

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-505201

(P2012-505201A)

(43) 公表日 平成24年3月1日 (2012. 3. 1)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 413/14 (2006.01)	C O 7 D 413/14	4 C O 6 3
C O 7 D 417/14 (2006.01)	C O 7 D 417/14 C S P	4 C O 7 1
C O 7 D 495/04 (2006.01)	C O 7 D 495/04 1 O 5 A	4 C O 8 6
C O 7 D 417/04 (2006.01)	C O 7 D 417/04	
A 6 1 K 31/5415 (2006.01)	A 6 1 K 31/5415	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 69 頁) 最終頁に続く		

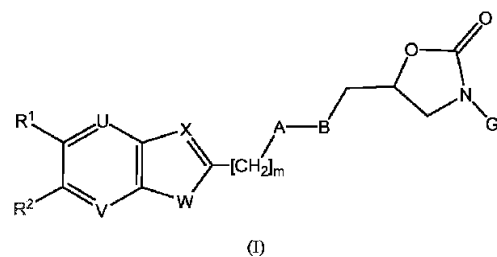
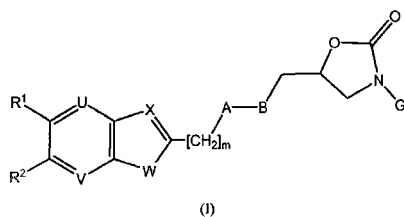
(21) 出願番号	特願2011-530619 (P2011-530619)	(71) 出願人	500226786
(86) (22) 出願日	平成21年10月9日 (2009. 10. 9)		アクテリオン ファーマシューティカルズ
(85) 翻訳文提出日	平成23年5月31日 (2011. 5. 31)		リミテッド
(86) 国際出願番号	PCT/IB2009/054434		Actelion Pharmaceuticals Ltd
(87) 国際公開番号	W02010/041219		スイス連邦共和国 シーエッチー 4 1 2 3
(87) 国際公開日	平成22年4月15日 (2010. 4. 15)		アルシュビル ゲベルビーストラッセ
(31) 優先権主張番号	PCT/IB2008/054168		1 6
(32) 優先日	平成20年10月10日 (2008. 10. 10)		Gewerbestrass 16, CH
(33) 優先権主張国	国際事務局 (IB)		-4123 Allschwil, Swi
			tzerland
		(74) 代理人	100090398
			弁理士 大淵 美千栄
		(74) 代理人	100090387
			弁理士 布施 行夫
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 2-ベンゾチオフェニル-及び2-ナフチル-オキサゾリジノン、並びにそれらのアザアイソスター (AZAISOSTERE) 類似体

(57) 【要約】

本発明は、式 (I) (式中、U、V、W、X、R¹、R²、m、A、B及びGは明細書中に定義した通りである。) の抗菌性化合物、そのような化合物の薬学的に許容される塩及び医薬の製造のためのこれらの化合物の使用に関する。

【化1】

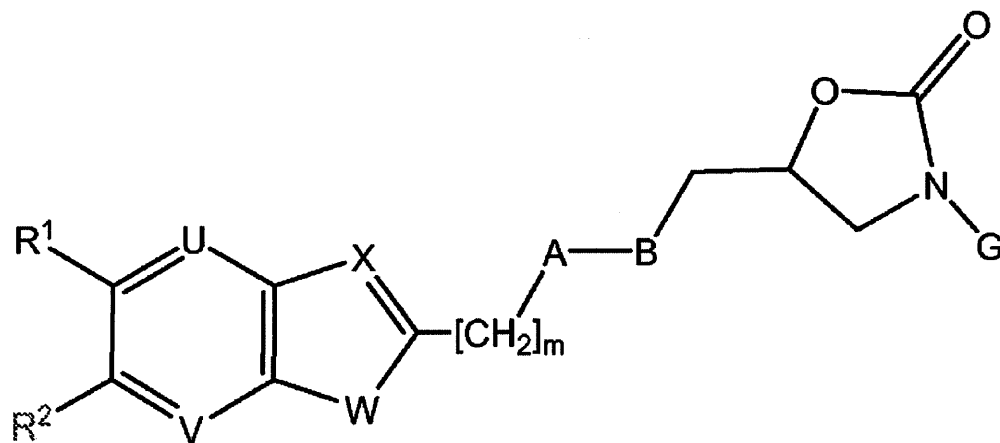


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物、又はそのような化合物の塩：

【化 1】



10

(I)

式中、

R¹ は、水素、(C₁ - 4) アルコキシ又はハロゲンを表し；

R² は、水素又は(C₁ - 4) アルコキシを表し；

U は、N又はCHを表し；

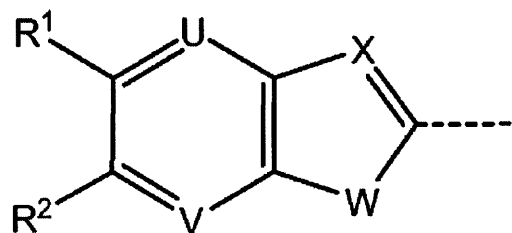
V は、N又はC R^b (式中、R^b は、水素又はハロゲンである。)を表し；

W は、* - CH = C R^a -、* - N = CH - 又は S (式中、アステリスクは、VとWを結合させる炭素原子に結合する結合を示し、そして式中、R^a は、水素又はハロゲンを表す。)を表し；

X は、N又はC R^c (式中、R^c は、水素、(C₁ - 4) アルキル又はハロゲンである。)を表すが；

ただし、式 (D) の基

【化 2】



(D)

30

は、0 と 3 個の間のヘテロ原子を含み、当該ヘテロ原子は、窒素及び、Wについては硫黄から独立に選択され；

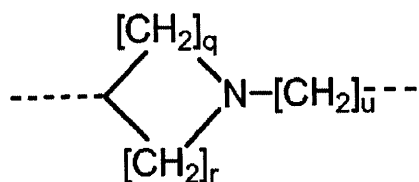
m は 1 を表し、A は、- NHCH₂ - #、- CH₂ NH - #、- NHCH₂ CH₂ - #、- CH₂ NHCH₂ -、- CH₂ CH₂ NH - #、- NHCH₂ CH₂ NH -、- CH₂ NHCH₂ CH₂ - # 又はピペラジン - 1, 4 - ジイル (式中、ハッシュは、Bに結合する結合を示す。)を表し、かつ B は結合を表すか；又は

m は 0 を表し、A は - NHCH₂ CH₂ NHCH₂ - # (式中、ハッシュは、Bに結合する結合を示す。)を表し、かつ B は結合を表すか；又は

m は 0 を表し、A は - OCH₂ - # (式中、ハッシュは、Bに結合する結合を示す。)を表し、かつ B は、式 (E) の基、

40

【化 3】

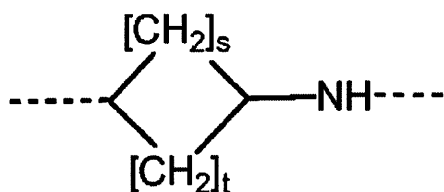


(E)

(式中、q 及び r は、互いに独立に 1 又は 2 を示し、そして u は、0 又は 1 を表す。) を 10
表すか；又は

m は 0 を表し、A は O を表し、かつ B は、式 (F) の基、

【化 4】



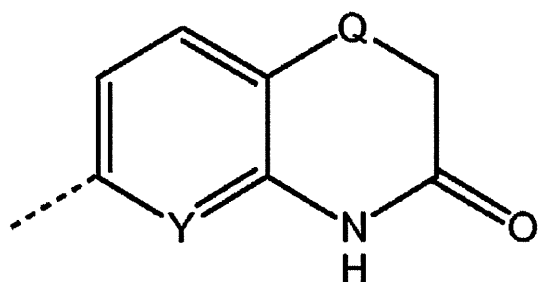
(F)

20

(式中、s 及び t は、互いに独立に 1 又は 2 を表す。) を表し；

G は、式 (G 1) の基、

【化 5】

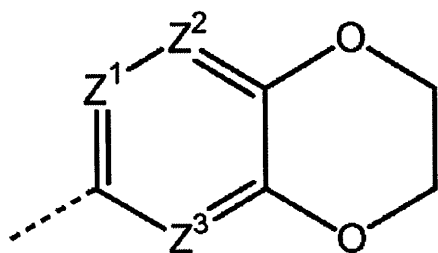


(G1)

30

(式中、Y は、CH 又は N を表し、そして Q は、O 又は S を表す。) を表すか；又は
G は、式 (G 2) の基、

【化 6】



(G2)

40

(式中、

Z¹ は CH を表し、Z² は CH を表し、かつ Z³ は N を表すか；又は

Z¹ は N を表し、Z² は、CH 又は N を表し、かつ Z³ は CH を表すか；又は

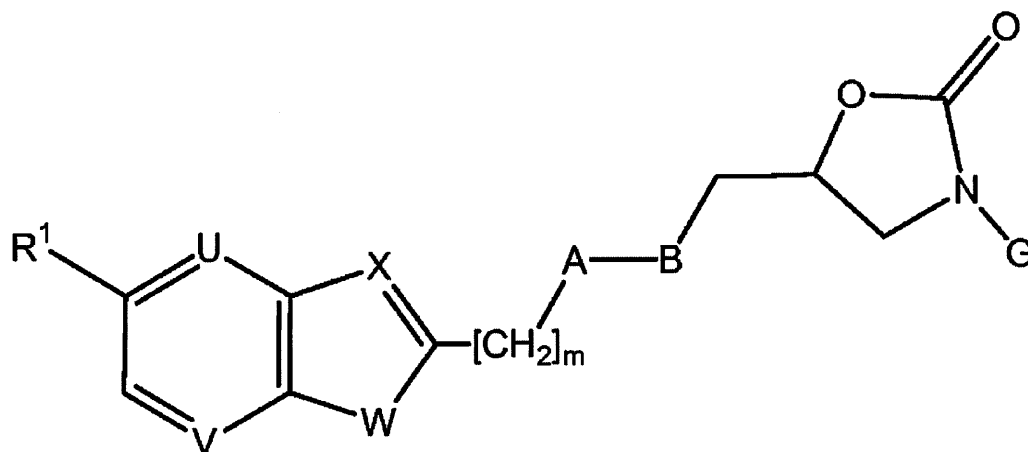
50

Z^1 はCHを表し、 Z^2 は、CH又はNを表し、かつ Z^3 はCHを表す。)を表す。

【請求項2】

式(I_p)の化合物でもある、請求項1に記載の式(I)の化合物、又はそのような化合物の塩：

【化7】



(Ip)

式中、

R^1 は、水素、(C_{1-4})アルコキシ又はハロゲンを表し；

Uは、N又はCHを表し；

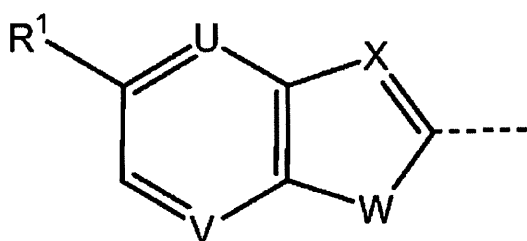
Vは、N又は CR^b (式中、 R^b は、水素又はハロゲンである。)を表し；

Wは、 $*-CH=CR^a-$ 、 $*-N=CH-$ 又はS (式中、アステリクスは、VとWを結合させる炭素原子に結合する結合を示し、そして式中、 R^a は、水素又はハロゲンを表す。)を表し、；

Xは、N又は CR^c (式中、 R^c は水素、(C_{1-4})アルキル又はハロゲンである。)を表すが；

ただし、式(D)の基、

【化8】



(D)

は、0と3個の間のヘテロ原子を含み、当該ヘテロ原子は、窒素及び、Wについては硫黄から独立に選択され；

mは1を表し、Aは、 $-NHCH_2-^{\#}$ 、 $-NHCH_2CH_2-^{\#}$ 、 $-CH_2NHCH_2-$ 又は $-CH_2CH_2NH-^{\#}$ (式中、ハッシュは、Bに結合する結合を示す。)を表し、かつBは結合を表すか；又は

mは0を表し、Aは $-OCH_2-^{\#}$ (式中、ハッシュは、Bに結合する結合を示す。)を表し、かつBは式(E)の基、

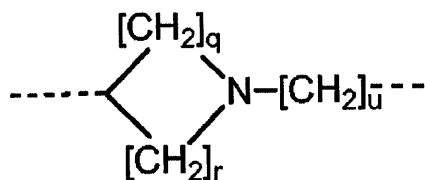
10

20

30

40

【化 9】

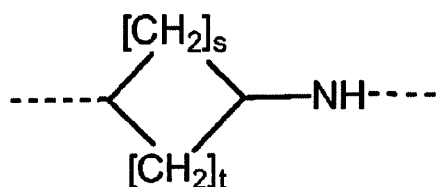


(E)

(式中、q 及び r は、互いに独立に 1 又は 2 を表し、そして u は、0 又は 1 を表す。) を 10
表すか；又は

m は 0 を表し、A は O を表し、かつ B は、式 (F) の基、

【化 10】



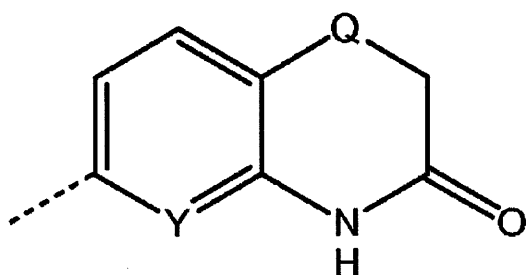
(F)

20

(式中、s 及び t は、互いに独立に 1 又は 2 を表す。) を表し；

G は、式 (G 1) の基、

【化 11】

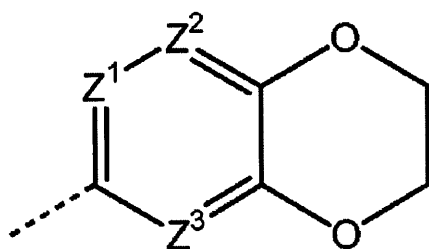


(G1)

30

(式中、Y は、CH 又は N を表し、そして Q は、O 又は S を表す。) を表すか；又は
G は、式 (G 2) の基、

【化 12】



(G2)

40

(式中、

Z¹ は CH を表し、Z² は CH を表し、かつ Z³ は N を表すか；又は

Z¹ は N を表し、Z² は、CH 又は N を表し、かつ Z³ は CH を表すか；又は

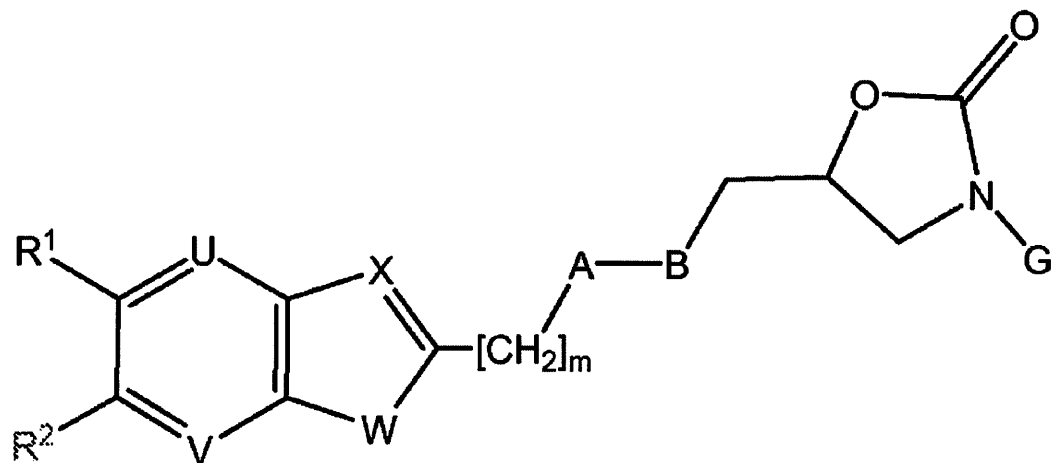
Z¹ は CH を表し、Z² は、CH 又は N を表し、かつ Z³ は CH を表す。) を表す。

50

【請求項 3】

式 (I_{CE}) の化合物でもある、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物、又はそのような化合物の塩：

【化 1 3】

(I_{CE})

式中、

R¹ は、水素、(C₁ - 4) アルコキシ又はハロゲンを表し；

R² は、水素、又は、R¹ が水素を表す場合には、(C₁ - 4) アルコキシをも表し；

U は CH を表し、V は CR^b (式中、R^b は水素又はハロゲンである。) を表し、W は、-CH=CH- 又は *-N=CH- (式中、アスタリスクは、V と W を結合させる炭素原子に結合する結合を示す。) を表し、かつ X は N を表すか；又は

U は、CH 又は N を表し、V は、CH 又は N を表し、W は S を表し、かつ X は CR^c (式中、R^c は水素又は (C₁ - 4) アルキル (特に、メチル) である。) を表すか；又は

U は、CH 又は N を表し、V は CH を表し、W は、*-CH=CR^a- 又は *-N=CH- (式中、アスタリスクは、V と W を結合させる炭素原子に結合する結合を示し、そして式中、R^a は、水素又はハロゲン (特に、フッ素) を表す。) を表し、かつ X は CH を表すか；又は

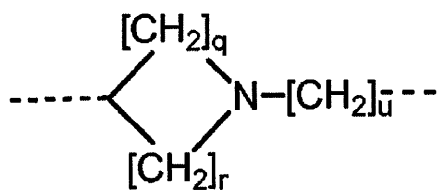
U は、CH 又は N を表し、V は N を表し、W は -CH=CH- を表し、かつ X は CH を表し；

m は 1 を表し、A は、-NHCH₂-#、-CH₂NH-#、-NHCH₂CH₂-#、-CH₂NHCH₂-、-CH₂CH₂NH-#、-NHCH₂CH₂NH-#、-CH₂NHCH₂CH₂-# 又は ピペラジン-1, 4-ジイル (式中、ハッシュは、B に結合する結合を示す。) を表し、かつ B は結合を表すか；又は

m は 0 を表し、A は -NHCH₂CH₂NHCH₂-# (式中、ハッシュは、B に結合する結合を示す。) を表し、かつ B は結合を表すか；又は

m は 0 を表し、A は -OCH₂-# (式中、ハッシュは、B に結合する結合を示す。) を表し、かつ B は、式 (E) の基、

【化 1 4】



(E)

10

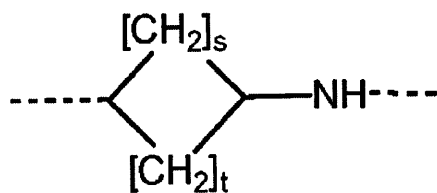
20

30

40

50

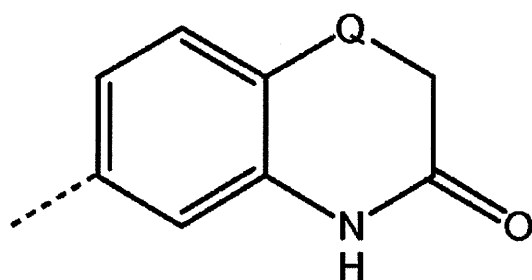
(式中、q 及び r は、互いに独立に 1 又は 2 を表し、そして u は、0 又は 1 である。) を表すか；又は
m は 0 を表し、A は O を表し、かつ B は、式 (F) の基、
【化 1 5】



(F)

10

(式中、s 及び t は共に 1 を表す。) を表し；
G は、式 (G 1-a) の基、
【化 1 6】



(G1-a)

20

(式中、Q は、O 又は S を表す。) を表すか；又は
G は、2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシン-6-イル基を表す。

【請求項 4】

R¹ が、水素、メトキシ又はフッ素を表す、請求項 1～3 のいずれかに記載の式 (I) の化合物、又はそのような化合物の塩。

30

【請求項 5】

U が CH を表し、V が CR^b (式中、R^b は、水素又はハロゲンを表し、W が、-CH=CH- 又は *-N=CH- (式中、アスタリスクは、V と W を結合させる炭素原子に結合する結合を示す。) を表し、かつ X が N を表す、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物、又はそのような化合物の塩。

【請求項 6】

U が CH 又は N を表し、V が CH 又は N を表し、W が S を表し、かつ X が CR^c (式中、R^c は、水素又は (C₁₋₄) アルキルである。) を表す、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物、又はそのような化合物の塩。

【請求項 7】

U が CH 又は N を表し、V が CH を表し、W が *-CH=CR^a- 又は *-N=CH- (式中、アスタリスクは、V と W を結合させる炭素原子に結合する結合を示し、そして式中、R^a は、水素又はハロゲンを表す。) を表し、かつ X が CH を表す、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物、又はそのような化合物の塩。

40

【請求項 8】

U が CH 又は N を表し、V が N を表し、W が -CH=CH- を表し、かつ X が CH を表す、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物、又はそのような化合物の塩。

【請求項 9】

m が 1 を表し、A が -NHCH₂-[#] 又は -NHCH₂CH₂-[#] (式中、ハッシュは、B に結合する結合を示す。) を表し、かつ B が結合を表す、請求項 1～8 のいずれか 1 項

50

に記載の式 (I) の化合物、又はそのような化合物の塩。

【請求項 10】

m が 0 を表し、A が $-OCH_2-$ # (式中、ハッシュは、B に結合する結合を示す。) を表し、かつ B が式 (E) の基 (式中、q 及び r は、互いに独立に 1 又は 2 を表し、そして u は 0 を表す。) を表す、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物、又はそのような化合物の塩。

【請求項 11】

m が 0 を表し、A が O を表し、かつ B が式 (F) の基 (式中、s 及び t は共に 1 を表す。) を表す、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物、又はそのような化合物の塩。

10

【請求項 12】

下記から選択される、請求項 1 又は 2 に記載の式 (I) の化合物、又はそのような化合物の塩：

6 - ((R) - 5 - { 3 - [(7 - フルオロ - キノリン - 2 - イルメチル) - アミノ] - プロピル } - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - 4 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 3 - オン；

6 - ((R) - 2 - オキソ - 5 - { 3 - [(キノリン - 2 - イルメチル) - アミノ] - プロピル } - オキサゾリジン - 3 - イル) - 4 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 3 - オン；

6 - { (S) - 2 - オキソ - 5 - [(3 - キノリン - 2 - イル - プロピルアミノ) - メチル] - オキサゾリジン - 3 - イル } - 4 H - ベンゾ [1, 4] チアジン - 3 - オン；

20

6 - ((R) - 2 - オキソ - 5 - { 2 - [(キノリン - 2 - イルメチル) - アミノ] - エチル } - オキサゾリジン - 3 - イル) - 4 H - ベンゾ [1, 4] チアジン - 3 - オン；

6 - { (R) - 2 - オキソ - 5 - [2 - (2 - キノリン - 2 - イル - エチルアミノ) - エチル] - オキサゾリジン - 3 - イル } - 4 H - ベンゾ [1, 4] チアジン - 3 - オン；

6 - { (R) - 5 - [(R) - 3 - (7 - メトキシ - キノリン - 2 - イルオキシメチル) - ピロリジン - 1 - イルメチル] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル } - 4 H - ベンゾ [1, 4] チアジン - 3 - オン；

6 - { (R) - 5 - [4 - (7 - メトキシ - キノリン - 2 - イルオキシメチル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル } - 4 H - ベンゾ [1, 4] チアジン - 3 - オン；

30

(R) - 3 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシシン - 6 - イル) - 5 - [3 - (7 - メトキシ - キノキサリン - 2 - イルオキシメチル) - アゼチジン - 1 - イルメチル] - オキサゾリジン - 2 - オン；

6 - ((R) - 5 - { 2 - [3 - (7 - メトキシ - キノキサリン - 2 - イルオキシメチル) - アゼチジン - 1 - イル] - エチル } - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - 4 H - ベンゾ [1, 4] チアジン - 3 - オン；

6 - { (R) - 5 - [3 - (7 - メトキシ - キノキサリン - 2 - イルオキシメチル) - アゼチジン - 1 - イルメチル] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル } - 4 H - ベンゾ [1, 4] チアジン - 3 - オン；

40

6 - { (R) - 5 - [3 - (7 - メトキシ - キノキサリン - 2 - イルオキシメチル) - アゼチジン - 1 - イルメチル] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル } - 4 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 3 - オン；

6 - ((R) - 5 - { [3 - (7 - メトキシ - キノリン - 2 - イルオキシ) - シクロブチルアミノ] - メチル } - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - 4 H - ベンゾ [1, 4] チアジン - 3 - オン；

6 - (2 - オキソ - 5 - { 3 - [(キノリン - 2 - イルメチル) - アミノ] - プロピル } - オキサゾリジン - 3 - イル) - 4 H - ベンゾ [1, 4] チアジン - 3 - オン；

6 - (5 - { 3 - [(7 - フルオロ - キノリン - 2 - イルメチル) - アミノ] - プロピル } - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - 4 H - ベンゾ [1, 4] チアジン - 3 -

50

オン；

6－（5－{3－[（6－フルオロ－キノリン－7－イルメチル）－アミノ]－プロピル}
}－2－オキソ－オキサゾリジン－3－イル）－4H－ベンゾ[1, 4]チアジン－3－
オン；

6－（5－{3－[（5－フルオロ－キノリン－2－イルメチル）－アミノ]－プロピル}
}－2－オキソ－オキサゾリジン－3－イル）－4H－ベンゾ[1, 4]チアジン－3－
オン；

6－（5－{3－[（3－メチル－ベンゾ[b]チオフェン－2－イルメチル）－アミノ]
}－プロピル}－2－オキソ－オキサゾリジン－3－イル）－4H－ベンゾ[1, 4]チ
アジン－3－オン；

6－（2－オキソ－5－{3－[（チエノ[2, 3-b]ピリジン－2－イルメチル）－
アミノ]－プロピル}－オキサゾリジン－3－イル）－4H－ベンゾ[1, 4]チアジン
－3－オン；

6－（2－オキソ－5－{3－[（チエノ[2, 3-b]ピラジン－6－イルメチル）－
アミノ]－プロピル}－オキサゾリジン－3－イル）－4H－ベンゾ[1, 4]チアジン
－3－オン；

6－（2－オキソ－5－{3－[（キノリン－3－イルメチル）－アミノ]－プロピル}
－オキサゾリジン－3－イル）－4H－ベンゾ[1, 4]チアジン－3－オン；

6－（5－{3－[（ナフタレン－2－イルメチル）－アミノ]－プロピル}－2－オキ
ソ－オキサゾリジン－3－イル）－4H－ベンゾ[1, 4]チアジン－3－オン；

6－（2－オキソ－5－{3－[（キノリン－7－イルメチル）－アミノ]－プロピル}
－オキサゾリジン－3－イル）－4H－ベンゾ[1, 4]チアジン－3－オン；及び

6－（2－オキソ－5－{3－[（キノリン－6－イルメチル）－アミノ]－プロピル}
－オキサゾリジン－3－イル）－4H－ベンゾ[1, 4]チアジン－3－オン；

6－{（R）－2－オキソ－5－[（2－キノリン－2－イル－エチルアミノ）－メチル]
}－オキサゾリジン－3－イル}－4H－ベンゾ[1, 4]チアジン－3－オン；

6－{（R）－2－オキソ－5－[3－（2－キノリン－2－イル－エチルアミノ）－プ
ロピル]－オキサゾリジン－3－イル}－4H－ベンゾ[1, 4]チアジン－3－オン；

6－（（R）－2－オキソ－5－{2－[2－（キノリン－2－イルアミノ）－エチルア
ミノ]－エチル}－オキサゾリジン－3－イル）－4H－ベンゾ[1, 4]オキサジン－
3－オン；

6－[（R）－2－オキソ－5－（{2－[（キノリン－2－イルメチル）－アミノ]－
エチルアミノ}－メチル）－オキサゾリジン－3－イル]－4H－ベンゾ[1, 4]チア
ジン－3－オン；

6－[（R）－2－オキソ－5－（4－キノリン－2－イルメチル－ピペラジン－1－イ
ルメチル）－オキサゾリジン－3－イル]－4H－ベンゾ[1, 4]チアジン－3－オン
；

6－（（S）－5－{3－[（7－フルオロ－2－メトキシ－キノキサリン－6－イルメ
チル）－アミノ]－プロピル}－2－オキソ－オキサゾリジン－3－イル）－4H－ベン
ゾ[1, 4]チアジン－3－オン。

【請求項13】

医薬としての、請求項1～12のいずれか1項に定義する式（I）の化合物、又はその薬
学的に許容される塩。

【請求項14】

請求項1～12のいずれか1項に定義する式（I）の化合物、又はその薬学的に許容され
る塩を、活性成分として、そして少なくとも1つの治療上不活性な賦形剤を含む医薬組成
物。

【請求項15】

細菌感染症の予防又は治療のための医薬の製造のための、請求項1～12のいずれか1項
に定義する式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用。

10

20

30

40

50

【請求項 16】

細菌感染症の予防又は治療のための、請求項 1～12 のいずれか 1 項に定義する式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規な 2-ベンゾチオフエニル-及び 2-ナフチル-オキサゾリジノン、並びにそれらのアザイソスター (AZAISOESTERE) 類似体、それらを含有する医薬抗菌組成物、及び感染症 (例、細菌感染症) の治療のための医薬の製造におけるこれらの化合物の使用に関する。これらの化合物は、中でもグラム陽性及びグラム陰性、好気性 10 及び嫌気性菌、並びにマイコバクテリアを含む多様なヒト及び動物の病原体に対して有効な、有用な抗菌剤である。

【背景技術】

【0002】

抗生剤の広範な使用は、微生物に対して選択的進化圧を与え、遺伝子ベースの耐性機構を生じてきた。現代の医療及び社会経済的挙動は、例えば人工関節内で、病原菌の遅延した増殖状態を形成し、また例えば免疫障害を有する患者における長期間宿主保有の支持により、耐性の発達の問題を悪化させている。

【0003】

病院の環境では、主な感染源である、益々多数の *Staphylococcus aureus*、*Streptococcus pneumoniae*、*Enterococcus* spp.、及び *Pseudomonas aeruginosa* 株が多剤耐性となっており、従って治療が不可能ではなくとも困難である： 20

—*S. aureus* は、 β -ラクタム、キノロン、及び現在はバンコマイシンにも耐性である；

—*S. pneumoniae* は、ペニシリン又はキノロン抗生物質、及び新しいマクロライドに対してさえも、耐性となっている；

—*Enterococci* は、キノロン及びバンコマイシンに耐性であり、 β -ラクタム抗生物質は、これらの株に対して全く効果を有さなかった；

—*Enterobacteriaceae* は、セファロスポリン及びキノロン耐性である； 30

—*P. aeruginosa* は、 β -ラクタム及びキノロン耐性である。

【0004】

さらに、*Enterobacteriaceae* 及び *Pseudomonas aeruginosa* 等の多剤耐性グラム陰性株の発生が着実に増大しており、そして現在使用されている抗生剤を用いた治療中に選択された *Acinetobacter* spp. 又は *Clostridium difficile* のような新たに出現した生物が、実際に病院環境内で問題となっている。従って、*A. baumannii*、ESBL-産生 *E. coli* 及び *Klebsiella* 種並びに *Pseudomonas aeruginosa* 等の多剤耐性グラム陰性桿菌を克服する新しい抗生剤に対する医療上の高い需要が存在する (George H. Talbot ら、*Clinical Infectious Diseases* (2006)、42、657–68)。 40

【0005】

加えて、持続性感染症の原因となる微生物は、消化性潰瘍又は心疾病のような重篤な慢性疾病の原因物質又は補助因子として益々認識されている。

【0006】

キノリン又はナフチリジン部分の両方を含む特定の抗菌化合物が、WO2008/026172 に記載されている。しかしながら、後述する式 (I) の化合物と異なり、これらの化合物においては、オキサゾリジノンはスピロ基の一部である。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

10

20

30

40

50

【0007】

本発明者は、後述の式（I）に対応する、2-ベンゾチオフェニル及び2-ナフチルオキサゾリジノン抗生物質化合物、並びにそれらのアザアイソスター類似体の新しいファミリーを見出した。

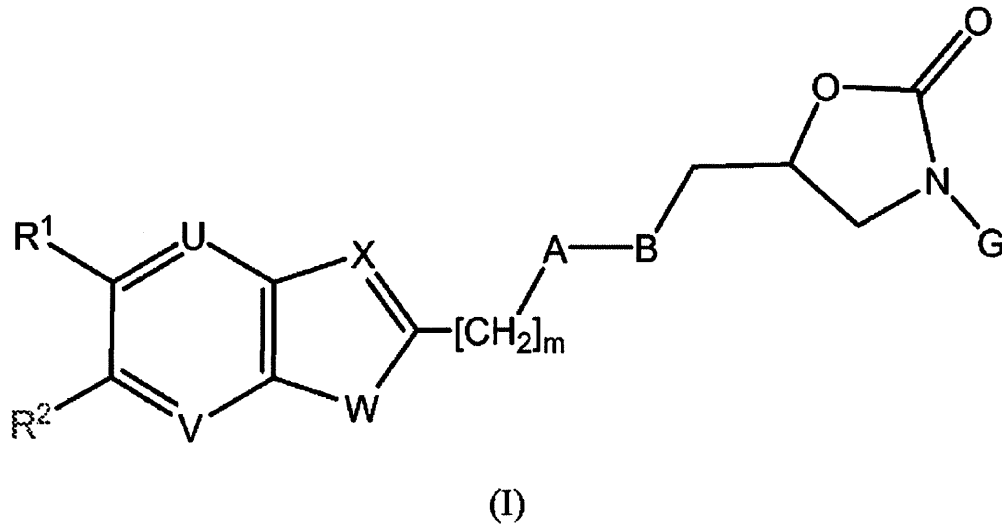
【0008】

本発明の種々の態様を以下に示す：

i) 本発明は、第一に、式（I）の化合物、及び式（I）の化合物の塩（特に、薬学的に許容される塩）に関する。

【0009】

【化1】



【0010】

式中、

R^1 は、水素、 (C_{1-4}) アルコキシ又はハロゲンを表し；

R^2 は、水素又は (C_{1-4}) アルコキシ（そして好ましくは、 R^1 が (C_{1-4}) アルコキシ又はハロゲンを表す場合には、水素）を表し；

U は、 N 又は CH を表し；

V は、 N 又は CR^b （式中、 R^b は、水素又はハロゲンである。）を表し；

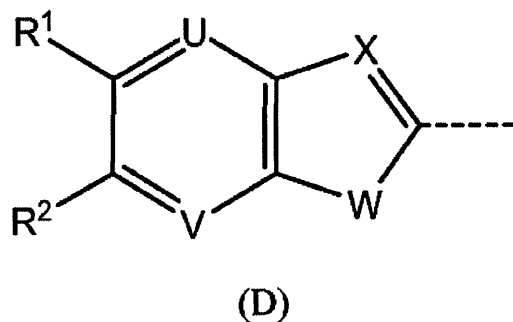
W は、 $*-CH=CR^a-$ 、 $*-N=CH-$ 又は S （式中、アステリクスは、 V と W を結合させる炭素原子に結合する結合（bond）を示し、そして式中、 R^a は、水素又はハロゲンを表す。）を表し；

X は、 N 又は CR^c （式中、 R^c は、水素、 (C_{1-4}) アルキル又はハロゲンである。）を表すが；

ただし、式（D）の基

【0011】

【化2】



【0012】

は、0と3個の間のヘテロ原子を含み、当該ヘテロ原子は、窒素及び、 W については硫

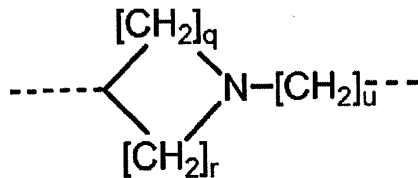
黄から独立に選択され；

mは1を表し、Aは、 $-\text{NHCH}_2-^{\#}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-^{\#}$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-^{\#}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-^{\#}$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2-^{\#}$ 又はピペラジン-1, 4-ジイル（式中、ハッシュは、Bに結合する結合（bond）を示す。）を表し、かつBは結合（a bond）を表すか；又は
mは0を表し、Aは $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2-^{\#}$ （式中、ハッシュは、Bに結合する結合（bond）を示す。）を表し、かつBは結合（a bond）を表すか；又は
mは0を表し、Aは $-\text{OCH}_2-^{\#}$ （式中、ハッシュは、Bに結合する結合（bond）を示す。）を表し、かつBは、式（E）の基、

【0013】

10

【化3】



(E)

【0014】

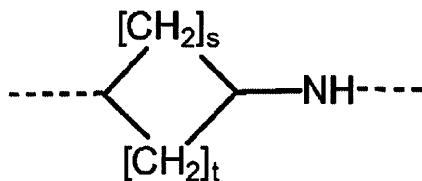
20

（式中、q及びrは、互いに独立に1又は2を示し、そしてuは、0又は1を表す。）を表すか；又は

mは0を表し、AはOを表し、かつBは、式（F）の基、

【0015】

【化4】



(F)

30

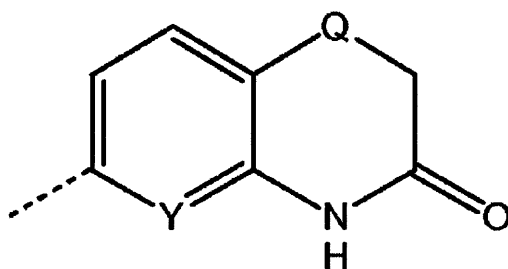
【0016】

（式中、s及びtは、互いに独立に1又は2を表す。）を表し；

Gは、式（G1）の基、

【0017】

【化5】



(G1)

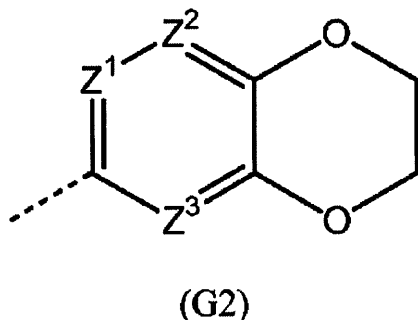
40

【0018】

（式中、Yは、CH又はNを表し、そしてQは、O又はSを表す。）を表すか；又は

50

Gは、式（G 2）の基、
 【0019】
 【化6】



10

【0020】

（式中、
 Z^1 はCHを表し、 Z^2 はCHを表し、かつ Z^3 はNを表すか；又は
 Z^1 はNを表し、 Z^2 は、CH又はNを表し、かつ Z^3 はCHを表すか；又は
 Z^1 はCHを表し、 Z^2 は、CH又はNを表し、かつ Z^3 はCHを表す。）を表す。

【0021】

態様i)に従う式（I）の化合物は、1又は2以上の不斉炭素原子などの、1又は2以上のキラル又は不斉中心を含んでもよい。従って、式（I）の化合物は、立体異性体の混合物として、又は好ましくは純粋な立体異性体として存在してもよい。立体異性体の混合物は当業者に知られた方法で分離してもよい。

20

【0022】

以下の段落では、本発明の化合物の種々の化学的部分の定義をしており、他の表現によりなされた定義が、より広い又はより狭い定義を与えない限り、当該定義は、本明細書及び請求項を通じて、一律に適用されることを意図している。

【0023】

－「 (C_{1-4}) アルキル」という用語は、単独の場合も、又は組み合わせて使用する場合も、1～4個の炭素原子を含む、飽和の、直鎖又は分岐鎖アルキル基を意味する。 (C_{1-4}) アルキル基の代表的な例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル及び $tert$ -ブチルが含まれる。好ましくはメチル及びエチルである。最も好ましくはメチルである。

30

【0024】

－「 (C_{1-4}) アルコキシ」という用語は、単独の場合も、又は組み合わせて使用する場合も、1～4個の炭素原子を含む、飽和の、直鎖又は分岐鎖アルコキシ基を意味する。 (C_{1-4}) アルコキシ基の代表的な例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、 iso -ブトキシ、 sec -ブトキシ及び $tert$ -ブトキシが含まれる。「 (C_{1-C_x}) アルコキシ」という用語は、1～ x 個の炭素原子を含む、直鎖又は分岐鎖アルコキシ基を意味する。好ましくは、メトキシ及びエトキシである。最も好ましくはメトキシである。

40

【0025】

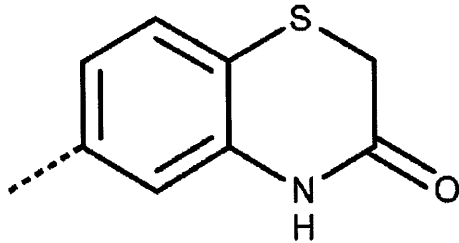
－「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を、好ましくはフッ素又は塩素を、そして最も好ましくはフッ素を意味する。

【0026】

本明細書において、破線で表された結合は、記載された基の、分子の残りの部分への結合点を示す。例えば、下記の基

【0027】

【化 7】



【0028】

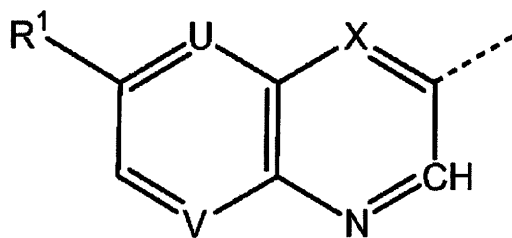
は、3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]チアジン-6-イル基である。 10

【0029】

本明細書において、アステリスクは、式(D)の基において、VとWを結合させる炭素原子に結合する結合(bond)を示す。例えば、Wが $*-N=CH-$ を表す場合には、式(D)の基は、下記の基によって表される。

【0030】

【化 8】



20

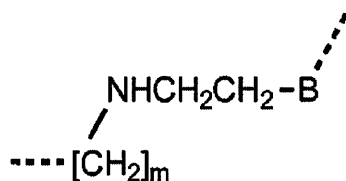
【0031】

本明細書において、ハッシュは、Bに結合する基A中の結合を示す。例えば、Aが $-NHCH_2CH_2-^{\#}$ を表す場合には、基、「 $---[CH_2]_m-A-B---$ 」は、下記の基により表される。

【0032】

【化 9】

30



【0033】

本発明はまた、同位体標識された、特に ^2H （デューテリウム）標識された式(I)の化合物をも包含し、当該化合物は、1又は2以上の原子が、同じ原子番号を有するが、原子量が自然において通常見出される原子量と異なる原子量を有する原子によってそれぞれ置き換えられていることを除いては、式(I)の化合物と同一である。同位体標識された、特に ^2H （デューテリウム）標識された式(I)の化合物、及びその塩は、本発明の範囲に含まれる。水素をより重い同位体 ^2H （デューテリウム）に置換することにより代謝安定性が増大するため、例えば、in vivoでの半減期が長くなり、あるいは、用量を減らすことができ、又は、チトクロームP450酵素の阻害が軽減され得るため、例えば、安全性プロファイルが改善される。本発明の変形の1つにおいては、式(I)の化合物は、同位体標識されていないか、又は、それらは、1若しくは2以上のデューテリウム原子によってのみ標識されている。垂変形において、式(I)の化合物はまったく同位体標識されていない。同位体標識された式(I)の化合物は、適切な試薬又は出発物質の適宜な同位体種を用いることを除いては、下記の方法と同様に製造してもよい。 40

【0034】

50

「薬学的に許容される塩」という用語は、無毒性の無機若しくは有機酸及び／又は塩基付加塩を意味する。「Salt selection for basic drugs」、Int. J. Pharm. (1986)、33、201-217を参照してもよい。

【0035】

化合物、塩、医薬組成物、疾病等について複数形が使用される場合は、単数の化合物、塩等をも意味することが意図されている。

【0036】

さらに、本明細書で使用される「室温」という用語は、25℃の温度を意味する。

【0037】

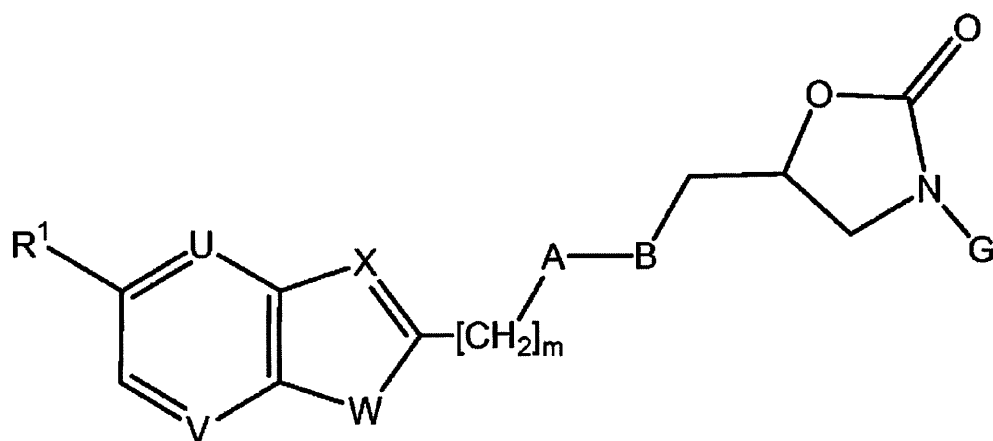
温度に関して使用されていない場合には、数値「X」の前に置かれる「約」という用語は、本出願において、 $X - 10\% X$ から $X + 10\% X$ の間、好ましくは $X - 5\% X$ から $X + 5\% X$ の間を表す。温度の特定の場合には、温度「Y」の前に置かれる「約」の用語は、この出願において、 $Y - 10^\circ\text{C}$ から $Y + 10^\circ\text{C}$ の間、好ましくは $Y - 5^\circ\text{C}$ から $Y + 5^\circ\text{C}$ の間を表す。

【0038】

i i) 本発明はさらに、式 (I_p) の化合物でもある、態様 i) に定義する式 (I) の化合物、及び式 (I)_p の化合物の塩（特に、薬学的に許容される塩）に関する。

【0039】

【化10】



(I_p)

【0040】

式中、

R¹ は、水素、(C₁ - 4) アルコキシ又はハロゲンを表し；

U は、N 又は CH を表し；

V は、N 又は CR^b（式中、R^b は、水素又はハロゲンである。）を表し；

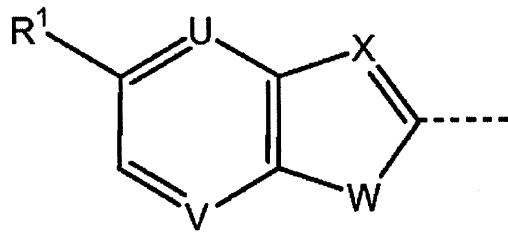
W は、* - CH = CR^a -、* - N = CH - 又は S（式中、アステリクスは、V と W を結合させる炭素原子に結合する結合 (bond) を示し、そして式中、R^a は、水素又はハロゲンを表す。）を表し、；

X は、N 又は CR^c（式中、R^c は水素、(C₁ - 4) アルキル又はハロゲンである。）を表すが；

ただし、式 (D) の基、

【0041】

【化 1 1】



(D)

10

【 0 0 4 2】

は、0と3個の間のヘテロ原子を含み、当該ヘテロ原子は、窒素及び、Wについては硫黄から独立に選択され；

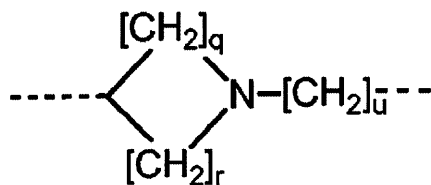
mは1を表し、Aは、 $-\text{NHCH}_2-^{\#}$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-^{\#}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$ 又は $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-^{\#}$ （式中、ハッシュは、Bに結合する結合（bond）を示す。）を表し、かつBは結合（abond）を表すか；又は

mは0を表し、Aは $-\text{OCH}_2-^{\#}$ （式中、ハッシュは、Bに結合する結合（bond）を示す。）を表し、かつBは式（E）の基、

【 0 0 4 3】

【化 1 2】

20



(E)

【 0 0 4 4】

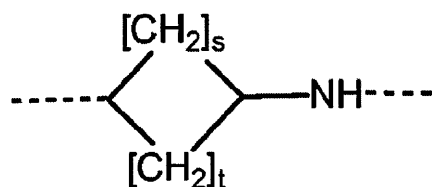
（式中、q及びrは、互いに独立に1又は2を表し、そしてuは、0又は1を表す。）を表すか；又は

mは0を表し、AはOを表し、かつBは、式（F）の基、

【 0 0 4 5】

【化 1 3】

30



(F)

40

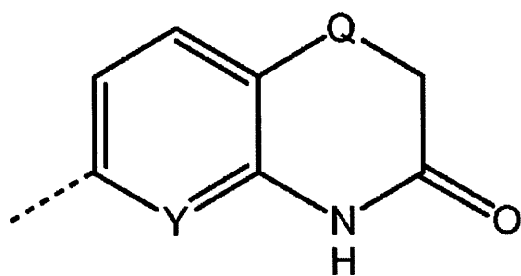
【 0 0 4 6】

（式中、s及びtは、互いに独立に1又は2を表す。）を表し；

Gは、式（G1）の基、

【 0 0 4 7】

【化 1 4】



(G1)

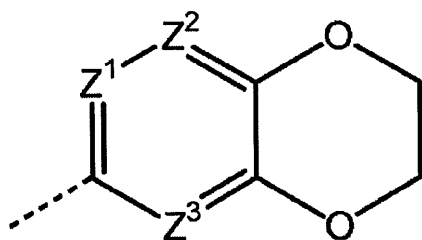
10

【0048】

(式中、Yは、CH又はNを表し、そしてQは、O又はSを表す。)を表すか；又は
Gは、式(G2)の基、

【0049】

【化 1 5】



(G2)

20

【0050】

(式中、
Z¹はCHを表し、Z²はCHを表し、かつZ³はNを表すか；又は
Z¹はNを表し、Z²は、CH又はNを表し、かつZ³はCHを表すか；又は
Z¹はCHを表し、Z²は、CH又はNを表し、かつZ³はCHを表す。)を表す。

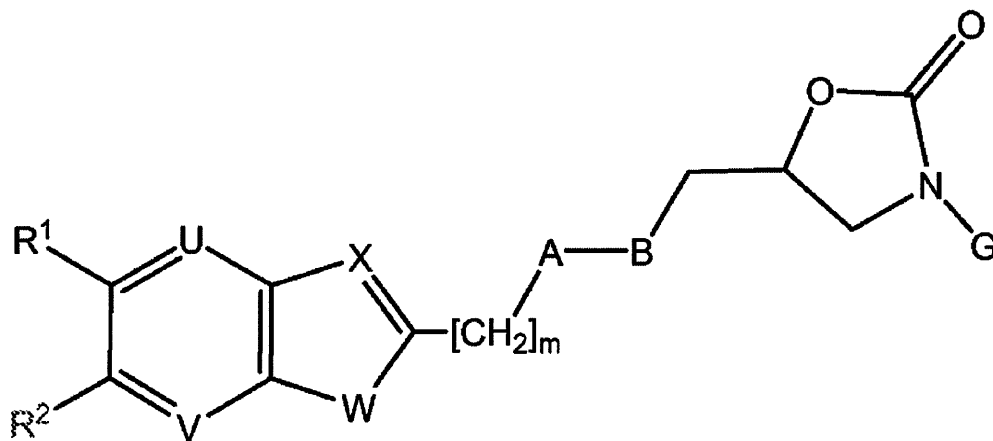
30

【0051】

i i i) 特に、本発明は、式(I_{CE})の化合物でもある、態様i)に定義する式(I)の化合物に関する。

【0052】

【化 1 6】



(ICE)

40

【0053】

50

式中、

R^1 は、水素、 (C_{1-4}) アルコキシ（特に、メトキシ）又はハロゲン（特に、フッ素）を表し；

R^2 は、水素、又は、 R^1 が水素の場合には、 (C_{1-4}) アルコキシ（特に、メトキシ）をも表し；

U は CH を表し、V は CR^b （式中、 R^b は水素又はハロゲン（特に、フッ素）である。）を表し、W は、 $-CH=CH-$ 又は $*-N=CH-$ （式中、アスタリスクは、V と W を結合させる炭素原子に結合する結合（bond）を示す。）を表し、かつ X は N を表すか；又は

U は、CH 又は N を表し、V は、CH 又は N を表し、W は S を表し、かつ X は CR^c （式中、 R^c は水素又は (C_{1-4}) アルキル（特に、メチル）である。）を表すか；又は

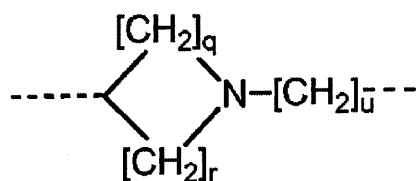
U は、CH 又は N を表し、V は CH を表し、W は、 $*-CH=CR^a-$ 又は $*-N=CH-$ （式中、アスタリスクは、V と W を結合させる炭素原子に結合する結合（bond）を示し、そして式中、 R^a は、水素又はハロゲン（特に、フッ素）を表す。）を表し、かつ X は CH を表すか；又は

U は、CH 又は N を表し、V は N を表し、W は $-CH=CH-$ を表し、かつ X は CH を表し；

m は 1 を表し、A は、 $-NHCH_2-^{\#}$ 、 $-CH_2NH-^{\#}$ 、 $-NHCH_2CH_2-^{\#}$ 、 $-CH_2NHCH_2-$ 、 $-CH_2CH_2NH-^{\#}$ 、 $-NHCH_2CH_2NH-$ 、 $-CH_2NHCH_2CH_2-^{\#}$ 又は ピペラジン-1, 4-ジイル（式中、ハッシュは、B に結合する結合（bond）を示す。）を表し、かつ B は結合（abond）を表すか；又は
m は 0 を表し、A は $-NHCH_2CH_2NHCH_2-^{\#}$ （式中、ハッシュは、B に結合する結合（bond）を示す。）を表し、かつ B は結合（abond）を表すか；又は
m は 0 を表し、A は $-OCH_2-^{\#}$ （式中、ハッシュは、B に結合する結合（bond）を示す。）を表し、かつ B は、式（E）の基、

【0054】

【化17】



(E)

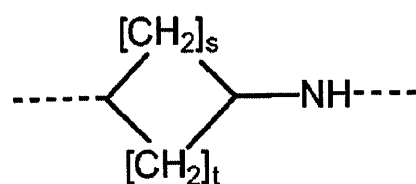
【0055】

（式中、q 及び r は、互いに独立に 1 又は 2 を表し、そして u は、0 又は 1 である。）を表すか；又は

m は 0 を表し、A は O を表し、かつ B は、式（F）の基、

【0056】

【化18】



(F)

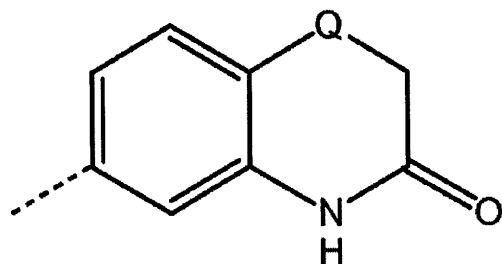
【0057】

（式中、s 及び t は共に 1 を表す。）を表し；

Gは、式 (G1-a) の基、

【0058】

【化19】



(G1-a)

10

【0059】

(式中、Qは、O又はSを表す。)を表すか；又は

Gは、2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシン-6-イル基を表す。

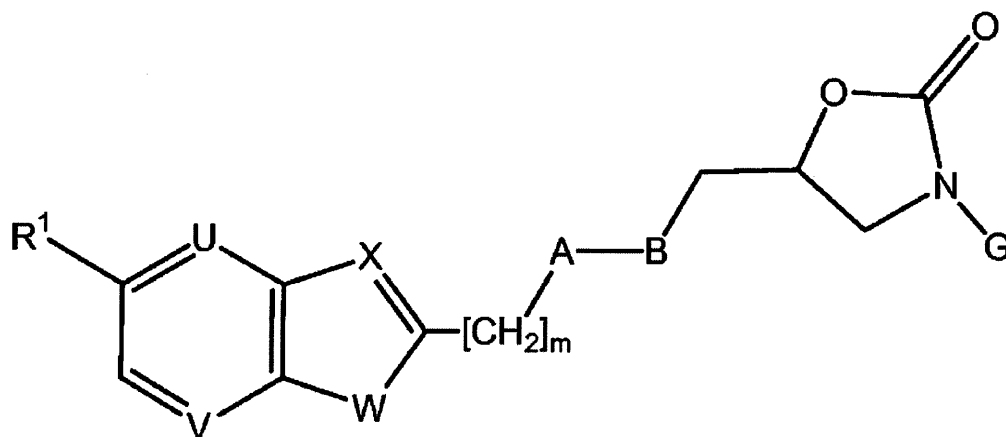
【0060】

i v) 本発明はさらに、式 (I) _{CEP} の化合物でもある、態様 i i) に定義する式 (I) _P の化合物に関する。

【0061】

【化20】

20



(I_{CEP})

30

【0062】

式中、

R¹は、水素、(C₁-₄)アルコキシ(特に、メトキシ)又はハロゲン(特に、フッ素)を表し；

UはCHを表し、VはCR^b(式中、R^bは水素又はハロゲン(特に、フッ素)である。

)を表し、Wは、-CH=CH-又は*-N=CH-(式中、アスタリスクは、VとWを結合させる炭素原子に結合する結合(bond)を示す。)を表し、かつXはNを表すか；又は

Uは、CH又はNを表し、Vは、CH又はNを表し、WはSを表し、かつXはCR^c(式中、R^cは水素又は(C₁-₄)アルキル(特に、メチル)である。)を表すか；又は

Uは、CH又はNを表し、VはCHを表し、Wは、*-CH=CR^a-又は*-N=CH-(式中、アスタリスクは、VとWを結合させる炭素原子に結合する結合(bond)を示し、そして式中、R^aは、水素又はハロゲン(特に、フッ素)を表す。)を表し、かつXはCHを表すか；又は

Uは、CH又はNを表し、VはNを表し、Wは-CH=CH-を表し、かつXはCHを表し；

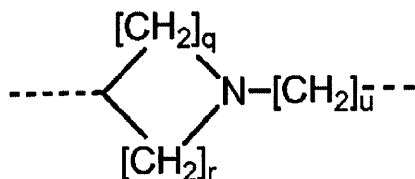
40

50

mは1を表し、Aは、 $-\text{NHCH}_2-^{\#}$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-^{\#}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$ 又は $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-^{\#}$ （式中、ハッシュは、Bに結合する結合（bond）を示す。）を表し、かつBは結合（bond）を表すか；又は
mは0を表し、Aは $-\text{OCH}_2-^{\#}$ （式中、ハッシュは、Bに結合する結合（bond）を示す。）を表し、かつBは式（E）の基、

【0063】

【化21】



(E)

10

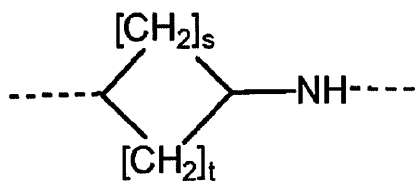
【0064】

（式中、q及びrは、互いに独立に1又は2を表し、かつuは0又は1を表す。）を表すか；又は

mは0を表し、AはOを表し、かつBは、式（F）の基、

【0065】

【化22】



(F)

20

【0066】

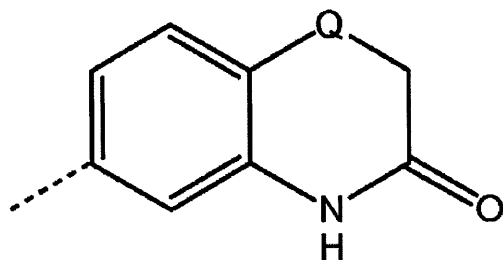
（式中、s及びtは共に1を表す。）を表し；

30

Gは、式（G1-a）の基、

【0067】

【化23】



(G1-a)

40

【0068】

（式中、Qは、O又はSを表す。）を表すか；又は

Gは、2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシニン-6-イル基を表す。

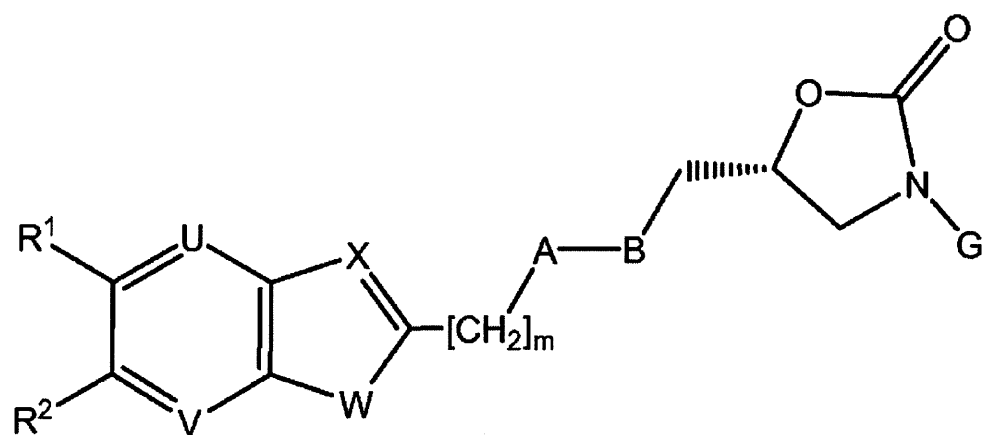
【0069】

v) 本発明のさらなる態様は、オキサゾリジン-2-オン部分の5位における立体中心が、絶対（S）-配置にある、下記の式（I_{E1}）の化合物でもある、態様i）又はi i）に従う式（I）の化合物に関する。

【0070】

50

【化 2 4】



10

(I_{EI})

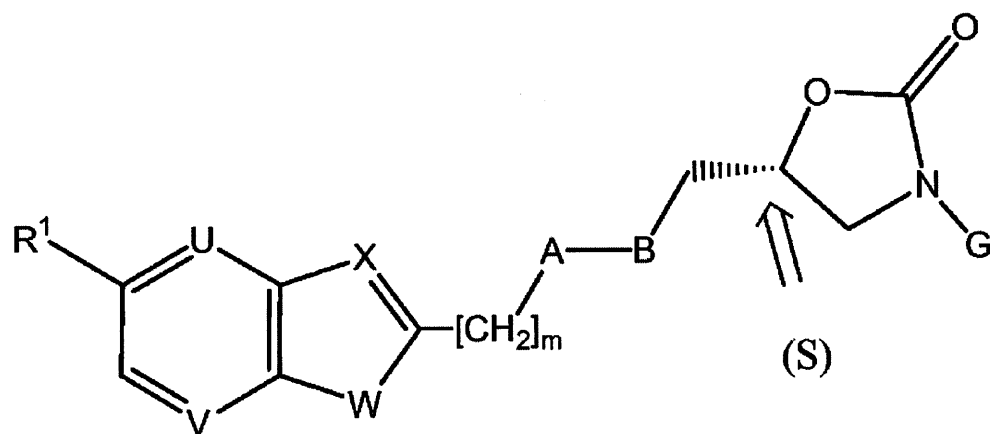
【0071】

v i) 本発明はまた、オキサゾリジン-2-オン部分の5位における立体中心が絶対(S)-配置にある、下記の式(I_{E1P})の化合物でもある、態様i i)又はi v)に従う式(I)の化合物にも関する。

【0072】

20

【化 2 5】



30

(S)

(I_{E1P})

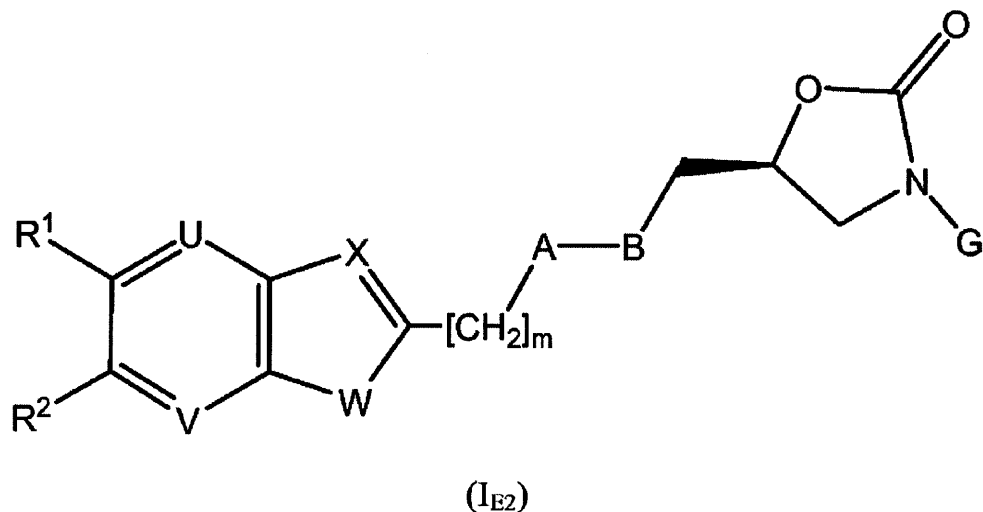
【0073】

v i i) 本発明のさらなる態様は、オキサゾリジン-2-オン部分の5位における立体中心が、絶対(R)-配置にある、式(I_{E2})の化合物でもある、態様i)又はi i i)に従う式(I)の化合物に関する：

【0074】

40

【化 2 6】



10

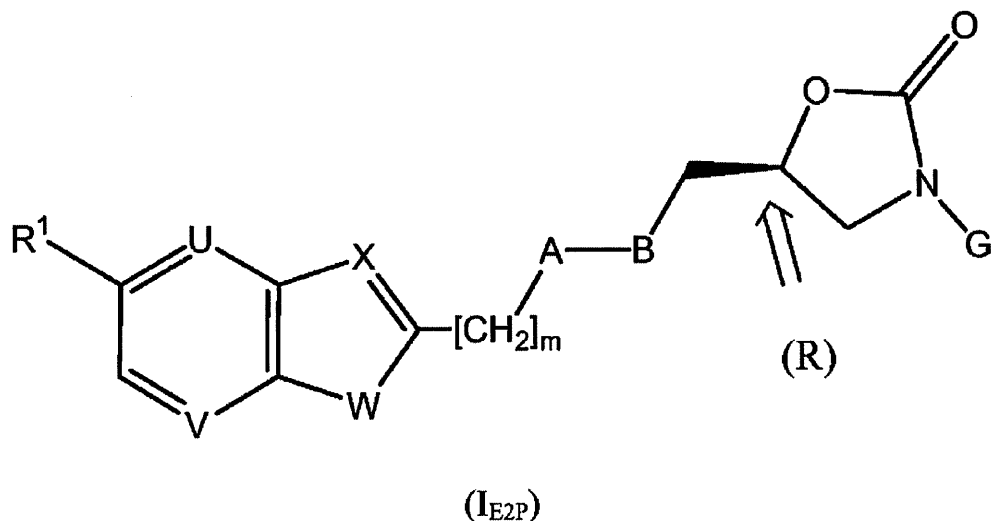
【0075】

v i i i) 本発明のさらなる態様は、オキサゾリジン-2-オン部分の5位における立体中心が、絶対(R)-配置にある、式(I_{E2P})の化合物でもある、態様i i)又はi v)に従う式(I)の化合物に関する：

【0076】

20

【化 2 7】



30

【0077】

i x) 本発明のさらなる態様は、R¹が、水素、(C₁-C₂)アルコキシ又はハロゲンを表す、態様i)～v i i i)のいずれか1つに従う式(I)の化合物に関する。

【0078】

x) 本発明のさらなる態様は、R¹が、水素、メトキシ又はフッ素を表す、態様i)～i x)のいずれか1つに従う式(I)の化合物に関する。

40

【0079】

x i) 本発明のなおさらなる態様は、R¹が水素を表し、かつR²が水素、(C₁-C₂)アルコキシ又はハロゲン(そして特に、水素、メトキシ又はフッ素)を表す、態様i)、i i i)、v)又はv i i i)に定義する式(I)の化合物、又は態様i x)又はx)と組み合わせた、態様i)、i i i)、v)又はv i i i)に定義する式(I)の化合物に関する。

【0080】

x i i) 本発明のさらなる態様は、UがCHを表し、VがCR^b(式中、R^bは、水素又はハロゲン(そして好ましくは、水素又はフッ素)である。)を表し、Wが、-CH

50

=CH-又は $^* - N = CH -$ （式中、アステリスクは、VとWを結合させる炭素原子に結合する結合（bond）を示す。）を表し、かつXがNを表す、態様i）～xi）のいずれか1つに従う式（I）の化合物に関する。

【0081】

xi i i） 態様xi i）の副態様によれば、式（I）の化合物は、UがCHを表し、Vが CR^b （式中、 R^b は水素又はフッ素である。）を表し、Wが $-CH=CH-$ を表し、かつXがNを表すような化合物である。

【0082】

x i v） 態様xi i）の副態様によれば、式（I）の化合物は、UがCHを表し、VがCHを表し、Wが $^* - N = CH -$ を表し、かつXがNを表すような化合物である。

10

【0083】

x v） 本発明のさらなる態様は、UがCH又はNを表し、VがCH又はNを表し、WがSを表し、かつXが CR^c （式中、 R^c は、水素又は（ C_{1-4} ）アルキル（そして好ましくは、水素又はメチル）を表す。）を表す、態様i）～xi）のいずれか1つに従う式（I）の化合物に関する。

【0084】

x v i） 本発明のさらなる態様は、UがCH又はNを表し、VがCHを表し、Wが $^* - CH = CR^a -$ 又は $^* - N = CH -$ （式中、アステリスクは、VとWを結合させる炭素原子に結合する結合（bond）を示し、そして式中、 R^a は、水素又はハロゲン（そして好ましくは、水素又はフッ素）を表す。）を表し、かつXがCHを表す、態様i）～xi）のいずれか1つに従う式（I）の化合物に関する。

20

【0085】

x v i i） 本発明のさらなる態様は、UがCH又はNを表し、VがNを表し、Wが $-CH=CH-$ を表し、かつXがCHを表す、態様i）～xi）のいずれか1つに従う式（I）の化合物に関する。

【0086】

x v i i i） 本発明のさらなる態様は、mが1を表し、Aが、 $-NHCH_2 - \#$ 、 $-CH_2NH - \#$ 、 $-NHCH_2CH_2 - \#$ 、 $-CH_2NHCH_2 -$ 、 $-CH_2CH_2NH - \#$ 、 $-NHCH_2CH_2NH -$ 、 $-CH_2NHCH_2CH_2 - \#$ 又はピペラジン-1，4-ジイル（式中、ハッシュは、Bに結合する結合（bond）を示す。）を表し、かつBが結合を表す、態様i）～x v i i）のいずれか1つに従う式（I）の化合物に関する。

30

【0087】

x i x） 態様x v i i i）の副態様によれば、式（I）の化合物は、Aが $-NHCH_2 - \#$ 又は $-NHCH_2CH_2 - \#$ を表すような化合物である。

【0088】

x x） 態様x v i i i）の別の副態様によれば、式（I）の化合物は、Aが $-CH_2NH - \#$ 、 $-CH_2NHCH_2 -$ 又は $-CH_2NHCH_2CH_2 - \#$ を表すような化合物である。

【0089】

x x i） 態様x v i i i）のなお別の副態様によれば、式（I）の化合物は、Aが $-CH_2CH_2NH - \#$ を表すような化合物である。

40

【0090】

x x i i） 態様x v i i i）のさらなる副態様によれば、式（I）の化合物は、Aが $-NHCH_2CH_2NH -$ を表すような化合物である。

【0091】

x x i i） 態様x v i i i）のさらなる副態様によれば、式（I）の化合物は、Aがピペラジン-1，4-ジイルを表すような化合物である。

【0092】

x x i i i） 本発明のさらなる態様は、mが1を表し、Aが、 $-NHCH_2 - \#$ 、 $-$

50

$\text{NHCH}_2\text{CH}_2-\#$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$ 又は $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\#$ （式中、ハッシュは、Bに結合する結合（bond）を示す。）を表し、かつBが結合を表す、態様 i ）又は iv ）に定義する式（I）の化合物、又は、態様 v ） $\sim x$ ）又は xii ） $\sim xvi$ ）のいずれかと組み合わせた、態様 ii ）又は iv ）の定義する式（I）の化合物に関する。

【0093】

$xxiv$ ） 態様 $xiii$ ）の副態様によれば、式（I）の化合物は、Aが $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-\#$ 又は $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-\#$ を表すような化合物である。

【0094】

xxv ） 態様 $xiii$ ）の副態様によれば、式（I）の化合物は、Aが $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$ を表すような化合物である。

【0095】

$xxvi$ ） 態様 $xiii$ ）の副態様によれば、式（I）の化合物は、Aが $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\#$ を表すような化合物である。

【0096】

$xxvii$ ） 本発明のなおさらなる態様は、 m が0を表し、Aが $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2-\#$ （式中、ハッシュは、Bに結合する結合（bond）を示す。）を表し、かつBが結合を表す、態様 i ）又は iii ）に定義する式（I）の化合物、又は、態様 v ） $\sim xvi$ ）のいずれかと組み合わせた、態様 i ）又は iii ）に定義する式（I）の化合物に関する。

【0097】

$xxviii$ ） 本発明のさらなる態様は、 m が0を表し、Aが $-\text{OCH}_2-\#$ （式中、ハッシュは、Bに結合する結合（bond）を示す。）を表し、かつBが、式（E）の基（式中、 q 及び r は、互いに独立に1又は2を表し（そして好ましくは、 q 及び r は共に1を表し）、そして u は0又は1を表す。）を表す、態様 i ） $\sim xvi$ ）のいずれか1つに従う式（I）の化合物に関する。

【0098】

$xxix$ ） 態様 $xxviii$ ）の副態様によれば、式（I）の化合物は、Bが式（E）の基（式中、 q 及び r は互いに独立に1又は2を表し（そして好ましくは、 q 及び r は共に1を表す。））、そして u は0を表す。）を表すような化合物である。

【0099】

xxx ） 態様 $xxix$ ）の別の副態様によれば、式（I）の化合物は、Bが式（E）の基（式中、 q 、 r 及び u はすべて1を表す。）を表すような化合物である。

【0100】

$xxxi$ ） 本発明のさらなる態様は、 m が0を表し、AがOを表し、かつBが式（F）の基（式中、 s 及び t は互いに独立に1又は2を表す。）を表す、態様 i ）、 iii ）又は v ） $\sim xvi$ ）のいずれか1つに従う式（I）の化合物に関する。

【0101】

$xxxii$ ） 態様 $xxxi$ ）の副態様によれば、式（I）の化合物は、Bが式（F）の基（式中、 s 及び t は共に1を表す。）を表すような化合物である。

【0102】

$xxxiii$ ） 本発明のさらなる態様は、Gが、態様 i ）又は iii ）に定義する式（G1）の基を表す、態様 i ）、 iii ）又は v ） $\sim xxxi$ ）のいずれか1つに従う式（I）の化合物に関する。

【0103】

$xxxiv$ ） 本発明のさらなる態様は、Gが、態様 iii ）又は iv ）に定義する式（G1-a）の基を表す、態様 i ） $\sim xxxiii$ ）のいずれか1つに従う式（I）の化合物に関する。

【0104】

$xxxv$ ） 本発明のさらなる態様は、Gが、態様 i ）又は iii ）に定義する式（G2

10

20

30

40

50

）の基を表す、態様 i ）、 i i ）又は v ）～ x x x i ）のいずれか 1 つに従う式（ I ）の化合物に関する。

【 0 1 0 5 】

x x x v i ） 本発明のさらなる態様は、 G が 2, 3 - ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシン - 6 - イル基を表す、態様 x x x v ）に記載の式（ I ）の化合物に関する。

【 0 1 0 6 】

x x x v i i ） 特に好ましい化合物は、態様 i ）～ i v ）の 1 つに定義する、式（ I ）の下記の化合物である：

6 - ((R) - 5 - { 3 - [(7 - フルオロキノリン - 2 - イルメチル) - アミノ] - プロピル } - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - 4 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 3 - オン；

6 - ((R) - 2 - オキソ - 5 - { 3 - [(キノリン - 2 - イルメチル) - アミノ] - プロピル } - オキサゾリジン - 3 - イル) - 4 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 3 - オン；

6 - { (S) - 2 - オキソ - 5 - [(3 - キノリン - 2 - イル - プロピルアミノ) - メチル] - オキサゾリジン - 3 - イル } - 4 H - ベンゾ [1, 4] チアジン - 3 - オン；

6 - ((R) - 2 - オキソ - 5 - { 2 - [(キノリン - 2 - イルメチル) - アミノ] - エチル } - オキサゾリジン - 3 - イル) - 4 H - ベンゾ [1, 4] チアジン - 3 - オン；

6 - { (R) - 2 - オキソ - 5 - [2 - (2 - キノリン - 2 - イル - エチルアミノ) - エチル] - オキサゾリジン - 3 - イル } - 4 H - ベンゾ [1, 4] チアジン - 3 - オン；

6 - { (R) - 5 - [(R) - 3 - (7 - メトキシキノリン - 2 - イルオキシメチル) - ピロリジン - 1 - イルメチル] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル } - 4 H - ベンゾ [1, 4] チアジン - 3 - オン；

6 - { (R) - 5 - [4 - (7 - メトキシキノリン - 2 - イルオキシメチル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル } - 4 H - ベンゾ [1, 4] チアジン - 3 - オン；

(R) - 3 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシン - 6 - イル) - 5 - [3 - (7 - メトキシキノキサリン - 2 - イルオキシメチル) - アゼチジン - 1 - イルメチル] - オキサゾリジン - 2 - オン；

6 - ((R) - 5 - { 2 - [3 - (7 - メトキシキノキサリン - 2 - イルオキシメチル) - アゼチジン - 1 - イル] - エチル } - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - 4 H - ベンゾ [1, 4] チアジン - 3 - オン；

6 - { (R) - 5 - [3 - (7 - メトキシキノキサリン - 2 - イルオキシメチル) - アゼチジン - 1 - イルメチル] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル } - 4 H - ベンゾ [1, 4] チアジン - 3 - オン；

6 - { (R) - 5 - [3 - (7 - メトキシキノキサリン - 2 - イルオキシメチル) - アゼチジン - 1 - イルメチル] - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル } - 4 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 3 - オン；及び

6 - ((R) - 5 - { [3 - (7 - メトキシキノリン - 2 - イルオキシ) - シクロブチルアミノ] - メチル } - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - 4 H - ベンゾ [1, 4] チアジン - 3 - オン。

【 0 1 0 7 】

ここで、上記のいずれの化合物においても、 3 位において置換されたシクロブチルアミノ部分は、相対 c i s - 配置であっても、又は相対 t r a n s - 配置であってもよいことが理解されるべきである。

【 0 1 0 8 】

x x x v i i i ） 態様 x x x v i i ）の化合物に加えて、態様 i ）～ i v ）の 1 つに従う、式（ I ）のさらに好ましい化合物は、下記から成る群より選択される：

6 - (2 - オキソ - 5 - { 3 - [(キノリン - 2 - イルメチル) - アミノ] - プロピル } - オキサゾリジン - 3 - イル) - 4 H - ベンゾ [1, 4] チアジン - 3 - オン；

6 - (5 - {3 - [(7 - フルオロ - キノリン - 2 - イルメチル) - アミノ] - プロピル} - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - 4 H - ベンゾ [1, 4] チアジン - 3 - オン ;

6 - (5 - {3 - [(6 - フルオロ - キノリン - 7 - イルメチル) - アミノ] - プロピル} - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - 4 H - ベンゾ [1, 4] チアジン - 3 - オン ;

6 - (5 - {3 - [(5 - フルオロ - キノリン - 2 - イルメチル) - アミノ] - プロピル} - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - 4 H - ベンゾ [1, 4] チアジン - 3 - オン ;

6 - (5 - {3 - [(3 - メチル - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イルメチル) - アミノ] - プロピル} - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - 4 H - ベンゾ [1, 4] チアジン - 3 - オン ;

6 - (2 - オキソ - 5 - {3 - [(チエノ [2, 3 - b] ピリジン - 2 - イルメチル) - アミノ] - プロピル} - オキサゾリジン - 3 - イル) - 4 H - ベンゾ [1, 4] チアジン - 3 - オン ;

6 - (2 - オキソ - 5 - {3 - [(チエノ [2, 3 - b] ピラジン - 6 - イルメチル) - アミノ] - プロピル} - オキサゾリジン - 3 - イル) - 4 H - ベンゾ [1, 4] チアジン - 3 - オン ;

6 - (2 - オキソ - 5 - {3 - [(キノリン - 3 - イルメチル) - アミノ] - プロピル} - オキサゾリジン - 3 - イル) - 4 H - ベンゾ [1, 4] チアジン - 3 - オン ;

6 - (5 - {3 - [(ナフタレン - 2 - イルメチル) - アミノ] - プロピル} - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - 4 H - ベンゾ [1, 4] チアジン - 3 - オン ;

6 - (2 - オキソ - 5 - {3 - [(キノリン - 7 - イルメチル) - アミノ] - プロピル} - オキサゾリジン - 3 - イル) - 4 H - ベンゾ [1, 4] チアジン - 3 - オン ; 及び

6 - (2 - オキソ - 5 - {3 - [(キノリン - 6 - イルメチル) - アミノ] - プロピル} - オキサゾリジン - 3 - イル) - 4 H - ベンゾ [1, 4] チアジン - 3 - オン。

ここで、上記の化合物のオキサゾリジニル部分は、5 位において、絶対 (R) - 配置にあっても、又は絶対 (S) - 配置にあってもよいことが理解されるべきである。

【0109】

x x x v i i i) 従って、本発明のさらなる態様は、態様 x x x v i) に記載された化合物及び態様 x x x v i i) に記載された化合物、並びにそのような化合物の塩（特に、薬学的に許容される塩）から成る群より選択される、態様 i) ~ i v) の 1 つに定義する式 (I) の化合物に関する。

【0110】

x x x i x) 本発明のなおさらなる態様は、下記から成る群より選択される、態様 i) 又は i i i) に定義する式 (I) の化合物、及びそのような化合物の塩（特に、薬学的に許容される塩）に関する：

6 - { (R) - 2 - オキソ - 5 - [(2 - キノリン - 2 - イル - エチルアミノ) - メチル] - オキサゾリジン - 3 - イル} - 4 H - ベンゾ [1, 4] チアジン - 3 - オン ;

6 - { (R) - 2 - オキソ - 5 - [3 - (2 - キノリン - 2 - イル - エチルアミノ) - プロピル] - オキサゾリジン - 3 - イル} - 4 H - ベンゾ [1, 4] チアジン - 3 - オン ;

6 - ((R) - 2 - オキソ - 5 - {2 - [2 - (キノリン - 2 - イルアミノ) - エチルアミノ] - エチル} - オキサゾリジン - 3 - イル) - 4 H - ベンゾ [1, 4] オキサジン - 3 - オン ;

6 - [(R) - 2 - オキソ - 5 - ({2 - [(キノリン - 2 - イルメチル) - アミノ] - エチルアミノ} - メチル) - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ベンゾ [1, 4] チアジン - 3 - オン ;

6 - [(R) - 2 - オキソ - 5 - (4 - キノリン - 2 - イルメチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - オキサゾリジン - 3 - イル] - 4 H - ベンゾ [1, 4] チアジン - 3 - オン ;

10

20

30

40

50

6-((S)-5-{3-[(7-フルオロ-2-メトキシ-キノキサリン-6-イルメチル)-アミノ]-プロピル}-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オン。

【0111】

x1) さらに、本発明の別の態様は、態様xxxvi)に記載の化合物、態様xxxvii)に記載の化合物及び態様xxxix)に記載の化合物、並びにそのような化合物の塩（特に、薬学的に許容される塩）から成る群より選択される、態様i)又はiii)に定義する式(I)の化合物に関する。

【0112】

本発明、すなわち態様i)～x1)の1つに従う式(I)の化合物は、ヒト及び動物医療における、化学療法に有効な化合物として、及び無機及び有機素材、特にすべてのタイプの有機素材、例えばポリマー、滑沢剤、塗料、繊維、皮革、紙及び木材の保存のための物質としての使用に適切である。

【0113】

本発明の式(I)の化合物は、特に細菌及び細菌様生物に対して活性である。従って、それらは、ヒト及び動物における、*Streptococcus pneumoniae*、*Haemophilus influenzae*、*Moraxella catarrhalis*、*Staphylococcus aureus*、*Enterococcus faecalis*、*E. faecium*、*E. casseliflavus*、*S. epidermidis*、*S. haemolyticus*、又は*Peptostreptococcus* spp. による感染に関連した肺炎、中耳炎、副鼻腔炎、気管支炎、扁桃炎、及び乳突炎；*Streptococcus pyogenes*、Groups C及びG *Streptococci*、*Corynebacterium diphtheriae*、又は*Actinobacillus haemolyticum*による感染に関連した咽頭炎、リウマチ熱、及び糸球体腎炎；*Mycoplasma pneumoniae*、*Legionella pneumophila*、*Streptococcus pneumoniae*、*Haemophilus influenzae*、又は*Chlamydia pneumoniae*による感染に関連した気道感染症；例えば非限定的にβ-ラクタム、バンコマイシン、アミノグリコシド、キノロン、クロランフェニコール、テトラサイクリン及びマクロライド等の公知の抗菌剤に耐性の株を含む、*S. aureus*、*S. haemolyticus*、*E. faecalis*、*E. faecium*、*E. durans*を原因とする心内膜炎及び骨髓炎を含む血液及び組織感染；*Staphylococcus aureus*、コアグラゼ陰性*staphylococci*（即ち、*S. epidermidis*、*S. haemolyticus*等）、*Streptococcus pyogenes*、*Streptococcus agalactiae*、*Streptococcal* 群C-F（minute colony *streptococci*）、*viridans streptococci*、*Corynebacterium minutissimum*、*Clostridium* spp.、又は*Bartonella henselae*による感染に関連した非併発性皮膚及び軟組織感染症及び膿瘍、並びに産褥熱；*Staphylococcus aureus*、コアグラゼ陰性*staphylococcal* 種、又は*Enterococcus* spp. による感染に関連した非併発性急性尿路感染症；尿道炎及び子宮頸管炎；*Chlamydia trachomatis*、*Haemophilus ducreyi*、*Treponema pallidum*、*Ureaplasma urealyticum*、又は*Neisseria gonorrhoeae*による感染に関連した性感染症；*S. aureus*による感染に関連した毒素疾患（食中毒及び毒素ショック症候群）、又はA、B、及びC群*streptococci*；*Helicobacter pylori*による感染に関連した潰瘍；*Borrelia recurrentis*による感染に関連した全身性熱性症候群；*Borrelia burgdorferi*による感染に関連したライム病；*Chlamydia trachomatis*、*Neisseria gonorrhoeae*

10

20

30

40

50

、*S. aureus*、*S. pneumoniae*、*S. pyogenes*、*H. influenzae*、又は*Listeria* spp. による感染に関連した結膜炎、角膜炎、及び涙囊炎；*Mycobacterium avium*、又は*Mycobacterium intracellulare*による感染に関連した播種性鳥型結核菌複合体（MAC）病；*Mycobacterium tuberculosis*、*M. leprae*、*M. paratuberculosis*、*M. kansasii*、又は*M. chelonae*を原因とする感染症；*Campylobacter jejuni*による感染に関連した胃腸炎；*Cryptosporidium* spp. による感染に関連した消化管内原虫；*viridans streptococci*による感染に関連した菌性感染症；*Bordetella pertussis*による感染に関連した持続性の咳；*Clostridium perfringens*又は*Bacteroides* spp. による感染に関連したガス壊疽；並びに*Helicobacter pylori*又は*Chlamydia pneumoniae*による感染に関連したアテローム性動脈硬化症又は心血管系疾病を含む、これら病原体を原因とする局所及び全身感染症、並びに細菌感染症に関連した疾患の予防及び化学療法に特に適切である。

10

【0114】

本発明の式（I）の化合物は、さらに、例えば*E. coli*、*Klebsiella pneumoniae*及び他の*Enterobacteriaceae*、*Acinetobacter baumannii*を含む*Acinetobacter* spp.、*Stenothrophomonas maltophilia*、*Neisseria meningitidis*、*Bacillus cereus*、*Bacillus anthracis*、*Clostridium difficile*、*Corynebacterium* spp.、*Propionibacterium acnes*並びに*bacteroides* spp等の細菌により仲介される感染症の治療のための医薬の製造に有用である。

20

【0115】

本発明の式（I）の化合物は、さらに、*Plasmodium malariae*、*Plasmodium falciparum*、*Toxoplasma gondii*、*Pneumocystis carinii*、*Trypanosoma brucei*及び*Leishmania* sppを原因とする原虫感染症の治療に有用である。

30

【0116】

上記した病原体のリストは、単なる例として解釈するべきであり、限定を意図するものではない。

【0117】

本発明の式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、医薬の製造のために使用してもよく、そして細菌感染症の予防又は治療に（そして特に治療に）適切である。

【0118】

ヒトと同様、細菌感染症は、式（I）の化合物（又はこれらの薬学的に許容される塩）を用いて、豚、反芻動物、馬、犬、猫及び家禽のような他の種においても治療し得る。

【0119】

本発明はまた、式（I）の化合物の薬学的に許容される塩並びに組成物及び製剤にも関する。

40

【0120】

式（I）、（I_P）、（I_{CE}）、（I_{CEP}）、（I_{E1}）、（I_{E1P}）、（I_{E2}）又は（I_{E1P}）の化合物に対するいかなる言及も、適宜かつ好都合に、そのような化合物の塩（特に、薬学的に許容される塩）にも言及しているものと理解されるべきである。

【0121】

本発明の医薬組成物は、活性薬剤として、式（I）の化合物（又はこれらの薬学的に許容される塩）の少なくとも一つと、任意に担体及び／又は希釈剤及び／又はアジュバント

50

とを含み、さらなる公知の抗生物質を含んでいてもよい。

【0122】

式(I)の化合物及びこれらの薬学的に許容される塩は、医薬として、例えば経腸又は非経口投与のための医薬組成物の形態で使用する事ができる。

【0123】

医薬組成物の製造は、いずれの当業者にもよく知られた様式で(例えば、Remington、The Science and Practice of Pharmacy、21st Edition(2005)、Part 5、「Pharmaceutical Manufacturing」[published by Lippincott Williams & Wilkins]を参照されたい。)、記述された式(I)の化合物又はこれらの薬学的に許容される塩を、任意にその他の治療的に有益な物質と組み合わせて、適切な無毒の不活性な薬学的に許容される固体又は液体の担体材料及び必要に応じて、通常の薬学的アジュバントと共に、製剤投与形態とすることにより遂行することができる。

10

【0124】

本発明の別の側面は、薬学的に活性な量の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩を患者に投与することを含む、患者における細菌感染症の予防又は治療(そして特に治療)方法に関する。

【0125】

さらに、式(I)の化合物(化合物自体、その塩、当該化合物又はその塩を含む組成物、当該化合物又はその塩の使用、その他であるかを問わない)に対して示されたいかなる好適性及び(副)態様も、式(I_P)の化合物、式(I_{CE})の化合物及び式(I_{CEP})の化合物に準用される。

20

【0126】

さらに、式(I)の化合物は、例えば外科器具から病原菌及び細菌を除去し、又は部屋若しくは領域を無菌にするための、清浄目的に使用することもできる。その目的のために、式(I)の化合物を、溶液中又はスプレー製剤中に含有させることができる。

【0127】

式(I)の化合物は、下記の手順を用いて、本発明に従って製造することができる。

【0128】

30

式(I)の化合物の製造

略語

明細書及び実施例を通して、以下の略語が使われる：

A c	アセチル
A c O H	酢酸
a p p .	みかけの
a q .	水性
A D - m i x α	(D H Q) ₂ P H A L、K ₃ F e (C N) ₆ 、K ₂ C O ₃ 及び K ₂ O s O ₄ · 2 H ₂ O
A D - m i x β	(D H Q D) ₂ P H A L、K ₃ F e (C N) ₆ 、K ₂ C O ₃ 及び K ₂ O s O ₄ · 2 H ₂ O
A l l o c	アリルオキシカルボニル
B o c	t e r t - ブトキシカルボニル
B n	ベンジル
b r .	広域
C b z	ベンジルオキシカルボニル
C C	シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー
C D I	1, 1' - カルボニルジイミダゾール
D B U	1, 8 - ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデス - 7 - エン (1, 8 - d i a z a b i シクロ [5. 4. 0] u n d e c - 7 - e n e)

40

50

D C C	ジシクロヘキシルカルボジイミド	
D C M	ジクロロメタン	
D C E	1, 2-ジクロロエタン	
D E A D	ジエチルアゾジカルボキシレート	
(D H Q) ₂ P H A L	1, 4-ビス(ジヒドロキニン) フタラジン	
(D H Q D) ₂ P H A L	1, 4-ビス(ジヒドロキニジン) フタラジン	
D I A D	ジイソブチルアゾジカルボキシレート	
D I B A H	水素化ジイソブチルアルミニウム	
D I P A	N, N-ジイソプロピルアミン	
D I P E A	N, N-ジイソプロピルエチルアミン	10
D M A	N, N-ジメチルアセタミド	
D M A P	4-ジメチルアミノピリジン	
D M E	1, 2-ジメトキシエタン	
D M F	N, N-ジメチルホルムアミド	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
D P E p h o s	ビス(2-ジフェニルホスフィノフェニル) エーテル	
D P P A	ジフェニルリン酸アジド	
E A	酢酸エチル	
E D C I	1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3- エチルカルボジイミド塩酸塩	20
e q.	当量	
E S I	電子スプレーイオン化	
E t	エチル	
エーテル	ジエチルエーテル	
F m o c	9-フルオレニルメトキシカルボニル	
F t	フタロイル	
H A T U	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート	
H e p t	ヘプタン	
H e x	ヘキサン	30
H O B T	ヒドロキシベンゾトリアゾール	
H V	高真空	
K H M D S	カリウムヘキサメチルジシラジド	
L D A	リチウムジイソプロピルアミド	
L G	脱離基	
L i H M D S	リチウムヘキサメチルジシラジド	
m C P B A	メタークロロ過安息香酸	
M e	メチル	
M e C N	アセトニトリル	
m i n	分	40
M s	メタンスルホニル	
n B u	n-ブチル	
N M O	N-メチルモルホリン-N-オキシド	
N M P	N-メチルピロリジン-2-オン	
o r g.	有機	
P d / C	炭素上パラジウム	
P G	保護基	
P h	フェニル	
P T T	フェニルトリメチルアンモニウムトリブロミド	
P y r	ピリジン	50

q u a n t .	定量的	
r a c .	ラセミ	
R a N i	ラニーニッケル	
r t	室温	
s a t .	飽和	
T B A F	フッ化テトラブチルアンモニウム	
T B D M S	t e r t -ブチルジメチルシリル	
T B D P S	t e r t -ブチルジフェニルシリル	
t B u	t e r t -ブチル	
T B D M S O T f	t e r t -ブチルジメチルシリルトリフルオロメタン スルフォネート	10
T E A	トリエチルアミン	
T E M P O	2, 2, 4, 4-テトラメチルピペリジン-1-オキシル	
T f	トリフルオロメタンスルホニル (トリフリル)	
T F A	トリフルオロ酢酸	
T H F	テトラヒドロフラン	
T M S	トリメチルシリル	
T s	p-トルエンスルホニル	
w t %	重量%	
(アミノ酸中の) Z	(アミノ酸中の) ベンジルオキシカルボニル	20

【0129】

一般的合成方法：一般的合成方法1 (還元のアミノ化)：

アミン (1 mmol) とアルデヒド又はケトン (1 mmol) の、DCE/MeOH、1:1 (10 mL) 中の溶液を、できれば、MgSO₄ 又は 3 Å モレキュラー・シーヴ等の乾燥材の存在下、rt にて一晩攪拌する。NaBH₄ (2-5 eq.) を添加し、そして反応を1時間進行させる。反応液をDCMとaq. NH₄OHで希釈する。有機相を水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、そして濃縮する。あるいは、アミン (1 mmol) とアルデヒド又はケトン (1 mmol) の、DCE/MeOH、1:1 (10 mL) 中の溶液を、NaBH(OAc)₃ (2 eq.) で処理する。混合物を、rt にて、変換が完了するまで攪拌する。反応液をDCMとaq. NH₄OHで希釈する。有機相を水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、そして濃縮する。

30

【0130】

一般的合成方法2 (アミンのアルキル化)：

適宜なアミン誘導体を、K₂CO₃ 等の無機塩基又はTEA等の有機塩基の存在下、THF、DMF又はDMSO等の溶媒中、0℃と+80℃の間で、OMs、OTf、OTs、Cl、Br又はI等の脱離基を有するアルキル化剤と反応させる。さらなる詳細は、Comprehensive Organic Transformations. A guide to Functional Group Preparations; 2nd Edition、R. C. Larock、Wiley-VC; New York、Chichester、Weinheim、Brisbane、Singapore、Toronto、(1999)。Section amines、p. 779に記載されている。

40

【0131】

一般的合成方法3 (Wittig反応)：

必要なホスホニウム塩を、水等の溶媒中、NaOH等の無機塩基で処理する。対応するホスホランをろ過により集め、そして真空乾燥する。それを、THF、DCM又はトルエン等の非極性溶媒中、0℃と90℃の間にて、必要なアルデヒドと反応させる。あるいは、反応のWittig-Horner変形を用いることもでき、その場合、(対応するブロミドとリン酸トリメチルから生成する) ホスホノエステルを、NaH又はNaO

50

Me等の塩基の存在下、エーテル又はTHF等の溶媒中で、0℃と50℃の間にて、アルデヒドと反応させる。

【0132】

一般的合成方法4（二重結合の還元）：

MeOH、EA又はTHF等の溶媒に溶解したアルケン誘導体は、Pd/C若しくはPd/C又はPtO₂等の貴金属触媒上又はRaNi上で水素添加される。反応の終わりに、触媒をろ去し、ろ液を減圧下で濃縮する。あるいは、還元は、Pd/C及び、水素源としてギ酸アンモニウムを用いた触媒移動水素化によって行うことができる。

【0133】

一般的合成方法5（アミノ保護基の除去）：

ベンジルカーバメートは、貴金属触媒（例えば、Pd/C又はPd(OH)₂/C）上での水素化分解により脱保護される。Boc基は、HCl等の酸性条件下で、MeOH又はジオキサン等の有機溶媒中、又はTFAニート、若しくはDCM等の溶媒で希釈したTFA中で、除去することができる。Fmoc基は、モルホリン又はピペリジン等の有機塩基の存在下、MeCN等の溶媒中における反応により除かれる。アミノ保護基を除くための、さらなる一般的方法は、T. W. Greene、P. G. M. Wuts、Protecting Groups in Organic Synthesis、3rd Ed（1999）、494-653（出版元：John Wiley and Sons、Inc.、New York、N. Y.）に記載されている。

【0134】

一般的合成方法6（ヒドロキシ保護基の除去）：

シリルエーテル基は、0℃と+40℃の間におけるTHF中のTBAF、若しくはMeCN中のHF等のフッ化物アニオン源を用い、又はTHF/MeOH中AcOH又はMeOH中HCl等の酸性条件を用いて除去される。さらに、TBDMS及びTBDPS基を除くさらなる方法は、T. W. Greene、P. G. M. Wuts、Protecting Groups in Organic Synthesis、3rd Ed（1999）、133-139及び142-143（出版元：John Wiley and Sons、Inc.、New York、N. Y.）にそれぞれ記載されている。アルコール保護基を除くさらなる一般的な方法は、T. W. Greene、P. G. M. Wuts、Protecting Groups in Organic Synthesis、3rd Ed（1999）、23-147（出版元：John Wiley and Sons、Inc.、New York、N. Y.）に記載されている。アルキルカルボキシ保護基の特定の場合には、MeOH等の溶媒中における、K₂CO₃等の無機塩基の作用により、遊離のアルコールが得られる。

【0135】

一般的合成方法7（アルコールの活性化及びアミン又はアジドによる置換）：

アルコールを、TEA等の塩基の存在下、Pyrr、THF又はDCM等の乾燥非プロトン性溶媒中、-30℃と50℃の間にて、MsCl、TfCl又はTsClと反応させる。トリフレート又はメシレートの場合には、Tf₂O又はMs₂Oを用いることもできる。これらのスルホネートは、アセトン又は2-ブタノン等のケトン中のヨウ化ナトリウムと、MeCN中又はDMF中で、40℃と120℃の間にて反応させることができ、対応するヨウ化物誘導体を与える。（スルホネート又はヨウ化物誘導体として）一度活性化されれば、アルコールは、DIPEA若しくはTEA等の有機塩基又は炭酸ナトリウム等の無機塩基の存在下、DMSO又はDMF等の溶媒中、20℃と100℃の間にて、アミン又はアジ化ナトリウムと反応する。あるいは、アジドはまた、O. MitsunobuによりSynthesis（1981）、1で総説されているように、Mitsunobu条件下での、PPh₃及びDEAD又はDIAD存在下における、THF、DMF、DCM又はDME等の溶媒中での、-20℃と60℃の間におけるアルコールの活性化、及びDPPAとの反応により得ることもできる。

【0136】

一般的合成方法 8 (アジドのアミンへの還元) :

アジドは、MeOH又はEA等の溶媒中、Pd/C等の貴金属触媒上で水素化される。分子が二重結合又は三重結合を含む場合には、還元は、J. Med. Chem. (1993)、36、2558-68に記載のように、水の存在下、PPh₃を用いて行うことができる。

【0137】

一般的合成方法 9 (アルコール/アルデヒドの酸への酸化) :

アルコールは、Comprehensive Organic Transformations. A guide to Functional Group Preparations; 2nd Edition, R. C. Larock, Wiley-VC; New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, 1999. Section nitrils, carboxylic acids and derivatives, p. 1646-1648に記載された種々の方法により、それらの対応する酸に直接酸化することができる。それらのうち、TEMPO存在下における[ビス(アセトキシ)ヨード]ベンゼン、Jones試薬(CrO₃/H₂SO₄)、RuCl₃の存在下におけるNaIO₄、KMnO₄又はPyr. H₂Cr₂O₇が好ましく用いられる。

【0138】

アルデヒドは、Comprehensive Organic Transformations. A guide to Functional Group Preparations; 2nd Edition, R. C. Larock, Wiley-VC; New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, 1999. Section nitrils, carboxylic acids and derivatives, p. 1653-1655に記載の種々の方法により、それらの対応する酸に酸化することができる。それらの中で、アセトン-水混合物中のKMnO₄ (Synthesis 1987、85を見よ。)、又は、2-メチル-2-ブテン存在下における、2-メチル-2-プロパノール中の亜塩素酸ナトリウム(Tetrahedron 1981、37、2091-2096を見よ。)が好ましく用いられる。

【0139】

一般的合成方法 10 (cis-ジヒドロキシ化) :

アセトン-水又はDCM-水混合物等の水性溶媒中での、NMO等の共酸化剤の存在下においての、触媒量の四酸化オスミウムを用いた対応するオレフィンのジヒドロキシ化により、ジオールが得られる(Cha, J. K. Chem. Rev. (1995)、95、1761-1795を見よ。)。光学的に純粋な、又は光学的に活性なキラルなcis-ジオールは、Chem. Rev. (1994)、94、2483に記載されているように、水/tBuOH中において、メタンスルホンアミドの存在下、AD-mix α又はAD-mix βを用いることにより得られる。誘導の感度は、AD混合物中に含まれるキラル・リガンド、AD-mix α中のジヒドロキニン-ベース・リガンド又はAD-mix β中のジヒドロキニジン-ベース・リガンドによる。

【0140】

一般的合成方法 11 (アルデヒドの還元) :

アルデヒドは、NaBH₄、LiBH₄又はLiAlH₄等のホウ素又は水素化アルミニウム還元剤により、THF又はエーテル等の溶媒中で、-20℃と40℃の間にて還元される。

【0141】

一般的合成方法 12 : アミン保護 :

アミンは、通常、Alloc、Cbz、Boc又はFmocのようなカーバメートとして保護される。これらは、アミンを、NaOH、TEA、DMAP又はイミダゾール等の塩基の存在下、クロロギ酸アリル若しくはベンジル、二炭酸ジ-tert-ブチル又はF

10

20

30

40

50

m o c - C l と反応させることにより得られる。これらはまた、 Na_2CO_3 又は T E A 等の塩基の存在下における、臭化又は塩化ベンジルとの反応により、N-ベンジル誘導体として保護することもできる。あるいは、N-ベンジル誘導体は、ベンズアルデヒド及び NaBH_4 、 NaBH_3CN 又は $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 等のボロヒドリド試薬の存在下、MeOH、DCE 又は THF 等の溶媒中において、還元的アミノ化を通じて得ることができる。他のアミン保護基を導入するさらなる戦略は、T. W. Greene、P. G. M. Wuts、Protecting Groups in Organic Synthesis、3rd Ed (1999)、494-653 (出版元：John Wiley and Sons、Inc.、New York、N. Y.) に記載されている。

【0142】

一般的製造方法：

式 (I) の化合物の製造：

式 (I) の化合物は、下記の方法により、実施例に記載された方法により、又は類似の方法により製造することができる。最適な反応条件は、使用される特定の反応物質又は溶媒により変わるが、そのような条件は、当業者のルーティンの最適化手順により決定することができる。

【0143】

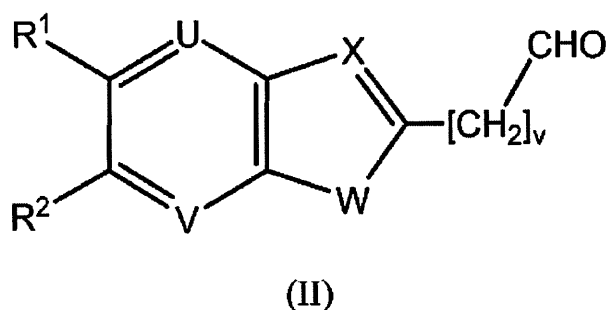
以下のセクション a) ~ f) に、式 (I) の化合物を製造するための一般的な方法を記載する。他の記載がない限り、包括的な基又は整数、m、q、r、s、t、u、A、B、G、Q、 R^1 、 R^2 、U、V、W、X 及び Y は、式 (I) に対して定義した通りである。幾つかの場合においては、以下で使用される包括的な基は、下記のスキームに図示した構成に適合しないかもしれず、従って、保護基 (PG) の使用が必要になる。保護基の使用は、当該技術分野においてよく知られている (例えば、「Protective Groups in Organic Synthesis」、T. W. Greene、P. G. M. Wuts、Wiley-Interscience、1999 を見よ。)。本明細書の下記の部分を通じて繰り返し使用される一般的合成方法については、言及され、そして「一般的合成方法」と題した上記のセクションに記載される。

【0144】

a) m が 1 であり、A が、 $-\text{NHCH}_2-^{\#}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-^{\#}$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-^{\#}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-^{\#}$ 又は $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2-^{\#}$ (式中、ハッシュは、B に結合する結合 (bond) を示す。) を表し、かつ B が結合である式 (I) の化合物は、式 (II) の化合物

【0145】

【化 28】

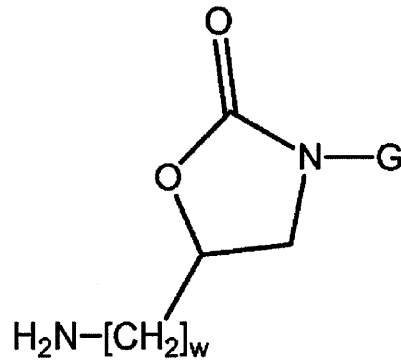


【0146】

(式中、v は 0、1 又は 2 を表す。) を、適宜な式 (III) の化合物

【0147】

【化 2 9】



(III)

10

【0148】

（式中、wは1、2又は3を表す。）と、一般的合成方法1に従って反応させることにより、本発明に従って製造することができる。

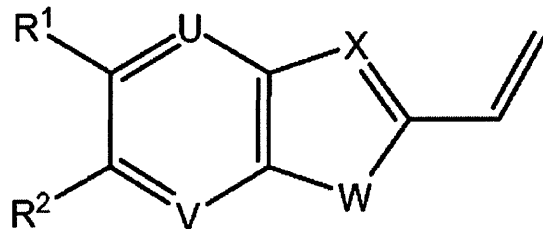
【0149】

b) mが1であり、Wが $^* - CH = CR^a -$ 又は $^* - N = CH -$ （式中、アスタリスクは、VとWを結合させる炭素原子に結合する結合（bond）を示し、そして式中、 R^a は水素又はハロゲンを表す。）を表し、Aが $-CH_2NHCH_2-$ を表し、かつBが結合を表す式（I）の化合物は、式（IV）の化合物

20

【0150】

【化 3 0】



(IV)

30

【0151】

（式中、XはNを表し、そしてWは $-CH = CH -$ を表す。）を、wが2を表す適宜な式（III）の化合物と、AcOH等の酸の存在下、60℃と120℃の間で反応させることにより、本発明に従って製造することができる。

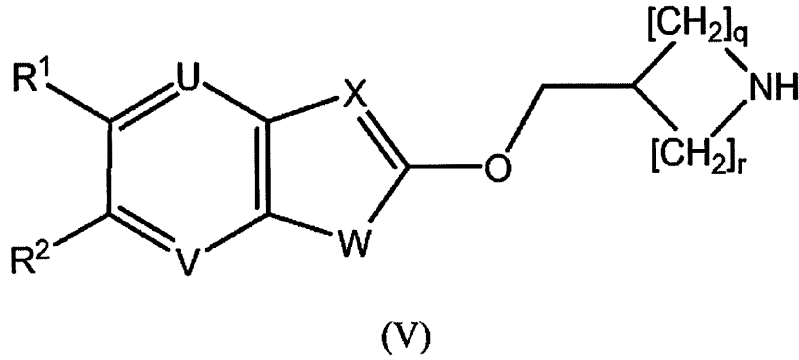
【0152】

c) mが0であり、Aが $-OCH_2 - \#$ （式中、ハッシュは、Bに結合する結合（bond）を示す。）であり、かつBが式（E）の基である、式（I）の化合物は、式（V）の化合物

40

【0153】

【化 3 1】



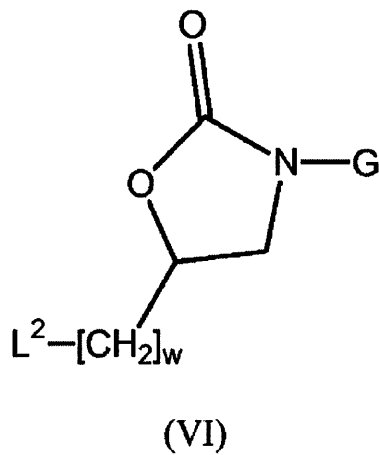
10

【0154】

を、適宜な式 (VI) の化合物

【0155】

【化 3 2】



20

【0156】

(式中、wは1又は2であり、そしてL²は、ヨウ化物等のハロゲン、又は式-O-S-O₂-R^d (式中、R^dはメチル、CF₃又はp-トリルである。)の基である。)と、一般的合成方法2に従って反応させることにより、本発明に従って製造することができる。

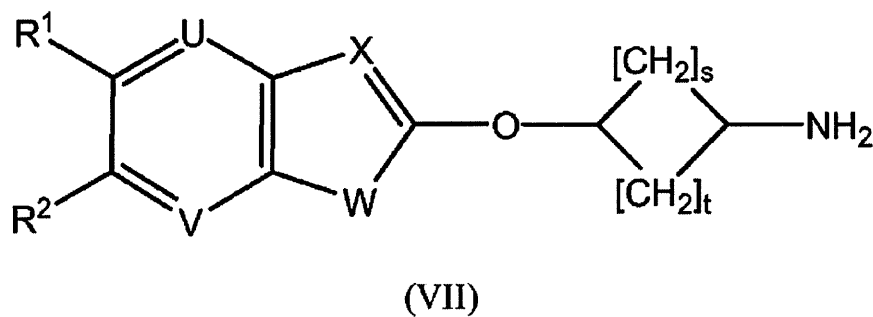
30

【0157】

d) mが0であり、AがOであり、かつBが式(F)の基である、式(I)の化合物は、式(VII)の化合物

【0158】

【化 3 3】



40

【0159】

を、wが1である適宜な式(VI)の化合物と反応させることにより、本発明に従って製造することができる。

【0160】

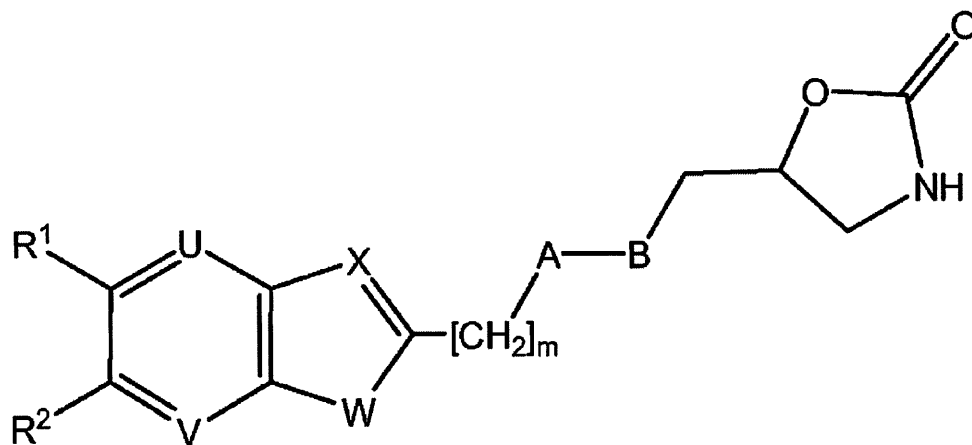
e) 式(I)の化合物はまた、求核芳香族置換反応、又は(例えば、Org. Let

50

t. (2006)、8、5609-5612に記載の通りに) Pd-若しくはCu-触媒カップリング反応により、式(VIII)の化合物

【0161】

【化34】



10

(VIII)

【0162】

及び適宜な式(IX)の化合物

20

【0163】

【化35】



(IX)

【0164】

(式中、LG²はハロゲン又はOTfを表す。)から得ることができる。

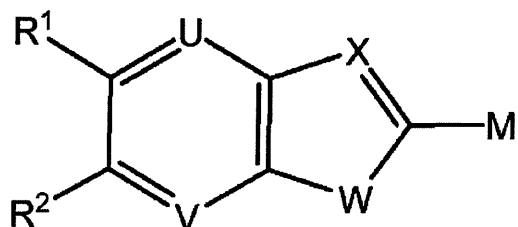
【0165】

f) mが1であり、Aが-NHCH₂CH₂NH-又はピペラジン-1,4-ジイルであり、かつBが結合を表すか、又は、mが0であり、Aが-NHCH₂CH₂NHCH₂-[#](式中、ハッシュは、Bに結合する結合(bond)を示す。)を表し、かつBが結合を表す、式(I)の化合物は、式(X)の化合物

30

【0166】

【化36】



40

(X)

【0167】

(式中、Mは-CH₂NHCH₂CH₂NH₂、-NHCH₂CH₂NH₂又はピペラジン-1-イルメチルを表す。)を、適宜な式(VI)の化合物と、一般的合成方法2に従って反応させることにより、本発明に従って製造することができる。

【0168】

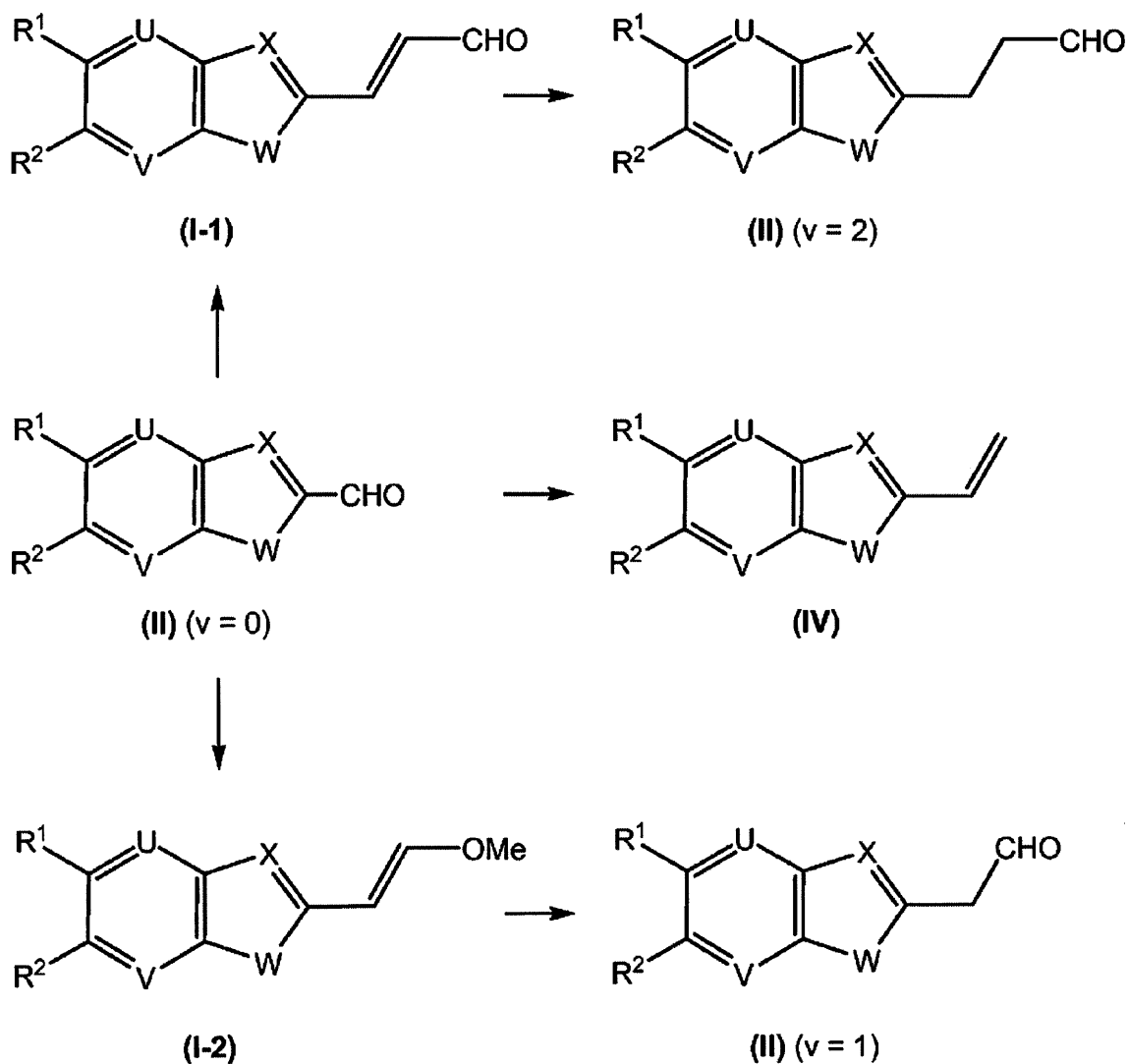
式I I ~ I Xの化合物の製造：

50

式 (I I) の化合物は、下記のスキーム 1 に記載の通りに得ることができる。

【0169】

【化37】



10

20

30

スキーム1

【0170】

v が 0 である式 (I I) のアルデヒドを、一般的合成方法 3 に従って、ホルミルメチレントリフェニルホスフォランと反応させ、そして得られる式 (I-1) の不飽和アルデヒドを、v が 2 である、式 (I I) の対応するアルデヒドに、一般的合成方法 4 に従って還元する。v が 0 である式 (I I) のアルデヒドをまた、メトキシメチレントリフェニルホスフォランと一般的合成方法 3 に従って反応させ、そして、得られるエノールエーテル (I-2) を、a q. 塩酸等の酸による処理により、v が 1 である対応する式 (I I) のアルデヒドに変換する。

40

【0171】

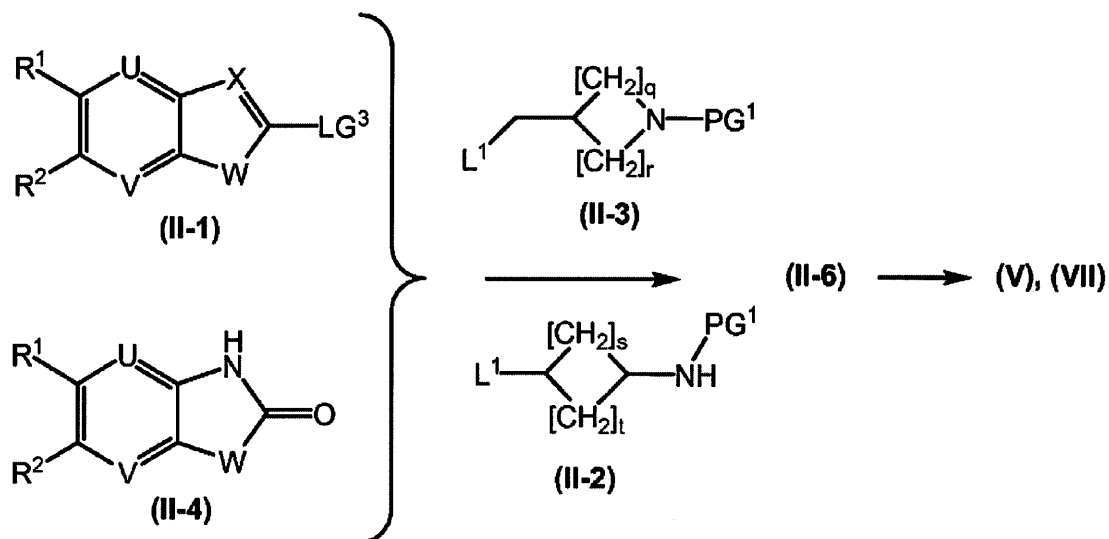
式 (I V) の化合物は、一般的合成方法 3 に従った、v が 0 である式 (I I) のアルデヒドの、メチレントリフェニルホスフォランとの反応により得ることができる。

【0172】

式 (V) 及び (V I I) の化合物は、下記のスキーム 2 に記載の通りに得ることができる。

【0173】

【化 3 8】



10

スキーム2

【0174】

スキーム2において、 LG^3 はハロゲンを表し、 L^1 はヒドロキシ、ハロゲン又はOMsを表し、そして PG^1 は、Cbz又はBoc等のアミノ保護基を表す。

20

式(II-1)の誘導体は、NaH又はtBuOK等の塩基の存在下で、 L^1 がOHである式(II-2)又は(II-3)の対応する誘導体と反応させることができ、N-保護中間体(II-6)を与える。あるいは、式(II-4)の誘導体は、 L^1 がOHである、対応する式(II-2)又は(II-3)の誘導体とMitsunobu条件下(Synthesis(1981)、1)で、又は、 L^1 がハロゲン又はメシレートである誘導体と、NaH、 Cs_2CO_3 又は K_2CO_3 等の塩基の存在下で反応させることができる。次いで、得られる式(II-6)の化合物は、一般的合成方法5に従ってN-脱保護することができ、式(V)又は(VII)の化合物を与える。

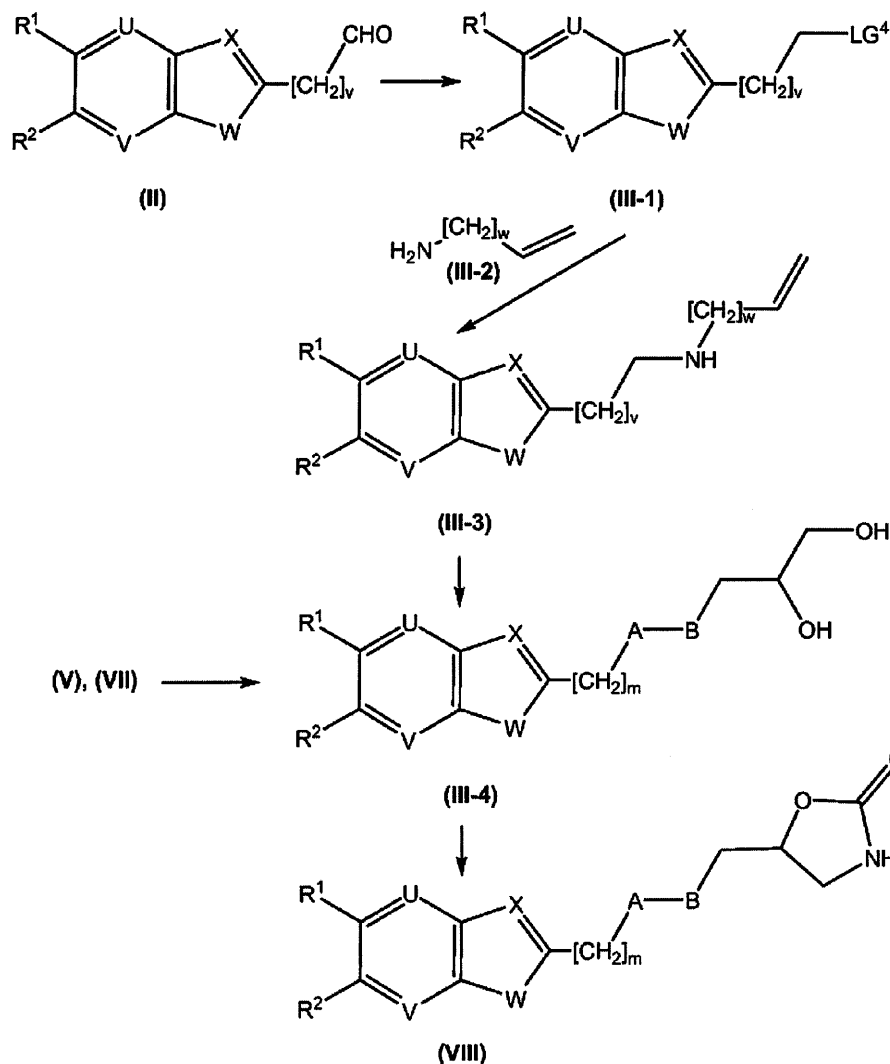
【0175】

式(VII)の化合物は、下記のスキーム3に記載の通りに製造される。

30

【0176】

【化 3 9】



スキーム3

【0177】

スキーム3において、 LG^4 は、ヨウ素若しくは臭素等のハロゲン、又は OSO_2R^d （式中、 R^d は、メチル、 CF_3 又はp-トリルである。）を表し； v は0、1又は2を表し、かつ w は1、2、3を表し、そして $v+w$ は3である。

【0178】

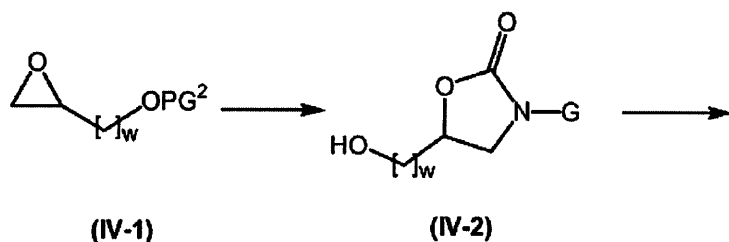
式(VIII)のオキサゾリジノンは、式(III-4)のジオールから、一般的合成方法7の活性化工程に従った、第一アルコールの連続的活性化、 K_2CO_3 等の塩基を用いた処理によるエポキシド形成、アジ化ナトリウムとの反応、続くPd/C等の貴金属触媒上での水素化、又は $\text{PPh}_3/\text{H}_2\text{O}$ の存在下での還元、続く、 CbzCl 又は Boc_2O を用いたそれらの対応するカーバメートへの変換、そして続くNaH等の塩基を用いた閉環により、生成することができる。式(III-4)の中間体は、式(V)及び(VI)の中間体の、アリル-又はホモアリル-ハロゲン化物との反応、続く一般的合成方法10を用いたcis-ジヒドロキシ化により、又は式(III-3)の誘導体のcis-ジヒドロキシ化により得ることができる；第二アミンは、cis-ジヒドロキシ化に先だって、一般的合成方法12に従って保護する必要がある。式(III-3)の中間体は、式(II)のアルデヒドの一般的合成方法11に従った連続的還元、得られるアルコールの活性化、及び一般的合成方法7に従った、式(III-2)のアミンとの反応により得ることができる。あるいは、それらは、式(II)のアルデヒドと式(III-2)のアミンの間の、一般的合成方法1に従った還元的アミノ化を通じて得ることができる。必要であれば、アミノ保護基は、一般的合成方法5に従って除くことができる。

【0179】

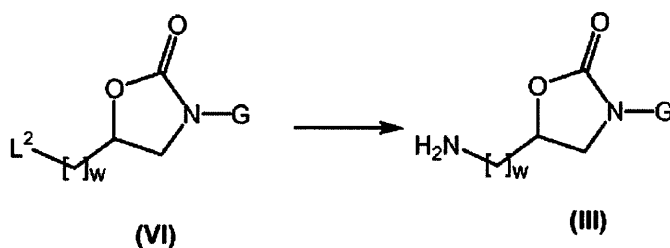
式（ⅠⅠⅠ）及び（ⅤⅠ）の化合物は、下記のスキーム4の記載の通りに製造することができる。

【0180】

【化40】



10



スキーム4

20

【0181】

スキーム4において、PG²は、TBDMMS、TBDPSS又は-C(O)R^e（R^eは（C₁-₄）アルキルを表す。）等のアルコール保護基を表し、L²は、N₃、ハロゲン又はOSO₂R^d（式中、R^dは、メチル、CF₃又はp-トリルである。）を表す。

【0182】

式（ⅠⅠⅠ）の化合物は、L²がアジドを表す、対応する式（ⅤⅠ）の誘導体から、一般的合成方法8に従って得ることができる。式（ⅤⅠ）の化合物は、式（ⅠⅤ-2）の化合物から、一般的合成方法7に従って得ることができる。式（ⅠⅤ-2）のアルコールは、式（ⅠⅤ-1）のエポキシドの、式GNHCOOR（式中、Rは、（C₁-₄）アルキル（好ましくは、メチル又はエチル）又はベンジルを表す。）のカーバメートのアニオンとの、KHMDs又はリチウムtert-ブトキシド等の塩基の存在下における反応、続く、一般的合成方法6に記載のアルコール脱保護により得ることができる。あるいは、式（ⅠⅤ-1）のエポキシドは、LiClO₄の存在下、式GNH₂のアミンと反応させることができ、そして得られるアミノアルコール誘導体はCDIと反応させることができ、そしてアルコール保護基は一般的合成方法6に従って除くことができ、式（ⅠⅤ-2）の中間体を与える。

30

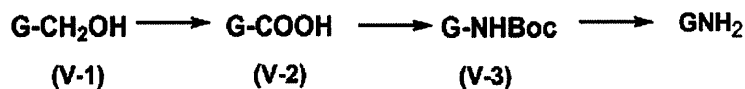
【0183】

式GNH₂の化合物は、市販されているか、又は、式（Ⅴ-1）の既知のベンジル性アルコールから、下記のスキーム5に記載の通りに製造される。

40

【0184】

【化41】



スキーム5

【0185】

式（Ⅴ-1）の既知のベンジル性アルコールは、一般的合成方法9に従って、対応するカルボン酸に酸化することができる。次いで、得られる式（Ⅴ-2）のカルボン酸は、tBuOHの存在下、40℃と100℃の間にて、ジフェニルリン酸アジドと反応させるこ

50

とができ、式(V-3)のカーバメートを与える。次いで、式 GNH_2 の化合物は、一般的合成方法5に従って得ることができる。

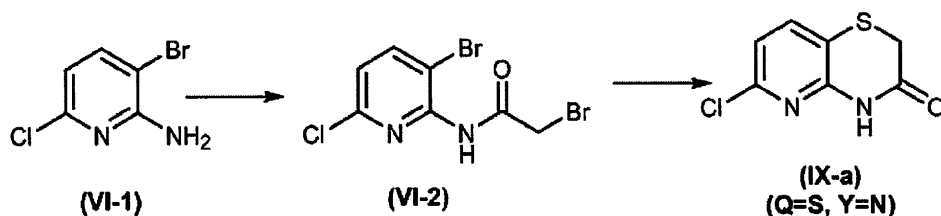
【0186】

式(IX)の化合物は市販されている(例えば、 $\text{IX-a} = \text{G1-LG}^2$ (式中、 LG^2 はハロゲンである。)、 $\text{Q} = \text{O}$; $\text{Y} = \text{N}$: CAS 337463-99-7 ; $\text{Q} = \text{S}$; $\text{Y} = \text{CH}$ CAS 6376-70-1 ; $\text{Q} = \text{O}$; $\text{Y} = \text{CH}$ CAS 7652-29-1)。式(IX-a)の化合物 $= \text{G1-LG}^2$ (式中、YはNであり、そしてQはSである。)は、下記のスキーム6に記載の通りに得ることができる。

【0187】

【化42】

10



スキーム6

【0188】

WO 2008/065198に従って製造された式(VI-1)の臭化誘導体は、プロモアセチルブロミドと反応させることができ、そして得られる式(VI-2)の誘導体は、ナトリウムメチラートの存在下、チオ酢酸ナトリウムと反応させることができ、 $\text{Q} = \text{S}$ 、かつ $\text{Y} = \text{N}$ である式(IX-a)の化合物を与える。

20

【0189】

YがCHであり、QがO又はSであり、かつ LG^2 がOTfである式(IX-a)の化合物 $= \text{G1-LG}^2$ 及び Z^1 、 Z^2 及び Z^3 がCHであり、かつ LG^2 がOTfである式(IX-b)の化合物 $= \text{G2-LG}^2$ は、 LG^2 がOHである、対応する式(IX-a)又は(IX-b)の化合物を Tf_2O と反応させることにより得ることができる。 Z^1 、 Z^2 及び Z^3 がCHであり、かつ LG^2 がヨウ素である式(IX-b)の化合物 $= \text{G2-LG}^2$ は市販されている(CAS 57744-67-9)。 LG^2 がOHである式(IX-a)又は(IX-b)の各中間体は、市販されているか(CAS 53412-38-7 ; CAS 10288-72-9)又はEP 106816に従って製造される。

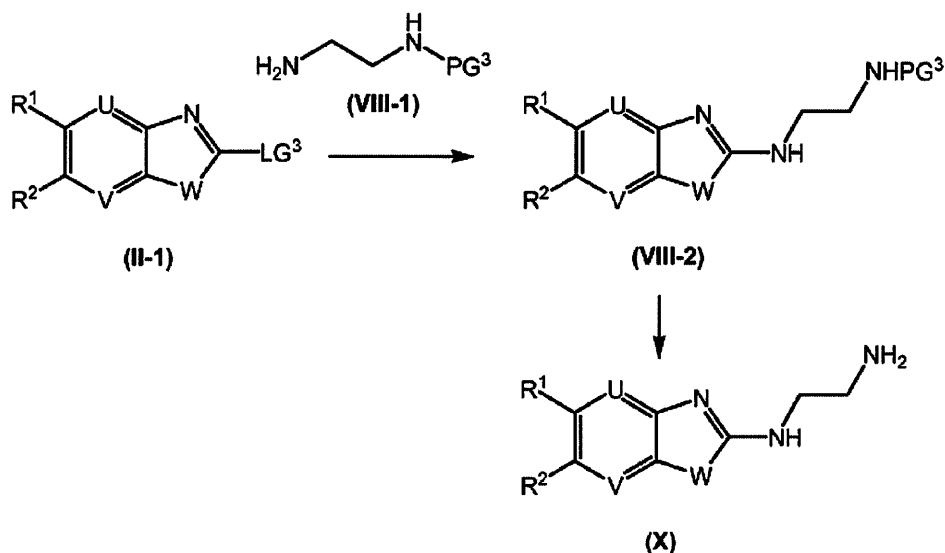
30

【0190】

Mが $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ を表す式(X)の化合物は、下記のスキーム7に記載の通りに得ることができる。

【0191】

【化 4 3】



10

スキーム7

【0192】

式 (I I - 1) の化合物は、式 (V I I I - 1) の化合物 (式中、PG³ は C b z 又は B o c 等のアミノ保護基を表す。) と反応させることができる (スキーム 8)。次いで、

20

保護基 PG³ は、一般的合成方法 5 に従って除くことができる。

【0193】

M が -CH₂NHCH₂CH₂NH₂ 又はピペラジン-1-イルメチルを表す式 (X) の化合物は、式 (I I) のアルデヒドを、(2-アミノ-エチル)-カルバミン酸 t e r t -ブチルエステル又はピペラジンのいずれかと一般的合成方法 1 に従って反応させ、次いで、前者においては、一般的合成方法 5 を用いてアミノ保護基を除去することにより得ることができる。

【0194】

特定の式 (I I) 及び (I V - 1) の中間体の製造：

v が 0 であり、W が S であり、X が N であり、U が CH であり、V が CH であり、かつ R¹ が、水素、フッ素又はメトキシである式 (I I) の化合物は、市販されているか、又は、例えば U S 5, 3 2 2, 8 4 7 に従って製造することができる。

30

【0195】

v が 0 であり、W が S であり、X が CH であり、U が CH 又は N であり、V が CH 又は N であり、かつ R¹ が、水素、フッ素又はメトキシである式 (I I) の化合物は、市販されているか、又は、例えば W O 2 0 0 4 / 2 2 5 5 1 又は B i o o r g . M e d . C h e m . (2004)、12、2251-2273 に従って製造することができる。

【0196】

v が 0 であり、W が CH = C R^a であり、X が CH 又は N であり、U が CH 又は N であり、V が CH 又は N であり、かつ R¹ が水素、フッ素又はメトキシである式 (I I) の化合物は、市販されているか、又は、例えば O r g . B i o m o l . C h e m . (2005)、3 (14)、2543-57、S c i e n c e s o f S y n t h e s i s (2005)、15、389-549 又は W O 2 0 0 6 / 1 3 2 7 3 9 に従って製造することができる。

40

【0197】

v が 0 であり、W が * - N = C H - (式中、アステリスクは、V と W を結合させる炭素原子に結合する結合 (bond) を示す。) であり、X が CH 又は N であり、U が CH 又は N であり、V が CH 又は N であるが、ただし、少なくとも X、U 及び V の 1 つは CH であり、かつ、R¹ が水素、フッ素又はメトキシである式 (I I) の化合物は、市販されているか、又は、W O 2 0 0 6 / 0 0 9 7 3 4 に従って製造することができる。

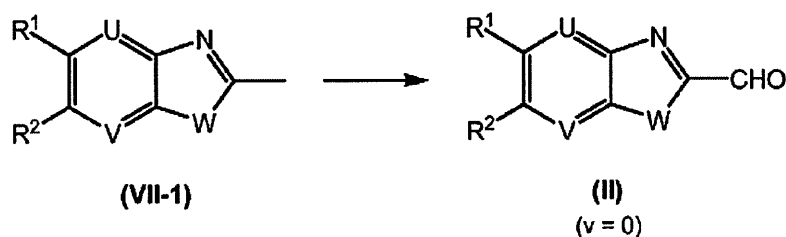
50

【0198】

vが0である式(I I)の化合物はまた、下記のスキーム8に記載の通りに得ることができる。

【0199】

【化44】



スキーム8

10

【0200】

すなわち、vが0である式(I I)の化合物は、対応する式(V I I-1)のメチル誘導体のSeO₂酸化により得ることができる。式V I I-1の化合物は、市販されているか(例えば、CAS 399-75-7、30489-80-6、857970-22-0、183188-5、1128-74-1又は19490-87-0)、又は、既知の方法(例えば、市販されているアニリン前駆体の、クロトンアルデヒドとの反応(Tetrahedron Lett. (2006)、47(11)、1783-1785)、又は、o-フェニレンジアミン誘導体の、ヒドロキシアセトン(Synlett (2005)、6、1003-1005)との反応)と同様に製造することができる。

20

【0201】

L¹がハロゲン又はメシレートである式(I I-2)及び(I I-3)の化合物は、L¹がヒドロキシである市販の各アルコール(I I-2)又は(I I-3)から、一般的合成方法7の最初の工程に従って誘導することができる。

【0202】

式(I I-1)の化合物は市販されているか(U=V=CH、かつW=S)、又は、J. Med. Chem. (2008)、51(5)、1492-1495; J. Med. Chem. (1981)、24(1)、93-101; WO 98/43975又はGazz. Chim. Ital. (1966)、96(11)、1456-69に従って製造することができる。

30

【0203】

WがSであり、R¹がMeO又はBrであり、かつU=V=CHであるか、又はWがSであり、R¹がClであり、R²がHであり、U=CH、かつV=Nである、式(I I-4)の化合物は、市販されているか(CAS 15193-51-8、199475-45-1及び112523-34-9)、又は、WO 2008/009700又はWO 2003/011868に従って製造される。Wが-CH=CH-である式(I I-4)の他の化合物は、市販されているか(例えば、U=V=CH)、又は、WO 2008/071961; J. Heterocycl. Chem. (1986)、23(2)、501-4; WO 2006/134378又はWO 2008/009700に従って製造することができる。

40

【0204】

wが1であり、かつPG²が-C(O)R^e(式中、R^eは(C₁₋₄)アルキルを表す。)である式(I V-1)の化合物は市販されている。wが2又は3であり、かつPG²がTBDMsである式(I I I-1)の化合物は、WO 2007/144423又はEP 518672に従って製造することができる。

【0205】

式GNHCOORの化合物は、対応するアニリン誘導体GNH₂及び対応するクロロギ酸エステルから製造することができる。

50

【実施例】

【0206】

温度はすべて℃で示す。化合物は、 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz) (Varian Oxford) 又は $^1\text{H-NMR}$ (400MHz) (Bruker Avance 400) によって特徴付ける。化学シフト δ は、使用する溶媒と関連して、ppmで記載する；多重度：s＝一重項、d＝二重項、t＝三重項、q＝四重項、p＝五重項、hex＝六重項、hep＝七重項、m＝多重項、br＝広域、結合定数はHzで示してある。あるいは、化合物は、LC-MS (DAD及びELSDを備えたAgilent 1100 Binary Pumpを用いたSciex API 2000、又はAgilent 1200 Binary Pump、DAD及びELSDを備えたAgilent quadrupole MS6140) によって；TLC (MerckのTLC-プレート、Silica gel 60 F₂₅₄) によって；又は融点によって特徴付ける。化合物は、シリカゲル60A上のクロマトグラフィーによって精製される。CCに用いるNH₄OHは25%水溶液である。

10

【0207】

HPLCは、迅速分離用Zorbax SB C18 (1.8 μm) カラム、又は迅速分離用Zorbax Eclipse Plus C18 (1.8 μm) カラム等の固定相上で行われる。HPLCの典型的な条件は、0.8～5 mL/minの流速における、溶出液A (0.1%のギ酸を含む、水：アセトニトリル、95：5、5 mmol/Lのギ酸アンモニウムの存在下又は非存在下。) と溶出液B (0.1%のギ酸を含む、アセトニトリル：水、95：5、5 mmol/Lのギ酸アンモニウムの存在下又は非存在下。) の勾配である。

20

【0208】

ラセミ体は、前記した通りに、それらのエナンチオマーに分離することができる。キラルHPLCの好ましい条件は：溶出液A (EtOH、適宜な量のジエチルアミンの存在下で；例えば0.1%) 及び溶出液B (Hex) の無勾配混合物 (例えば、10/90の割合で) を、rtにて、例えば0.8 mL/minの流速で用いる、Chiral Pak AD (4.6 x 250 mm、5 μm) カラムである。

【0209】

一般の手順：

30

手順A：還元的アミノ化：

アミン (1 mmol) とアルデヒド又はケトン (1 mmol) の、DCE/MeOH 1：1 (10 mL) 中の溶液を、できればMgSO₄ 又は3 Åモレキュラー・シーヴ等の乾燥剤の存在下、rtにて一晩攪拌する。NaBH₄ (2～5 eq) を添加し、そして反応を1時間進行させる。反応液をDCM及びaq. NH₄OHで希釈する。有機層を水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、そして濃縮する。あるいは、アミン (1 mmol) とアルデヒド又はケトン (1 mmol) の、DCE/MeOH 1：1 (10 mL) 中の溶液を、NaBH(OAc)₃ (2 eq) で処理する。混合物をrtにて変換が完結するまで攪拌する。反応液をDCM及びaq. NH₄OHで希釈する。有機層を水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、そして濃縮する。生成物を、CC (DCM/MeOH+NH₄OH)、又はprep. HPLC (Waters XBridge C18、5 μm 、ODB、19 x 50 mm、MeCN/0.5% NH₄OH、10：90～95：5、流速：40 mL/min) で精製する。

40

【0210】

手順B：メシレートを用いたアミンのアルキル化：

アミン (1.0～2.3 mmol)、メシレート (1 mmol) 及びDIPEA (1～1.1 mmol) の乾燥DMSO中の溶液を、反応が完了するまで (1～5日)、60～80℃に加熱する。冷却後、水とEAを添加し、相を分離する。水層をEAでさらに2回抽出し、合わせた有機層を水 (3×) と塩水 (brine) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、そして減圧下で濃縮する。次いで、残渣をCCで精製する。

50

【0211】

手順C：ヨウ化物を用いたアミンのアルキル化：

アミン（1 mmol）、ヨウ化物（1 mmol）及びDIPEA（1.1 mmol）の乾燥DMSO中の溶液を、反応が完了するまで（1～3日）、70℃に加熱する。冷却後、水とEAを添加し、相を分離する。水層をEAでさらに2回抽出し、合わせた有機層を水（3×）と塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、そして減圧下で濃縮する。次いで、残渣をCCで精製した。

【0212】

手順D：Boc脱保護：

Boc保護アミン（1 mmol）をDCM（5 mL）に溶解し、そしてEt₃SiH（任意；0.2 mL、1.1 eq.）とTFA（2 mL）で処理する。混合物をrtにて1 h攪拌し、真空濃縮し、そしてDCM/aq. NH₄OH中に入る。有機層を水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、そして減圧下で濃縮する。

10

【0213】

中間体の製造：

中間体1：メタンスルホン酸（S）-2-オキソ-3-（3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イル）-オキサゾリジン-5-イルメチルエステル：

1. i. 6-〔（S）-3-（tert-ブチルジメチルシラニルオキシ）-2-ヒドロキシプロピルアミノ〕-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン：

20

tert-ブチルジメチル（（S）-1-オキシシラニルメトキシ）-シラン（市販；4.25 g、22.6 mmol）のMeCN（70 mL）中の溶液に、LiClO₄（7.20 g、3 eq）を添加した。次いで、6-アミノ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン（市販；3.70 g、1 eq）を添加し、そして混合物を50℃にて6 h攪拌した。溶媒を減圧下で除き、そして残渣をCC（DCM/MeOH/NH₄OH、1000：25：2）で精製して、表題化合物を薄茶色のフォーム（5.25 g、収率66%）として得た。MS（ESI、m/z）：353.3 [M+H]⁺。

【0214】

1. ii. 6-〔（S）-5-（tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル）-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル〕-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン：

30

中間体1. i（10.24 g、29 mmol）及びCDI（9.71 g、2 eq.）の、THF（140 mL）中の溶液を、50℃にて2 h加熱した；混合物を減圧下で濃縮し、そしてEAと水の間で分画した。有機層を水と塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、濃縮し、そしてEt₂Oで粉碎して、表題化合物を薄黄色の固体（6.30 g、収率57%）として得た。MS（ESI、m/z）：379.2 [M+H]⁺。

【0215】

1. iii. 6-（（S）-5-ヒドロキシメチル-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル）-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン：

中間体1. ii（6.30 g、16.6 mmol）のTHF（15 mL）中の懸濁液を、0℃にてTBAF（THF中1 M、16.6 mL）で処理した。溶液を0℃にて3 h攪拌し、次いで水とEAの間で分画した。水相をEA（3 x）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、そして濃縮した。残渣をEAで粉碎して、表題化合物を無色の固体（3.49 g、収率79%）として得た。MS（ESI、m/z）：265.5 [M+H]⁺。

40

【0216】

1. iv. メタンスルホン酸（S）-2-オキソ-3-（3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イル）-オキサゾリジン-5-イルメチルエステル：

中間体1. iii（4.93 g、18.7 mmol）の無水DCM（110 mL）中の

50

懸濁液を、D I P E A (12.0 mL、3.75 eq.) で処理し、そして混合物を0℃に冷却した。M s₂ O (4.88 g、1.5 eq.) を滴下した。得られた混合物を0℃にて15 min 攪拌した。水を添加し、そして攪拌を r t にて15 min 続けた。沈殿した生成物をろ過し、水とD C M で洗浄した。このようにして得られた固体をD C M / M e O H / N H₄ O H (1000 / 25 / 2) で粉碎して、表題化合物を無色の固体 (3.785 g、収率60%) として得た。¹ H N M R (D M S O - d 6) δ: 10.72 (s、1 H); 7.29 (dd、J = 2.1、0.6 Hz、1 H); 6.94 (m、2 H); 4.95 (m、1 H); 4.52 (s、2 H); 4.49 (m、2 H); 4.11 (t、J = 9.1 Hz、1 H); 3.73 (m、2 H); 3.23 (s、3 H)。M S (E S I、m / z): 343.3 [M + H]⁺。

10

【0217】

中間体2: 6 - ((S) - 5 - ヨードメチル - 2 - オキソーオキサゾリジン - 3 - イル) - 4 H - ベンゾ [1, 4] チアジン - 3 - オン:

2. i. 6 - ((S) - 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - プロピルアミノ) - 4 H - ベンゾ [1, 4] チアジン - 3 - オン:

6 - アミノ - 4 H - ベンゾ [1, 4] チアジン - 3 - オン (18.0 g、100 mmol; 市販) と C a (O T f)₂ (0.5 eq.) の、M e C N (800 mL) 中の懸濁液を、50℃にて1 h 加熱した。(S) - エピクロロヒドリン (18.5 g、200 mmol) を添加し、そして混合物を、r t にて72 h、そして45℃にて24 h 攪拌した。揮発物を減圧下で除いた。水性後処理及びE Aでの抽出の後、表題化合物を、E Aからベージュ色の固体 (17.38 g、収率64%) として結晶化した。M S (E S I、m / z): 273.2 [M + H]⁺。

20

【0218】

2. i i. 6 - ((S) - 5 - クロロメチル - 2 - オキソーオキサゾリジン - 3 - イル) - 4 H - ベンゾ [1, 4] チアジン - 3 - オン:

中間体2. i (39.3 g、144 mmol) とC D I (28.0 g、1.2 eq.) の、T H F (1 L) 中の溶液を、50℃にて一晩加熱した。混合物を減圧下で濃縮し、そしてE Aと水の間で分画した。水層をE Aでもう一度抽出し、そして合わせた有機層をM g S O₄ 上で乾燥し、そして濃縮した。残渣をC C (E A / H e p t、2:1、E A) で精製して、表題化合物をベージュ色の固体 (34.2 g、収率79%) として得た。M S (E S I、m / z): 299.1 [M + H]⁺。

30

【0219】

2. i i i. 6 - ((S) - 5 - ヨードメチル - 2 - オキソーオキサゾリジン - 3 - イル) - 4 H - ベンゾ [1, 4] チアジン - 3 - オン:

中間体2. i i (14.0 g、46.9 mmol) とN a I (3 eq.) の、2 - ブタノン (150 mL) 中の混合物を、85℃にて2日間加熱した。r t に冷却後、混合物を10% a q. (300 mL) 及びエーテル / E A (150 mL) で希釈した。混合物を10 min 激しく攪拌し、そしてろ過した。固形物を、水とエーテルで徹底的に洗浄し、そしてH V 下で乾燥して、薄ベージュ色の固体を得た。合わせたろ液の相を分離し、そして有機相を塩水で洗浄し、M g S O₄ 上で乾燥し、そして濃縮して、薄ベージュ色の固体を得た。両プロセスの固形物を合わせ、表題化合物を薄ベージュ色の固体 (15.0 g、収率82%) として得た。¹ H N M R (D M S O - d 6) δ: 10.56 (s、1 H); 7.31 (m、2 H); 7.12 (dd、J = 8.5、2.3 Hz、1 H); 4.71 (m、1 H); 4.14 (t、J = 9.1 Hz、1 H); 3.59 (m、3 H); 3.31 (s、2 H)。M S (E S I、m / z): 391.4 [M + H]⁺。

40

【0220】

中間体3: (S) - 3 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシシン - 6 - イル) - 5 - ヨードメチル - オキサゾリジン - 2 - オン:

3. i. (S) - 3 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシシン - 6 - イル) - 5 - ヒドロキシメチル - オキサゾリジン - 2 - オン:

50

(2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-イル)-カルバミン酸 ベンジルエステル (13.0 g、45.6 mmol) の THF (220 mL) 中の溶液を、-78 °C に冷却した後、n Bu Li (ヘキサン中の 2.36 M 溶液を 29.5 mL、1.1 eq) を滴下した。混合物を -78 °C にて 1 h 攪拌し、次いで -15 °C に温めた。この温度にて、酪酸 (S)-グリシジル (7.37 g、1.1 eq) を滴下した。混合物を rt にて一晩攪拌した。Cs₂CO₃ (スパチュラの先端) を添加し、そして混合物を変換が完了するまで 40 °C にて加熱した。混合物を EA で希釈し、そして飽和 NH₄Cl 水溶液及び水で洗浄した。有機層を MgSO₄ 上で乾燥し、そして濃縮した。残渣を CC (Hex/E A、2:1、1:1) で精製して、表題化合物を灰色の固体 (7.04 g、収率 62%) として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7.13 (d、J = 2.5 Hz、1H)、6.96 (dd、J = 2.5、8.9 Hz、1H)、6.86 (d、J = 8.9 Hz、1H)、5.16 (t、J = 5.8 Hz、1H)、4.70-4.50 (m、1H)、4.30-4.10 (m、4H)、4.10-3.90 (m、1H)、4.80-4.70 (m、1H)、4.70-4.60 (m、1H)、4.60-4.50 (m、1H)。

10

【0221】

3. ii. メタンスルホン酸 (S)-3-(2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-イル)-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチルエステル:

中間体 3. i (7.0 g、27.9 mmol) の DCM (140 mL) 中の溶液を 0 °C に冷却した。DIPEA (5.70 mL、1.2 eq) と MsCl (2.40 mL、1.1 eq) を添加し、そして混合物を 0 °C にて 1 h 攪拌した。混合物を DCM で希釈し、そして水で洗浄した。有機相を MgSO₄ 上で乾燥し、そして濃縮して、表題化合物を無色の固体 (9.0 g、収率 98%) として得た。MS (ESI、m/z): 330.3 [M+H]⁺。

20

【0222】

3. iii. (S)-3-(2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-イル)-5-ヨードメチル-オキサゾリジン-2-オン:

中間体 3. ii (9.0 g、27.3 mmol) と NaI (16.4 g、4 eq) の、アセトン (150 mL) 中の混合物を、還流下で 20 h 加熱した。溶媒を蒸発させ、そして残渣を水/DCM で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残渣をエーテル/E A で粉碎して、表題化合物を灰白色の固体 (6.91 g、収率 70%) として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.07 (d、J = 2.6 Hz、1H)、6.98 (dd、J = 9.1、2.6 Hz、1H)、6.85 (d、J = 8.9 Hz、1H)、4.68 (m、1H)、4.24 (s、4H)、4.10 (t、J = 9.1 Hz、1H)、3.72 (dd、J = 9.1、5.9 Hz、1H)、3.46 (m、1H)、3.33 (m、1H)。MS (ESI、m/z): 362.2 [M+H]⁺。

30

【0223】

中間体 4: 6-[(R)-5-(2-ヨードエチル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル]-4H-ベンゾ[1, 4]チアジン-3-オン:

40

4. i. Tert-ブチルジメチル-((R)-2-オキシラニル-エトキシ)-シラン及び (2S)-4-(tert-ブチルジメチル-シラニルオキシ)-ブタン-1, 2-ジオール:

表題の中間体を、(RS)-tert-ブチルジメチル-(2-オキシラニル-エトキシ)-シラン (J. Org. Chem. (2008)、73、1093 に従って製造。) の、加水分解による速度論的光学分割を介して、Kishira、Org. Lett. (2005)、7、3997 (中間体 S2-3) と同様に製造した。2種の化合物を CC (Hept/E A、2:1) の後に単離した。

【0224】

最初に溶出する化合物: tert-ブチルジメチル-((R)-2-オキシラニル-

50

エトキシ)ーシラン (無色の油状物、25.3 g、収率48%)。¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.77 (t、J=6.4 Hz、2H)、3.04 (m、1H)、2.78 (m、1H)、2.51 (dd、J=5.0、2.9 Hz、1H)、1.74 (m、2H)、0.90 (d、J=0.6 Hz、9H)、0.06 (s、6H)。

【0225】

2番目に溶出する化合物: (2S)-4-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)ーブタン-1,2-ジオール (無色の油状物、24.9 g、収率43%)。¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.89 (m、3H)、3.62 (s、1H)、3.53 (m、1H)、3.42 (br. s、1H)、2.29 (m、1H)、1.70 (m、2H)、0.90 (s、9H)、0.09 (s、6H)。

10

【0226】

4. ii. 6-[(R)-4-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)ー2-ヒドロキシブチルアミノ]ー4H-ベンゾ [1, 4] チアジン-3-オン:

6-アミノ-4H-ベンゾ [1, 4] チアジン-3-オン (10.68 g、59.3 mmol; 市販) と tert-ブチルジメチル ((R)-2-オキシラニルエトキシ)ーシラン (工程4. i. の最初に溶出する化合物、12.0 g、59.3 mmol) の、EtOH/H₂O、9-1 (320 mL) 中の溶液を、80℃にて2日間加熱した。混合物を減圧下で濃縮した。残余の出発アニリンは、Et₂O/MeOHの添加、続くろ過により除くことができた。生成物を含むろ液を減圧下で濃縮し、表題化合物を茶色の油状物 (18.8 g、収率83%) として得、それを次工程でそのまま用いた。MS (ESI、m/z): 383.2 [M+H]⁺。

20

【0227】

4. iii. 6-{ (R)-5-[2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)ーエチル]ー2-オキソオキサゾリジン-3-イル}ー4H-ベンゾ [1, 4] チアジン-3-オン:

中間体4. ii (23.5 g、49.1 mmol) と CDI (9.57 g、1.2 eq.) の THF (250 mL) 中の溶液を、50℃にて一晩加熱した。混合物を減圧下で濃縮し、そしてEAと水の間で分画した。水層をEAでもう一度抽出し、そして合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥し、そして濃縮した。残渣をCC (DCM/MeOH/NH₄OH、1000:50:4) で精製して、表題化合物を無色の固体 (8.4 g、収率42%) として得た。MS (ESI、m/z): 409.3 [M+H]⁺。

30

【0228】

4. iv. 6-[(R)-5-(2-ヒドロキシーエチル)ー2-オキソオキサゾリジン-3-イル]ー4H-ベンゾ [1, 4] チアジン-3-オン:

中間体4. iii (8.4 g、20.6 mmol) の THF (50 mL) 中の溶液を、0℃にて、TBAF (THF中の1M溶液、24.7 mL、1.2 eq.) で処理した。溶液を0℃にて6h攪拌した。混合物を水とEAの間で分画し、そして水相をEA (3x) で抽出した。合わせた有機層を、水と塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、そして濃縮した。残渣をEt₂O/EAで粉砕して、表題化合物を灰白色の固体 (4.79 g、収率79%) として得た。MS (ESI、m/z): 295.5 [M+H]⁺。

40

【0229】

4. v. メタンスルホン酸 2-[(R)-2-オキソ-3-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] チアジン-6-イル)ーオキサゾリジン-5-イル]ーエチルエステル:

中間体4. iv (4.7 g、16.0 mmol) と DIPEA (7.54 mL、2.9 eq.) の無水DCM (80 mL) 中の溶液を、0℃に冷却し、そしてMSCl (1.50 mL、1.2 eq.) で滴下処理した。得られた混合物を0℃にて1h攪拌した。水とDCMを添加し、そして相を分離した。有機層をMgSO₄上で乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残渣をCC (DCM/MeOH/NH₄OH、1000:50:4) で精製して、表題化合物を灰白色の固体 (5.80 g、収率98%) として得た。MS (ESI、

50

m/z) : 373.4 [M+H]⁺。

【0230】

4. vi. 6-[(R)-5-(2-ヨードエチル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル]-4H-ベンゾ [1, 4] チアジン-3-オン:

中間体4. v (3.5 g、9.4 mmol) と NaI (4.23 g、3 eq.) の、2-ブタノン (35 mL) 中の懸濁液を 85℃ にて一晩加熱した。冷却後、混合物をエーテル/EA (20 mL) で希釈し、そして 10% aq. Na₂S₂O₃ (60 mL) で処理した。10 min 攪拌した後、相を分離し、そして水層を EA で洗浄した。合わせた有機層を水 (2x) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残渣を Et₂O/EA で粉砕して、表題化合物を灰白色の固体 (3.52 g、収率 93%) として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 10.55 (s, 1H)、7.30 (m, 2H)、7.04 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H)、4.68 (m, 1H)、4.10 (t, J = 8.8 Hz, 1H)、3.70 (dd, J = 8.8, 6.7 Hz, 1H)、3.41 (s, 2H)、3.29 (m, 2H)、2.23 (m, 2H)。MS (ESI, m/z) : 405.0 [M+H]⁺。

10

【0231】

中間体5: 6-[(rac)-5-(3-アミノプロピル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル]-4H-ベンゾ [1, 4] チアジン-3-オン:

5. i. [(rac)-4-ヒドロキシ-5-(3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] チアジン-6-イルアミノ)-ペンチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル:

20

((rac)-3-オキシラニル-プロピル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (1.08 g、5.34 mmol、市販) と 6-アミノ-4H-ベンゾ [1, 4] チアジン-3-オン (1.01 g、5.61 mmol) の、EtOH/H₂O、9:1 (20 mL) 中の溶液を、70℃ にて一晩加熱した。冷却後、混合物を真空濃縮し、そして CC (DCM-MeOH-NH₄OH: 1000:50:4) で精製して、表題化合物をベージュ色のフォーム (767 mg、収率 38%) として得た。MS (ESI, m/z) : 382.1 [M+H]⁺。

【0232】

5. ii. {3-[(rac)-2-オキソ-3-(3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] チアジン-6-イル)-オキサゾリジン-5-イル]-プロピル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル:

30

中間体5. i (519 mg、1.36 mmol) と CDI (455 mg、2 eq.) の、無水 THF (5.5 mL) 中の溶液を、50℃ にて 3 h 加熱した。冷却後、混合物を真空濃縮し、そして EA と水の間で分画した。有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、そして真空濃縮した。残渣を CC (DCM-MeOH-NH₄OH: 1000:50:4) で精製して、表題化合物を灰白色のフォーム (412 mg、収率 74%) として得た。MS (ESI, m/z) : 408.5 [M+H]⁺。

【0233】

5. iii. 6-[(rac)-5-(3-アミノプロピル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル]-4H-ベンゾ [1, 4] チアジン-3-オン:

40

中間体5. ii (402 mg、0.987 mmol) を出発物質とし、そして手順 D を用いて、表題化合物を黄色の固体 (290 mg、収率 96%) として得た。MS (ESI, m/z) : 308.2 [M+H]⁺。

【0234】

中間体6: 6-[(R)-5-(3-アミノプロピル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル]-4H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-3-オン:

6. i. 6-[(R)-5-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-2-ヒドロキシペンチルアミノ]-4H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-3-オン:

(R)-tert-ブチルジメチル-(3-オキシラニル-プロボキシ)-シラン (

50

13 g、60 mmol、Organic Letters (2005)、7、3997に従って製造。)と6-アミノ-4H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-3-オン (9.9 g) の、EtOH/H₂O (9:1、325 mL) 中の混合物を、還流下で一晩加熱した。揮発物を減圧下で除き、そして残渣をCC (Hep t/E A、1:1) で精製して、所望の化合物を茶色の油状物 (8.9 g、収率39%) として得た。MS (ESI、m/z) : 381.2 [M+H]⁺。

【0235】

6. ii. 6- { (R) - 5 - [3 - (tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ) - プロピル] - 2 - オキソ-オキサゾリジン-3-イル } - 4H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-3-オン:

中間体 6. i (8.8 g、23 mmol) のTHF (500 mL) 中の溶液を、CDI (5.6 g、1.5 eq.) で処理し、そして50℃にて一晩加熱した。混合物をrtに冷却し、E Aで希釈し、そして水と塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、そして濃縮した。生成物をHep t/E Aから結晶化して、所望のオキサゾリジンをオレンジ色の固体 (9.8 g、quant.) として得た。MS (ESI、m/z) : 407.6 [M+H]⁺。

【0236】

6. iii. 6- [(R) - 5 - (3-ヒドロキシープロピル) - 2 - オキソ-オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ベンゾ [1, 4] チアジン-3-オン:

中間体 6. ii (9.8 g、24 mmol) のTHF (95 mL) 中の懸濁液を、THF中の1MTBAF溶液 (1 eq.) で処理した。茶色の溶液をrtにて2h攪拌し、E Aで希釈し、水と塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、そして濃縮した。残渣を、CC (E A、E A/MeOH、9:1)、次いでエーテル/E Aを用いた結晶化で精製して、所望のアルコールを黄色がかった固体 (5.0 g、収率71%) として得た。MS (ESI、m/z) : 293.3 [M+H]⁺。

【0237】

6. iv. メタンスルホン酸 3- [(R) - 2 - オキソ-3 - (3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イル) - オキサゾリジン-5-イル] - プロピルエステル:

中間体 6. iii (2.0 g、6.8 mmol) のDCM (40 mL) 中の懸濁液を、TEA (1.9 mL、2 eq.) で処理し、そしてMsCl (0.940 g、1.2 eq.) で滴下処理した。混合物をrtにて2.5h攪拌し、DCMで希釈し、水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、そして濃縮して、所望のメシレートを手触りの固体 (2.5 g、収率98%) として得た。MS (ESI、m/z) : 371.3 [M+H]⁺。

【0238】

6. v. 6- [(R) - 5 - (3-アジド-プロピル) - 2 - オキソ-オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-3-オン:

中間体 6. iv (2.3 g、5.9 mmol) のDMF (12 mL) 中の溶液を、NaN₃ (464 mg、1.2 eq.) で処理し、そして混合物を80℃にて一晩攪拌した。混合物を水に注ぎ、そしてE Aで抽出した。有機層をMgSO₄上で乾燥し、そして濃縮した。残渣をHep tで粉砕して、所望のアジドを手触りの固体 (1.7 g、収率90%) として得た。MS (ESI、m/z) : 318.0 [M+H]⁺。

【0239】

6. vi. 6- [(R) - 5 - (3-アミノ-プロピル) - 2 - オキソ-オキサゾリジン-3-イル] - 4H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-3-オン:

中間体 6. v (1.6 g、5 mmol) のTHF/MeOH (1:1、15 mL) 中の溶液を、1 barのH₂下、2h、10% Pd/C (535 mg) 上で水素化した。触媒をろ去し、そしてろ液を真空濃縮して、所望の化合物を無色のフォーム (1.4 mg、収率95%) として得た。MS (ESI、m/z) : 292.3 [M+H]⁺。

【0240】

10

20

30

40

50

中間体 7: 6-((S)-5-アミノメチル-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オン:

7. i. (S)-3-クロロ-2-ヒドロキシ-プロピル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル:

この化合物 (25.6 g、収率 45%) を、(S)-エピクロロヒドリン (25 g、270 mmol) を出発物質として、文献 (Org. Process Research and Development (2003)、7、533-546) に従って製造した。¹H NMR (CDCl₃) δ: 4.95 (br, 1H)、4.00-3.80 (m, 1H)、3.60-3.50 (m, 2H)、3.50-3.35 (m, 2H)、3.30-3.20 (m, 1H)、1.42 (s, 9H)。

10

【0241】

7. ii. [(S)-2-オキソ-3-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]チアジン-6-イル)-オキサゾリジン-5-イルメチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル:

中間体 7. i (1.3 g、6.3 mmol) と (3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]チアジン-6-イル)-カルバミン酸 ベンジルエステル (2.0 g、1 eq.) の、DMF (20 mL) 中の溶液を、0℃にて、LiOtBu (THF 中 2.2 M、8.7 mL、3 eq.) で滴下処理した。混合物を rt にて一晩攪拌した。1 M HCl (12.6 mL) を添加し、そして混合物を EA と水の間で分画した。有機相を水と塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、そして濃縮した。残渣を CC (Hep t / EA、1:2、EA) で精製して、所望の中間体をベージュ色の固体 (1 g、収率 41%) として得た。MS (ESI、m/z): 380.1 [M+H]⁺。

20

【0242】

7. iii. 6-((S)-5-アミノメチル-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オン:

中間体 7. ii (1 g) を出発物質とし、そして手順 D を用いて、表題の中間体を、CC (1% NH₄OH を含む DCM / MeOH、9:1) による精製の後、ベージュ色の固体 (280 mg、収率 76%) として得た。MS (ESI、m/z): 280.2 [M+H]⁺。

【0243】

中間体 8: 6-[(R)-5-(2-アミノ-エチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オン:

8. i. 6-[(R)-5-(2-アジド-エチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オン:

中間体 4. v (2.5 g、6.7 mmol) の DMF (12 mL) 中の溶液を、NaN₃ (523 mg、1.2 eq.) で処理し、そして混合物を 80℃にて一晩攪拌した。混合物を水に注ぎ、そして EA で抽出した。有機層を MgSO₄ 上で乾燥し、そして濃縮した。残渣を エーテル / MeOH で粉碎して、所望のアジドをベージュ色の固体 (1.9 g、収率 89%) として得た。MS (ESI、m/z): 320.2 [M+H]⁺。

30

【0244】

8. ii. 6-[(R)-5-(2-アミノ-エチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オン:

中間体 8. i (1.8 g、5.6 mmol) の THF / MeOH (2:1、70 mL) 中の溶液を、1 bar の H₂ 下、10% Pd / C (597 mg) 上で 2 h 水素化した。触媒をろ去し、そしてろ液を真空濃縮し、そしてエーテルで粉碎して、所望の中間体を白色の固体 (1.4 g、収率 85%) として得た。MS (ESI、m/z): 294.4 [M+H]⁺。

40

【0245】

中間体 9: 7-メトキシ-2-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン:

9. i. 4-(7-メトキシ-キノリン-2-イルオキシメチル)-ピペリジン-1

50

ーカルボン酸 tert-ブチルエステル：

7-メトキシ-2 (1H)-キノリノン (350 mg；市販) の DMF (20 mL) 中の懸濁液を、rt にて NaH (オイル中の 50% 分散体；96 mg) で処理した。30 min 攪拌した後、懸濁液を (1-(tert-ブトキシカルボニル)-ピペリジン-4-イル) メチル メタンスルフォネート (645 mg；市販) で処理し、そして 100 °C にて一晩加熱した。反応混合物を EA と水の間で分画した。有機相を MgSO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮し、そして CC (Hept/E A、2：1～E A) で精製して、4-(7-メトキシキノリン-2-イルオキシメチル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (O-アルキル化合物、より低極性の化合物) を無色の油状物 (448 mg、収率 60%) として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ：7.89 (d、J=8.8 Hz、1H)、7.58 (d、J=8.8 Hz、1H)、7.20 (d、J=2.3 Hz、1H)、7.01 (dd、J=8.8、2.6 Hz、1H)、6.74 (d、J=8.5 Hz、1H)、4.32 (d、J=6.4 Hz、2H)、4.15 (m、2H)、3.93 (s、3H)、2.75 (m、2H)、2.05 (m、1H)、1.83 (m、2H)、1.47 (m、9H)。

10

【0246】

9. ii. 7-メトキシ-2-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン：

中間体 9. i を出発物質とし、そして手順 D を用いて、表題化合物 (455 mg；収率 100%) を得た。¹H NMR (CDCl₃) δ：7.89 (d、J=8.5 Hz、1H)、7.58 (d、J=8.8 Hz、1H)、7.20 (d、J=2.3 Hz、1H)、7.01 (dd、J=8.8、2.3 Hz、1H)、6.74 (d、J=8.8 Hz、1H)、4.30 (d、J=6.4 Hz、2H)、3.93 (s、3H)、3.15 (m、2H)、2.68 (m、2H)、1.88 (m、2H)、1.32 (m、2H)。

20

【0247】

中間体 10：2-(アゼチジン-3-イルメトキシ)-7-メトキシキノキサリン：

10. i. 3-(7-メトキシキノキサリン-2-イルオキシメチル)-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル：

表題化合物を、7-メトキシキノキサリン-2 (1H)-オン (1.00 g；WO 2008/009700 に従って製造。) と 3-メタンスルフォニルオキシメチル-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.65 g；WO 2008/033764 に従って製造。) を出発物質として、中間体 9、工程 9. i のプロトコルと同様に製造した。3-(7-メトキシキノキサリン-2-イルオキシメチル)-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (O-アルキル化、より低極性の化合物) を黄色の油状物として得た (107 g；収率 55%)。¹H NMR (CDCl₃) δ：8.31 (s、1H)、7.89 (d、J=9.1 Hz、1H)、7.21 (m、2H)、4.61 (d、J=6.7 Hz、2H)、4.12 (t、J=8.8 Hz、2H)、3.84 (dd、J=8.8、5.3 Hz、2H)、3.06 (m、1H)、1.45 (m、9H)。MS (ESI、m/z)：228.3 [M+H]⁺。

30

【0248】

10. ii. 2-(アゼチジン-3-イルメトキシ)-7-メトキシキノキサリン：

中間体 10. i (1.00 g) を出発物質とし、そして手順 D を用いて、表題化合物をベージュ色の固体 (506 mg；収率 71%) として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ：8.32 (s、1H)、7.88 (d、J=9.1 Hz、1H)、7.18 (m、2H)、4.63 (d、J=6.4 Hz、2H)、3.94 (s、3H)、3.82 (t、J=8.2 Hz、2H)、3.63 (m、2H)、3.26 (m、1H)。MS (ESI、m/z)：246.4 [M+H]⁺。

40

【0249】

中間体 11：cis-及び trans-3-(7-メトキシキノリン-2-イルオ

50

キシ) - シクロブチルアミン :

11. i. cis-及びtrans-[3-(7-メトキシキノリン-2-イルオキシ)-シクロブチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル :

7-メトキシ-1H-キノリン-2-オン (495mg、2.83mmol、市販)、メタンスルホン酸 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-シクロブチルエステル (900mg、1.2eq.、cis-及びtrans-異性体の1:1混合物、WO2005/116009に従って製造。)とCs₂CO₃ (1.38g、1.5eq.)の、DMF (6mL)中の混合物を、80℃にて5日間加熱した。混合物をEAと水の間で分画し、そして相を分離した。水層をEAで抽出した。合わせた有機層を水 (3x)と塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残渣をCC (Hept-EA、1-1)で精製して、表題の中間体を黄色の油状物 (321mg、収率33%)として得た。MS (ESI、m/z) : 345.2 [M+H]⁺。

10

【0250】

11. ii. cis-及びtrans-3-(7-メトキシキノリン-2-イルオキシ)-シクロブチルアミン :

中間体11. iを出発物質とし、そして手順Dを用いて、表題の中間体を無色の固体 (160mg、収率70%)として得た。MS (ESI、m/z) : 245.4 [M+H]⁺。

【0251】

中間体12 : 7-メトキシ-2-((R)-1-ピロリジン-3-イルメトキシ)-キノリン :

20

12. i. (R)-3-(7-メトキシキノリン-2-イルオキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル :

表題化合物を、7-メトキシ-2(1H)-キノリノン (500mg ; 市販)と(R)-3-メタンスルフォニルオキシメチル-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (797mg ; WO2005/116009に従って製造。)を出発物質として、中間体9、工程9. iのプロトコルと同様に製造した。

【0252】

(R)-3-(7-メトキシキノリン-2-イルオキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (O-アルキル化、より低極性の化合物) : 550mgの無色の油状物 (収率54%)。¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.89 (d、J=8.5Hz、1H)、7.58 (d、J=8.8Hz、1H)、7.19 (d、J=2.3Hz、1H)、7.01 (dd、J=8.8、2.6Hz、1H)、6.74 (d、J=8.8Hz、1H)、4.39 (m、2H)、3.93 (s、3H)、3.50 (m、5H)、2.95 (m、3H)、2.66 (m、1H)、2.03 (m、2H)、11.40 (s、9H)。

30

【0253】

12. ii. 7-メトキシ-2-((R)-1-ピロリジン-3-イルメトキシ)-キノリン :

中間体12. i (40mg)を出発物質とし、そして手順Dを用いて、表題化合物を無色の油状物 (26mg ; 収率91%)として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.89 (d、J=8.5Hz、1H)、7.58 (d、J=8.8Hz、1H)、7.19 (d、J=2.3Hz、1H)、7.01 (dd、J=8.8、2.6Hz、1H)、6.74 (d、J=8.8Hz、1H)、4.39 (m、2H)、3.93 (s、3H)、3.62 (m、1H)、3.17 (m、1H)、2.95 (m、3H)、2.66 (m、1H)、2.03 (m、2H)。

40

【0254】

中間体13 : 7-フルオロキノリン-2-カルバルデヒド :

7-フルオロ-2-メチルキノリン (1.10g ; 市販)のジオキサン (8mL)中の溶液を、SeO₂ (0.79g)で処理し、そして80℃にて4h攪拌した。反応混合

50

物をろ過し、そして真空濃縮した。粗生成物をCC (Hex/E A、4 : 1、2 : 1) で精製して、MeOH中で結晶を攪拌した後、黄色の固体 (610 mg ; 収率51%) を得た。¹H NMR (CDCl₃) δ : 10.15 (s、1H)、8.25 (d、J = 8.5 Hz、1H)、7.94 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.83 (m、2H)、7.42 (m、1H)。

【0255】

中間体14 : 5-フルオロキノリン-2-カルバルデヒド :

表題のアルデヒドを、5-フルオロ-2-メチルキノリン (519 mg) を出発物質として、中間体13と同様に製造した。生成物をCC (Hex/E A、4 : 1、2 : 1) で精製して、黄色の固体 (146 mg ; 収率26%) を得た。¹H NMR (CDCl₃) δ : 10.15 (s、1H)、8.53 (d、J = 8.5 Hz、1H)、8.01 (m、2H)、7.71 (m、1H)、7.30 (m、1H)。

【0256】

中間体15 : 6-フルオロキノリン-5-カルバルデヒド及び6-フルオロキノリン-7-カルバルデヒド :

DIPA (1.1 mL) のTHF (20 mL) 中の、-78℃に冷却した溶液に、n-BuLi (Hex中2.5 N、3 mL) を添加した。混合物をこの温度にて5 min 攪拌し、そして氷浴中で温めた。10 min 後、混合物を-78℃に冷却し、そして6-フルオロキノリン (0.95 g ; 市販) のTHF (10 mL) 中の溶液で処理した。4 h 後、DMF (0.75 mL) を添加し、そして混合物を30 min さらに攪拌した。混合物をrtに温め、30 min さらに攪拌し、そして水 (20 mL) で処理した。2層をデカン トした。水層をEA (2 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、そして濃縮乾固した。残渣をCC (Hept-E A、1-1) で精製して、所望のアルデヒドを、好ましい異性体とC-5におけるアルデヒドとの2 : 1混合物で、黄色がかった固体 (0.17 g ; 収率15%) として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ : 10.76 (s、2/3 H、C-5におけるアルデヒド) ; 10.47 (s、1/3 H、C-6におけるアルデヒド) ; 9.59 (m) ; 8.97 (m) ; 8.65 (d、J = 6.7 Hz) ; 8.37 (dd、J = 9.4、5.6 Hz) ; 8.15 (m) ; 7.52 (m)。

【0257】

中間体16 : 3-キノリン-2-イルプロピオンアルデヒド :

2-(3-ヒドロキシプロピル)キノリン (850 mg ; 市販) とDIPEA (2.3 mL) の、DCM (15 mL) 中の溶液を、ピリジン・SO₃ 錯体 (1.44 g) のDMSO (5 mL) 中の溶液で、rtにて滴下処理した。混合物をrtにて1.5 h さらに攪拌し、次いで水でクエンチした。有機層を水 (3回) で抽出し、MgSO₄ 上で乾燥し、そしてCC (Hex/E A、1 : 1~E A) で精製して、茶色の油状物 (470 mg、収率56%) を得た。MS (ESI、m/z) : 345.2 [M+H]⁺。

【0258】

中間体17 : 6-[(R)-5-(3-アミノプロピル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル]-4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オン :

17. i. 6-[(R)-5-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-2-ヒドロキシベンチルアミノ]-4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オン :

(R)-tert-ブチルジメチル(3-オキシラニルプロボキシ)-シラン (13 g、60 mmol、Organic Letters (2005)、7、3997に従って製造。) と6-アミノ-4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オン (10.8 g) の、EtOH/H₂O (9 : 1、325 mL) 中の混合物を、還流下で一晩加熱した。揮発物を減圧下で除き、そして残渣をCC (Hept/E A、1 : 1) で精製して、所望の中間体を茶色の油状物 (6.8 g、収率28%) として得た。MS (ESI、m/z) : 397.1 [M+H]⁺。

【0259】

17. ii. 6-[(R)-5-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-プロピル]-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オン:

中間体17. i (6.7 g、17 mmol)のTHF (370 mL)中の溶液を、CDI (4.1 g、1.5 eq)で処理し、そして50℃にて7h加熱した。混合物をrtに冷却し、EAで希釈し、そして水と塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、そして濃縮した。生成物をHept/E Aから結晶化して、所望のオキサゾリジンをオレンジ色の固体 (7.8 g、quant) として得た。MS (ESI、m/z): 423.4 [M+H⁺]

【0260】

17. iii. 6-[(R)-5-(3-ヒドロキープロピル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オン:

中間体17. ii (7.1 g、16.8 mmol)のTHF (100 mL)中の懸濁液を、THF中の1MTBAF溶液 (1 eq)で処理した。茶色の溶液をrtにて4h攪拌し、EAで希釈し、そして水と塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、そして濃縮した。残渣をCC (EA、EA/MeOH、9:1)、次いで結晶化で精製して、所望のアルコールを黄色がかった固体 (3.1 g、収率60%) として得た。MS (ESI、m/z): 309.1 [M+H⁺]

【0261】

17. iv. メタンスルホン酸 3-[(R)-2-オキソ-3-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]チアジン-6-イル)-オキサゾリジン-5-イル]-プロピルエステル:

中間体17. iii (0.42 g、1.36 mmol)のDCM中の懸濁液を、NEt₃ (0.265 mL、1.4 eq.)で処理し、そしてMsCl (0.127 g、1.2 eq.)で滴下処理した。混合物をrtにて2.5h攪拌し、DCMで希釈し、水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、そして濃縮した。残渣をエーテル/E Aから結晶化して、所望のメシレートを手軽に得た。MS (ESI、m/z): 387.2 [M+H⁺]

【0262】

17. v. 6-[(R)-5-(3-アジド-プロピル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オン:

中間体17. iv (1.26 g、3.26 mmol)のDMF (10 mL)中の溶液を、NaN₃ (254 mg、1.2 eq.)で処理し、そして混合物を80℃にて3h攪拌した。混合物を水に注ぎ、そしてEAで抽出した。有機層をMgSO₄上で乾燥し、そして濃縮した。残渣をエーテルで粉砕して、所望のアジドを薔薇色の固体 (691 mg、収率64%) として得た。MS (ESI、m/z): 334.3 [M+H⁺]

【0263】

17. vi. 6-[(R)-5-(3-アミノ-プロピル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オン:

中間体17. v (690 mg、2 mmol)のTHF/MeOH (1:1、15 mL)中の溶液を、1 barのH₂下、10% Pd/C (220 mg)上で2h水素化した。触媒をろ去し、そしてろ液を真空濃縮して、所望の中間体を灰白色の固体 (590 mg、収率93%) として得た。MS (ESI、m/z): 308.2 [M+H⁺]

【0264】

中間体18: 6-[(R)-5-(2-ヨード-エチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オン:

18. i. (2R)-tert-ブチルジメチル-(2-オキシラニル-エトキシ)-シラン及び(2S)-4-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-ブタン-1,2-ジオール:

表題の中間体を、(RS)-tert-ブチルジメチル-(2-オキシラニル-エト

10

20

30

40

50

キシ)ーシラン (J. Org. Chem. (2008)、73、1093に従って製造。
)の加水分解による速度論的光学分割を介して、Kishira、Org. Lett. (2005)、7、3997 (中間体S2-3)と同様に製造した。2種の化合物をCC (H
 ept/E A、2:1)の後に単離した。

【0265】

最初に溶出する化合物: (2R)ーtertーブチルージメチルー(2ーオキシラニル
 ーエトキシ)ーシラン (無色の油状物、25.3g、収率48%)。¹H NMR (CD
 Cl₃) δ: 3.77 (t、J=6.4Hz、2H)、3.04 (m、1H)、2.7
 8 (m、1H)、2.51 (dd、J=5.0、2.9Hz、1H)、1.74 (m、2
 H)、0.90 (d、J=0.6Hz、9H)、0.06 (s、6H)。

10

【0266】

2番目に溶出する化合物: (2S)ー4ー(tertーブチルージメチルーシラニルオ
 キシ)ーブタンー1,2ージオール (無色の油状物、24.9g、収率43%)。¹H
 NMR (CDCl₃) δ: 3.89 (m、3H)、3.62 (s、1H)、3.53 (m、1H)、3.42 (br. s、1H)、2.29 (m、1H)、1.70 (m、2
 H)、0.90 (s、9H)、0.09 (s、6H)。

【0267】

18.ii. 6ー[(R)ー4ー(tertーブチルージメチルーシラニルオキシ)
 ー2ーヒドロキシーブチルアミノ]ー4Hーベンゾ[1,4]オキサジンー3ーオン:

6ーアミノー4Hーベンゾ[1,4]オキサジンー3ーオン (市販; 6.49g、39
 .5mmol)と(2R)ーtertーブチルージメチルー(2ーオキシラニルーエトキ
 シ)ーシラン (工程18.iの最初に溶出する化合物、8.0g、39.5mmol)の
 、EtOH/H₂O、9ー1 (240mL)中の溶液を、80℃にて2日間加熱した。混
 合物を減圧下で濃縮した。残余の出発アニリンは、Et₂O/MeOHの添加、続くろ過
 により除くことができた。生成物を含むろ液を減圧下で濃縮し、そして残渣をCC (DC
 M/MeOH/NH₄OH、1000:50:4)で精製して、表題の中間体を茶色の油
 状物 (5.82g、収率40%)として得た。MS (ESI、m/z): 367.3 [M
 +H⁺]。

20

【0268】

18.iii. 6ー{(R)ー5ー[2ー(tertーブチルージメチルーシラニル
 オキシ)ーエチル]ー2ーオキソーオキサゾリジンー3ーイル}ー4Hーベンゾ[1,4
]オキサジンー3ーオン:

30

中間体18.ii (5.8g、15.8mmol)とCDI (3.07g、1.2eq
 .)の、THF (50mL)中の溶液を、50℃にて一晩加熱した。混合物を減圧下で濃
 縮し、そしてEAと水の間で分画した。水層をEAでもう一度抽出し、そして合わせた有
 機層をMgSO₄上で乾燥し、そして濃縮した。残渣をEt₂O/EA/MeOHで粉碎
 して、表題の中間体をベージュ色の固体 (2.7g、収率43%)として得た。MS (E
 SI、m/z): 393.5 [M+H⁺]。

【0269】

18.iv. 6ー[(R)ー5ー(2ーヒドロキシーエチル)ー2ーオキソーオキサ
 ゴリジンー3ーイル]ー4Hーベンゾ[1,4]オキサジンー3ーオン:

40

中間体18.iii (2.70g、6.88mmol)のTHF (15mL)中の溶液
 を、0℃にてTBAF (THF中の1M溶液、8.3mL、1.2eq.)で処理した。
 溶液を0℃にて2h攪拌した。混合物を水とEAの間で分画し、そして水相をEA (3x
)で抽出した。合わせた有機層を水と塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、そして濃縮
 した。残渣をEt₂O/MeOHで粉碎して、表題の中間体を灰白色の固体 (1.25g
 、収率65%)として得た。MS (ESI、m/z): 279.5 [M+H⁺]。

【0270】

18.v. メタンスルホン酸 2ー[(R)ー2ーオキソー3ー(3ーオキソー3,
 4ージヒドロー2Hーベンゾ[1,4]オキサジンー6ーイル)ーオキサゾリジンー5ー

50

イル]ーエチルエステル：

中間体 18. iv (2.1 g、7.55 mmol) と DIPEA (3.57 mL、2.9 eq.) の、無水 DCM (40 mL) 中の溶液を、0 °C に冷却し、そして MsCl (0.71 mL、1.2 eq.) で滴下処理した。得られた混合物を 0 °C にて 1 h 攪拌した。水と DCM を添加し、そして相を分離した。有機層を MgSO₄ 上で乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残渣を MeOH で粉砕して、表題の中間体を灰白色の固体 (1.16 g、収率 43%) として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 10.72 (s、1H)、7.30 (d、J = 2.1 Hz、1H)、6.93 (m、2H)、4.76 (m、1H)、4.52 (s、2H)、4.34 (m、2H)、4.11 (t、J = 8.8 Hz、1H)、3.72 (m、1H)、3.20 (s、3H)、2.17 (m、2H)。MS (ESI、m/z): 357.2 [M+H⁺]。

10

【0271】

18. vi. 6-[(R)-5-(2-ヨードエチル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル]ー4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン：

中間体 18. v (1.16 g、3.26 mmol) と NaI (1.46 g、3 eq.) の、2-ブタノン (10 mL) 中の懸濁液を、85 °C にて一晩加熱した。冷却後、混合物をエーテル/EA (10 mL) で希釈し、そして 10% aq. Na₂S₂O₃ (30 mL) で処理した。10 min 攪拌した後、相を分離し、そして水層を EA で洗浄した。合わせた有機層を水 (2x) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、そして減圧下で濃縮して、表題の中間体を灰白色の固体 (0.91 g、収率 72%) として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.24 (s、1H)、7.42 (d、J = 2.3 Hz、1H)、6.95 (d、J = 8.8 Hz、1H)、6.79 (dd、J = 8.8、2.6 Hz、1H)、4.80 (m、1H)、4.59 (s、2H)、4.14 (t、J = 8.8 Hz、1H)、3.65 (dd、J = 8.8、6.7 Hz、1H)、3.33 (m、2H)、2.30 (m、2H)。MS (ESI、m/z): 389.0 [M+H⁺]。

20

【0272】

中間体 19: 7-フルオロ-2-メトキシキノキサリン-6-カルバルデヒド：

19. i. 2-クロロ-6-フルオロ-3-メトキシキノキサリン-5-カルバルデヒド及び 3-クロロ-7-フルオロ-2-メトキシキノキサリン-6-カルバルデヒド：

30

2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン (5.2 mL) の THF (乾燥; 90 mL) 中の溶液を、-78 °C にて、nBuLi の溶液 (Hex 中 2.5 M; 12.2 mL) で処理した。この温度にて 30 min 攪拌した後、反応混合物を、カニューレを介して、2-クロロ-6-フルオロ-3-メトキシキノキサリン (5.0 g; EP107455 に従って製造。) の THF (120 mL) 中の、前もって冷却した (-78 °C) 溶液に添加した。この温度にてさらに 30 min 攪拌後、反応混合物を DMF (3.62 mL) で処理した。この温度にてさらに 20 min 攪拌した後、反応混合物を氷と NH₄Cl の混合物に注ぎ、そして EA で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、減圧下で蒸発させ、そして残渣を Hex/EA から結晶化させて、2 種の異性体の 7:1 混合物である黄色の固体 (3.7 g; 収率 65%) を得、それをさらに定性分析することなく次の工程で使用した。

40

【0273】

19. ii. 7-フルオロ-2-メトキシキノキサリン-6-カルバルデヒド：

中間体 19. i. (3.70 g) の MeOH/THF (1:4; 150 mL) 中の溶液を、TEA (4.28 mL) の存在下、10% Pd/C (815 mg) 上で水素化した。触媒をろ去し、そしてろ液を減圧下で蒸発させた。残渣を水中に取り、そして EA で抽出した。有機層を MgSO₄ 上で乾燥し、減圧下で蒸発させ、そして残渣を CC (EE/Hex、1:1) で精製して、表題化合物 (70 mg; 収率 2%)、並びにその 6-フルオロ-3-メトキシキノキサリン-5-カルバルデヒド位置異性体 (1.74 g; 収率 55%) を得た。

50

【0274】

7-フルオロ-2-メトキシ-キノキサリン-6-カルバルデヒド：

^1H NMR (CDCl₃) δ : 10.43 (s, 1H)、8.54 (d, J = 7.3 Hz, 1H)、7.55 (d, J = 11.4 Hz, 1H)、4.13 (s, 3H)。

【0275】

6-フルオロ-3-メトキシ-キノキサリン-5-カルバルデヒド：

^1H NMR (CDCl₃) δ : 11.16 (dd, J = 1.5, 0.6 Hz, 1H)、8.52 (s, 1H)、8.24 (dd, J = 9.1, 5.6 Hz, 1H)、7.39 (m, 1H)、4.15 (s, 3H)。

【0276】

実施例1～29の化合物の製造：

実施例1： rac-6-(2-オキソ-5-{3-[(キノリン-2-イルメチル)-アミノ]-プロピル}-オキサゾリジン-3-イル)-4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オン：

2-キノリンカルボキサリデヒド(市販)と中間体5を出発物質とし、そして手順Aを用いて、表題化合物を黄色がかったフォーム(56mg、収率64%)として分離した。MS(ESI、m/z)：449.3 [M+H]⁺。

【0277】

実施例2： rac-6-(5-{3-[(7-フルオロ-キノリン-2-イルメチル)-アミノ]-プロピル}-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オン：

中間体13と中間体5を出発物質とし、そして手順Aを用いて、表題化合物を黄色の油状物(4mg、収率7%)として分離した。MS(ESI、m/z)：467.04 [M+H]⁺。

【0278】

実施例3： 6-((R)-5-{3-[(7-フルオロ-キノリン-2-イルメチル)-アミノ]-プロピル}-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン：

中間体13と中間体6を出発物質とし、そして手順Aを用いて、表題化合物を無色のフォーム(70mg、収率45%)として分離した。 ^1H NMR (CDCl₃) δ : 8.10 (m, 1H)、7.78 (dd, J = 8.8, 6.2 Hz, 1H)、7.78 (dd, J = 8.8, 6.2 Hz, 1H)、7.78 (dd, J = 8.8, 6.2 Hz, 1H)、7.40 (m, 2H)、7.30 (m, 2H)、6.92 (m, 1H)、6.77 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H)、4.68 (m, 1H)、4.57 (s, 2H)、4.11 (s, 2H)、4.03 (t, J = 8.5 Hz, 1H)、3.61 (dd, J = 8.5, 7.0 Hz, 1H)、2.82 (t, J = 7.0 Hz, 2H)、1.88 (m, 5H)。MS(ESI、m/z)：451.3 [M+H]⁺。

【0279】

実施例4： 6-((R)-2-オキソ-5-{3-[(キノリン-2-イルメチル)-アミノ]-プロピル}-オキサゾリジン-3-イル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン：

2-キノリンカルボキサリデヒド(市販)と中間体6を出発物質とし、そして手順Aを用いて、表題化合物をベージュ色のフォーム(60mg、収率40%)として分離した。

^1H NMR (CDCl₃) δ : 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、8.05 (m, 1H)、7.80 (dd, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H)、7.70 (m, 1H)、7.51 (m, 1H)、7.42 (m, 2H)、6.93 (m, 1H)、6.78 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H)、4.67 (m, 1H)、4.58 (s, 2H)、4.12 (s, 2H)、4.02 (t, J = 8.5 Hz, 1H)、3.61 (dd, J = 8.5, 7.0 Hz, 1H)、2.83 (m, 2H)、1.88 (m, 5H)。MS(ESI、m/z)：433.3 [M+H]⁺。

10

20

30

40

50

【0280】

実施例5： 6-[(S)-2-オキソ-5-[(3-キノリン-2-イル-プロピルアミノ)-メチル]-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オン：

中間体16と中間体7を出発物質とし、そして手順Aを用いて、表題化合物をベージュ色のフォーム(40mg、収率21%)として分離した。MS(ESI、m/z)：449.3[M+H]⁺。

【0281】

実施例6： rac-6-(5-{3-[(6-フルオロ-キノリン-7-イルメチル)-アミノ]-プロピル}-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オン：

10

中間体15と中間体5を出発物質とし、そして手順Aを用いて、表題化合物を、CC(DCM/MeOH/NH₄OH、100-50-4)の後、無色の油状物(8mg、収率21%)として分離した。保持時間：2.96min(HPLC、Phenomenex Gemini 5μ C18、50x4.60mm；1.5mL/min、6.5minの間に10%MeCN/水から90%MeCN/水へ)。¹H NMR(CDCl₃)

δ：8.91(dd、J=4.1、1.5Hz、1H)、8.69(s、1H)、8.09(m、2H)、7.39(m、3H)、7.26(m、1H)、7.00(dd、J=8.5、2.3Hz、1H)、4.66(m、1H)、4.05(m、3H)、3.64(dd、J=8.5、6.7Hz、1H)、3.41(s、2H)、2.77(t、J=6.7Hz、2H)、1.82(m、5H)。MS(ESI、m/z)：467.2[M+H]⁺。

20

【0282】

実施例7： rac-6-(5-{3-[(5-フルオロ-キノリン-2-イルメチル)-アミノ]-プロピル}-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オン：

中間体14と中間体5を出発物質とし、そして手順Aを用いて、表題化合物を黄色の油状物(17mg、収率33%)として分離した。MS(ESI、m/z)：467.0[M+H]⁺。

【0283】

30

実施例8： rac-6-(5-{3-[(3-メチル-ベンゾ[b]チオフェン-2-イルメチル)-アミノ]-プロピル}-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オン：

3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルバルデヒド(市販)と中間体5を出発物質とし、そして手順Aを用いて、表題化合物を黄色の油状物(19mg、収率35%)として分離した。MS(ESI、m/z)：468.1[M+H]⁺。

【0284】

実施例9： rac-6-(2-オキソ-5-{3-[(チエノ[2,3-b]ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-プロピル}-オキサゾリジン-3-イル)-4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オン：

40

チエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサリデヒド(市販)と中間体5を出発物質とし、そして手順Aを用いて、表題化合物を黄色がかった油状物(12mg、収率23%)として分離した。MS(ESI、m/z)：455.1[M+H]⁺。

【0285】

実施例10： rac-6-(2-オキソ-5-{3-[(チエノ[2,3-b]ピラジン-6-イルメチル)-アミノ]-プロピル}-オキサゾリジン-3-イル)-4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オン：

チエノ[2,3-b]ピラジン-6-カルバルデヒド(市販)と中間体5を出発物質とし、そして手順Aを用いて、表題化合物を黄色がかった油状物(3mg、収率7%)として分離した。MS(ESI、m/z)：456.1[M+H]⁺。

50

【0286】

実施例11: rac-6-(2-オキソ-5-{3-[(キノリン-3-イルメチル)-アミノ]-プロピル}-オキサゾリジン-3-イル)-4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オン:

3-キノリンカルボキサルデヒド(市販)と中間体5を出発物質とし、そして手順Aを用いて、表題化合物を無色のフォーム(49mg、収率56%)として分離した。MS(ESI、m/z): 449.9 [M+H]⁺。

【0287】

実施例12: rac-6-(5-{3-[(ナフタレン-2-イルメチル)-アミノ]-プロピル}-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オン:

2-ナフタレンカルボキサルデヒド(市販)と中間体5を出発物質とし、そして手順Aを用いて、表題化合物を無色のフォーム(44mg、収率50%)として分離した。MS(ESI、m/z): 448.3 [M+H]⁺。

【0288】

実施例13: rac-6-(2-オキソ-5-{3-[(キノリン-7-イルメチル)-アミノ]-プロピル}-オキサゾリジン-3-イル)-4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オン:

7-キノリンカルボキサルデヒド(市販)と中間体5を出発物質とし、そして手順Aを用いて、表題化合物を無色のフォーム(54mg、収率62%)として分離した。MS(ESI、m/z): 449.4 [M+H]⁺。

【0289】

実施例14: rac-6-(2-オキソ-5-{3-[(キノリン-6-イルメチル)-アミノ]-プロピル}-オキサゾリジン-3-イル)-4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オン:

6-キノリンカルボキサルデヒド(市販)と中間体5を出発物質とし、そして手順Aを用いて、表題化合物を無色のフォーム(44mg、収率50%)として分離した。MS(ESI、m/z): 449.4 [M+H]⁺。

【0290】

実施例15: 6-((R)-2-オキソ-5-{2-[(キノリン-2-イルメチル)-アミノ]-エチル}-オキサゾリジン-3-イル)-4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オン:

2-キノリンカルボキサルデヒド(市販)と中間体8を出発物質とし、そして手順Aを用いて、表題化合物をベージュ色のフォーム(20mg、収率13%)として分離した。MS(ESI、m/z): 435.2 [M+H]⁺。

【0291】

実施例16: 6-{(R)-2-オキソ-5-[2-(2-キノリン-2-イル-エチルアミノ)-エチル]-オキサゾリジン-3-イル}-4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オン:

2-ビニルキノリン(100mg;市販)と中間体8(189mg)の、MeOH(2mL)中の溶液を、AcOH(0.037mL)で処理し、そして封止したフラスコ中で、90℃にて一晚攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、そして残渣をaq. NH₄OH中に取り、そしてEAで抽出した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、そしてCC(EA/MeOH、9:1から4:1へ;+1%NH₄OH)で精製して、ベージュ色のフォーム(120mg、収率41%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) δ: 10.54(m, 1H)、8.24(d, J=8.2Hz, 1H)、7.91(m, 2H)、7.69(m, 1H)、7.52(m, 1H)、7.45(d, J=8.5Hz, 1H)、7.34(d, J=2.3Hz, 1H)、7.28(d, J=8.8Hz, 1H)、7.02(dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H)、4.72(m, 1H)、4.03(m, 1H)、3.67(dd, J=8.8, 7.3Hz, 1H)、3.42(s, 2H)、3

10

20

30

40

50

. 01 (m, 5H)、2.69 (m, 2H)、1.85 (m, 2H)。MS (ESI、m/z) : 449.3 [M+H]⁺。

【0292】

実施例17： 6-{(R)-5-[(R)-3-(7-メトキシキノリン-2-イルオキシメチル)-ピロリジン-1-イルメチル]-2-オキソオキサゾリジン-3-イル}-4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オン：

中間体12と中間体2を出発物質とし、そして手順Cを用いて、表題化合物をベージュ色のフォーム(70mg、収率35%)として分離した。MS (ESI、m/z) : 521.2 [M+H]⁺。

【0293】

実施例18： 6-{(R)-5-[4-(7-メトキシキノリン-2-イルオキシメチル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-オキソオキサゾリジン-3-イル}-4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オン：

中間体9(111mg、0.45mmol)と中間体2(176mg、0.45mmol)を出発物質とし、そして手順Cを用いて、表題化合物を、CC(1%NH₄OHを含むEA/MeOH、9:1)の後、ベージュ色の固体(67mg、収率31%)として分離した。¹H NMR(DMSO-d₆) δ: 10.54(s, 1H)、8.11(d, J=8.8Hz, 1H)、7.74(d, J=9.1Hz, 1H)、7.31(m, 2H)、7.13(m, 2H)、7.04(dd, J=8.8, 2.6Hz, 1H)、6.81(d, J=8.8Hz, 1H)、4.83(m, 1H)、4.23(d, J=5.9Hz, 2H)、4.07(s, 1H)、3.87(s, 3H)、3.70(m, 1H)、3.43(s, 2H)、2.95(m, 2H)、2.65(d, J=5.9Hz, 2H)、2.11(m, 2H)、1.78(s, 3H)。MS (ESI、m/z) : 535.5 [M+H]⁺。

【0294】

実施例19： (R)-3-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシシン-6-イル)-5-[3-(7-メトキシキノキサリン-2-イルオキシメチル)-アゼチジン-1-イルメチル]-オキサゾリジン-2-オン：

中間体10と中間体3を出発物質とし、そして手順Cを用いて、表題化合物をベージュ色のフォーム(56mg、収率29%)として分離した。MS (ESI、m/z) : 479.3 [M+H]⁺。

【0295】

実施例20： 6-((R)-5-{2-[3-(7-メトキシキノキサリン-2-イルオキシメチル)-アゼチジン-1-イル]-エチル}-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オン：

中間体10と中間体4を出発物質とし、そして手順Cを用いて、表題化合物をベージュ色のフォーム(110mg、収率52%)として分離した。MS (ESI、m/z) : 522.3 [M+H]⁺。

【0296】

実施例21： 6-{(R)-5-[3-(7-メトキシキノキサリン-2-イルオキシメチル)-アゼチジン-1-イルメチル]-2-オキソオキサゾリジン-3-イル}-4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オン：

中間体10と中間体2を出発物質とし、そして手順Cを用いて、表題化合物をベージュ色の固体(70mg、収率34%)として分離した。MS (ESI、m/z) : 508.3 [M+H]⁺。

【0297】

実施例22： 6-{(R)-5-[3-(7-メトキシキノキサリン-2-イルオキシメチル)-アゼチジン-1-イルメチル]-2-オキソオキサゾリジン-3-イル}-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン：

中間体10と中間体1を出発物質とし、そして手順Bを用いて、表題化合物を、CC(

10

20

30

40

50

1% NH₄OHを含むEA/MeOH、9:1)の後、ベージュ色の固体(40mg、収率20%)として分離した。¹H NMR(DMSO-d₆) δ: 10.69(s, 1H)、8.38(s, 1H)、7.87(d, J=8.8Hz, 1H)、7.26(m, 3H)、6.93(d, J=1.5Hz, 2H)、4.53(m, 4H)、4.00(m, 1H)、3.91(s, 3H)、3.72(m, 1H)、3.45(m, 2H)、3.13(m, 2H)、2.74(dd, J=6.7, 4.4Hz, 2H)、2.4(m, 2H)。MS(ESI、m/z): 492.3 [M+H]⁺。

【0298】

実施例23: 6-((R)-5-{[3-(7-メトキシキノリン-2-イルオキシ)-シクロブチルアミノ]-メチル}-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オン(cis-及びtrans-異性体の混合物):

中間体11と中間体2を出発物質とし、そして手順Cを用いて、表題化合物を黄色の固体(64mg、収率19%)として分離した。MS(ESI、m/z): 507.0 [M+H]⁺。

【0299】

実施例24: 6-{(R)-2-オキソ-5-[(2-キノリン-2-イル-エチルアミノ)-メチル]-オキサゾリジン-3-イル}-4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オン:

6-[(5R)-5-(アミノメチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オン(180mg、WO2008/126024に従って製造。)と2-ビニルキノリン(100mg;市販)の、MeOH(2mL)中の溶液を、AcOH(0.037mL)で処理し、そして90℃にて一晚還流した。溶媒を減圧下で除き、そして残渣をEA/aq. NH₄OH中にとった。有機相を分離し、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、蒸発させ、そしてCC(DCM/MeOH/19:1から9:1へ(+1%NH₄OH))で精製して、ベージュ色のフォーム(30mg;収率11%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) δ: 10.53(s, 1H)、8.20(d, J=8.2Hz, 1H)、7.89(m, 2H)、7.68(m, 1H)、7.51(m, 1H)、7.43(d, J=8.5Hz, 1H)、7.29(m, 2H)、7.04(dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H)、4.71(m, 1H)、3.99(t, J=8.8Hz, 1H)、3.72(dd, J=8.8, 6.7Hz, 1H)、3.42(s, 2H)、3.04(m, 4H)、2.88(m, 2H)。MS(ESI、m/z): 435.1 [M+H]⁺。

【0300】

実施例25: 6-{(R)-2-オキソ-5-[3-(2-キノリン-2-イル-エチルアミノ)-プロピル]-オキサゾリジン-3-イル}-4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オン:

中間体17(198mg)と2-ビニルキノリン(100mg;市販)を出発物質とし、そして実施例24のプロトコルと同様に進めて、表題化合物を薄黄色のフォーム(50mg;収率17%)として得た。MS(ESI、m/z): 463.0 [M+H]⁺。

【0301】

実施例26: 6-((R)-2-オキソ-5-{2-[2-(キノリン-2-イルアミノ)-エチルアミノ]-エチル}-オキサゾリジン-3-イル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン:

N¹-キノリン-2-イル-エタン-1,2-ジアミン(30mg;市販)と中間体18(64mg)を出発物質とし、そして手順Cを用いて、表題化合物をベージュ色の固体(4mg;収率5%)として分離した。MS(ESI、m/z): 448.3 [M+H]⁺。

【0302】

10

20

30

40

50

実施例 27: 6-[(R)-2-オキソ-5-({2-[(キノリン-2-イルメチル)-アミノ]-エチルアミノ}-メチル)-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ベンゾ [1, 4] チアジン-3-オン:

N¹-(2-キノリニルメチル)-1, 2-エタンジアミン (90 mg; W000/50086 に従って製造。) と中間体 2 (175 mg) を出発物質とし、そして手順 C を用いて、表題化合物をベージュ色の固体 (5 mg; 収率 5%) として分離した。MS (ESI、m/z): 464. 2 [M+H]⁺。

【0303】

実施例 28: 6-[(R)-2-オキソ-5-(4-キノリン-2-イルメチル-ピペラジン-1-イルメチル)-オキサゾリジン-3-イル]-4H-ベンゾ [1, 4] チアジン-3-オン:

2-(1-ピペラジニルメチル)-キノリン (40 mg; 市販) と中間体 2 (69 mg) を出発物質とし、そして手順 C を用いて、表題化合物をベージュ色の固体 (20 mg; 収率 23%) として分離した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 10. 52 (s、1H)、8. 30 (d、J=8. 2 Hz、1H)、7. 94 (m、2H)、7. 71 (m、1H)、7. 61 (d、J=8. 5 Hz、1H)、7. 55 (m、1H)、7. 29 (m、2H)、7. 11 (dd、J=8. 5、2. 3 Hz、1H)、4. 81 (d、J=1. 5 Hz、1H)、4. 05 (t、J=8. 8 Hz、1H)、3. 74 (s、2H)、3. 68 (dd、J=8. 8、7. 0 Hz、1H)、3. 42 (s、2H)、2. 65 (d、J=5. 9 Hz、2H)、2. 50 (m、8H)。MS (ESI、m/z): 490. 2 [M+H]⁺。

【0304】

実施例 29: 6-((S)-5-{3-[(7-フルオロ-2-メトキシキノキサリン-6-イルメチル)-アミノ]-プロピル}-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-4H-ベンゾ [1, 4] チアジン-3-オン:

中間体 19 (70 mg) と中間体 17 (104 mg) を出発物質とし、そして手順 A を用いて、表題化合物を黄色の固体 (24 mg; 収率 14%) として分離した。MS (ESI、m/z): 498. 2 [M+H]⁺。

【0305】

発明化合物の薬理学的特性

イン ヴィトロアッセイ

実験方法:

最小阻害濃度 (MICs; mg/L) は、「Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically」Approved standard、7th ed.、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Document M7-A7、Wayne、PA、USA、2006 中の記載に従って、マイクロ希釈法によりカチオン調整 Mueller-Hinton Broth 中で測定した。

【0306】

結果:

全実施例化合物を、S. aureus、E. faecalis、S. pneumoniae、M. catarrhalis、A. baumannii、E. coli 又は P. aeruginosa 等の数種のグラム陽性及びグラム陰性菌に対して試験した。

【0307】

典型的な抗菌試験の結果を下記の表に示す (MIC は mg/l で表す。)。

【0308】

【表 1】

実施例番号	M. catarrhalis A894 に対するMIC	実施例番号	M. catarrhalis A894 に対するMIC
1	0. 5	2	0. 0 3 1
3	≤0. 0 3 1	4	0. 0 6 3
5	≤0. 0 3 1	6	≤0. 0 3 1
7	0. 0 6 3	8	0. 0 6 3
9	0. 1 2 5	10	0. 2 5
11	4	12	1
13	0. 5	14	1
15	≤0. 0 3 1	16	≤0. 0 3 1
17	≤0. 0 3 1	18	0. 5
19	0. 2 5	20	≤0. 0 3 1
21	≤0. 0 3 1	22	≤0. 0 3 1
23	≤0. 0 3 1	24	0. 0 3 1
25	0. 1 2 5	26	0. 2 5
27	1	28	0. 0 6 3
29	≤0. 0 3 1		

10

20

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2009/054434

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D413/04 C07D417/04 C07D417/14 C07D495/04 A61K31/422
A61P31/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2006/024741 A (PALUMED S A [FR]; CENTRE NAT RECH SCIENT [FR]; SANCHEZ MURIEL [FR]; ME) 9 March 2006 (2006-03-09) page 122, line 21 - page 130, line 12; claims 1,38-66; example 37	1-16
Y	US 2002/115669 A1 (WIEDEMAN PAUL E [US] ET AL) 22 August 2002 (2002-08-22) column 8, paragraph 162-164; claims; examples	1-16
Y	WO 2008/026172 A (ACTELION PHARMACEUTICALS LTD [CH]; HUBSCHWERLEN CHRISTIAN [FR]; SURIVE) 6 March 2008 (2008-03-06) cited in the application page 73 - page 75; claims; examples	1-16
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 December 2009

Date of mailing of the international search report

07/12/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gavriliu, Daniela

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2009/054434

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, Y	WO 2008/126034 A (ACTELION PHARMACEUTICALS LTD [CH]; BUR DANIEL [CH]; HUBSCHWERLEN CHRIS) 23 October 2008 (2008-10-23) page 172 - page 176; claims; examples -----	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2009/054434

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006024741 A	09-03-2006	AU 2005279050 A1 BR PI0514381 A CA 2572442 A1 EP 1771456 A2 JP 2008508243 T US 2007060558 A1	09-03-2006 10-06-2008 09-03-2006 11-04-2007 21-03-2008 15-03-2007
US 2002115669 A1	22-08-2002	NONE	
WO 2008026172 A	06-03-2008	CA 2659493 A1 EP 2066678 A1 US 2009270375 A1	06-03-2008 10-06-2009 29-10-2009
WO 2008126034 A	23-10-2008	AR 066013 A1 CA 2679071 A1 CL 10022008 A1	15-07-2009 23-10-2008 17-10-2008

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード (参考)
A 6 1 P 31/04 (2006.01) A 6 1 P 31/04

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ヴェレーナ エッガーケーギ
 スイス国 CH-4 1 2 3 アルシュビル ゲベルビーシュトラッセ 1 6 アクテリオン ファーマシューティカルズ リミテッド内

(72)発明者 マルクス グーデ
 スイス国 CH-4 1 2 3 アルシュビル ゲベルビーシュトラッセ 1 6 アクテリオン ファーマシューティカルズ リミテッド内

(72)発明者 クリスチャン ウブシュヴェーレン
 スイス国 CH-4 1 2 3 アルシュビル ゲベルビーシュトラッセ 1 6 アクテリオン ファーマシューティカルズ リミテッド内

(72)発明者 ゲオルグ ルーディ
 スイス国 CH-4 1 2 3 アルシュビル ゲベルビーシュトラッセ 1 6 アクテリオン ファーマシューティカルズ リミテッド内

(72)発明者 ジャンーフィリップ スリヴェット
 スイス国 CH-4 1 2 3 アルシュビル ゲベルビーシュトラッセ 1 6 アクテリオン ファーマシューティカルズ リミテッド内

(72)発明者 コルネリア ツムブルン アクリン
 スイス国 CH-4 1 2 3 アルシュビル ゲベルビーシュトラッセ 1 6 アクテリオン ファーマシューティカルズ リミテッド内

F ターム (参考) 4C063 AA03 AA05 BB01 BB02 BB09 CC64 CC82 CC94 DD52 EE01
 4C071 AA01 CC01 CC21 DD12 EE13 FF06 GG05 JJ04 LL01
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC69 BC89 CB26 GA02 GA07 GA09 GA10
 MA01 MA04 NA14 ZB35