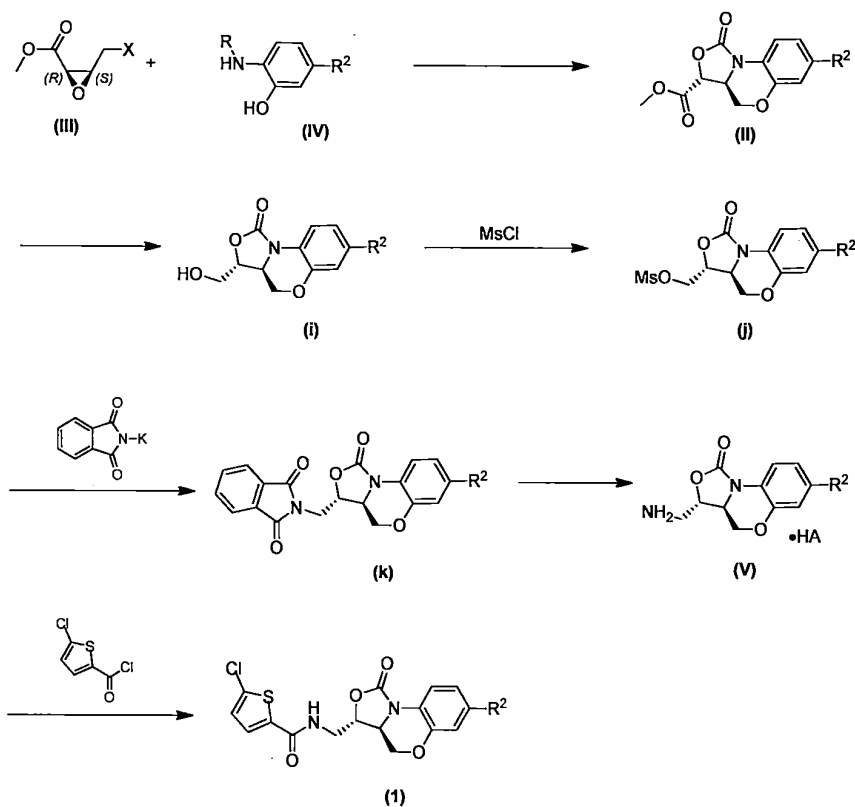


20

【 0 0 2 8 】

本発明のある技術方案において、前記式 (I) に示される化合物の製造方法は以下のよ
うな反応さらに含む。

【化 10】



10

20

【0029】

本発明のある技術方案において、前記HAは有機酸または無機酸から選択される。

【0030】

本発明のある技術方案において、前記HAは塩酸、硫酸、シュウ酸、クエン酸、マレイン酸またはフマル酸から選択される。

30

【0031】

本発明のある技術方案において、前記化合物(i)は、化合物(II)と還元剤を反応させて製造することができ、ここで、前記還元剤は、アルカリ金属水素化物であることが好ましく、前記アルカリ金属水素化物は、水素化ホウ素ナトリウム、トリアセチル水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、レッドアルミニウム及び/または水素化アルミニウムリチウムであることが好ましく、前記化合物(II)と還元剤とのモル用量比は1:1~5であることが好ましく、前記反応は反応溶媒中で行われ、前記溶媒は単一有機溶媒または混合有機溶媒であることが好ましく、前記有機溶媒はメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン及び/またはジクロロメタンであることが好ましく、前記溶媒使用量は前記化合物(II)の重量の5~20倍であり、前記反応における反応温度は-10~50であり、前記反応における反応温度は0~30であり、前記反応における反応時間は2~30時間であり、前記反応における反応時間は8~16時間である。

40

【0032】

本発明のある技術方案において、前記化合物(j)は、前記化合物(i)が塩基下でタンソルホニルクロリドを反応させて製造することができ、ここで、前記塩基は、アルカリ金属塩基、アルカリ土類金属塩基、有機金属塩基及び/または有機塩基であることが好ましく、前記アルカリ金属塩基は、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム及び/または炭酸水素カリウムであることが好ましく、前記アルカリ土類金属塩基は、水

50

素化ナトリウム、水素化カリウム及び/または水素化カルシウムであることが好ましく、前記有機金属塩基は、ナトリウムメチラート、リチウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウムエトキシド及び/またはアルミニウムイソプロポキシドであることが好ましく、前記有機塩基は、ジエチルアミン、トリエチルアミン、DIEA、ピリジン、DMA P 及び/または DBU であることが好ましく、前記化合物 (i) と前記塩基とのモル用量比は 1 : 1 ~ 5 であることが好ましく、前記化合物 (i) と前記メタンスルホニルクロリドとのモル用量比は 1 : 1 ~ 2 であることが好ましく、前記反応は、反応溶媒中で行われ、前記溶媒は非プロトン性有機溶媒であることが好ましく、前記有機溶媒は、ベンゼン、トルエン、ジオキサン、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン及び/またはメチルテトラヒドロフランが好ましく、前記溶媒使用量は前記化合物 (i) の重量の 5 ~ 20 倍であり、前記反応における反応温度は -20 ~ 50 であり、前記反応における反応温度は -5 ~ 15 であることが好ましく、前記反応における反応時間は 2 ~ 30 時間であり、前記反応における反応時間は 8 ~ 16 時間である。

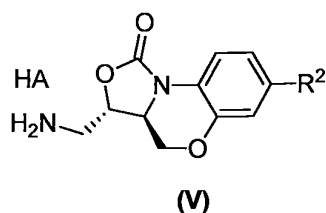
【0033】

本発明のある技術方案において、前記化合物 (k) は、前記化合物 (j) とフタルイミドカリウム塩を反応させて製造することができ、または前記化合物 (j) とフタルイミドカリウム塩とが塩基下で製造されることができ、ここで、前記塩基は、アルカリ金属塩基、アルカリ土類金属塩基、有機金属塩基及び/または有機塩基であることが好ましく、前記アルカリ金属塩基は、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム及び/または炭酸水素カリウムであることが好ましく、前記アルカリ土類金属塩基は、水素化ナトリウム、水素化カリウム及び/または水素化カルシウムであることが好ましく、前記有機金属塩基は、ナトリウムメチラート、リチウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウムエトキシド及び/またはアルミニウムイソプロポキシドであることが好ましく、前記化合物 (j) と前記塩基とのモル用量比は 1 : 1 ~ 5 であることが好ましく、前記反応は、反応溶媒中で行われ、前記溶媒は非プロトン性有機溶媒であることが好ましく、前記有機溶媒は、ベンゼン、トルエン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、DMF、DMSO 及び/または NMP であることが好ましく、前記溶媒使用量は前記化合物 (i) の重量の 5 ~ 20 倍であり、前記反応における反応温度は 0 ~ 100 であり、前記反応における反応温度は 20 ~ 80 であり、前記反応における反応時間は 2 ~ 30 時間であり、前記反応における反応時間は 8 ~ 16 時間である。

【0034】

本発明のある技術方案において、前記化合物 (II) は化合物 (V) を製造するためのものであり、

【化11】



前記化合物 (V) は、前記化合物 (j) が塩基との作用後、酸付加塩を入れて析出することにより得られることができ、前記塩基は、アルカリ金属塩基または有機塩基であることが好ましく、前記アルカリ金属塩基は水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリ

ウム及び/または炭酸水素カリウムが好ましく、前記有機塩基は、ヒドラジーン水和物、アンモニア、メチルアミン水溶液及び/またはメチルアルコール溶液であることが好ましく、前記酸は無機酸または有機酸であることが好ましく、前記無機酸は塩酸または硫酸であることが好ましく、前記有機酸はシュウ酸、クエン酸、マレイン酸及び/またはフマル酸であることが好ましく、前記化合物 (j) と前記塩基とのモル用量比は 1 : 2 ~ 10 であることが好ましく、前記化合物 (j) と前記酸とのモル用量比は 1 : 2 ~ 10 であることが好ましく、前記反応は、反応溶媒中で行われ、前記溶媒は水またはプロトン性有機溶媒であることが好ましく、前記有機溶媒は、メタノール、エタノール及び/またはイソプロパノールであることが好ましく、前記溶媒使用量は前記化合物 (i) の重量の 5 ~ 20 倍であり、前記反応における反応温度は 0 ~ 100 であり、前記反応における反応温度は 20 ~ 80 であり、前記反応における反応時間は 2 ~ 30 時間である。

10

【0035】

本発明のある技術方案において、前記化合物 1 は、前記化合物 (V) が塩基下で、5 - クロロチオフェン - 2 - カルボニルクロリドを反応させて製造することができ、前記化合物 (V) と塩基とのモル用量比は 1 : 1 ~ 3 であることが好ましく、前記化合物 (V) と 5 - クロロチオフェン - 2 - カルボニルクロリドとのモル用量比は 1 : 1 ~ 2 であることが好ましく、前記反応は、反応溶媒中で行われ、前記溶媒は水と有機溶媒との混合溶媒であることが好ましく、前記有機溶媒はエーテル系溶媒または芳香族炭化水素系溶媒であることが好ましく、前記エーテル系溶媒は、テトラヒドロフランまたはメチルテトラヒドロフランであることが好ましく、前記芳香族炭化水素系溶媒は、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼンまたはブロモベンゼンであることが好ましく、前記水と有機溶媒との体積比は 1 : 1 ~ 2 であり、前記溶媒の使用量は、前記化合物 (V) の重量の 5 ~ 20 倍であり、前記反応における反応温度は 0 ~ 40 であり、10 ~ 30 であることが好ましく、前記反応における反応時間は 5 ~ 30 時間である。

20

【0036】

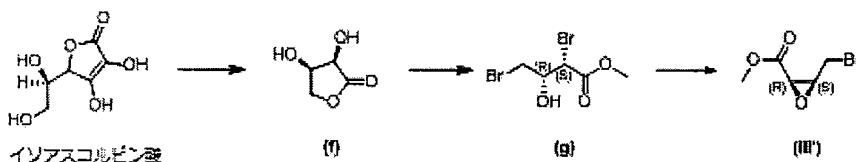
5 - クロロチオフェン - 2 - カルボニルクロリドは、インドのバイエル薬品株式会社 (Bayer Healthcare AG) から出願された米国特許 US 2007149522 の実施例 1 に公開された方法を参照することにより製造することができ、具体的には、80 条件下で、5 - クロロチオフェン - 2 - フォルム酸のトルエン溶液に、塩化チオニルを入れて、2 ~ 3 時間攪拌して、濃縮すると前記 5 - クロロチオフェン - 2 - カ

30

【0037】

化合物 (III') は、以下のような合成経路によって製造されることができる。

【化12】



40

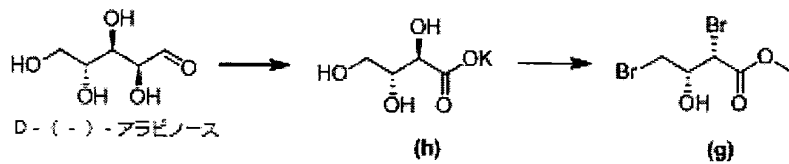
【0038】

化合物 (III') は、Synthesis, (1), 178 - 183; 1999 文章上の方法によって、前記化合物 (g) から製造されてもよい。

【0039】

化合物 (g) は、インド特許文献 2006 MU 00055 中の方法によって、前記化合物 (f) または前記化合物 (h) から製造されてもよく、または、化合物 (g) は、以下のような合成経路で製造されてもよい。

【化 1 3】



【0040】

化合物 (f) は、Oreanic Process Research & Development, 16 (5)、1003-1012; 2012 文章中の方法によって、天然物のイソアスコルビン酸から製造されてもよい。

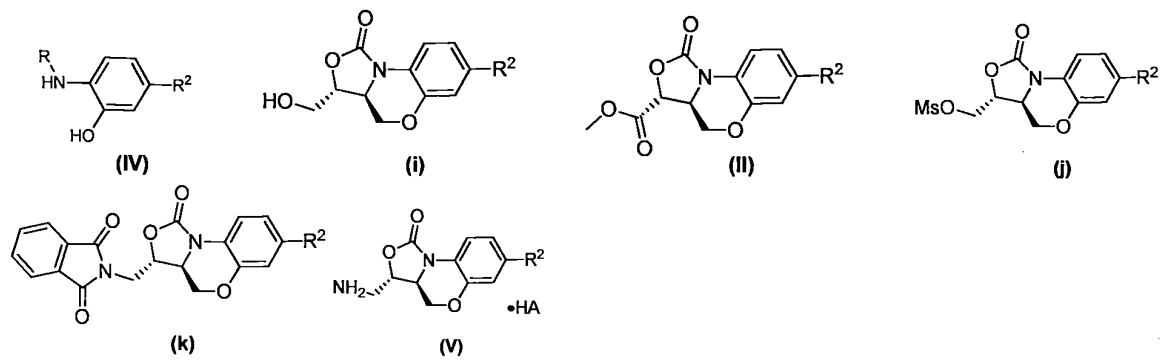
【0041】

化合物 (h) は、米国特許 WO 2001002020 中の方法によって、天然物の D-アラビノースから製造されてもよい。

【0042】

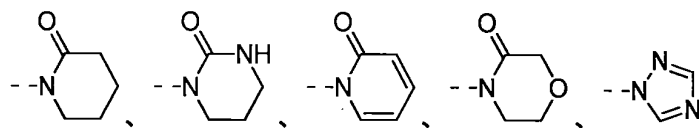
本発明は、化合物 (I) においての中間体の製造方法をさらに提供しており、その構造は以下のものであり、

【化 1 4】



前記 R はアミノ基の保護基であり、前記 R は、アルコキシカルボニル基のアミノ基の保護基から選択され、前記 R は、Cbz、Boc、Fmoc、Alloc、Teco、メトキシカルボニル基またはエトキシカルボニル基から選択され、前記 R² は、任意に選択されて置換される 5 員または 6 員環状アミノ基またはヘテロ環状アミノ基から選択され、「ヘテロ」は、O、N、C(=O)または C(=O)NH を代表し、置換基は C₁ - 4 アルキル基またはヘテロアルキル基から独立的に選択され、前期 R² は、

【化 1 5】



または

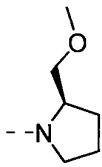
10

20

30

40

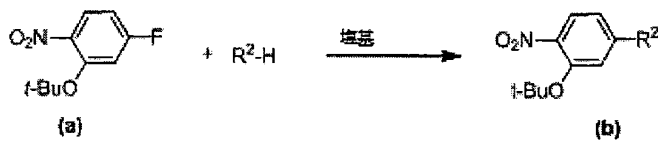
【化 1 6】



から選択され、前記 H A は、有機酸または無機酸から選択され、前記 H A は、塩酸、硫酸、シュウ酸、クエン酸、マレイン酸またはフマル酸から選択される。本発明は、中間体 (IV) における製造方法をさらに提供しており、それは以下のような反応を含む。

10

【化 1 7】

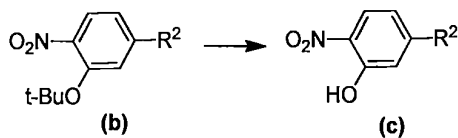


20

【 0 0 4 3】

本発明のある技術方案において、前記中間体 (IV) における製造方法は以下のような反応をさらに含む。

【化 1 8】

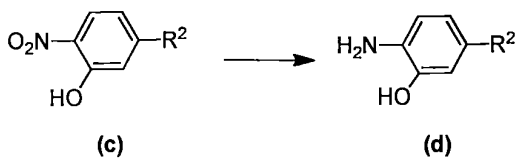


30

【 0 0 4 4】

本発明のある技術方案において、前記中間体 (IV) における製造方法は以下のような反応をさらに含む。

【化 1 9】

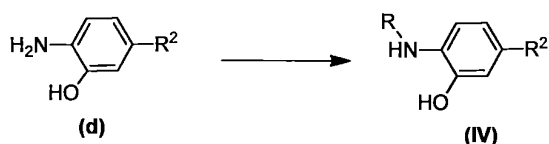


40

【 0 0 4 5】

本発明のある技術方案において、前記中間体 (IV) における製造方法は、以下のような反応をさらに含む。

【化 20】

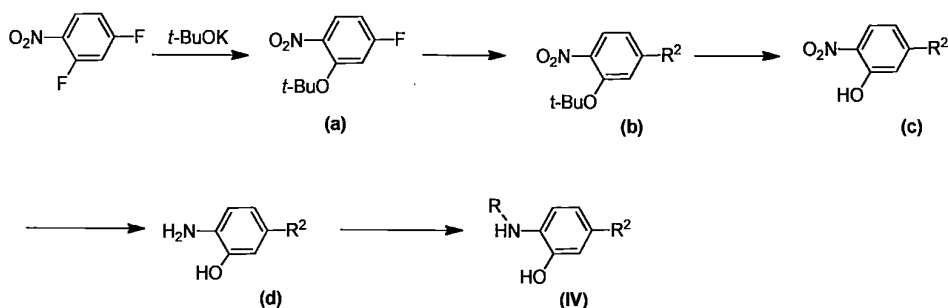


【0046】

本発明のある技術方案において、前記中間体 (IV) における製造方法は以下のような反応をさらに含む。

10

【化 21】



20

【0047】

本発明のある技術方案において、前記中間体 (IV) における製造方法において、化合物 (a) は、2,4-ジフルオロニトロベンゼンとカリウム *tert*-ブトキシドを反応させて製造することができ、前記2,4-ジフルオロニトロベンゼンとカリウム *tert*-ブトキシドとのモル用量比は1:1~3であることが好ましく、前記反応は、反応溶媒中で行われ、前記溶媒は有機溶媒であり、前記有機溶媒は、エーテル系溶媒または芳香族炭化水素系溶媒であることが好ましく、前記エーテル系溶媒はテトラヒドロフランまたはメチルテトラヒドロフランであることが好ましく、前記芳香族炭化水素系溶媒は、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼンまたはブロモベンゼンであることが好ましく、前記溶媒使用量は、前記2,4-ジフルオロニトロベンゼンの重量の5~20倍であり、前記反応における反応温度は0~40℃であり、前記反応における反応温度は10~30℃であり、前記反応における反応時間は1~30時間であり、前記反応における反応時間は3~8時間である。

30

【0048】

本発明のある技術方案において、前記化合物 (b) は、前記化合物 (a) を塩基下で R²-H と反応させて製造することができ、前記塩基は、アルカリ金属塩基、アルカリ土類金属基または有機金属塩基であり、前記アルカリ金属塩基は、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム及び/または炭酸水素カリウムから選択され、前記アルカリ土類金属塩基は水素化ナトリウム、水素化カリウム及び/または水素化カルシウムから選択され、前記有機金属塩基は、ナトリウムメチラート、リチウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウムエトキシド及び/またはアルミニウムイソプロポキシドから選択され、前記化合物 (a) と前記塩基とのモル用量比は1:1~3であり、前記化合物 (a) と R²-H とのモル用量比は1:1~2であり、前記反応は、反応溶媒中で行われ、反応溶媒は、非極性溶媒及び極性溶媒の混合溶媒から選択され、前記非極性溶媒はベンゼン、トルエン、ジオキサン、クロロベンゼン及び/またはブロモベンゼンから選択され、前記極性溶媒は、DMF、DMSOま

40

50

たはNMPから選択され、前記非極性溶媒と極性溶媒との体積比は1 : 0.5 ~ 2であり、前記溶媒使用量は化合物(a)の重量の5 ~ 20倍である。

【0049】

本発明のある技術方案において、前記化合物(c)は、前記化合物(b)と酸を反応させて製造することができ、前記酸は無機酸または有機酸であることが好ましく、前記無機酸は塩酸、硫酸及び/または硝酸であることが好ましく、前記有機酸は、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸及び/またはp-トルエンスルホン酸であることが好ましく、前記化合物(b)と酸とのモル用量比は1 : 5 ~ 30であり、前記反応は、反応溶媒中で行われ、前記溶媒は水または有機溶媒であることが好ましく、前記有機溶媒は酢酸エチル、メタノール及び/またはジオキサンであることが好ましく、前記溶媒の使用量は、化合物(b)の重量の5 ~ 20倍であり、前記反応における反応温度は0 ~ 50 であり、10 ~ 30 であることが好ましく、前記反応における反応時間は2 ~ 30時間であり、2 ~ 8時間であることが好ましい。

10

【0050】

本発明のある技術方案において、前記化合物(d)は、前記化合物(c)と水素化物還元剤/システムを反応させて製造することができ、前記水素化物還元剤/システムは、重金属触媒水素化システム及び還元性金属であることが好ましく、前記重金属触媒水素化システムは、触媒としてドライパラジウム炭素、ウェットパラジウム炭素、ラネーニッケルまたは水酸化パラジウムを用い、還元剤として水素を用いることが好ましく、前記還元性金属は、鉄粉または亜鉛粉末であることが好ましく、前記化合物(c)と前記重金属の重量使用量比は100 : (2 ~ 30)であることが好ましく、前記反応は反応溶媒中で行われ、前記溶媒は単一な有機溶媒または混合有機溶媒であることが好ましく、前記有機溶媒は酢酸エチル、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン及び/またはDMFであることが好ましく、前記溶媒使用量は化合物(d)の重量の5 ~ 200倍であり、前記反応における反応温度は0 ~ 50 であり、20 ~ 40 であることが好ましく、前記反応における反応時間は2 ~ 30時間であり、8 ~ 16時間であることが好ましい。

20

【0051】

本発明のある技術方案において、化合物(IV)は、化合物(d)を塩基下で通常のアミノ基保護試薬と反応させて製造することができ、前記アミノ基保護試薬は、アルコキシカルボニル基のアミノ基保護試薬であることが好ましく、前記アミノ基保護試薬は、Cbz、Cl、(Boc)₂O、2-(tert-ブトキシカルボニルオキシイミノ)-2-フェニルアセトニトリル、クロロギ酸エチル、クロロギ酸メチル、クロロギ酸9-フルオレニルメチル、Fmoc-N-ヒドロキシスクシンイミドエステル、クロロギ酸アリル及びN-[2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニルオキシ]スクシンイミド等から選択される。

30

【0052】

前記塩基は、アルカリ金属塩基、アルカリ土類金属塩基及び有機金属塩基であることが好ましく、前記アルカリ金属塩基は、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム及び/または炭酸水素カリウムであることが好ましく、前記アルカリ土類金属塩基は、水素化ナトリウム、水素化カリウム及び/または水素化カルシウムであることが好ましく、前記有機金属塩基は、ナトリウムメチラート、リチウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムエトキシド及び/またはアルミニウムイソプロポキシドであることが好ましい。

40

【0053】

前記化合物(d)と塩基とのモル用量比は1 : 1 ~ 3であることが好ましく、前記化合物(d)とアミノ基保護試薬とのモル用量比は1 : 1 ~ 2であることが好ましく、前記反応は、反応溶媒中で行われ、前記溶媒は水と有機溶媒との混合溶媒であることが好ましく、前記有機溶媒は、ベンゼン、トルエン、ジオキサン、テトラヒドロフラン及び/またはメチルテトラヒドロフランであることが好ましく、前記水と有機溶媒との体積比は1 : 0.5 ~ 2であり、前記溶媒使用量は化合物(d)の重量の5 ~ 20倍であり、前記反応に

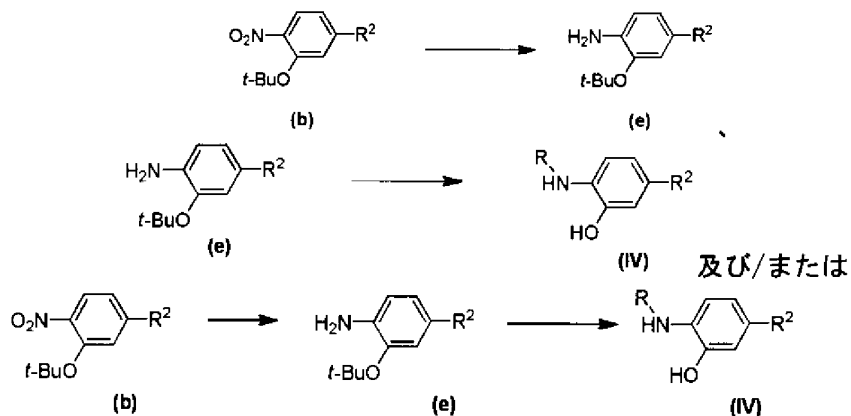
50

おける反応温度は - 20 ~ 50 であり、 - 5 ~ 15 であることが好ましく、前記反応における反応時間は 2 ~ 30 時間である。

【0054】

本発明のある技術方案において、化合物 (IV) における他の製造方法をさらに提供しており、それは以下のような経路を含む。

【化22】



10

20

【0055】

本発明のある技術方案において、化合物 (e) は、前記化合物 (b) と水素化還元剤/システムを反応させて製造することができ、前記水素化還元剤/システムは、重金属触媒水素化システム及び/または還元性金属であることが好ましく、前記重金属触媒水素化システムは、触媒としてドライパラジウム炭素、ウェットパラジウム炭素、ラネーニッケル及び/または水酸化パラジウムを用い、還元剤として水素を用いることが好ましく、前記還元性金属は、鉄粉/または亜鉛粉末であることが好ましく、前記化合物 (b) と重金属との重量使用量比は 100 : 2 ~ 30 であり、前記反応は、反応溶媒中で行われ、前記溶媒は単一な有機溶媒または混合有機溶媒であることが好ましく、前記有機溶媒は、酢酸エチル、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン及び/または DMF であることが好ましく、前記溶媒使用量は化合物 (b) の重量の 5 ~ 200 倍であり、前記反応における反応温度は 0 ~ 50 であり、20 ~ 40 であることが好ましく、前記反応における反応時間は 2 ~ 30 時間であり、4 ~ 8 時間であることが好ましい。

30

【0056】

本発明のある技術方案において、化合物 (e) とアミノ基保護試薬を反応させて化合物 (IV) を製造する方法は、化合物 (d) から化合物 (IV) を製造する方法を参照すればよい。

【0057】

本発明は、化合物 1 における安定的で優秀な薬用見通しを持つ結晶形である二つの A 型結晶と B 型結晶とをさらに提供しており、その構造は、図 1 及び図 2 に示したようである。

40

【0058】

本発明は、化合物 1 における A 型結晶と B 型結晶の製造方法をさらに提供しており、いずれか一つの形態の化合物 1 を溶媒に入れて結晶を行い、不同形態の結晶形を製造する段階を含み、ここで、前記溶媒は、有機溶媒またはアルコール系溶媒または水を含む混合溶媒であることが好ましく、前記有機溶媒は、アルコール系またはケトン系であることが好ましく、前記アルコール系は、メタノール、エタノール、イソプロパノール及び/またはブタノールであることが好ましく、前記ケトン系は、アセトン及び/またはメチルエチルケトンであることが好ましく、前記混合溶媒は、DMSO とエタノールまたは DMSO と水の混合溶媒であることが好ましく、前記 DMSO とエタノールまたは水との体積比は 1

50

: 0.5 ~ 5 であり、前記溶媒使用量は、化合物 1 の重量の 3 ~ 50 倍である。

【0059】

定義及び説明

特に断りのない限り、本文中で使われている以下のような用語と語句は、以下のような意味を含むことである。ある特定されている語句または用語は、特別に定義されていない限り、不確実または不明であると認められることなく、通常の定義として理解すべきである。本文中で商品名が出現した場合、それに対応される商品またはその活性成分を指すことに目的がある。

【0060】

本発明の中間体化合物は、本発明の当業者によく知られている多様な合成方法によって製造されることができ、以下で例を挙げている具体的な実施形態と、これと他の化学合成方法により形成された実施形態と、本発明の当業者によく知られている等価交換方式とを含んでおり、好ましい実施形態は本発明の実施例を含むがそれに限定されてはならない。

10

【0061】

本発明の具体的な実施形態の化学反応は、適当な溶媒中で行われており、前記溶媒は、本発明の化学的变化及びそのための試薬及び材料に適しなければならない。本発明の化合物を得るために、本発明の当業者は、既存の実施形態の下で、合成段階または反応経路に対して補正または選択をしなければならない場合がある。

【0062】

本技術分野において、いずれかの合成経路計画中で一つの重要な考慮事項は、反応性官能基（例えば、本発明中のアミノ基）のために適切な保護基を選択することである。訓練を受けた当業者において、Greene and Wutsの(Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley and sons, 1991)は、この分野での権威者である。本発明に引用されているすべての参考文献は、全体的に本明細書に組み込まれている。

20

【0063】

以下、実施例を参照しながら、具体的に本発明について説明を行うが、これらの実施例は本発明を何ら限定するものではない。

【0064】

本発明で使われているすべての溶媒は、市販されているもので、さらに精製せずに使用可能である。反応は、通常に不活性な窒素下で、無水溶媒の中で行われる。プロトン核磁気共鳴のデータは、Bruker Avance III 400 (400 MHz) 分光器に記録されており、化学シフトは、テトラメチルシランの低磁場の (ppm) で表示する。質量スペクトルは、Agilent 1200 シリーズと 6110 (& 1956 A) から測定される。LC/MS または Shimadzu MS は、一つの DAD: SPD-M20A (LC) 及び Shimadzu Micromass 2020 検出器を含む。質量分析計には、一つの正モードまたは負モード下で操作を行うエレクトロスプレーイオン化 (ESI) が配置されている。

30

【0065】

本発明は、以下のような略語を使っており、具体的には、DCM はジクロロメタンを代表し、PE は石油エーテルを代表し、EA は酢酸エチルを代表し、Pd/C はパラジウム炭素を代表し、DMF は N,N - ジメチルホルムアミドを代表し、DMAC は N,N - ジメチルアセトアミドを代表し、DMSO はジメチルスルホキシドを代表し、EtOAc は酢酸エチルを代表し、EtOH はエタノールを代表し、MeOH はメタノールを代表し、Cbz はアミン保護基のベンジルオキシカルボニル基を代表し、Boc はアミン保護基の tert - ブチルカルボニル基を代表し、Fmoc はアミン保護基のクロロギ酸 9 - フルオレニルメチルを代表し、Alloc はアミン保護基のアリルオキシカルボニル基を代表し、Teoc はアミン保護基のトリメチルシリルエトキシカルボニル基を代表し、HOAc は酢酸を代表し、r.t. は室温を代表し、O/N は一晩放置を代表し、THF はテトラヒドロフランを代表し、Boc₂O は二炭酸ジ - tert - ブチルを代表し、TFA は

40

50

トリフルオロ酢酸を代表し、D I P E A はジイソプロピルエチルアミンを代表し、D I E A はジイソプロピルエチルアミンを代表し、D M A P は 4 - ジメチルアミノピリジンを表し、D B U は 1, 8 - ジアザビシクロウンデカ - 7 - エンを代表し、t o l はトルエンを代表し、N H ₄ C l は塩化アンモニウムを代表し、T H F はテトラヒドロフランを代表し、i - P r O H は 2 - プロパノールを代表し、m p は融点を代表し、N M P は N - メチルピロリドンを表し、t - B u O K はカリウム t e r t - ブトキッドを代表し、A c O H は氷酢酸を代表し、r f は逆流を代表し、M e N H ₂ はメチルアミンを代表し、E t ₃ N はトリエチルアミンを代表し、H ₂ O ₂ は過酸化水素を代表し、C o n . H C l (a q) は濃塩酸水溶液を代表する。

【 0 0 6 6 】

10

化合物は、人工的または C h e m D r a w (登録商標) ソフトウェアで名付けており、市販されている化合物は、サプライヤーのディレクトリ名を使うことである。

【 0 0 6 7 】

本発明に係る式 (I) に示される化合物及びその中間体を合成する工程において、先行技術においての出発原料の価格の高さ、使用される試薬の毒性の大きさ、厳しい反応条件、分離及び精製における難しさ、工業化への難しさなどの欠点を乗り越えたという有利な効果がある。

【 0 0 6 8 】

具体的には、1) 本発明において、式 (I) に示される化合物を製造する方法の原料は、従来法または一般的な試薬であり、市場で易しく獲得することができるうえに価格が安く、2) 中間体化合物 (II) は、新しい中間体化合物 (IV) と既知の中間体化合物 (III) が一段階反応を経ることにより得ることができ、効果的に反応収率を向上させ、3) キラル天然生成物を原料として利用しキラル中心に引入させ、得られた式 (I) に示される化合物は、高い光学純度を有し、4) 各段階における反応で使われている試薬は皆小分子であり、精製が易しいことである。

20

【 0 0 6 9 】

したがって、本発明は、式 (I) に示される化合物及びその中間体の製造において、高い産業応用価値及び経済価値を有することである。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 7 0 】

30

【 図 1 】 化合物 1 における A 型結晶の C u - K α 放射線の X R P D スペクトログラムであり、ここで A 型結晶は化合物 1 がエタノール中で結晶されて析出することにより製造される。

【 図 2 】 化合物 1 における B 型結晶の C u - K α 放射線の X R P D スペクトログラムであり、ここで B 型結晶は化合物 1 が D M S O / E t O H システム中で結晶されて析出することにより製造される。

【 図 3 】 化合物 1 における A 型結晶の D S C スペクトログラムである。

【 図 4 】 化合物 1 における B 型結晶の D S C スペクトログラムである。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 7 1 】

40

本発明の内容をより易しく理解するために、以下、具体的な実施例を組み合わせながら、さらに説明を行うが、具体的な実施形態は本発明の内容を限定するものではない。

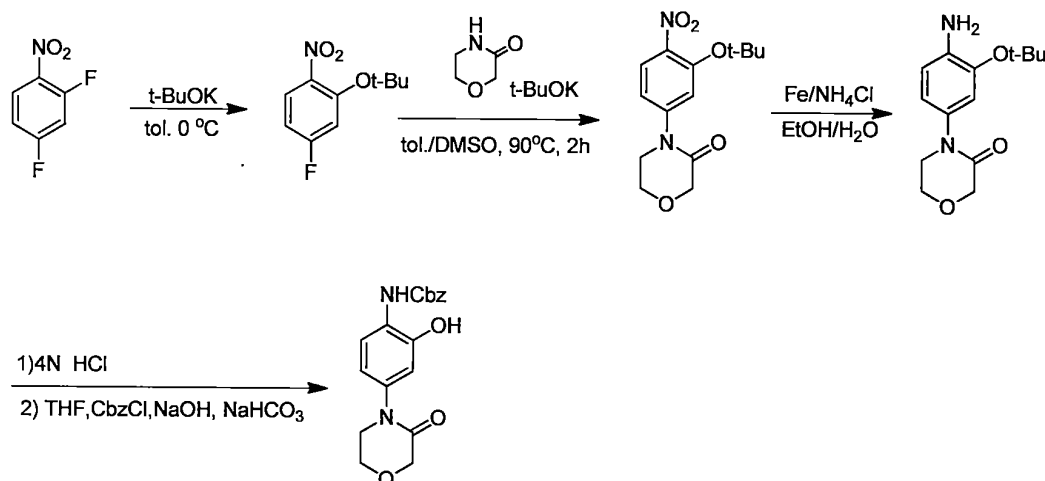
【 0 0 7 2 】

実施例 1 : 化合物 1 の製造

【 0 0 7 3 】

【化 2 3】

経路 1



10

【 0 0 7 4 】

段階 1：2 - (tert - ブトキシド) - 4 - フルオロ - 1 - ニトロベンゼンの合成
 氷水浴下で、カリウム tert - ブトキシド (387 g、3.46 mol) を分けてゆっくり 2, 4 - ジフルオロニトロベンゼン (500 g、3.14 mol) のトルエン (2 L) 溶液に入れ、温度は 20 を超えないように維持する。入れ終わった後、反応液を 0 に冷やし温度を維持しながら 2 時間攪拌する。TLC (石油エーテル) プレートで反応の完了を検出してから、反応液を冷却した飽和塩化アンモニウム溶液 (3 L) に入れて酢酸エチルで抽出する (1 L × 3)。有機相スピンドライヤーを合併してスピンドライして 2 - (tert - ブトキシド) - 4 - フルオロ - 1 - ニトロベンゼン (670 g、粗品、暗赤色油状物、HPLC 純度は 90%) を得て、さらに精製しないまま、直接次の段階反応に用いる。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.82 (dd, J = 9.2, 6.0 Hz, 1H)、6.93 (dd, J = 10.4, 2.8 Hz, 1H)、6.84 (m, 1H)、1.48 (s, 9H)。

20

30

【 0 0 7 5 】

段階 2：4 - (3 - (tert - ブトキシド) - 4 - ニトロフェニル) モルヒネ - 3 - オンの合成

氷水浴下で、カリウム tert - ブトキシド (315 g、2.81 mol) を分けてゆっくり 2 - (tert - ブトキシド) - 4 - フルオロ - 1 - ニトロベンゼン (600 g、2.81 mol) 及びモルヒネ - 3 - オン (284 g、2.81 mol) のトルエンとジメチルスルホキシド (1 : 1、1 L) との混合溶媒に入れると同時に、温度は 20 を超えないように維持する。入れ終わった後、反応液を 90 まで加熱し、この温度で 2 時間攪拌する。TLC (PE) プレートで反応の完了を検出してから、反応液を冷却した飽和塩化アンモニウム溶液 (4 L) に入れて、酢酸エチルで抽出する (1 L × 2)。合併した有機相を水 (2 L) で洗浄して、有機相をスピンドライして 4 - (3 - (tert - ブトキシド) - 4 - ニトロフェニル) モルヒネ - 3 - オン (828 g、粗品、暗赤色油状物、HPLC 純度は 80%) を得て、さらに精製しないまま、直接次の段階反応に用いる。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.79 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、7.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.10 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H)、4.36 (s, 2H)、4.06 (t, J = 2.0 Hz, 2H)、3.82 (t, J = 2.0 Hz, 2H)、1.45 (s, 9H)。

40

【 0 0 7 6 】

段階 3：4 - (4 - アミノ - 3 - (tert - ブトキシド) フェニル) モルヒネ - 3 - オンの合成

50

鉄粉 (106 g、1.90 mol) を激しく攪拌した 4 - (3 - (tert - ブトキシド) - 4 - ニトロフェニル) モルヒネ - 3 - オン (140 g、0.475 mol) 及び塩化アンモニウム (101 g、1.90 mol) のエタノールと水 (3 : 1、1.2 L) との混合溶液に入れる。入れ終わった後、反応は約 30 分攪拌した後、激しく発熱し始め、氷水で激しく発熱しないまで冷却し、室温になってから一晩放置し、TLC (PE : EA = 1 : 1) プレートで反応の完了を検出してから濾過し、メタノールで残留物を洗浄し、TLC (PE : EA = 1 : 1) プレートで洗浄の完了を検出してから、ろ液を合併してスピンドライし、水 (500 mL) で洗浄し、ジクロロメタン (300 mL × 3) で抽出する。有機相を合併してスピンドライして、4 - (4 - アミノ - 3 - (tert - ブトキシド) フェニル) モルヒネ - 3 - オン (125 g、粗品、黒色油状物、HPLC 純度は 70 %) を得て、さらに精製しないまま、直接次の段階反応に用いる。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、6.75 (m, 1H)、6.65 (m, 1H)、4.76 (br s, 2H)、4.14 (s, 2H)、3.91 (t, J = 2.0 Hz, 2H)、3.62 (t, J = 2.0 Hz, 2H)、1.33 (s, 9H)。

【0077】

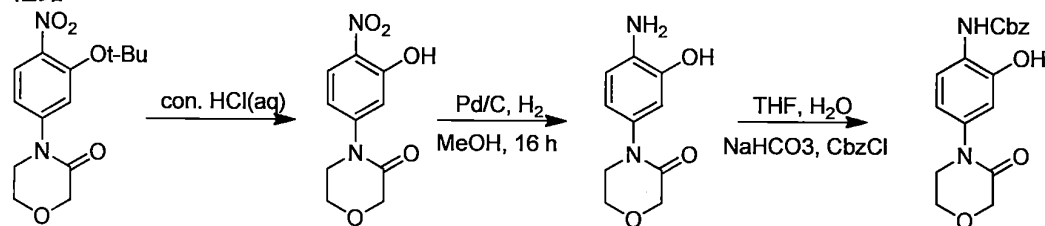
段階 4 : (2 - ヒドロキシ - 4 - (3 - モルホリノケトン) フェニル) カルバミン酸ベンジルの合成

4 - (4 - アミノ - 3 - (tert - ブトキシド) フェニル) モルヒネ - 3 - オン (400 g、1.51 mol) を 4 N 塩酸溶液 (1 L) で溶解して攪拌し一晩反応させる。反応液を氷水で冷却し、12 N の水酸化ナトリウム溶液で、反応液の pH を 7 まで調節した後、炭酸水素ナトリウム固体 (190 g、2.23 mol) とテトラヒドロフラン (600 mL) とを入れる。0 まで冷却させ、クロロギ酸ベンジル (258 g、1.51 mol) のテトラヒドロフラン (500 mL) 溶液をゆっくり滴下し、10 より低い温度を維持する。入れ終わった後、TLC (PE : EA 1 : 3) プレートで反応の完了を検出する。ジクロロメタン (2 L) と水 (1 L) とを反応液に入れて、スタンディング状態で液体分離を行い、水相はジクロロメタン (1 L × 2) で抽出する。有機相を合併してスピンドライ後、エタノール (1 L) を入れて攪拌し練って濾過し、フィルターケーキはエタノール (200 mL) で二回洗浄してから、フィルターケーキを取り出して乾燥し 2 - ヒドロキシ - 4 - (3 - モルホリノケトン) フェニル) カルバミン酸ベンジル (225 g、HPLC 純度は 98 %、) を得られたものは褐色固体である。¹H NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) δ 9.95 (br s, 1H)、8.52 (s, 1H)、7.56 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、7.45 ~ 7.33 (m, 5H)、6.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、6.79 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H)、5.15 (s, 2H)、4.18 (s, 2H)、3.95 (t, J = 4.8 Hz, 2H)、3.66 (t, J = 4.8 Hz, 2H)、1.33 (s, 9H)。

【0078】

【化 24】

経路 2



【0079】

段階 5 : 4 - (3 - (ヒドロキシ) - 4 - ニトロフェニル) モルヒネ - 3 - オンの合成
10 mL の Con. HCl (aq) を、4 - (3 - (tert - ブトキシド) - 4 - ニ

10

20

30

40

50

トロフェニル)モルヒネ-3-オン(10.0 g、34.0 mmol)の酢酸エチル(30 mL)溶液にゆっくり入れる。室温で一晩攪拌し、水(50 mL)を入れ、酢酸エチル(30 mL × 2)で抽出する。有機相を合併してスピンドライして粗品を得て、エタノール(100 mL)を練って濾過してスピンドライすれば、4-(3-(ヒドロキシ)-4-ニトロフェニル)モルヒネ-3-オン(4.12 g、HPLC純度は98%、収率は51%)を得る。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.1 (br s, 1H)、7.96 (d, J=8.0 Hz, 1H)、7.31 (d, J=2.4 Hz, 1H)、7.11 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H)、4.25 (s, 2H)、3.98 (t, J=4.8 Hz, 2H)、3.79 (t, J=4.8 Hz, 2H)、1.33 (s, 9H)。

【0080】

段階6：4-(4-アミノ-3-(ヒドロキシ)フェニル)モルヒネ-3-オンの合成
250 mLの水素ボトルに、窒素保護の下でドライパラジウム炭素(200 mg)を、4-(3-(ヒドロキシ)-4-ニトロフェニル)モルヒネ-3-オン(3.5 g、14.7 mmol)のメタノール(100 mL)溶液に入れる。反応液は、30 psiの水素圧力の下で、30 で攪拌しながら16時間反応させる。TLC(PE:EA=1:1)プレートで反応の完了を検出してから濾過し、熱いメタノール(200 mL)でフィルターケーキを洗浄する。有機相を合併してスピンドライして、4-(4-アミノ-3-(ヒドロキシ)フェニル)モルヒネ-3-オン(2.7 g、HPLC純度は91%、収率は88%)を得る。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.22 (br s, 1H)、6.63 (s, 1H)、6.57 (d, J=8.4 Hz, 1H)、6.51 (d, J=8.4 Hz, 1H)、4.59 (br s, 2H)、4.13 (s, 2H)、3.91 (t, J=4.4 Hz, 2H)、3.57 (t, J=4.4 Hz, 2H)。

【0081】

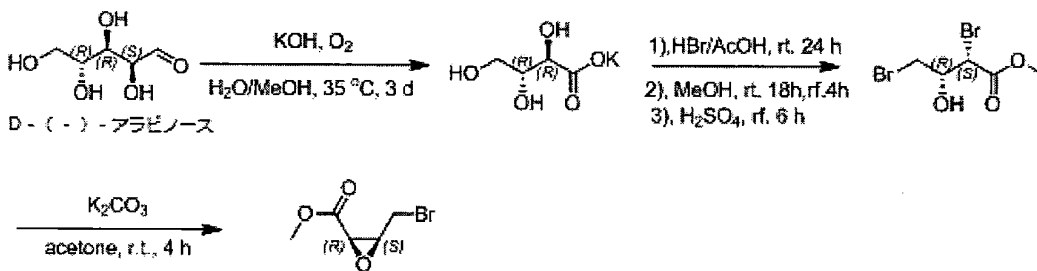
段階7：(2-ヒドロキシ-4-(3-モルホリノケトン)フェニル)カルバミン酸ベンジルの合成

氷水浴下で、炭酸水素ナトリウム固体(1.63 g、19.4 mmol)を、4-(4-アミノ-3-(ヒドロキシ)フェニル)モルヒネ-3-オン(2.7 g、12.9 mmol)のテトラヒドロフラン(10 mL)と水(15 mL)との混合溶液に入れる。0 まで冷却し、クロロギ酸ベンジル(1.63 g、19.4 mmol)のテトラヒドロフラン(5 mL)溶液をゆっくり滴下し、温度が5 を超えないように維持する。入れ終わった後、TLC(PE:EA=1:3)プレートで反応の完了を検出する。水(30 mL)を反応液に添加し、5分攪拌してから濾過し、フィルターケーキを水(10 mL)で洗浄し、フィルターケーキを収集してスピンドライし、エタノールで練って(2-ヒドロキシ-4-(3-モルホリノケトン)フェニル)カルバミン酸ベンジル(3.66 g、白色固体、HPLC純度は96%、収率は82%)を得る。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.95 (br s, 1H)、8.52 (s, 1H)、7.56 (d, J=9.2 Hz, 1H)、7.45~7.33 (m, 5H)、6.91 (d, J=2.4 Hz, 1H)、6.79 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H)、5.15 (s, 2H)、4.18 (s, 2H)、3.95 (t, J=4.8 Hz, 2H)、3.66 (t, J=4.8 Hz, 2H)、1.33 (s, 9H)。

【0082】

【化 25】

経路 3



10

【0083】

段階 8 : (2R, 3R) - 2, 3, 4 - トリヒドロキシブタノエートの合成

氷水浴下で、水酸化カリウム (1.12 kg、19.98 mol) を、メタノール (10 L) と水 (2.4 L) の混合溶媒にゆっくり入れてから、温度が 45 を超えないように制御し、入れ終わった後、酸素を反応液に通過させ、反応液が 35 まで冷却するように待ち、D-(-)-アラビノース (1 kg、6.66 mol、2.4 L の水に溶解) の水溶液を滴下し、6 時間以上滴下して (全体過程中酸素通過を維持) 反応温度は 35 を維持する。滴下完了後、続いて酸素を 2 時間通過させ、また 60 時間空気を通過させる。反応液を 2.4 L 油状物になるまで減圧濃縮させ、また油状物を、速かに攪拌したメタノール (10 L) にゆっくり滴下すれば、大量の白色固体が析出される。滴下完了後、濾過し、また真空乾燥後白色固体 (560 g、収率は 48%) を得る。¹H NMR (D₂O, 400 MHz) δ 4.09 (d, J = 4.0 Hz, 1H)、3.97 ~ 3.92 (m, 1H)、3.65 (d, J = 5.6 Hz, 1H)。

20

【0084】

段階 9 : (2S, 3R) - 2, 4 - ジブロモ - 3 - ヒドロキシ酪酸メチルエステルの合成

臭化水素/酢酸溶液 (33%、2 L) を、(2R, 3R) - 2, 3, 4 - トリヒドロキシブタノエート (560 g、3.21 mol) が盛られている反応器に入れる。室温で 24 時間攪拌し、反応液を無水メタノール (14 L) に入れ、また室温で 18 時間攪拌してから、反応液を 65 まで加熱し 4 時間逆流する。反応液を減圧し濃縮させ、水 (1 L) と酢酸エチル (1.5 L) とを入れて抽出し、有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥して、濃縮し、(2S, 3R) - 2, 4 - ジブロモ - 3 - ヒドロキシ酪酸塩と (2S, 3R) - 2, 4 - ジブロモ - 3 - ヒドロキシ酪酸メチルエステルとの油状混合物 706 g を得る。硫酸 (60 mL) を前記混合物 (680 g) のメタノール (3.5 L) 溶液にゆっくり入れ、6 時間加熱して逆流し、TLC (PE : EA = 10 : 1) プレートで反応の完了を検出した後、反応液を濃縮し、残留物を酢酸エチル (800 mL) に溶解させ、水 (500 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで有機相を乾燥し、濾過した後濃縮を経て、オフホワイト色固体 (650 g、収率は 74%) を得る。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.71 (d, J = 3.6 Hz, 1H)、4.20 ~ 4.15 (m, 1H)、3.83 (s, 3H)、3.55 ~ 3.48 (m, 2H)。

30

40

【0085】

段階 10 : (2R, 3S) - 3 - ブロモメチルオキシラン - 2 - カルボン酸塩の合成

炭酸カリウム (503 g、3.65 mol) を、(2S, 3R) - 2, 4 - ジブロモ - 3 - ヒドロキシ酪酸メチルエステル (200 g、0.729 mol) のアセトン (2.5 L) 溶液に入れて、室温で 4 時間反応させ、TLC (PE : EA = 10 : 1) プレートで原料消失を検出し、反応液を濾過し、減圧濃縮して得た生成物は淡黄色油状物であり、また減圧蒸溜装置で生成物を無色の透明液体になるように蒸溜を行う (126 g、90%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.83 (s, 3H)、3.67 ~ 3.62 (m,

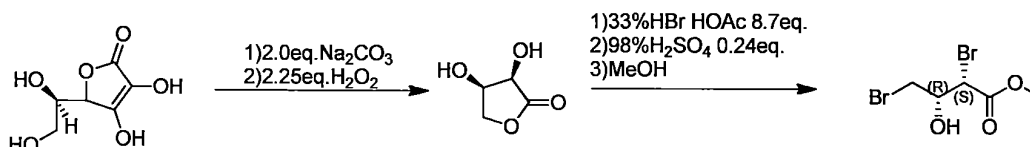
50

2 H)、3.57 ~ 3.52 (m, 1 H)、3.46 ~ 3.43 (m, 1 H)。

【0086】

【化26】

経路4



10

【0087】

段階11: (3R, 4R) - 3,4 - ジヒドロキシジヒドロフラン - 2 (3H) - オンの合成

イソアスコルビン (17.6 g, 0.1 mol) を、250 ml 水に溶解し、0 ~ 6 まで温度を冷却する。無水炭酸ナトリウム粉末 (21.2 g, 0.2 mol) を、分けて反応フラスコに入れる。入れ完了後、続いて攪拌すると同時に30%過酸化水素 (22 ml) を入れ、内部温度は6 から19 まで上がって、続いて氷水浴で5分間攪拌し、内部温度は27 まで上がる。反応液を42 まで加熱して30分攪拌する。亜鉛粉末 (1.0 g, 0.015 mol) を、反応液に入れ過量の過酸化水素を急冷し、ヨウ化カリウムデンプン紙の検出によると陰性を現す。反応液を6Nの塩酸でpHを1.0まで調節する。50 下で、少量の白色固体が析出するまで減圧濃縮する。酢酸エチル (150 ml x 3) で抽出する。有機相を200 ml (10 ~ 15 vol) まで濃縮し、15 ~ 25 まで冷却させ、5 ~ 8時間攪拌し、(大量の白色固体が析出される) 濾過して、乾燥し、8.26 g の (3R, 4R) - 3,4 - ジヒドロキシジヒドロフラン - 2 (3H) - オンを得て、収率は70%である。¹H NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) δ 5.78 (br s, 1H)、5.37 (br s, 1H)、4.39 (d, J = 4.4 Hz, 1H)、4.30 ~ 4.22 (m, 2H)、4.05 (d, J = 10.0 Hz, 1H)。

20

【0088】

段階12: (2S, 3R) - 2,4 - ジブロモ - 3 - ヒドロキシ酪酸メチルエステルの合成

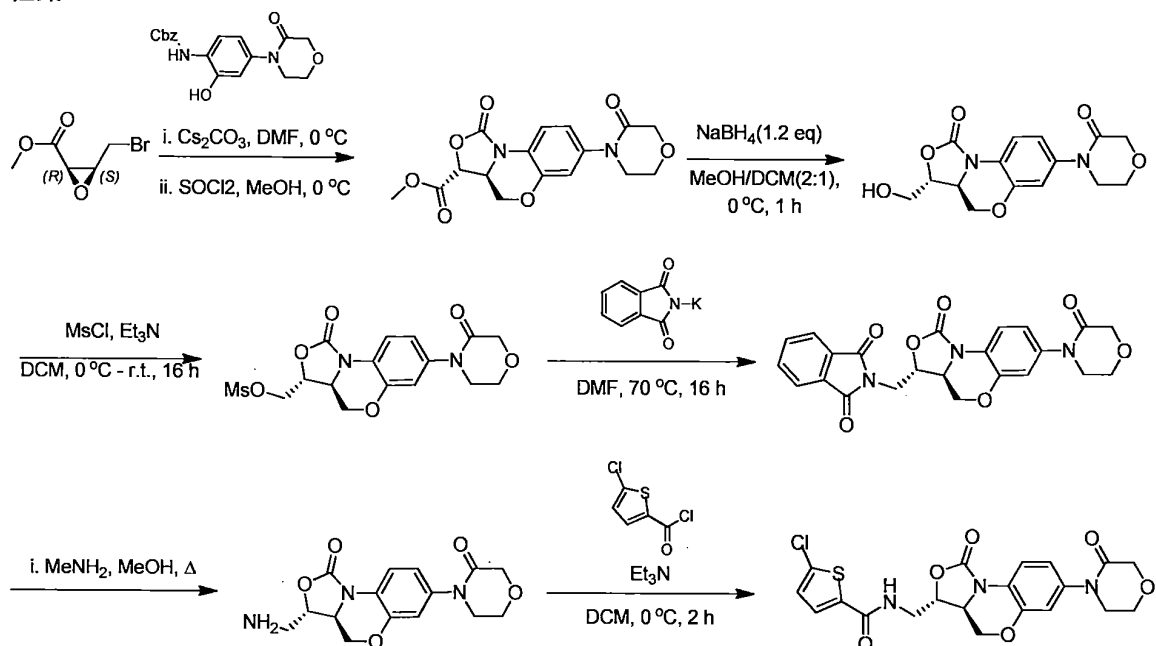
1 L のフラスコに、(3R, 4R) - 3,4 - ジヒドロキシジヒドロフラン - 2 (3H) - オン (26.0 g, 221 mmol) と182.0 mL で33%の臭化水素酸溶液を入れる。混合物を室温で24時間攪拌した後、959.0 mL のメタノールを入れ、続いて36時間攪拌する。得られた反応液を、65 ~ 75 まで加熱しながら4時間逆流する。反応液を減圧濃縮した後、水 (70.0 mL) と酢酸エチル (105.0 mL) とを入れて抽出し、有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮し、得られた粗品は油状混合物51 g である。硫酸 (4.1 mL) を、前記混合物 (51.0 g) のメタノール (239.0 mL) 溶液にゆっくり入れ、6時間 (60 ~ 70) 加熱して逆流する。反応液を濃縮し、残留物を酢酸エチル (60.0 mL) に溶解させ、水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで有機相を乾燥し、濾過してから濃縮して得られた生成物は、オフホワイト色固体 (51 g、収率は83%) である。¹H NMR (D₂O, 400 MHz) δ 3.98 (d, J = 4.0 Hz, 1H)、3.86 ~ 3.81 (m, 2H)、3.54 ~ 3.51 (m, 2H)。

40

【0089】

【化 27】

経路 5



10

20

【0090】

段階 13: (3R, 3aS) - メチル - 1 - オン - 7 - (3 - ケトンモルホリノ) - 1, 3, 3a, 4 - テトラヒドロベンゾ[*b*]オキサゾール[3, 4 - *d*][1, 4]オキサジン - 3 - カルボン酸の合成

0 下で撹拌し、(2 - ヒドロキシ - 4 - (3 - モルホリノケトン) ペニーを) カルバミン酸ベンジル (68.5 g, 0.20 mol) の DMF (700 mL) 溶液に、順序で一度に (2S, 3R) - 2, 4 - ジブromo - 3 - ヒドロキシ酪酸メチルエステル (46.8 g, 0.24 mol)、炭酸セシウム (130.3 g, 0.40 mol) を入れる。前記反応液を 0 下で、10 時間撹拌して反応させる。(2 - ヒドロキシ - 4 - (3 - モルヒネケトン) フェニル) カルバミン酸ベンジルが完全に消失したことを検出した後、0 下で、続いて炭酸セシウム (65.2 g, 0.20 mol) を入れる。反応液を徐々に室温まで上がり、12 時間撹拌して反応させる。反応混合液温度を 0 まで冷却させ、メタノール (700 mL) を入れ、4 N HCl / メタノール溶液で pH = 1 になるように調節する。0

30

下で、塩化チオニル (58 mL, 0.80 mol) をゆっくり滴下し、約 1 時間内に滴下し終わる。0 下で、続いて 1 時間撹拌して反応させた後、また室温まで漸次上昇させた後 16 時間反応させる。反応の完了を検出した後、反応液を 40 下で、減圧濃縮してメタノールを取り除く。残った反応混合物は温度が冷却してから、pH が 2 である冷却した塩酸水溶液に入れる。濾過して、固体を収集して粗品を得て、粗品は冷却した塩酸水溶液 (40 mL、pH = 2) で二回洗浄し、メタノール (40 mL) で二回洗浄し、真空乾燥して白色固体 (38 g、収率は 54%) の目標生成物を得る。¹H NMR (DMSO - *d*₆, 400 MHz) δ 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H)、7.08 ~ 7.02 (m, 2H)、5.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H)、4.58 (d, *J* = 9.2, 3.2 Hz, 1H)、4.40 (m, 1H)、4.18 (s, 2H)、4.15 (m, 1H)、3.95 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H)、3.80 (s, 2H)、3.69 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H)。

40

【0091】

段階 14: (3R, 3aS) - 3 - (ハイドロックスイメチル) - 7 - (3 - ケトンモルホリノ) - 3a, 4 - ジヒドロベンゾ[*b*]オキサゾール[3, 4 - *d*][1, 4]オキサジン - 1 (3H) - オンの合成

50

0 下の撹拌で、(3R,3aS)-(3-ケトンモルホリノ)-1,3,3a,4-テトラヒドロベンゾ[b]オキサゾール[3,4-d][1,4]オキサジン-3-カルボン酸(38.3g, 0.11mol)にメタノール/ジクロロメタン(660mL、2:1)を混合した懸濁液に、水素化ホウ素ナトリウム(5.0g、0.13mol)を分けて入れて、約40分間に入れ終わる。0 下で、20分間撹拌して反応させる。反応液を室温まで上昇させ、40 下で、減圧濃縮して溶媒を取り除いて、粗品を得る。前記粗品を水(40mL)に10分間練って、濾過し、水(20mL)で一回洗浄し、真空乾燥して目標生成物28gを得る。水相はメタノール/ジクロロメタン(1:10)で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して目標生成物5gを得て、総収率は90%である。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 7.84(d, J=8.8Hz, 1H)、7.05~6.99(m, 2H)、5.34(br s, 1H)、4.54(d, J=7.2Hz, 1H)、4.45(m, 1H)、4.18(s, 2H)、4.02(t, J=4.4Hz, 1H)、3.95(s, 2H)、3.77~3.68(m, 4H)。

【0092】

段階15: ((3R,3aS)-(3-ケトンモルホリノ)-1,3,3a,4-テトラヒドロベンゾ[b]オキサゾール[3,4-d][1,4]オキサジン-3-オン)メタンスルホン酸メチルの合成

0 下で撹拌し、(3R,3aS)-3-(ハイドロキシメチル)-7-(3-ケトンモルホリノ)-3a,4-ジヒドロベンゾ[b]オキサゾール[3,4-d][1,4]オキサジン-1(3H)-オン(19.2g、60mmol)のジクロロメタン(600mL)懸濁液に、トリエチルアミン(25mL、180mmol)を一度に入れて、メタンスルホンクロリド(9mL、120mmol)を滴下し、約20分間滴下する。0 下で、1時間撹拌して反応させ、室温まで漸次上昇してから16時間反応させる。反応が基本的に完全であることを検出した後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(200mL)を入れる。混合液を濾過して、ろ液を液体分離し、水相はジクロロメタン(100mL×2)で抽出する。有機相を合併して、飽和食塩水(200mL)で二回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮後固体と合併すれば目標生成物(21g、収率は87%)を得る。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 7.84(d, J=8.4Hz, 1H)、7.07~7.01(m, 2H)、4.79(m, 1H)、4.64~4.58(m, 3H)、4.18(s, 2H)、4.07(d, J=5.6Hz, 2H)、3.95(t, J=4.8Hz, 1H)、3.69(t, J=4.8Hz, 1H)、3.28(s, 2H)。

【0093】

段階16: 2-(((3S,3aS)-1-オン-7-(3-ケトンモルホリノ)-1,3,3a,4-テトラヒドロベンゾ[b]オキサゾール[3,4-d][1,4]オキサジン-3-イル)メチル)イソインドール-1,3-ジオネの合成

((3R,3aS)-1-オン-7-(3-ケトンモルホリノ)-1,3,3a,4-テトラヒドロベンゾ[b]オキサゾール[3,4-d][1,4]オキサジン-3-イル)メタンスルホン酸メチル(5.4g、13.5mmol)をDMF(55mL)に溶解させる。25 下で撹拌し、フタルイミドカリウム塩(3.75g、20.3mmol)を一度に入れて、10分間撹拌してから、70 まで上昇させ、16時間反応させる。反応が略完全になることを検出した後、室温まで冷却させ、氷水(180mL)に入れる。濾過し、固体を収集して、粗品を得て、粗品は氷水(20mL)で二回洗浄して、乾燥して白色固体(5.4g、収率は90%)の目標生成物を得る。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 7.95~7.85(m, 4H)、7.80(d, J=8.8Hz, 1H)、7.04(d, J=2.4Hz, 1H)、7.00(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H)、4.73(m, 1H)、4.72(m, 1H)、4.18~4.03(m, 6H)、3.94(t, J=4.8Hz, 1H)、3.68(t, J=4.8Hz, 1H)。

【0094】

段階17: (3S,3aS)-3-(アミノメチル)-7-(3-ケトンモルホリノ)-3a,4-ジヒドロベンゾ[b]オキサゾール[3,4-d][1,4]オキサジン-1(3

H) - オンの合成

250 mLの反応フラスコに、MeOH (100 mL) を入れ、続いて化合物 2 - ((3S, 3aS) - 1 - オン - 7 - (3 - ケトンモルホリノ) - 1, 3, 3a, 4 - テトラヒドロベンゾ[b]オキサゾール[3, 4 - d][1, 4]オキサジン - 3 - イル)メチル)イソインドール - 1, 3 - ディオネ (10.11 g, 22.5 mmol) を入れて、均一に攪拌後、40%メチルアミン水溶液 (10.5 mL, 135 mmol) を一度に入れ、10分間攪拌した後、65℃まで上昇させ、4時間攪拌し続け、原料が完全に反応されたことを検出する。次の反応液を室温まで冷却させ、HCl - MeOH 溶液 (12 mL, 12 M) で反応液を pH = 1 まで調節し、1時間攪拌し、十分に塩基になるようにする。40℃下で、反応液を濃縮して部分メタノール (約50 mL) を取り除いてねり型液体を得る。続いてメタノール/ジクロロメタン (60 mL, 1 : 5) を入れて、6時間練って、濾過し、フィルターケーキは MeOH (10 mL) で二回洗浄し、乾燥して目標生成物である塩酸塩 (白色固体、7.0 g、収率は87%、純度は98%) を得る。¹H NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) δ 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、6.98 ~ 6.95 (m, 2H)、4.82 (m, 1H)、4.59 (d, J = 10.4 Hz, 1H)、4.29 (s, 2H)、4.12 ~ 4.01 (m, 4H)、3.71 (t, J = 5.6 Hz, 1H)、3.52 ~ 3.47 (m, 2H)、3.28 (s, 1H)。

【0095】

段階 18 : 5 - クロロ - N - (((3S, 3aS) - 1 - オン - 7 - (3 - ケトンモルホリノ) - 1, 3, 3a, 4 - テトラヒドロベンゾ[b]オキサゾール[3, 4 - d][1, 4]オキサジン - 3 - イル)メチル)チオフエン - 2 - カルボキサミドの合成

250 mLの反応フラスコに、水 (30 mL) とアセトン (54 mL) とを入れ、続いて炭酸ナトリウム (2.48 g, 23.4 mmol) を入れ、十分に攪拌して完全に溶解させた後、0 - 5℃まで温度を冷却させ、(3S, 3aS) - 3 - (アミノメチル) - 7 - (3 - ケトンモルホリノ) - 3a, 4 - ジヒドロベンゾ[b]オキサゾール[3, 4 - d][1, 4]オキサジン - 1 (3H) - オン塩酸塩 (6.40 g, 18.0 mmol) を入れ、約10分間で終わらせる。0 - 5℃下で、完全に溶解されるまで攪拌する (約30分)。次に、0 - 5℃下で、5 - クロロチオフエン - 2 - カルボニルクロリド (3.90 g, 21.6 mmol) のトルエン (11 mL) 溶液を滴下し、約20分間で終わらせる。滴下完了後、0 - 5℃下で、続いて攪拌しながら0.5時間反応させ、20℃まで漸次的に上昇させ1時間反応させる。反応過程で漸次的に固体が析出される。TLC (DCM : MeOH = 20 : 1) プレートで反応が完全であることを検出してから、反応液に水 (100 mL) を入れ、20分間攪拌する。続いて45℃下で濃縮し、有機溶媒を取り除き、濾過して、固体を収集し、固体は水 (50 mL) で洗浄し、乾燥させ目標生成物 (白色固体、8.40 g、収率は99%、HPLC純度は94%、キラル純度は99%) を得る。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ 9.00 (t, J = 5.6 Hz, 1H)、7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.71 (d, J = 4.0 Hz, 1H)、7.21 (d, J = 4.0 Hz, 1H)、7.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.05 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H)、4.62 - 4.51 (m, 2H)、4.18 (s, 2H)、4.11 - 4.01 (m, 2H)、3.95 (t, J = 5.2 Hz, 2H)、3.73 (t, J = 5.2 Hz, 2H)、3.68 (t, J = 5.2 Hz, 2H)。

【0096】

段階 19 : 5 - クロロ - N - (((3S, 3aS) - 1 - オン - 7 - (3 - ケトンモルホリノ) - 1, 3, 3a, 4 - テトラヒドロベンゾ[b]オキサゾール[3, 4 - d][1, 4]オキサジン - 3 - イル)メチル)チオフエン - 2 - カルボキサミドの再結晶 (A型結晶)

2.8 gの段階 18 中の粗品固体を90 mLのエタノールで、70℃まで加熱し、30分間攪拌してから、室温まで温度を冷却させ、16時間攪拌し、濾過して収集した固体は2.4 gであり、HPLC純度は98.3%、収率は86%である。

【0097】

段階 20 : 5 - クロロ - N - (((3S, 3aS) - 1 - オン - 7 - (3 - ケトンモル

ホリノ) - 1, 3, 3 a, 4 - テトラヒドロベンゾ[b]オキサゾール[3, 4 - d][1, 4]オキサジン - 3 - イル) メチル) チオフェン - 2 - カルボキサミドの再結晶 (B 型結晶)

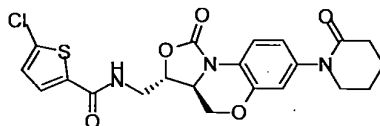
段階 1 8 中の粗品固体で 5 0 0 m g を取り、 0 . 6 5 m L の D M S O を入れて攪拌しながら溶解させてから、 1 . 3 m L の E t O H を 8 0 ℃ まで加熱して全部溶解させてから、自然に 0 - 1 0 ℃ まで冷却させ、大量の固体が析出され、濾過して収集し、 4 0 0 m g の固体を得て、 H P L C 純度は 9 9 . 3 % 、収率は 8 0 % である。

【 0 0 9 8 】

【 化 2 8 】

実施例 2 : 化合物 2 の製造

10



化合物 2 の製造方法は、実施例 1 を参照すればよく、ここで段階 2 におけるモルヒネ - 3 - オンは、ピペリジン - 2 - オンに置換される。

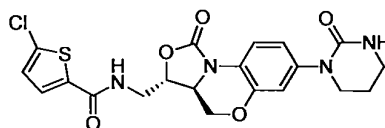
$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O - d_6) δ 9 . 0 1 (t , $J = 5 . 6$ H z , 1 H) 、 7 . 8 3 (d , $J = 8 . 8$ H z , 1 H) 、 7 . 7 2 (d , $J = 4 . 0$ H z , 1 H) 、 7 . 2 2 (d , $J = 4 . 0$ H z , 1 H) 、 6 . 8 7 - 6 . 9 3 (m , 2 H) 、 4 . 5 0 - 4 . 6 4 (m , 2 H) 、 3 . 9 9 - 4 . 1 3 (m , 2 H) 、 3 . 7 3 (t , $J = 5 . 6$ H z , 2 H) 、 3 . 5 2 - 3 . 6 0 (m , 2 H) 、 2 . 3 7 (t , $J = 6 . 0$ H z , 2 H) 、 1 . 7 7 - 1 . 9 0 (m , 4 H) ; L C M S (E S I) m/z : 4 6 2 . 1 ($M+1$) 。

20

【 0 0 9 9 】

【 化 2 9 】

実施例 3 : 化合物 7 の製造



30

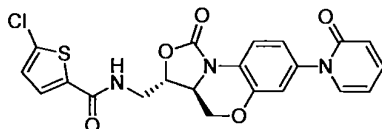
化合物 7 の製造方法は実施例 1 を参照すればよく、ここで段階 2 のモルヒネ - 3 - オン は、テトラヒドロピリミジン - 2 (1 H) - オンに置換される。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O - d_6) δ 9 . 0 0 (t , $J = 6 . 0$ H z , 1 H) 、 7 . 6 9 - 7 . 7 5 (m , 2 H) 、 7 . 2 0 (d , $J = 4 . 0$ H z , 1 H) 、 6 . 8 5 - 6 . 9 5 (m , 2 H) 、 6 . 5 5 (s , 1 H) 、 4 . 4 7 - 4 . 6 2 (m , 2 H) 、 3 . 9 4 - 4 . 1 0 (m , 2 H) 、 3 . 7 1 (t , $J = 5 . 6$ H z , 2 H) 、 3 . 5 6 (t , $J = 5 . 6$ H z , 2 H) 、 3 . 2 0 (t d , $J = 5 . 2$, 2 . 0 H z , 2 H) 、 1 . 9 1 (t , $J = 6 . 0$ H z , 2 H) ; L C M S (E S I) m/z : 4 6 3 . 0 ($M+1$) 。

40

【 0 1 0 0 】

【化 3 0】

実施例 4：化合物 8 の製造

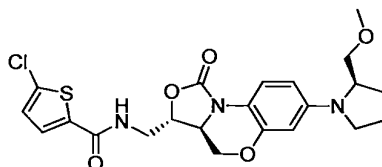


化合物 8 の製造方法は実施例 1 を参照すればよく、ここで段階 2 のモルヒネ - 3 - オン
はピリジン - 2 (1 H) - オンに置換される。¹ H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d
6) δ 9 . 0 1 (t , J = 5 . 6 H z , 1 H) 、 7 . 9 5 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) 、 7 . 7 2
(d , J = 4 . 0 H z , 1 H) 、 7 . 5 9 (d d , J = 6 . 8 , 1 . 6 H z , 1 H) 、 7 . 4 9 (d d
d , J = 9 . 2 , 6 . 8 , 2 . 0 H z , 1 H) 、 7 . 2 1 (d , J = 4 . 0 H z , 1 H) 、 7 . 0 6 (d
, J = 2 . 4 H z , 1 H) 、 7 . 0 1 (d d , J = 8 . 8 , 2 . 4 H z , 1 H) 、 6 . 4 5 (d , J = 9
. 2 H z , 1 H) 、 6 . 2 9 (t d , J = 6 . 8 , 1 . 2 H z , 1 H) 、 4 . 5 6 - 4 . 6 9 (m , 2
H) 、 4 . 0 3 - 4 . 1 6 (m , 2 H) 、 3 . 7 5 (t , J = 5 . 6 H z , 2 H) ; L C M S (E
S I) m / z : 4 5 8 . 1 (M + 1) 。

【 0 1 0 1 】

【化 3 1】

実施例 5：化合物 3 0 の製造

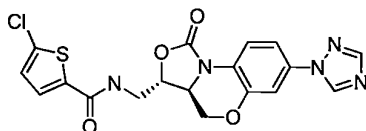


化合物 3 0 の製造方法は実施例 1 を参照すればよくして、ここで、段階 2 のモルヒネ -
3 - オンは (R) - 2 - (メトックシメチル) ピロ - ルリディンに置換される。¹ H
NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) δ 9 . 0 0 (t , J = 5 . 4 H z , 1 H) 、 7 . 7 1
(d , J = 4 . 0 H z , 1 H) 、 7 . 5 7 (d , J = 9 . 2 H z , 1 H) 、 7 . 2 1 (d , J = 4 . 0
H z , 1 H) 、 6 . 2 7 (d d , J = 9 . 2 , 2 . 8 H z , 1 H) 、 6 . 1 6 (d , J = 2 . 8 H z ,
1 H) 、 4 . 5 3 - 4 . 4 6 (m , 2 H) 、 3 . 9 7 - 3 . 9 5 (m , 2 H) 、 3 . 7 8 - 3 . 7
3 (m , 1 H) 、 3 . 7 0 (t , J = 5 . 6 H z , 2 H) 、 3 . 3 3 - 3 . 3 1 (m , 2 H) 、 3 .
2 7 (s , 3 H) 、 3 . 2 1 - 3 . 1 7 (m , 1 H) 、 3 . 0 1 - 2 . 9 5 (m , 1 H) 、 1 . 9
9 - 1 . 8 7 (m , 4 H) ; L C M S (E S I) m / z : 4 7 8 . 1 (M + 1) 。

【 0 1 0 2 】

【化 3 2】

実施例 6：化合物 3 4 の製造



化合物 3 4 の製造方法は実施例 1 を参照すればよく、ここで、段階 2 のモルヒネ - 3 -
オンは、1 H - 1 , 2 , 4 - チアゾールに置換される。¹ H NMR (4 0 0 M H z , D M S

10

20

30

40

50

O - d₆) δ 9.27 (s, 1H)、9.05 (t, J=5.6 Hz, 1H)、8.22 (s, 1H)、8.02 (d, J=8.4 Hz, 1H)、7.75 (d, J=4.0 Hz, 3H)、7.52 (m, 2H)、7.22 (d, J=4.0 Hz, 1H)、4.64 (m, 2H)、4.14 (m, 2H)、3.75 (t, J=5.6 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 432 (M+1)。

【0103】

体外活性評価

IC₅₀ 値の測定を通じて、試験化合物が、人またはラットの Xa 因子またはその他酵素例えばトロンビンまたはトリプシンの抑制能力を評価し、ここで IC₅₀ 値と抑制定数 K_i とは互いに関連がある。発色測定において、精製した酵素を用いる。FlexSta_{tin} III (米国モレキュラーデバイス会社) で、37 の時間経過中、線形部分 (通常的には基質 2 ~ 10 分後) の 405 nm での吸光度の変化により、発色基質の水分解においての初期速度を測定する。加水分解の相対的速度 (抑制を受けない対照組と比較) が試験化合物濃度に対する対数曲線を描いた後、線形回帰の計算を通じて、基質の水分解の速度を 50% 低下させた阻害剤の濃度を測定する。Cheng - Prusoff equation: $K_i = IC_{50} / (1 + [S] / K_m)$ によって、酵素阻害定数 (K_i) を計算し、ここで [S] は基質濃度であり、K_m は両逆数プロットによって確定されたミカエリス・メンテン定数である。GraphPad Prism ソフトウェアにより試験化合物の IC₅₀ 値を得る。「型線量効果 (可変傾斜度)」を用いてブフィッティング (curve fitting) を行う。

【0104】

人間/ラットにおける凝血因子 Xa における試験

Tris - HCl 緩衝液 (50 mM, pH 8.3, 150 mM NaCl) を利用して、人間またはラットにおける凝血因子 Xa の活性抑制作用を測定する。50 μL の人間の凝血因子 Xa (Enzyme Research Laboratories, Inc; 最終濃度は 8.36 nM) または 50 μL のラットの凝血因子 Xa (Enzyme Research Laboratories, Inc; 最終濃度は 57.5 nM) の緩衝液を、Greiner 384 マイクロタイタープレートの適当の孔に滴下する方法により IC₅₀ を測定する。2 μL の 2% (V/V) DMSO を含む測定緩衝液 (抑制を受けてない対照組) または各種濃度のテスト化合物を、2% (V/V) DMSO を含む測定緩衝液に希釈し、また 48 μL の基質 S - 2222 (Chromogenix; 化学式: Bz - I Ie - Glu (γ - OR) - Gly - Arg - pNA · HCl R = H (50%)) を入れ、ここで R = CH₃ (50%) は、測定緩衝液であり、最終濃度は 0.172 mM である。前記試験において、試験化合物と酵素とを 10 分間前培養した後、基質 S - 2222 を入れて最終体積 100 μL を得て、試験を始める。

【0105】

K_i < 10 μM の試験化合物は積極的であることと認められ、本発明において K_i < 1 μM の化合物であることが好ましく、K_i < 0.1 μM の化合物であることがさらに好ましく、K_i < 0.01 μM の化合物であることがさらに好ましく、K_i < 0.001 μM の化合物であることがさらに好ましい。前記試験方法によって、本発明の一部分の化合物が K_i < 0.1 μM であることを測定し、したがって本発明の化合物は有効な Xa 因子阻害剤になることができる。

【0106】

人間のトロンビンにおける試験

緩衝液 (10 mM の HEPES 緩衝液、pH 7.4, 2 mM CaCl₂) を用いて、人間のトロンビンにおける活性抑制作用を測定する。Greiner 384 マイクロタイタープレートの適当の孔を選択し、IC₅₀ を測定する。50 μL の人間のトロンビン (Sigma 会社; T8885) を含む緩衝液、最終濃度は 0.05 NIH 単位/mL、2 μL 2% (V/V) DMSO を含む測定緩衝液 (抑制を受けていない対照組) または各種濃度のテスト化合物を、2% (V/V) DMSO を含む測定緩衝液に希釈し、48 μL の

基質 S - 2 2 3 8 (Chromogenix ; 化学式 : H - D - P h e - P i p - A r g - p N A · 2 H C l) を含む緩衝液を入れ、最終濃度は 3 0 μ M である。前記試験で試験化合物と酵素とを 1 0 分間前培養した後、基質を入れて最終体積 1 0 0 μ L を得て、試験を始める。

【 0 1 0 7 】

人間におけるトリプシン試験

緩衝液 (5 0 m M T r i s , p H 8 . 2 , a n d 2 0 m M C a C l ₂) を用いて、人間のトリプシンにおけるの活性抑制作用を測定する。Greiner 3 8 4 マイクロタイタープレートの適当の孔を選択し、I C ₅₀ を測定する。5 0 μ L の人間のトリプシン (S i g m a 会社 ; T 6 4 2 4) の緩衝液、最終濃度は 0 . 3 9 B A E E 単位 / m L 、 2 μ L 2 % (V / V) D M S O を含む測定緩衝液 (抑制を受けていない対照組) または各種濃度のテスト化合物を 2 % (V / V) D M S O を含む測定緩衝液に希釈し、基質 S - 2 2 2 2 (Chromogenix) を含む緩衝液を入れ、最終濃度は 3 0 μ M である。前記試験において、試験化合物と酵素を 1 0 分間前培養した後、基質 4 8 μ L を入れ、最終体積 1 0 0 μ L を得て、試験を始める。

【 0 1 0 8 】

プロトロンビン試験

トロンビンの生成によって、試験化合物がプロトロンビン酵素に対する活性を測定する。簡単に言えば、1 0 m M H E P E S 緩衝液と p H 7 . 4 , 2 m M C a C l ₂ とに、1 2 . 5 μ L の人間因子 X a を培養し、最終濃度は 0 . 5 n M であり、また 3 7 °C で、1 0 分間に 1 2 . 5 μ L の人間の血小板 (1×10^7 m L ⁻¹) を入れる。2 5 μ L のプロトロンピンは反応し始め、最終濃度は 0 . 5 μ M であり、2 μ L の 2 % (V / V) D M S O を含んだ測定緩衝液 (抑制を受けていない対照組) または各種濃度のテスト化合物を、2 % の (V / V) D M S O を含む測定緩衝液に希釈する。2 0 分後、4 8 μ L の基質 S - 2 2 3 8 (Chromogenix) を、最終濃度が 5 0 μ M になるまで入れ、トロンビンの活性を測定する。

【 0 1 0 9 】

【表 1】

表 1 : 本発明の化合物における体外選別試験結果

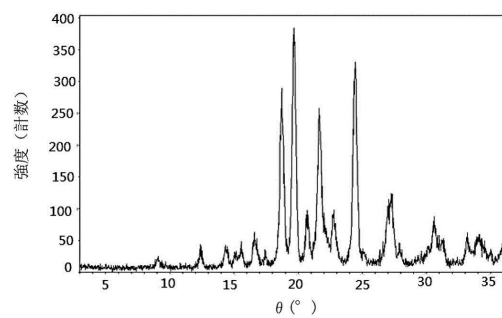
化合物	h f X a K _i (nM)	r f X a K _i (nM)	トロンビン K _i (nM)	トリプシン K _i (nM)	プロトロンビン K _i (nM)
1	1.01	2.87	>1000	>20000	0.47
2	1.93	4.45	>1000	>20000	4.22
7	4.135	16.49	>1000	>20000	4.41
8	1.92	3.17	>1000	>20000	0.9
30	9.71	21.47	>1000	>20000	16.17
34	105.94				

【 0 1 1 0 】

結論 : 本発明における化合物は、その特定された抗凝固因子 X a の活性によって、非常に強い抗凝固活性を現わす。

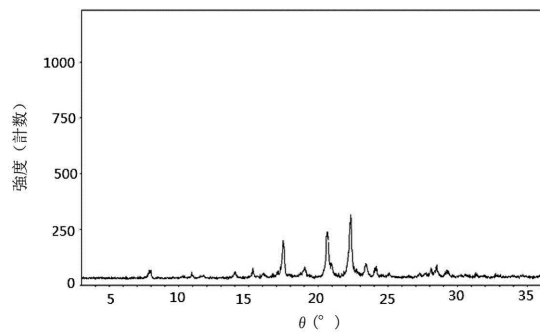
【図 1】

図1



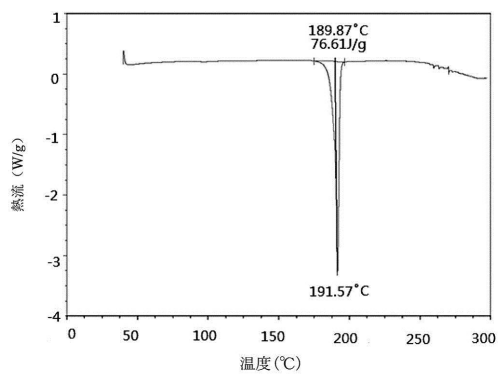
【図 2】

図2



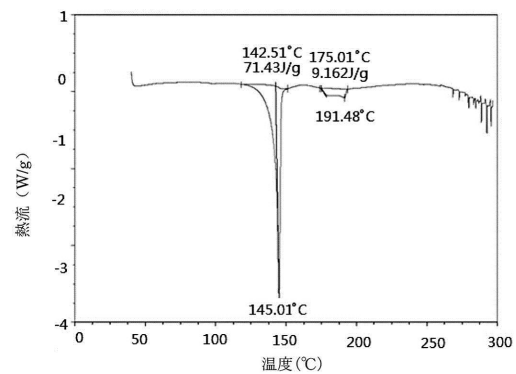
【図 3】

図3



【図 4】

図4



フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I
C 0 7 D 249/08 (2006.01) C 0 7 D 249/08 5 2 8
C 0 7 D 265/32 (2006.01) C 0 7 D 265/32
- (74)代理人 100117019
 弁理士 渡辺 陽一
- (74)代理人 100150810
 弁理士 武居 良太郎
- (74)代理人 100166165
 弁理士 津田 英直
- (72)発明者 チェン シュウホウイ
 中華人民共和国, シャンハイ 2 0 0 1 3 1, ブードン ニュー エリア, フットーアジョーン
 ロード 2 8 8
- (72)発明者 ディーン ジャオジョーン
 中華人民共和国, シャンハイ 2 0 0 1 3 1, ブードン ニュー エリア, フットーアジョーン
 ロード 2 8 8
- (72)発明者 ゴーン ガーンリー
 中華人民共和国, シャンハイ 2 0 0 1 3 1, ブードン ニュー エリア, フットーアジョーン
 ロード 2 8 8
- (72)発明者 イエン シャオピーン
 中華人民共和国, シャンハイ 2 0 0 1 3 1, ブードン ニュー エリア, フットーアジョーン
 ロード 2 8 8
- (72)発明者 ホワーン ウエイ
 中華人民共和国, シャンハイ 2 0 0 1 3 1, ブードン ニュー エリア, フットーアジョーン
 ロード 2 8 8
- (72)発明者 グォ フオン
 中華人民共和国, シャンハイ 2 0 0 1 3 1, ブードン ニュー エリア, フットーアジョーン
 ロード 2 8 8
- (72)発明者 ドワン バオリーン
 中華人民共和国, ホーベイ 0 5 0 0 1 5, シーチャーチュワン, イースト ヘーピン ロード
 3 8 8
- (72)発明者 ガオ レンローン
 中華人民共和国, ホーベイ 0 5 0 0 1 5, シーチャーチュワン, イースト ヘーピン ロード
 3 8 8
- (72)発明者 ジョウ ピーンファン
 中華人民共和国, ホーベイ 0 5 0 0 1 5, シーチャーチュワン, イースト ヘーピン ロード
 3 8 8
- (72)発明者 ルウ シンホワ
 中華人民共和国, ホーベイ 0 5 0 0 1 5, シーチャーチュワン, イースト ヘーピン ロード
 3 8 8
- (72)発明者 ドーン グイミン
 中華人民共和国, ホーベイ 0 5 0 0 1 5, シーチャーチュワン, イースト ヘーピン ロード
 3 8 8

審査官 吉海 周

- (56)参考文献 特表2013-526589(JP, A)
 特表2006-513227(JP, A)

国際公開第2014/110971 (WO, A1)

Xin, Qisheng et al., Design, Synthesis, and Structure-Activity Relationship Studies of Highly Potent Novel BenzoxazinyI-Oxazolidinone Antibacterial Agents, Journal of Medicinal Chemistry, 2011年, 54(21), 7493-7502.

Xue, Tao et al., Design, Synthesis, and Structure-Activity and Structure-Pharmacokinetic Relationship Studies of Novel [6,6,5] Tricyclic Fused Oxazolidinones Leading to the Discovery of a Potent, Selective, and Orally Bioavailable FXa Inhibitor, Journal of Medicinal Chemistry, 2014年, 57(18), 7770-7791.

Cui, Yingjie et al., Stereocontrolled synthesis of tricyclic fused oxazolidinone as an antibacterial agent, Journal of Heterocyclic Chemistry, 2006年, 43(4), 1071-1075.

Blond, Aurelie et al., Modular Access to N-Substituted cis-3,5-Diaminopiperidines, Journal of Organic Chemistry, 2013年, 78(23), 12236-12242.

平山令明, 有機化合物結晶作製ハンドブック, 2008年, p.17-23, 37-40, 45-51, 57-65

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

CAPLUS / REGISTRY (STN)

CASREACT (STN)