

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6129989号
(P6129989)

(45) 発行日 平成29年5月17日 (2017.5.17)

(24) 登録日 平成29年4月21日 (2017.4.21)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 498/04 (2006.01)

C O 7 D 498/04 1 1 1

C O 7 D 519/00 (2006.01)

C O 7 D 498/04 C S P

A 6 1 K 31/5383 (2006.01)

C O 7 D 519/00 3 O 1

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/5383

A 6 1 K 31/661 (2006.01)

A 6 1 P 31/04

請求項の数 10 (全 70 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-549971 (P2015-549971)
 (86) (22) 出願日 平成25年12月25日 (2013.12.25)
 (65) 公表番号 特表2016-508985 (P2016-508985A)
 (43) 公表日 平成28年3月24日 (2016.3.24)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2013/090410
 (87) 国際公開番号 W02014/101765
 (87) 国際公開日 平成26年7月3日 (2014.7.3)
 審査請求日 平成27年9月25日 (2015.9.25)
 (31) 優先権主張番号 201210576376.8
 (32) 優先日 平成24年12月26日 (2012.12.26)
 (33) 優先権主張国 中国 (CN)

(73) 特許権者 507388845
 中国科学院上海藥物研究所
 中国上海市浦東張江祖冲之路 5 5 5 号
 (73) 特許権者 515176508
 浙江巨泰▲藥▼▲藥▼有限公司
 中華人民共和国浙江省衢州市柯城区新新街
 道彩虹路 4 号
 (74) 代理人 110000578
 名古屋国際特許業務法人
 (72) 発明者 ヤン ユーシェ
 中華人民共和国上海市浦東新区張江祖冲之
 路 5 5 5 号
 (72) 発明者 グオ ビン
 中華人民共和国上海市浦東新区張江祖冲之
 路 5 5 5 号

最終頁に続く

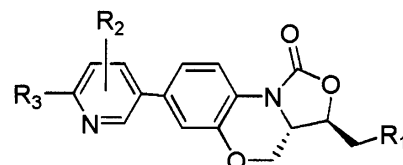
(54) 【発明の名称】 ベンゾオキサジノオキサゾリジノン系化合物及びその製造方法と用途

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式 (I) で表されるベンゾオキサジノオキサゾリジノン系化合物、その光学異性体またはその薬学的に許容される塩。

【化 1】

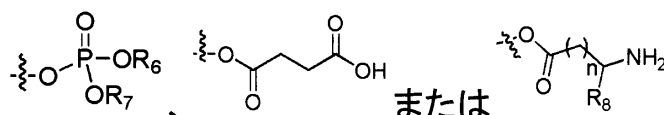


(I)

(一般式 (I) において、

R₁ は、水酸基、

【化 2】



または

である。

ここで、

R_6 および R_7 は、それぞれ独立に H、 C_1-C_4 直鎖または分岐鎖アルキル基、ベンジル基である。

R_8 は、H、 C_1-C_4 直鎖または分岐鎖アルキル基またはベンジル基である。

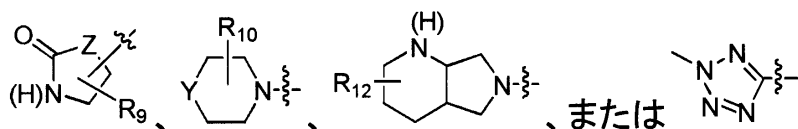
n は、0 または 1 である。

R_2 は、存在しないか、または C_1-C_4 直鎖または分岐鎖アルキル基である。

R_3 は、ハロゲン、 $-CN$ 、あるいは水酸基、オキソ基、ハロゲン、アミノ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基および置換または無置換の N、O または S から選ばれる少なくとも 1 つのヘテロ原子を含有する 5 員または 6 員の芳香族複素環基から選ばれる 1 つまたは複数の基で置換された C_1-C_6 直鎖または分岐鎖アルキル基、あるいはアミノ基、 C_1-C_4 直鎖または分岐鎖アルキル基または水酸基で置換されたか、または無置換の 3～6 員のシクロアルキル基、あるいは

10

【化 3】



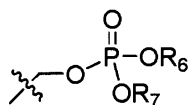
で、前記置換の N、O または S から選ばれる少なくとも 1 つのヘテロ原子を含有する 5 員または 6 員の芳香族複素環基の置換基は、 C_1-C_4 直鎖または分岐鎖アルキル基である。

Z は、C、N または O である。

20

R_9 は、1 つまたは複数の置換基を表し、その置換基はそれぞれ同一でも異なってもよく、かつそれぞれ独立に H、 C_1-C_4 直鎖または分岐鎖アルキル基、ベンジル基、あるいは水酸基、オキソ基およびアミノ基から選ばれる 1 つまたは複数の基で置換された C_1-C_4 直鎖または分岐鎖アルキル基および

【化 4】



である。

Y は、C、N または O である。

30

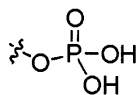
R_{10} は、1 つまたは複数の置換基を表し、その置換基はそれぞれ H、水酸基、オキソ基および C_1-C_4 直鎖または分岐鎖アルキル基から選ばれる。

R_{12} は、1 つまたは複数の置換基を表し、その置換基はそれぞれ独立に水素、水酸基、ハロゲンまたは C_1-C_4 直鎖または分岐鎖アルキル基から選ばれる。))

【請求項 2】

R_1 は、水酸基または

【化 5】



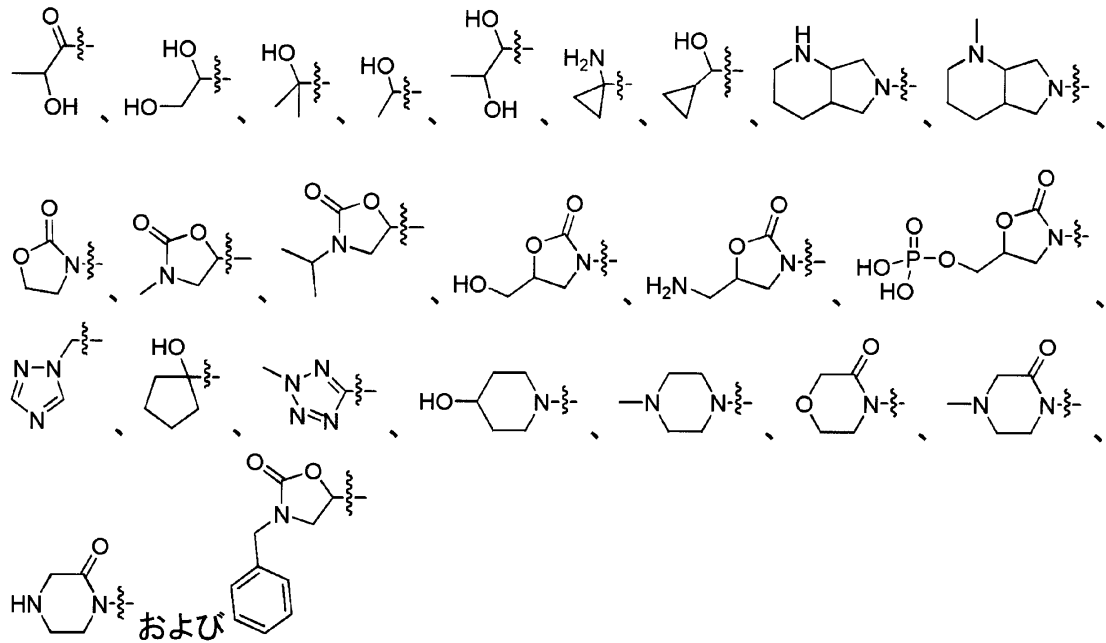
40

である、請求項 1 に記載のベンゾオキサジノオキサゾリジノン系化合物、その光学異性体またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

R_3 は、 CN 、ヒドロキシメチル基、アセチル基、アミノメチル基、

【化 6】



10

から選ばれる、請求項 1 に記載のベンゾオキサジノオキサゾリジノン系化合物、その光学異性体またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 4】

前述一般式 (I) の化合物は、以下の化合物から選ばれる、

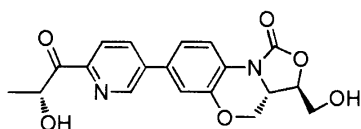
請求項 1 に記載のベンゾオキサジノオキサゾリジノン系化合物、その光学異性体またはその薬学的に許容される塩。

【化 7 - 1】

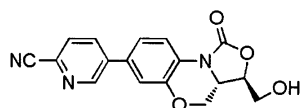
化合物

構造

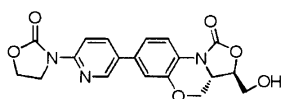
1



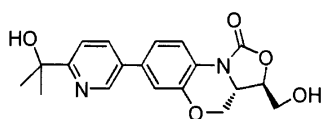
3



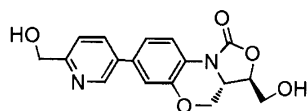
5



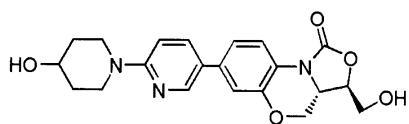
7



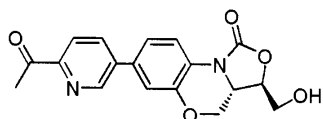
9



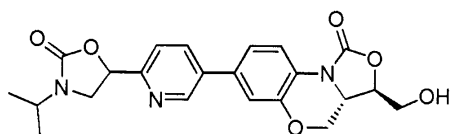
11



13



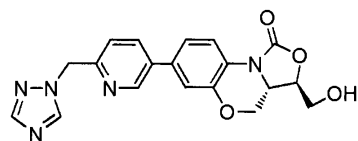
15



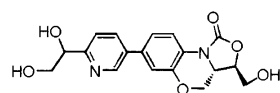
化合物

構造

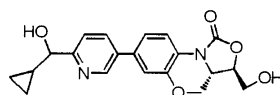
2



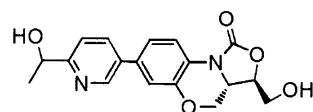
4



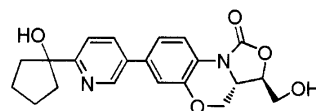
6



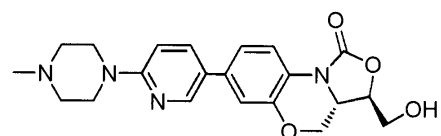
8



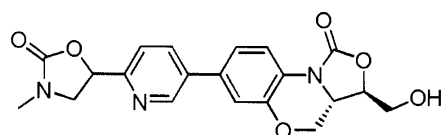
10



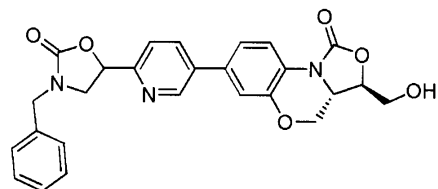
12



14



16

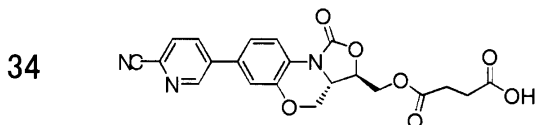
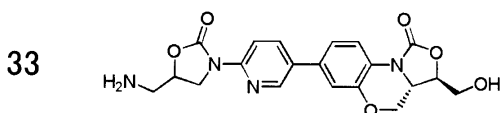
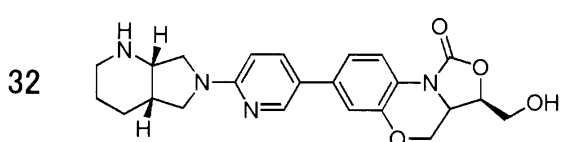
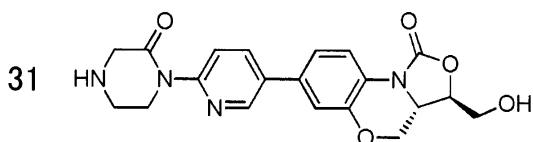
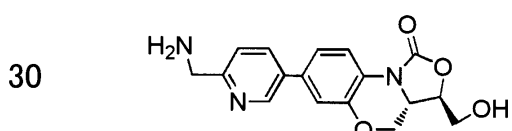
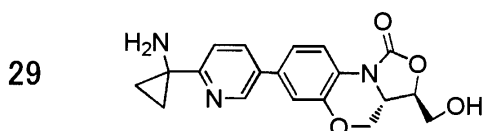
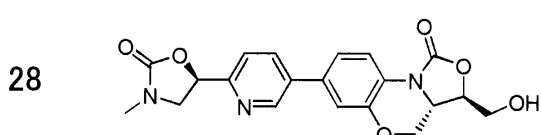
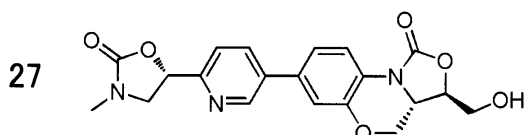
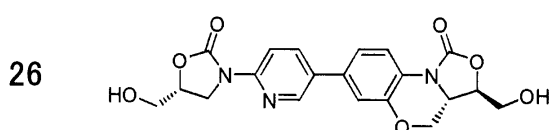
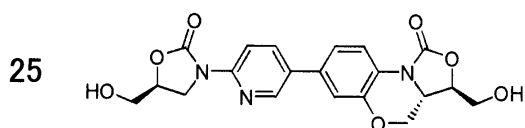
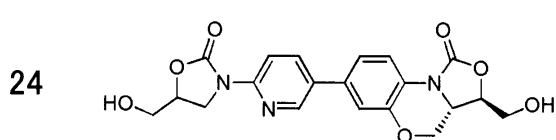
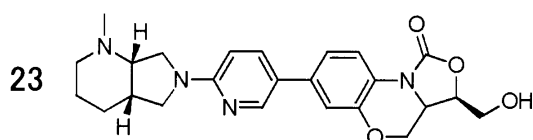
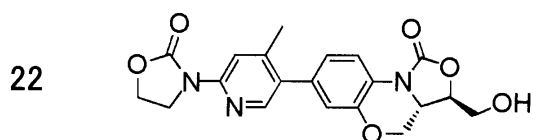
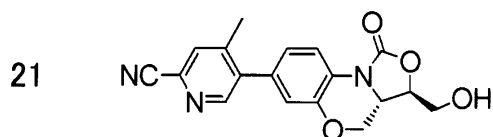
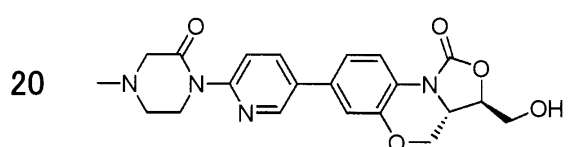
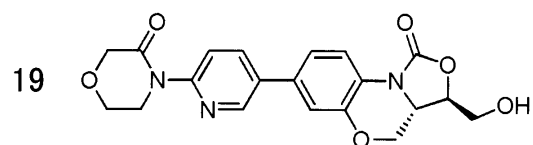
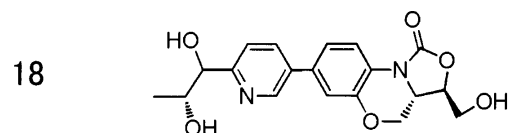
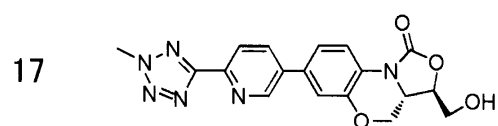


10

20

30

【化 7 - 2】



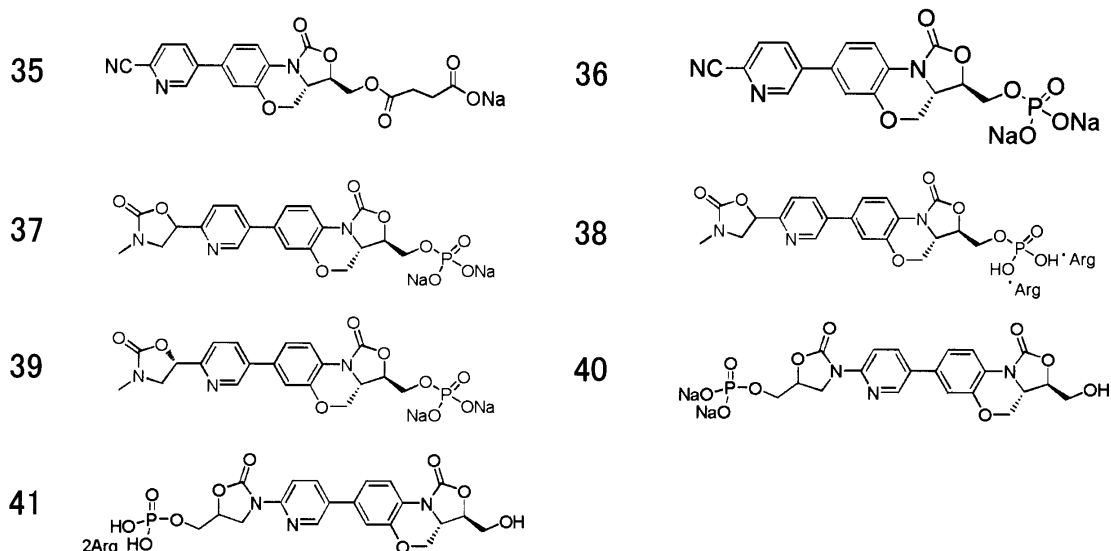
10

20

30

40

【化 7 - 3】



【請求項 5】

前記一般式 (I) で表されるベンゾオキサジノオキサゾリジノン系化合物の薬学的に許容される塩は、それと無機酸からなる塩、有機酸または酸性アミノ酸である酸とからなる付加塩、塩基とからなる金属塩、アルギニンまたはリシンの塩基性アミノ酸とからなる付加塩を含む、

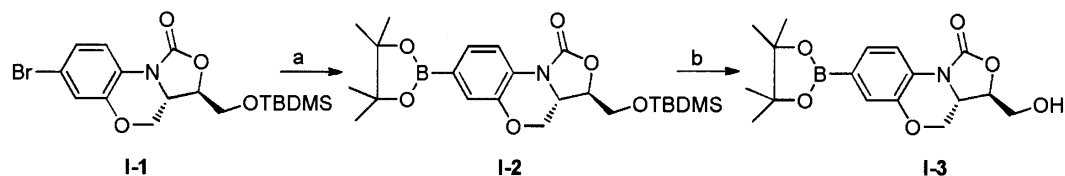
請求項 1 に記載のベンゾオキサジノオキサゾリジノン系化合物、その光学異性体またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載のベンゾオキサジノオキサゾリジノン系化合物、その光学異性体またはその薬学的に許容される塩の製造方法であって、

スキーム I

【化 8】



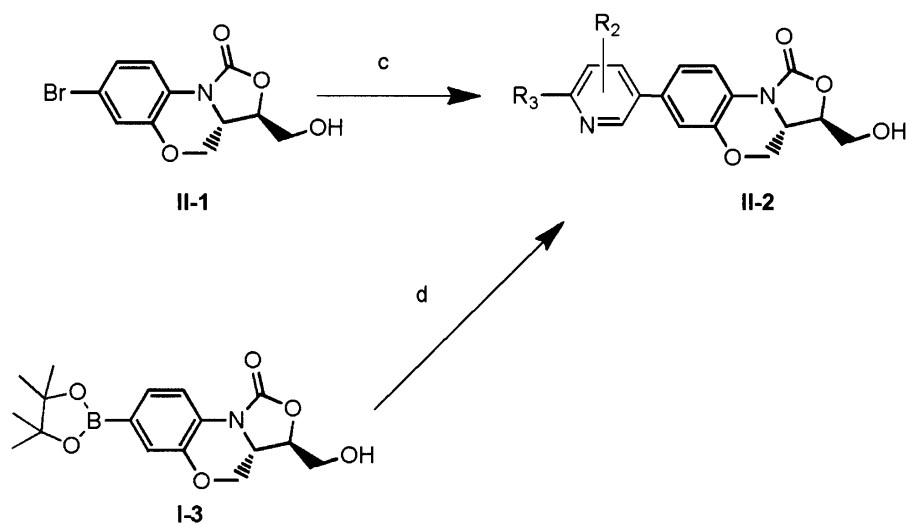
a) 化合物 I-1 およびビス (ピナコラト) ジボロンを、金属パラジウム含有触媒の作用で、かつホスフィン含有配位子の存在下で、塩基性条件および極性溶媒において、不活性ガスの保護下で反応させ、化合物 I-2 を得る工程と、

b) 化合物 I-2 を、フッ素含有試薬の存在下で、極性溶媒において、保護基の tert-ブチルジメチルシリル基を脱離させて化合物 I-3 を生成する工程と、

或いは、

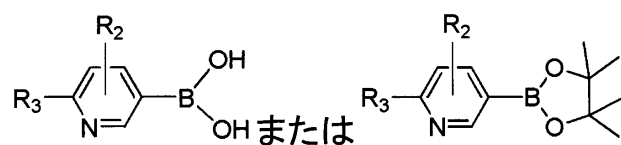
スキーム I I

【化 9】



c) 化合物 I I - 1 を

【化 1 0】

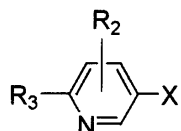


と、金属パラジウム含有触媒および塩基性条件で、極性溶媒において、かつ不活性ガスの保護下で反応させ、相応の化合物 I I - 2 を得る工程と、

或いは、

d) 化合物 I - 3 をハロゲン化物

【化 1 1】



と、金属パラジウム含有触媒および塩基性条件で、極性溶媒において、不活性ガスの保護下で反応させ、相応の化合物 I I - 2 を得る工程と、

或いは、

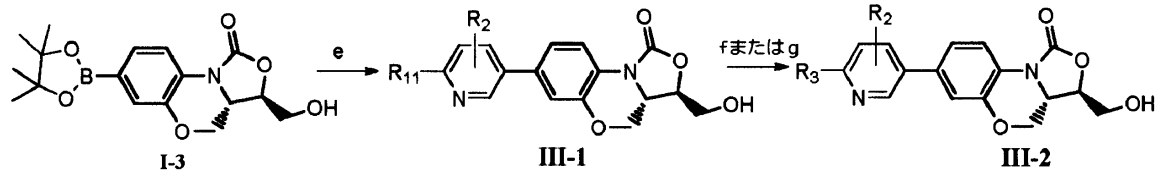
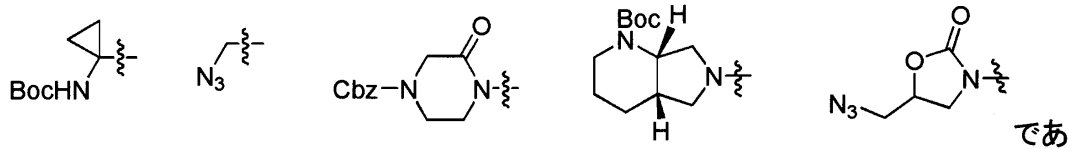
スキーム I I I

10

20

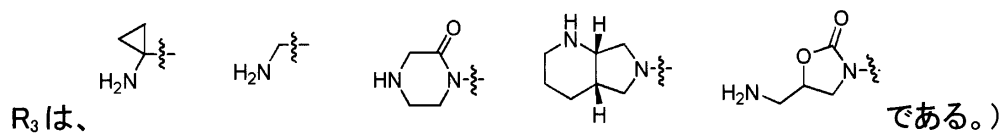
30

【化 1 2】

(R₁₁ は、

であ

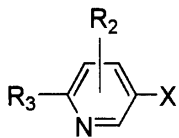
る。

R₃は、

である。)

e) 化合物 I - 3 をハロゲン化物

【化 1 3】



と、金属パラジウム含有触媒および塩基性条件で、極性溶媒において、不活性ガスの保護下で反応させ、相応の化合物 I I I - 1 を得る工程と、

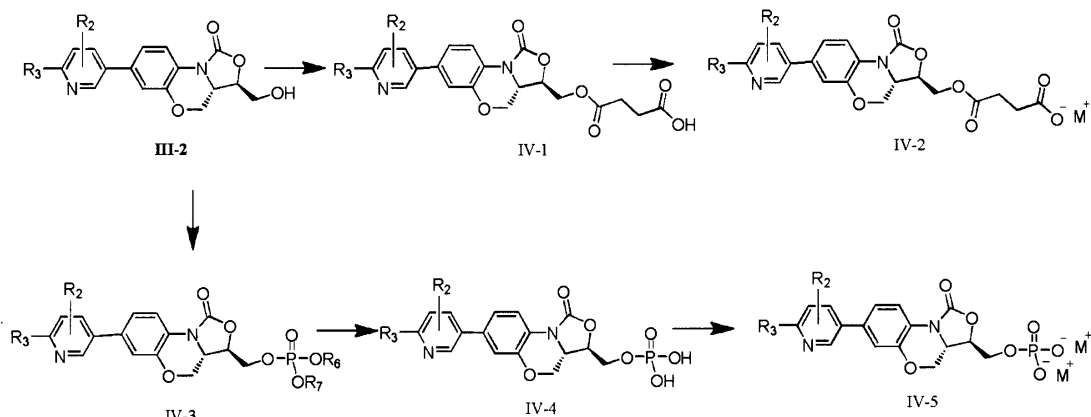
f) R₁₁ に -N₃ を含有する場合、化合物 I I I - 1 を極性溶媒に溶解させ、金属触媒の存在下で接触水素化して R₃ に -NH₂ を含有する化合物 I I I - 2 を得るか、あるいは極性溶媒において、還元剤によって還元させて -NH₂ を含有する化合物 I I I - 2 を得る工程と、

g) R₁₁ に B o c 保護基を含有する場合、化合物 I I I - 1 を、酸性条件で、極性溶媒において、保護基を脱離させ、相応の保護基を脱離させた化合物 I I I - 2 を得る工程と、

或いは、

スキーム I V

【化 1 4】



(R₂、R₃、R₆、R₇ の定義は請求項 1 におけるものと同様で、M は金属またはアミノ酸である。)

10

20

30

40

50

h) 化合物 I I I - 2 を無水コハク酸と、極性溶媒において、塩基の存在下で反応させ、相応のコハク酸モノエステル化合物 I V - 1 を得る工程と、

i) 化合物 I V - 1 を塩基と、極性溶媒において反応させ、相応のコハク酸モノエステル塩化合物 I V - 2 を得る工程と、

j) 化合物 I I I - 2 を亜リン酸エステルと、活性化剤の条件で、極性溶媒において、不活性ガスの保護下で反応させ、相応の亜リン酸エステル化合物を得、亜リン酸エステル化合物を酸化剤と、極性溶媒において、不活性ガスの保護下で反応させ、相応のリン酸エステル化合物 I V - 3 を得る工程と、

k) リン酸エステル化合物 I V - 3 を、極性溶媒において、金属触媒の存在下で接触水素化するか、あるいは酸性条件で反応させ、相応のリン酸モノエステル化合物 I V - 4 を得る工程と、

10

o) リン酸モノエステル化合物 I V - 4 を塩基と、極性溶媒において反応させ、相応のリン酸エステル塩化合物 I V - 5 を得る工程と、

m) R_3 に水酸基を含有する化合物 I I - 2 に対し、そのリン酸モノエステル塩またはアミノ酸エステル塩は上記の方法で製造される工程と、

(ここで、X はハロゲンを表す。)

を含む製造方法。

【請求項 7】

前記工程 a) において、

前記金属パラジウム含有触媒は、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $Pd(dppf)Cl_2$ 、 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ または $Pd(dba)_2$ で、

20

前記ホスフィン含有配位子は、ビフェニル-2-イルジー-*t*-ブチルホスフィンで、

前記塩基性条件に使用される塩基は、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、カリウム-*t*-ブトキシドまたはナトリウム-*t*-ブトキシドで、

前記極性溶媒は、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフランまたはトルエンで、

前記不活性ガスは、窒素またはアルゴンで、

前記工程 b) において、

前記フッ素含有試薬は、フッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウムで、前記極性溶媒は、テトラヒドロフランまたはエチレングリコールジメチルエーテルで、

30

前記工程 c) において、

前記金属パラジウム含有触媒は、テトラキス(トリフェニルホスフィノ)パラジウム、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド-ジクロロメタン錯体、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)、ビス(トリフェニル)ホスフィンパラジウムジクロリドまたは酢酸パラジウムで、

前記塩基性条件に使用される塩基は、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、リン酸カリウムまたはフッ化カリウムで、

前記極性溶媒は、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテル、N, N-ジメチルホルムアミド、エタノールもしくは水またはこれらの混合物で、

40

前記工程 d) において、

前記金属パラジウム含有触媒は、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ 、 $Pd(dppf)Cl_2$ 、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ または $Pd(OAc)_2$ で、

前記塩基性条件に使用される塩基は、 CS_2CO_3 、 K_2CO_3 、 K_3PO_4 または KF で、

前記極性溶媒は、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、水、エチレングリコールジメチルエーテル、エタノール、N, N-ジメチルホルムアミドもしくはトルエンまたはこれらの混合物で、前記不活性ガスは、窒素またはアルゴンで、

前記工程 e) において、

50

ここで、Xはハロゲンを表し、前記金属パラジウム含有触媒は、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ または $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ で、

前記塩基性条件に使用される塩基は、 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 、 K_3PO_4 またはKFで、前記極性溶媒は、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、水、エチレングリコールジメチルエーテル、エタノール、N, N-ジメチルホルムアミドもしくはトルエンまたはこれらの混合物で、前記不活性ガスは、窒素またはアルゴンで、

前記工程f)において、

前記極性溶媒は、塩化メチレン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、 H_2O またはこれらの混合物で、

10

前記金属触媒は、パラジウム炭素あるいはほかのパラジウムまたはニッケルを含有する金属触媒で、

前記の還元剤は、水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、トリフェニルホスフィンまたはトリブチルホスフィンで、

前記工程g)において、

前記酸は、トリフルオロ酢酸または塩酸で、

前記極性溶媒は、塩化メチレン、酢酸エチル、メタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、アセトニトリルまたはこれらの混合物で、

前記工程h)において、

前記極性溶媒は、塩化メチレン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミドまたはこれらの混合物で、前記塩基は、トリエチルアミン、DIPEA、ピリジンまたはDMAcで、

20

前記工程i)において、

前記塩基は、ナトリウムメトキシド、炭酸ナトリウム、イソオクタン酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、塩化カルシウム、酢酸カルシウム、塩化マグネシウム、水酸化マグネシウム、酢酸マグネシウム、アルギニンまたはリシンで、

前記の極性溶媒は、水、アセトン、酢酸エチル、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフランで、

前記工程j)において、

30

前記亜リン酸エステルは、亜リン酸-*t*-ブチルまたはジイソプロピルアミノ亜リン酸ジベンジルで、

前記活性化剤は、4, 5-ジシアノイミダゾールまたは1H-テトラゾールで、

前記極性溶媒は、塩化メチレン、アセトニトリル、テトラヒドロフランまたはこれらの混合物で、

前記不活性ガスは、窒素またはアルゴンで、

前記酸化剤は、*m*-クロロペルオキシ安息香酸または-*t*-ブチルヒドロペルオキシドで、

前記工程k)において、

前記極性溶媒は、塩化メチレン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、アセトン、1, 4-ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミドまたはこれらの混合物で、前記金属触媒は、パラジウム炭素あるいはほかのパラジウムまたはニッケルを含有する金属触媒で、前記酸は、トリフルオロ酢酸または塩酸で、

40

前記工程o)において、

前記塩基は、ナトリウムメトキシド、炭酸ナトリウム、イソオクタン酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、塩化カルシウム、酢酸カルシウム、塩化マグネシウム、水酸化マグネシウム、酢酸マグネシウム、アルギニンまたはリシンで、前記極性溶媒は、水、アセトン、酢酸エチル、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1, 4-ジオキサンまたはテトラヒドロフランで、

請求項6に記載の製造方法。

50

【請求項 8】

活性成分として治療有効量の 1 種または複数種の請求項 1～5 のいずれかに記載の一般式 (I) で表されるベンゾオキサジノオキサゾリジノン系化合物、その光学異性体またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される補助剤とを含む薬物組成物。

【請求項 9】

感染性疾患を治療する薬物の製造における請求項 1～5 のいずれかに記載のベンゾオキサジノオキサゾリジノン系化合物、その光学異性体またはその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 10】

前記感染性疾患は、腸球菌、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌または肺炎球菌による感染性疾患である、請求項 9 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

[技術分野]

本発明は、薬物学の分野に属し、医薬品化学および薬理学の分野、より具体的に、新規なベンゾオキサジノオキサゾリジノン系化合物およびその製造方法、並びに感染性疾患、特に多剤耐性菌による感染性疾患を治療するための薬物の製造における用途に関する。

[背景技術]

世界中に現れたメチシリン耐性の黄色ブドウ球菌 (MRSA) と表皮ブドウ球菌 (MRSE)、耐性肺炎球菌、多剤耐性の結核菌およびバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) は、現在、臨床の抗感染治療で最も厄介な問題である [Exp. Opin. Ther. Patents, 2000, 10 (9): 1405; Exp. Opin. Ther. Patents, 2004, 14 (9): 1309]。多剤耐性菌による挑戦に対し、まったく新しい作用機序の抗菌薬の開発が必要である。

【0002】

オキサゾリジノンは、新規な抗菌薬の一つで、多剤耐性のグラム陽性菌、例えばメチシリン耐性の黄色ブドウ球菌、バンコマイシン耐性の腸球菌、ペニシリン耐性の肺炎球菌および敏感なグラム陽性菌のいずれにも強い抗菌活性を有する (Angew. Chem. Int. Ed., 2003, 42: 2010; Current Topics in Medicinal Chemistry, 2003, 3: 1021)。オキサゾリジノンは、細菌のタンパク質合成の初期段階を抑制するもので、既存の抗生物質と異なる新しい構造と独特な抗菌機序によって多くの製薬会社の注目を集めた。文献では、色々な異なる構造のタイプのオキサゾリジノン化合物が報告された (Expert Opin. Ther. Patents, 2008, 18, 97-121; Anti-Infective in Medicinal Chemistry, 2008, 7, 32-49; Anti-Infective in Medicinal Chemistry, 2008, 7, 258-280)。このうち、米国アップジョン社によって開発されたリネゾリド (linezolid) は、2000年にFDAに許可されて初めてアメリカで発売され、商品名が Zyvox で、臨床応用に至った最初のオキサゾリジノン薬物である。しかしながら、既存の薬物は、抗菌スペクトルが狭く、抗菌活性が強くなく、かつ骨髄抑制などの副作用があり、また臨床では既にリネゾリド耐性のブドウ菌と腸球菌が現れたため、抗菌活性がより強く、副作用がより低く、特にリネゾリド耐性菌にも有効な新型オキサゾリジノン系薬物の研究・開発が必要である。

【0003】

本発明は、より強い抗菌活性、特に抗多剤耐性菌活性を有する新規なオキサゾリジノン系化合物を提供する。

[発明の概要]

本発明の一つの目的は、下記一般式 (I) で表されるベンゾオキサジノオキサゾリジノ

10

20

30

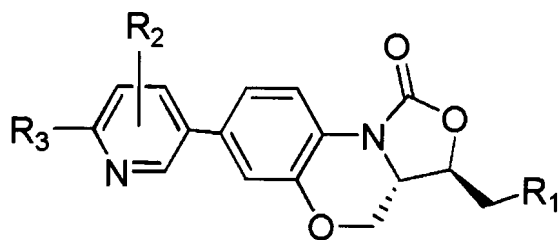
40

50

ン系化合物、その光学異性体またはその薬学的に許容される塩を提供することである。

【0004】

【化1】



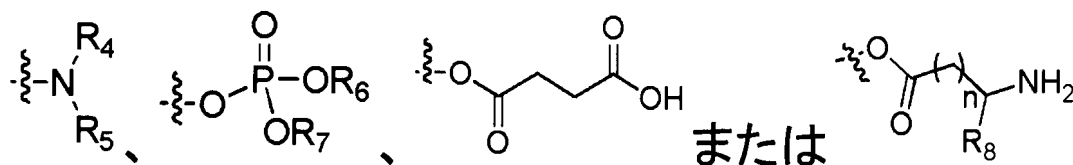
(I)

(式(I)において、

R_1 は、水酸基、

【0005】

【化2】



である。

【0006】

ここで、

R_4 および R_5 は、それぞれ独立にH、水酸基、 C_1-C_4 直鎖または分岐鎖アルキル基で、かつ R_4 および R_5 の少なくとも一方が水酸基ではない。

【0007】

R_6 および R_7 は、それぞれ独立にH、 C_1-C_4 直鎖または分岐鎖アルキル基、 C_6-C_{10} アリール基、 C_6-C_{10} アリール基- C_1-C_4 アルキル基で、好ましくはベンジル基またはt-ブチル基である。

【0008】

R_8 は、 C_1-C_4 直鎖または分岐鎖アルキル基、 C_6-C_{10} アリール基、 C_6-C_{10} アリール基- C_1-C_4 アルキル基で、好ましくはメチル基、イソプロピル基、イソブチル基、t-ブチル基またはベンジル基である。

【0009】

nは、0または1である。

R_2 は、1～3個の置換基を表し、その置換基はそれぞれ同一でも異なってもよく、かつそれぞれ独立に C_1-C_4 直鎖または分岐鎖アルキル基で、好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基またはブチル基である。

【0010】

R_3 は、ハロゲン、-CN、あるいは水酸基、オキソ基、ハロゲン、アミノ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基および置換または無置換のN、OまたはSから選ばれる少なくとも1つのヘテロ原子を含有する5員または6員の芳香族複素環基から選ばれる1つまたは複数の基で置換された C_1-C_6 直鎖または分岐鎖アルキル基、あるいはアミノ基、 C_1-C_4 直鎖または分岐鎖アルキル基または水酸基で置換されたか、または無置換の3～6員のシクロアルキル基、あるいは

【0011】

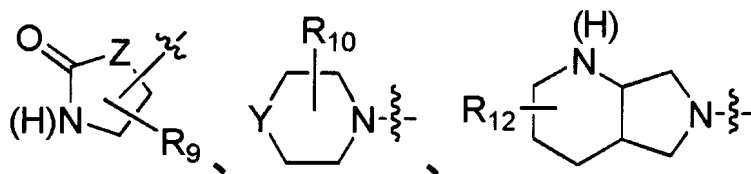
10

20

30

40

【化 3】



で、好ましくは前記置換された C_1-C_6 直鎖または分岐鎖アルキル基は上記置換基で置換された C_1-C_4 直鎖または分岐鎖アルキル基で、より好ましくは前記置換された C_1-C_6 直鎖または分岐鎖アルキル基は上記置換基で置換されたメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基またはブチル基である。

10

【0012】

前記置換の N、O または S から選ばれる少なくとも 1 つのヘテロ原子を含有する 5 員または 6 員の芳香族複素環基の置換基は、 C_1-C_4 直鎖または分岐鎖アルキル基で、Z は、C、N または O である。

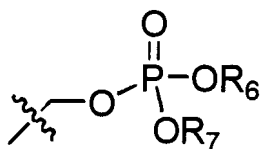
【0013】

R_9 は、1 つまたは 2 つの置換基を表し、その置換基はそれぞれ同一でも異なってもよく、かつそれぞれ独立に H、 C_1-C_4 直鎖または分岐鎖アルキル基、ベンジル基、あるいは水酸基、オキソ基およびアミノ基から選ばれる 1 つまたは複数の基で置換された C_1-C_4 直鎖または分岐鎖アルキル基および

20

【0014】

【化 4】



である。

【0015】

Y は、C、N または O である。

30

R_{10} は、1 つまたは複数の置換基を表し、その置換基はそれぞれ独立に H、水酸基、オキソ基および C_1-C_4 直鎖または分岐鎖アルキル基から選ばれる。

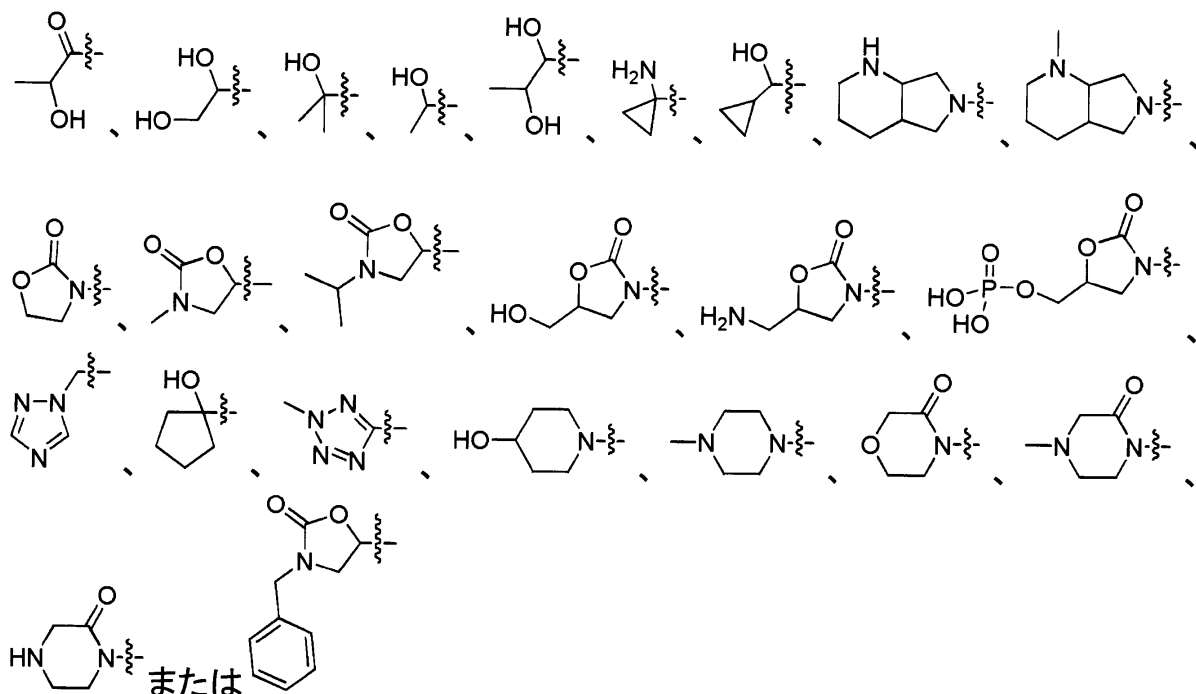
【0016】

R_{12} は、1 つまたは複数の置換基を表し、その置換基はそれぞれ独立に水素、水酸基、ハロゲンまたは C_1-C_4 直鎖または分岐鎖アルキル基から選ばれる。

好ましくは、 R_3 は、CN、ヒドロキシメチル基、メチルカルボニル基、アミノメチル基、

【0017】

【化 5】



10

20

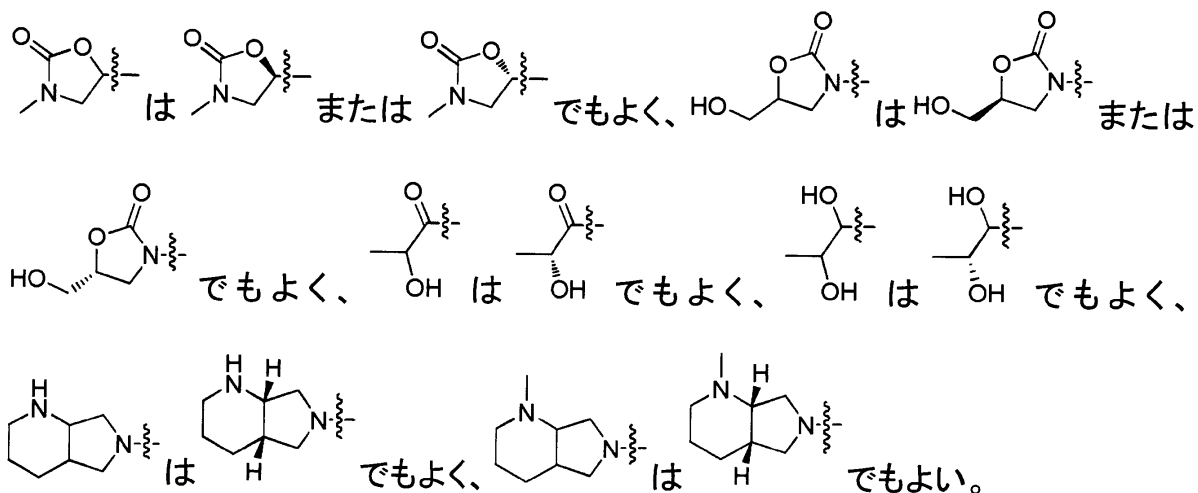
である。

【0018】

ここで、

【0019】

【化 6】



30

前記一般式（I）で表されるベンゾオキサジノオキサゾリジノン系化合物の薬学的に許容される塩は、それと塩酸、臭化水素酸、フッ化水素酸、硫酸、硝酸やリン酸などの無機酸とからなる塩、ギ酸、酢酸、プロパン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、ピクリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸やベンゼンスルホン酸などの有機酸またはアスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸である酸とからなる付加塩、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、イソオクタン酸ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウムなどの塩基とからなる金属塩、好ましくはナトリウム塩、マグネシウム塩またはカルシウム塩、アルギニンやリシンなどの塩基性アミノ酸とからなる付加塩を含む。

40

【0020】

本発明のもう一つの目的は、上記一般式（I）で表される新規なベンゾオキサジノオキ

50

サゾリジノン系化合物、その光学異性体またはその薬学的に許容される塩の製造方法を提供することである。

【0021】

本発明のさらにもう一つの目的は、活性成分として治療有効量の1種または複数種の上記一般式(I)で表されるベンゾオキサジノオキサゾリジノン系化合物、その光学異性体またはその薬学的に許容される塩(無機塩または有機塩を含む)と、薬学的に許容される補助剤とを含む薬物組成物を提供することである。

【0022】

本発明のさらにもう一つの目的は、感染性疾患、特に腸球菌、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌および肺炎球菌を含む多剤耐性菌による感染性疾患を治療する薬物の製造における上記一般式(I)で表されるベンゾオキサジノオキサゾリジノン系化合物、その光学異性体またはその薬学的に許容される塩の使用を提供することである。

[具体的な実施形態]

本発明者は、幅広く研究したところ、一連の化合物を合成し、かつ抗菌活性スクリーニング、薬物代謝動態学スクリーニングおよび物理・化学性質の研究によって、初めて、下記一般式(I)で表されるベンゾオキサジノオキサゾリジノン系化合物は、強い抗菌活性、優れた薬物代謝動態学の性質および物理・化学性質を有し、特に抗感染治療の薬物として適切であることを見出した。これに基づき、本発明者らが本発明を完成した。

【0023】

本発明の一般式(I)で表されるベンゾオキサジノオキサゾリジノン系化合物には、少なくとも2つのキラル中心が含まれ、エナンチオマーおよびジアステレオマーが存在する。エナンチオマーに対し、通常のキラル分割方法または非対称合成方法によって2つのエナンチオマーを得ることができる。ジアステレオマーに対し、多段階の再結晶またはクロマトグラフィー分離などの方法によって分離することができる。本発明の一般式(I)で表されるベンゾオキサジノオキサゾリジノン系化合物は、上記異性体のうちの任意の1種またはこれらの混合物を含む。

【0024】

本発明の一般式(I)で表されるベンゾオキサジノオキサゾリジノン系化合物の薬学的に許容される塩は、具体的に、上記一般式(I)で表されるベンゾオキサジノオキサゾリジノン系化合物と塩酸、臭化水素酸、フッ化水素酸、硫酸、硝酸やリン酸などの無機酸からなる塩、ギ酸、酢酸、プロパン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、ピクリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸やベンゼンスルホン酸などの有機酸またはアスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸の酸からなる付加塩、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、イソオクタン酸ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウムなどの塩基からなる塩、アルギニンやリシンなどの塩基性アミノ酸からなる付加塩が挙げられる。

【0025】

本発明の一般式(I)で表されるベンゾオキサジノオキサゾリジノン系化合物またはその薬学的に許容される塩で抗菌薬を製造する場合、単独で使用してもよく、あるいはそれを薬用可能な補助剤(例えば、賦形剤、希釈剤など)と混合し、経口投与の錠剤、カプセル剤、顆粒剤またはシロップ剤、あるいは非経口投与の擦剤または注射剤などとしてもよい。

【0026】

好ましくは、本発明の一般式(I)で表されるベンゾオキサジノオキサゾリジノン系化合物のうち、代表的な化合物の構造式は以下の通りである(または表1)。

【0027】

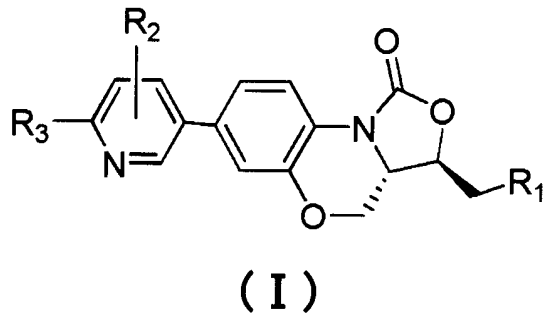
10

20

30

40

【化 7】

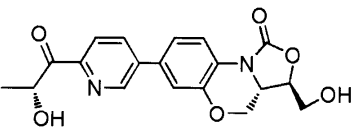
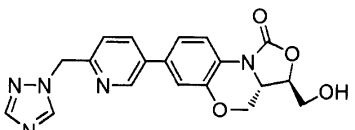
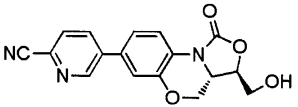
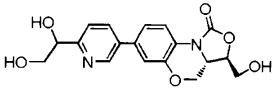
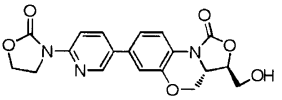
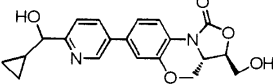
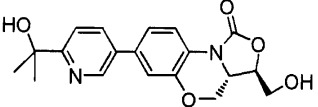
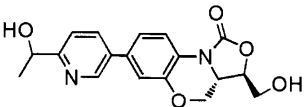
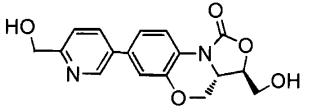
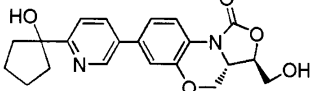
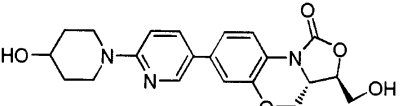
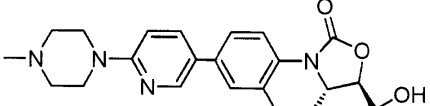
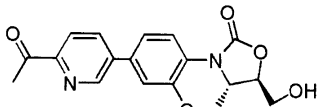
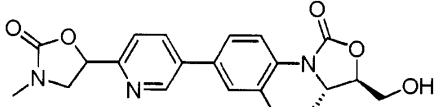
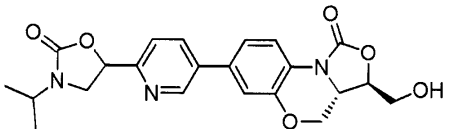
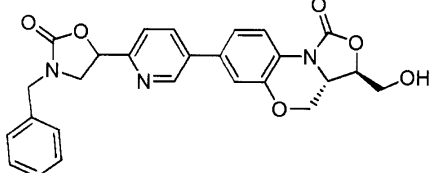
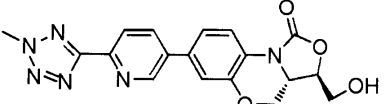
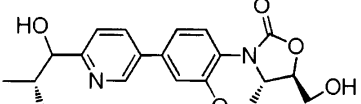


(I)

表 1：代表的な化合物

【0 0 2 8】

【表 1 - 1】

化合物	構造	化合物	構造
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	

【 0 0 2 9 】

【表 1 - 2】

19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	

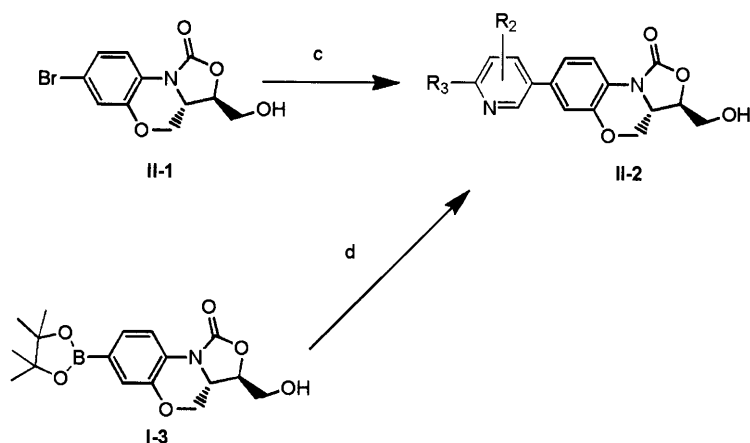
【 0 0 3 0 】

一つの好適な実施形態において、本発明の一般式（I）で表されるベンゾオキサジノオキサゾリジノン系化合物 1-28 はスキーム I I の方法で製造される。

スキーム I I

【0037】

【化9】



10

R_2 および R_3 の定義は前記のものと同様である。

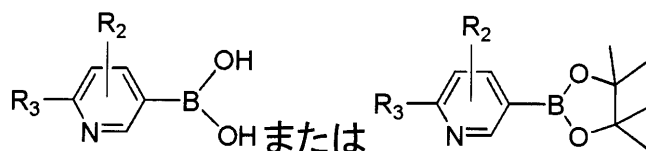
【0038】

c) 化合物 I I - 1 (J Med Chem 2011, 54 (21), 7493 - 7502) を

20

【0039】

【化10】



と、金属パラジウム含有触媒および塩基性条件で、極性溶媒において、かつ不活性ガスの保護下で、室温～120℃で2～48時間反応させ、相応の化合物 I I - 2 を得る。

30

【0040】

前記金属パラジウム含有触媒は、テトラキス（トリフェニルホスフィノ）パラジウム [Pd (PPh₃)₄]、[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン] パラジウムジクロリド [Pd (dppf) Cl₂]、[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン] パラジウムジクロリド-ジクロロメタン錯体 [Pd (dppf) Cl₂ · CH₂Cl₂]、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）[Pd₂ (dba)₃] またはビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（0）[Pd (dba)₂]、ビス（トリフェニル）ホスフィンパラジウムジクロリド [Pd (PPh₃)₂ Cl₂] または酢酸パラジウム [Pd (OAc)₂] でもよく、前記塩基性条件に使用される塩基は、炭酸セシウム (Cs₂CO₃)、炭酸カリウム (K₂CO₃)、炭酸ナトリウム (Na₂CO₃)、リン酸カリウム (K₃PO₄) またはフッ化カリウム (KF) でもよく、前記極性溶媒は、1, 4-ジオキサン (dioxane)、テトラヒドロフラン (THF)、エチレングリコールジメチルエーテル (DME)、N, N-ジメチルホルムアミド、エタノールもしくは水またはこれらの混合物でもよく、前記不活性ガスは、窒素またはアルゴンでもよい。

40

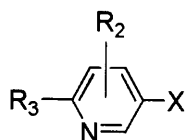
【0041】

あるいは、

d) 化合物 I - 3 を ハロゲン化物

【0042】

【化 1 1】



と、金属パラジウム含有触媒および塩基性条件で、極性溶媒において、不活性ガスの保護下で、室温～120℃で2～24時間反応させ、相応の化合物 I I - 2 を得る。

【0043】

前記金属パラジウム含有触媒は、Pd (PPh₃)₄、Pd (dppf) Cl₂・CH₂Cl₂、Pd (dppf) Cl₂、Pd (PPh₃)₂Cl₂またはPd (OAc)₂でもよく、前記塩基性条件に使用される塩基は、Cs₂CO₃、K₂CO₃、K₃PO₄またはKFでもよく、前記極性溶媒は、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、水、エチレングリコールジメチルエーテル、エタノール、N, N-ジメチルホルムアミドもしくはトルエンまたはこれらの混合物でもよく、前記不活性ガスは、窒素またはアルゴンでもよい。

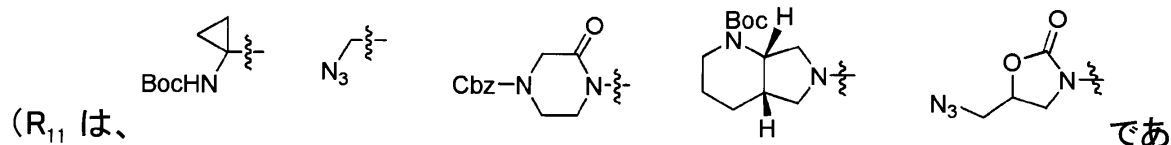
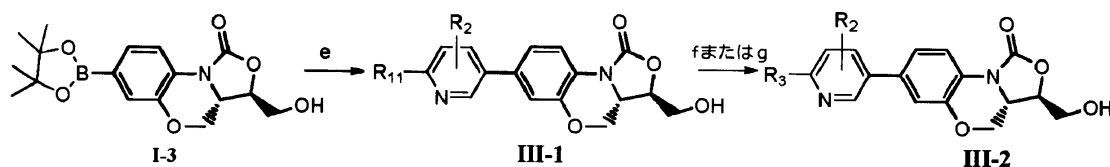
【0044】

一つの好適な実施形態において、本発明の一般式 (I) で表されるベンゾオキサジノオキサゾリジノン系化合物 29-33 はスキーム I I I の方法で製造される。

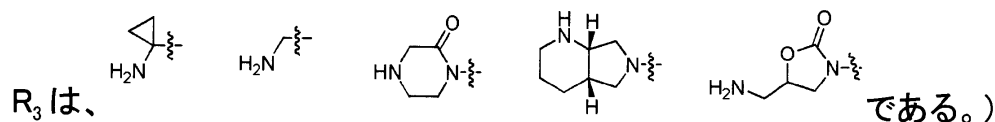
スキーム I I I

【0045】

【化 1 2】



る。



e) 化合物 I - 3 をまたはハロゲン化物 R₁₁ X と、金属パラジウム含有触媒および塩基性条件で、極性溶媒において、不活性ガスの保護下で、室温～120℃で2～24時間反応させ、相応の化合物 I I I - 1 を得る。

【0046】

ここで、X はハロゲンを表し、前記金属パラジウム含有触媒は、Pd (PPh₃)₄、Pd (dppf) Cl₂・CH₂Cl₂、Pd (dppf) Cl₂、Pd (PPh₃)₂Cl₂またはPd (OAc)₂でもよく、前記塩基性条件に使用される塩基は、Cs₂CO₃、K₂CO₃、K₃PO₄またはKFでもよく、前記極性溶媒は、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、水、エチレングリコールジメチルエーテル、エタノール、N, N-ジメチルホルムアミドもしくはトルエンまたはこれらの混合物でもよく、前記不活性ガスは、窒素またはアルゴンでもよい。

【0047】

f) R₁₁ に -N₃ を含有する場合、化合物 I I I - 1 を極性溶媒に溶解させ、金属触

媒の存在下で接触水素化して R_3 に $-NH_2$ を含有する化合物 I I I - 2 を得るか、あるいは極性溶媒において、適切な還元剤によって還元させて $-NH_2$ を含有する化合物 I I I - 2 を得る。

【0048】

前記極性溶媒は、塩化メチレン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、 H_2O またはこれらの混合物でもよく、前記金属触媒は、パラジウム炭素あるいはほかのパラジウムまたはニッケルを含有する金属触媒でもよく、前記の還元剤は、水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、トリフェニルホスフィンまたはトリブチルホスフィンでもよい。

【0049】

g) R_{11} にBoc保護基を含有する場合、化合物 I I I - 1 を、酸性条件で、極性溶媒において、保護基を脱離させ、相応の保護基を脱離させた化合物 I I I - 2 を得る。

前記酸は、トリフルオロ酢酸、塩酸（またはその1, 4-ジオキサン、酢酸エチル、メタノールなどの溶液）などでもよく、前記極性溶媒は、塩化メチレン、酢酸エチル、メタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、アセトニトリルまたはこれらの混合物でもよい。

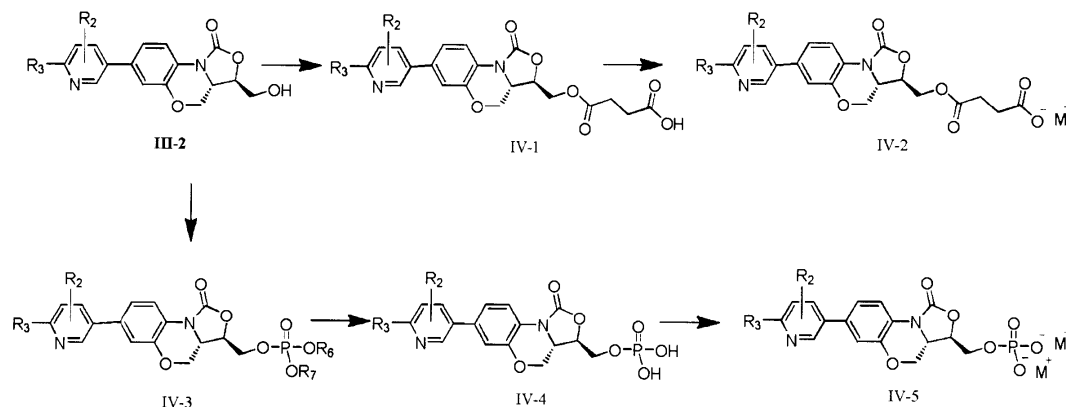
【0050】

一つの好適な実施形態において、本発明の一般式 (I) で表されるベンゾオキサジノオキサゾリジノン系化合物はスキーム I V の方法で製造される。

スキーム I V

【0051】

【化13】



R_2 、 R_3 、 R_6 、 R_7 の定義は前記のものと同様で、Mは金属またはアミノ酸である。

【0052】

h) 化合物 I I I - 2 を無水コハク酸と、極性溶媒において、塩基の存在下で、 $0^\circ C \sim 50^\circ C$ で2～24時間反応させ、相応のコハク酸モノエステル化合物 I V - 1 を得る。

前記極性溶媒は、塩化メチレン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミドまたはこれらの混合物でもよく、前記の塩基は、トリエチルアミン、DIPEA、ピリジンまたはDMA Pでもよい。

【0053】

i) 化合物 I V - 1 を塩基と、極性溶媒において、室温～ $80^\circ C$ で2～24時間反応させ、相応のコハク酸モノエステル塩化合物 I V - 2 を得る。

前記の塩基は、ナトリウムメトキシド、炭酸ナトリウム、イソオクタン酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、塩化カルシウム、酢酸カルシウム、塩化マグネシウム、水酸化マグネシウム、酢酸マグネシウム、アルギニン、リシンなどでもよく、前記の極性溶媒は、水、アセトン、酢酸エチル、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフランなどでもよい。

【0054】

j) 化合物 I I I - 2 を亜リン酸エステルと、活性化剤の条件で、極性溶媒において

10

20

30

40

50

、不活性ガスの保護下で、 $0^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ で2～24時間反応させ、相応の亜リン酸エステル化合物を得る。亜リン酸エステル化合物を酸化剤と、極性溶媒において、不活性ガスの保護下で、 $-78^{\circ}\text{C} \sim$ 室温で1～24時間反応させ、相応のリン酸エステル化合物IV-3を得る。

【0055】

前記の亜リン酸エステルは、亜リン酸-*t*-ブチル、ジイソプロピルアミノ亜リン酸ジベンジルなどでもよく、前記活性化剤は、4, 5-ジシアノイミダゾール、1*H*-テトラゾールなどでもよく、前記極性溶媒は、塩化メチレン、アセトニトリル、テトラヒドロフランまたはこれらの混合物でもよく、前記不活性ガスは、窒素またはアルゴンでもよく、前記酸化剤は、*m*-クロロペルオキシ安息香酸、*t*-ブチルヒドロペルオキシドなどでもよい。

10

【0056】

k) リン酸エステル化合物IV-3を、極性溶媒において、金属触媒の存在下で接触水素化するか、あるいは酸性条件で、室温～ 60°C で2～24時間反応させ、相応のリン酸モノエステル化合物IV-4を得る。

【0057】

前記極性溶媒は、塩化メチレン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、アセトン、1, 4-ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミドまたはこれらの混合物でもよく、前記金属触媒は、パラジウム炭素あるいはほかのパラジウムまたはニッケルを含有する金属触媒でもよく、前記酸は、トリフルオロ酢酸、塩酸などでもよい。

20

【0058】

o) リン酸モノエステル化合物IV-4を塩基と、極性溶媒において、室温～ 80°C で2～24時間反応させ、相応のリン酸エステル塩化合物IV-5を得る。

前記の塩基は、ナトリウムメトキシド、炭酸ナトリウム、イソオクタン酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、塩化カルシウム、酢酸カルシウム、塩化マグネシウム、水酸化マグネシウム、酢酸マグネシウム、アルギニン、リシンなどでもよく、前記の極性溶媒は、水、アセトン、酢酸エチル、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフランなどでもよい。

【0059】

m) R_3 に水酸基を含有する化合物II-2に対し、そのリン酸モノエステル塩またはアミノ酸エステル塩は上記の方法で製造される。

30

実施例

下述製造例および実施例で本発明をより具体的に説明する。しかしながら、これらの製造例および実施例は本発明の例示・説明のためのもので、何らかの形式で本発明の範囲を制限するものではないことが理解されるべきである。

【0060】

すべての製造例および実施例において、融点は、X-4デジタル顕微融点測定装置（北京福凱儀器有限公司）で測定され、温度計が未校正である。 ^1H NMRは核磁気共鳴装置Varian Mercury 300またはVarian Mercury 400で記録され、化学シフトが δ (ppm)で表示される。分離はシリカゲルが使用され、説明が無い限り、200～300メッシュである。溶離液の配合比率はいずれも体積比である。

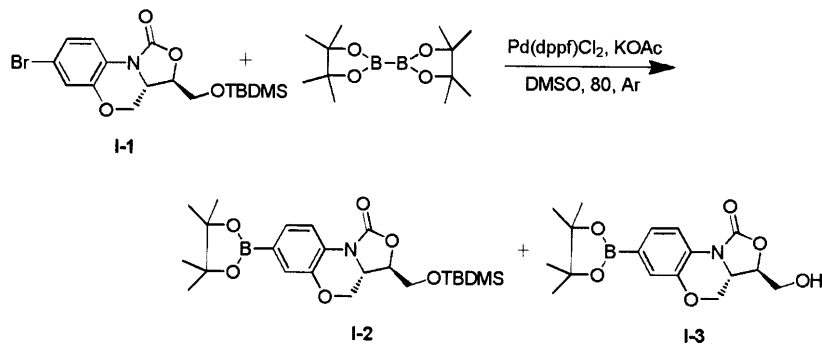
40

一．製造実施例

実施例1 (3R, 3aS)-3-(((*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)オキシ)メチル)-7-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3a, 4-ジヒドロベンゾ[b]オキサゾロ[3, 4-d][1, 4]オキサジンを1(3H)-オン(II-2)

【0061】

【化 1 4】



10

化合物 I-1 (1 g, 2.4 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(670 mg, 2.6 mmol)および酢酸カリウム(706 mg, 7.2 mmol)をDMSO(10 mL)に入れ、アルゴンで3回吸引換気し、PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂(97 mg, 0.12 mmol)を入れ、さらにアルゴンで3回吸引換気し、アルゴンの保護下で80 °Cに加熱して2時間反応させた。TLC(石油エーテル/酢酸エチル=5/1)で反応をモニタリングし、反応完了後、室温に冷却させ、酢酸エチルおよび水を入れて希釈し、ろ過し、有機層を取り出し、水相を酢酸エチル(10 mL×2)で抽出し、有機相を合併し、飽和塩化ナトリウム溶液(20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、回転乾燥し、カラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=10/1)によ

20

【0062】

化合物 I-2

m. p. : 85-87 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.86 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.28 (dd, J₁=8.1 Hz, J₂=1.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J=1.2 Hz, 1H), 4.59-4.47 (m, 2H), 4.07-3.83 (m, 4H), 1.28 (s, 12H), 0.85 (s, 9H), 0.08 (s, 6H). 8 (d, J=9.15 Hz, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 4.46 (dd, J₁=3.21 Hz, J₂=10.46 Hz, 1H), 4.24-4.30 (m, 1H), 4.05-4.18 (m, 1H), 3.84-3.96 (m, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

30

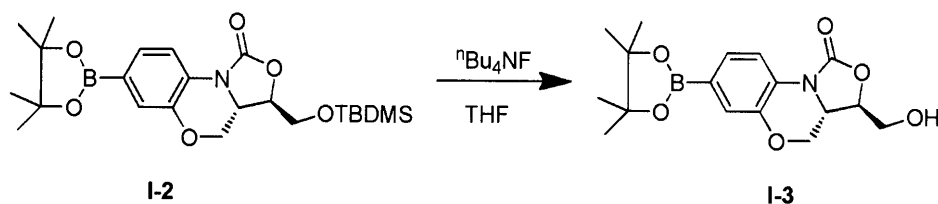
【0063】

MS (ESI) m/z : 462.3 [M+1]⁺.

実施例 2 (3R, 3aS)-3-(ヒドロキシメチル)-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3a,4-ジヒドロベンゾ[b]オキサゾロ[3,4-d][1,4]オキサジン-1(3H)-オン (I-3)

【0064】

【化 1 5】



40

原料 I-2 (mmol) をテトラヒドロフラン(350 mL)に溶解させ、氷塩浴で冷却し、窒素保護下で、ⁿBu₄NF 溶液(144.8 mL, 145 mmol, 1 M のテトラヒドロフランの溶液)を滴下し、滴下完了後、低温(0 °C 未満)に維持したまま3時間攪

50

拌し、TLC（石油エーテル／酢酸エチル＝５／１）で反応をモニタリングし、反応完了後、反応を終止し、テトラヒドロフランを蒸発させ、酢酸エチル（３５０ｍＬ）で希釈し、水、飽和塩化ナトリウム溶液の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、回転乾燥し、１８ｇの白色固体（Ｉ－３）を得、収率が８２％であった。

【００６５】

m. p. : 189–191℃。

^1H NMR（３００MHz，DMSO） δ 7.91（d， $J=8.1\text{ Hz}$ ，１H），7.28（dd， $J_1=8.1$ ， $J_2=1.3\text{ Hz}$ ，１H），7.17（d， $J=1.3\text{ Hz}$ ，１H），5.31（t， $J=5.7\text{ Hz}$ ，１H），4.57–4.51（m，１H），4.50–4.41（m，１H），4.09–3.96（m，２H），3.80–3.62（m，２H），1.28（s，１２H）。

10

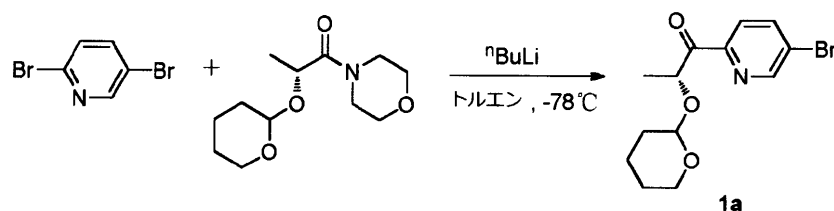
MS（ESI） m/z : 348.3 $[M+1]^+$ 。

実施例３：（３R，３aS）－３－（ヒドロキシメチル）－７－（６－（（R）－２－ヒドロキシプロピオニル）ピリジン－３－イル）－３a，４－ジヒドロベンゾ[b]オキサゾロ[3，４－d][1，4]オキサジン－１（３H）－オン（１）

工程１：（２R）－１－（５－ブロモピリジン－２－イル）－２－（（テトラヒドロ－２H－ピラン－２－イル）オキシ）プロパン－１－オン（１a）の製造

【００６６】

【化１６】



20

２，５－ジブロモピリジン（５ｇ，２１．１mmol）を乾燥したトルエン（１００mL）に溶解させ、－７８℃に冷却し、*n*－ブチルリチウム（９mL，２２．５mmol，２．５M *n*－ヘキサン溶液）を滴下し、－７８℃で２時間反応させ、（２R）－１－モルホリン－２－（（テトラヒドロ－２H－ピラン－２－イル）オキシ）プロパン－１－オン（７．７g，３１．６mmol）のトルエン溶液を滴下し、－７８℃で５時間反応させ、TLC（石油エーテル）で反応をモニタリングし、反応完了後、飽和塩化アンモニウムを入れて反応をクエンチングし、室温に上昇させ、水を入れて希釈し、トルエン層を取り出し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、回転乾燥し、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル）によって、４．１gの淡黄色固体（化合物１a）を得、収率が６２％であった。

30

【００６７】

^1H NMR（３００MHz，CDCl₃） δ 8.99（d， $J=2.4\text{ Hz}$ ，１H），8.11（dd， $J_1=8.2\text{ Hz}$ ， $J_2=2.4\text{ Hz}$ ，１H），7.56（d， $J=8.2\text{ Hz}$ ，１H），4.94（q， $J=7.0\text{ Hz}$ ，１H），4.53（t， $J=3.4\text{ Hz}$ ，１H），3.90–3.75（m，１H），3.53–3.38（m，１H），1.71–1.35（m，９H）。

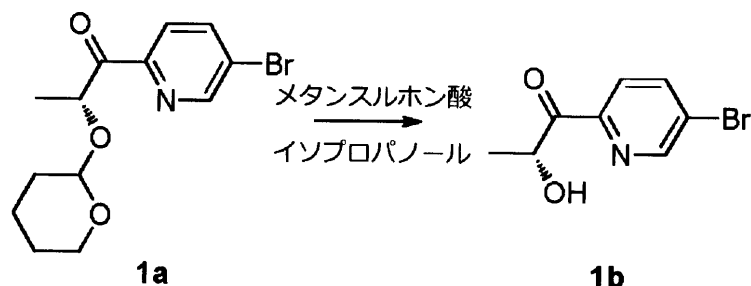
40

MS（EI） m/z : 314（ M^+ ）。

工程２：（R）－１－（５－ブロモピリジン－２－イル）－２－ヒドロキシプロパン－１－オン（１b）の製造

【００６８】

【化 17】



化合物 1 a (4.0 g, 12.7 mmol) をイソプロパノール (50 mL) に溶解させ、メタンスルホン酸 (1.8 g, 18.5 mmol) を入れ、室温で 5 時間攪拌反応させ、TLC (石油エーテル/酢酸エチル = 5/1) で反応をモニタリングし、反応完了後、溶媒および過量のメタンスルホン酸を蒸発させ、水を入れて希釈し、飽和 NaHCO_3 溶液で pH を 7~8 とし、酢酸エチル (30 mL $\times$ 2) で抽出し、有機相を合併し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、回転乾燥し、カラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 7/1) によって、1.6 g の白色固体 (化合物 1 b) を得、収率が 55% であった。

【0069】

m. p. : 242 – 244 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.74 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.05 – 7.95 (m, 2H), 5.33 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.76 (bs, 1H), 1.51 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

【0070】

MS (EI) m/z : 230 (M^+).

工程 3 : (3R, 3aS) – 3 – (ヒドロキシメチル) – 7 – (6 – ((R) – 2 – ヒドロキシプロピオニル)ピリジン – 3 – イル) – 3a, 4 – ジヒドロベンゾ [b] オキサゾロ [3, 4 – d] [1, 4] オキサジン – 1 (3H) – オン (1) の製造

化合物 I – 3 (100 mg, 0.29 mmol) を 1, 4 – ジオキサン / H_2O (V/V = 10/1) の混合溶媒に溶解させ、1b (102 mg, 0.44 mmol) および炭酸セシウム (234 mg, 0.72 mmol) を入れ、Ar で 2 回置換し、Pd (PPh_3)₄ (34 mg, 0.029 mmol) を入れ、さらに Ar で置換し、Ar 保護下で、油浴で 80 °C に加熱し、一晩反応させ、TLC で反応をモニタリングし、化合物 I – 3 が完全に反応した後、油浴を撤去し、室温に冷却し、ろ過し、カラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 / MeOH = 30 : 1) によって、80 mg の白色粉末状固体 (化合物 1) を得、収率が 75% であった。

【0071】

m. p. : 164 – 166 °C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.05 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.29 (dd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 8.05 – 7.99 (m, 2H), 5.42 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.65 – 4.56 (m, 1H), 4.54 – 4.45 (m, 1H), 4.15 – 4.04 (m, 2H), 3.80 – 3.65 (m, 2H), 1.36 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

【0072】

MS (EI) m/z : 370 (M^+).

実施例 4 : (3R, 3aS) – 7 – (6 – ((1H – 1, 2, 4 – トリアゾール – 1 – イル)メチル)ピリジン – 3 – イル) – 3 – (ヒドロキシメチル) – 3a, 4 – ジヒドロベンゾ [b] オキサゾロ [3, 4 – d] [1, 4] オキサジン – 1 (3H) – オン (2)

化合物 I – 3 (100 mg, 0.29 mmol) を 1, 4 – ジオキサン / H_2O (V/V = 10/1) の混合溶媒に溶解させ、2 – ((1H – 1, 2, 4 – トリアゾール – 1 –

10

20

30

40

50

イル) メチル) - 5 - ブロモピリジン (105 mg, 0.44 mmol)、炭酸セシウム (234 mg, 0.72 mmol) および Pd(PPh₃)₄ (34 mg, 0.029 mmol) を入れ、化合物 1 の合成方法のように、74 mg の白色固体 (化合物 2) を得、収率が 67% であった。

【0073】

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.82 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.08 (dd, J₁ = 8.2 Hz, J₂ = 2.4 Hz, 1H), 8.00 - 7.94 (m, 2H), 7.40 - 7.36 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.64 - 4.51 (m, 1H), 4.47 - 4.42 (m, 1H), 4.12 - 4.05 (m, 2H), 3.81 - 3.65 (m, 2H)。

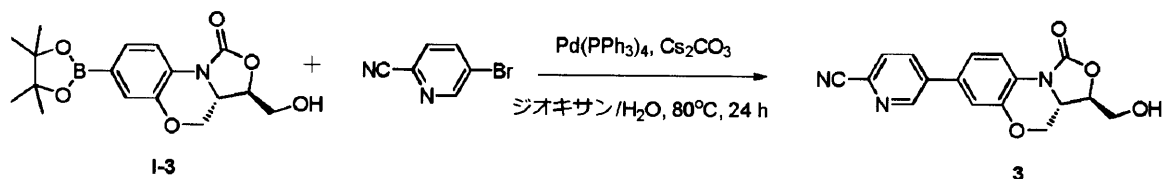
【0074】

MS (EI) m/z: 379 (M⁺)。

実施例 5 5 - ((3R, 3aS) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 1 - オキソ - 1, 3, 3a, 4 - テトラヒドロベンゾ [b] オキサゾロ [3, 4-d] [1, 4] オキサジン - 7 - イル) シアノピリジン (3)

【0075】

【化 18】



化合物 I - 3 (150 mg, 0.43 mmol) を 1, 4 - ジオキサン / H₂O (v / v = 10 / 1) の混合溶媒に溶解させ、2 - シアノ - 5 - ブロモピリジン (119 mg, 0.65 mmol) (Bioorg. Med. Chem., 12, 2004, 5909 - 5915)、炭酸セシウム (213 mg, 0.86 mmol) および Pd(PPh₃)₄ (41 mg, 0.043 mmol) を入れ、化合物 1 の合成方法のように、110 mg の白色固体 (化合物 3) を得、収率が 79% であった。

【0076】

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.34 (dd, J₁ = 8.2 Hz, J₂ = 2.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 4.65 - 4.56 (m, 1H), 4.50 - 4.45 (m, 1H), 4.15 - 4.05 (m, 2H), 3.81 - 3.65 (m, 2H)。

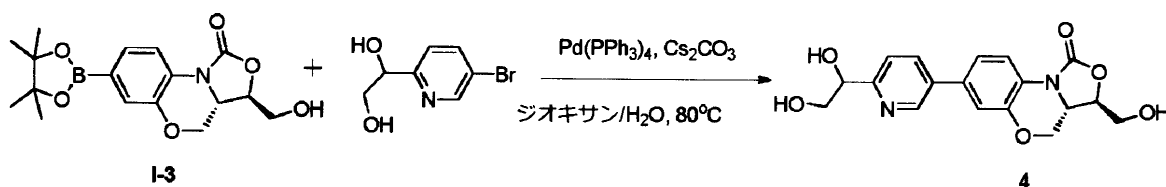
【0077】

MS (EI) m/z: 323 (M⁺)。

実施例 6 (3R, 3aS) - 7 - (6 - (1, 2 - ジヒドロキシエチル) ピリジン - 3 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 3a, 4 - ジヒドロベンゾ [b] オキサゾロ [3, 4-d] [1, 4] オキサジン - 1 (3H) - オン (4)

【0078】

【化 19】



化合物 I - 3 (150 mg, 0.43 mmol) を 1, 4 - ジオキサン / H₂O (V /

V = 10/1) の混合溶媒に溶解させ、1-(5-ブロモピリジン-2-イル)エタン-1,2-ジオール (140 mg, 0.65 mmol)、炭酸セシウム (213 mg, 0.86 mmol) および Pd(PPh₃)₄ (41 mg, 0.043 mmol) を入れ、化合物1の合成方法のように、60 mg の白色固体 (化合物4) を得、収率が39%であった。

【0079】

m. p. : 150-152 °C。

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.79 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.04 (dd, J₁ = 8.1 Hz, J₂ = 2.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40-7.34 (m, 2H), 4.65-4.51 (m, 2H), 4.50-4.43 (m, 1H), 4.12-4.03 (m, 2H), 3.80-3.65 (m, 3H), 3.55-3.44 (dd, J₁ = 11.1 Hz, J₂ = 6.9 Hz, 1H)。

10

【0080】

MS (ESI) m/z : 359.0 [M+1]⁺。

実施例7 (3R, 3aS) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 7 - (6 - (2 - オキサゾリジノン-3-イル)ピリジン-3-イル) - 3a, 4-ジヒドロベンゾ [b] オキサゾロ [3, 4-d] [1, 4] オキサジン-1 (3H) - オン (5)

化合物 I - 3 (100 mg, 0.28 mmol)、3-(5-ブロモピリジン-2-イル)オキサゾリジン-2-オン (102 mg, 0.42 mmol) (J Med Chem 2011, 54 (21), 7493-7502)、炭酸セシウム (228 mg, 0.70 mmol) および Pd(PPh₃)₄ (32 mg, 0.028 mmol) から、アルゴンの保護下で、化合物1の合成方法のように、58 mg の白色固体 (化合物5) を得、収率が52%であった。

20

【0081】

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.69 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 8.03-7.92 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.47-7.28 (m, 2H), 4.84 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 10.3, 3.0 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 4.28-4.12 (m, 4H)。

30

【0082】

MS (EI) m/z : 396 (M⁺)。

実施例8 (3R, 3aS) - 7 - (6 - (シクロプロピル (ヒドロキシ) メチル) ピリジン-3-イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 3a, 4-ジヒドロベンゾ [b] オキサゾロ [3, 4-d] [1, 4] オキサジン-1 (3H) - オン (6)

化合物 I - 3 (150 mg, 0.43 mmol) を1, 4-ジオキサン/H₂O (V/V = 10/1) の混合溶媒に溶解させ、(5-ブロモピリジン-2-イル) (シクロプロピル) メタノール (148 mg, 0.65 mmol)、炭酸セシウム (213 mg, 0.86 mmol) および Pd(PPh₃)₄ (41 mg, 0.043 mmol) を入れ、化合物1の合成方法のように、78 mg の白色固体 (化合物6) を得、収率が49%であった。

40

【0083】

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.34 (dd, J₁ = 8.2 Hz, J₂ = 2.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.55-7.47 (m, 2H), 4.65-4.56 (m, 1H), 4.50-4.45 (m, 1H), 4.49 (m, 1s), 4.15-4.05 (m, 2H), 3.81-3.65 (m, 2H), 0.68 (m, 1H), 0.25 (m, 4H)

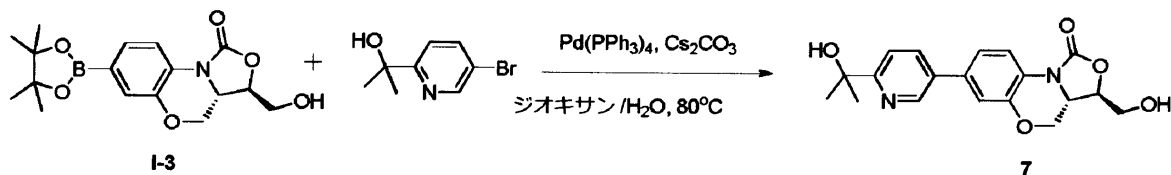
実施例9 (3R, 3aS) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 7 - (6 - (2-ヒドロキシプロピル-2-イル)ピリジン-3-イル) - 3a, 4-ジヒドロベンゾ [b] オキサ

50

ゾロ [3, 4-d] [1, 4] オキサジン-1 (3H) -オン (7)

【0084】

【化20】



化合物 I-3 (150 mg, 0.43 mmol) を 1, 4-ジオキサン/H₂O (V/V=10/1) の混合溶媒に溶解させ、2-(2-ヒドロキシプロピル-2-イル)-5-
ブROMOピリジン (140 mg, 0.65 mmol)、炭酸セシウム (213 mg, 0.86 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (41 mg, 0.043 mmol) を入れ、化
合物 1 の合成方法のように、116 mg の白色固体 (化合物 7) を得、収率が 76 % であ
った。

【0085】

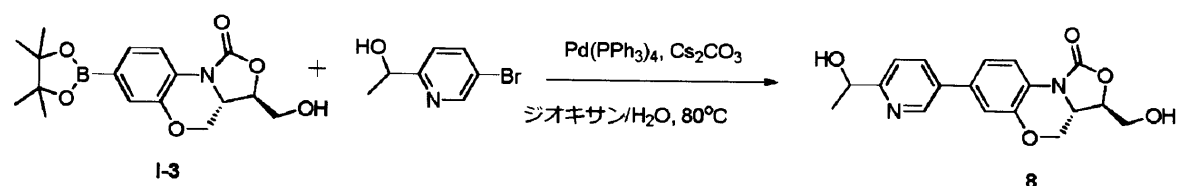
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.77 (d, J=2.3 Hz, 1H),
8.03 (dd, J=8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.98-7.93 (m, 1H),
7.70 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 5.33
(t, J=5.7 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.64-4.52 (m, 1H)
, 4.47 (dd, J=6.6, 3.1 Hz, 1H), 4.13-4.02 (m, 2H)
, 3.83-3.74 (m, 1H), 3.74-3.66 (m, 1H), 1.46 (s
, 6H).

MS (EI) m/z: 356 (M⁺).

実施例 10 (3R, 3aS) -7-(6-(1-ジヒドロキシエチル)ピリジン-3
-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-3a, 4-ジヒドロベンゾ [b] オキサゾロ [3
, 4-d] [1, 4] オキサジン-1 (3H) -オン (8)

【0086】

【化21】



化合物 I-3 (150 mg, 0.43 mmol) を 1, 4-ジオキサン/H₂O (V/V=10/1) の混合溶媒に溶解させ、1-(5-ブROMOピリジン-2-イル) エタノール
(131 mg, 0.65 mmol)、炭酸セシウム (213 mg, 0.86 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (41 mg, 0.043 mmol) を入れ、化合物 1 の合成方
法のように、106 mg の白色固体 (化合物 8) を得、収率が 72 % であった。

【0087】

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.76 (d, J=1.8 Hz, 1H),
8.04 (dd, J=8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.99-7.93 (m, 1H),
7.55 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.39-7.33 (m, 2H), 5.39 (d,
J=4.7 Hz, 1H), 5.33 (t, J=5.7 Hz, 1H), 4.81-4.
71 (m, 1H), 4.63-4.53 (m, 1H), 4.51-4.44 (m, 1H)
, 4.13-4.02 (m, 2H), 3.82-3.65 (m, 2H), 1.39 (d,
J=6.5 Hz, 3H).

【0088】

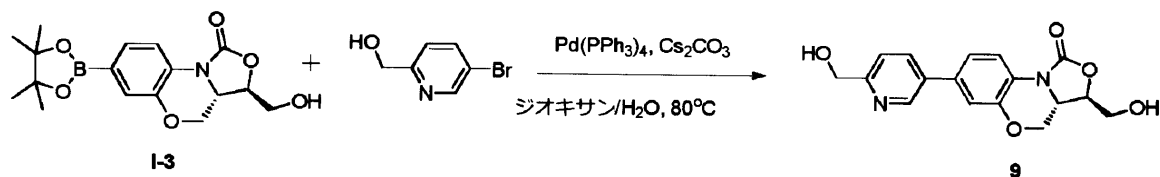
MS (EI) m/z: 342 (M⁺).

実施例 11 (3R, 3aS) -3-(ヒドロキシメチル)-7-(6-(ヒドロキシ

メチル) ピリジン-3-イル)-3a, 4-ジヒドロベンゾ [b] オキサゾロ [3, 4-d] [1, 4] オキサジン-1 (3H)-オン (9)

【0089】

【化22】



化合物 I-3 (150 mg, 0.43 mmol) を 1, 4-ジオキサン/H₂O (V/V=10/1) の混合溶媒に溶解させ、(5-ブロモピリジン-2-イル) メタノール (122 mg, 0.65 mmol)、炭酸セシウム (213 mg, 0.86 mmol) および Pd(PPh₃)₄ (41 mg, 0.043 mmol) を入れ、化合物 1 の合成方法のように、95 mg の白色固体 (化合物 9) を得、収率が 67% であった。

【0090】

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.79 (d, J=2.14 Hz, 1H), 8.07 (dd, J₁=8.25 Hz, J₂=2.44 Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.86 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.86 Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 5.32 (s, 1H), 4.65-4.52 (m, 3H), 4.50-4.45 (m, 1H), 4.12-4.03 (m, 2H), 3.81-3.65 (m, 2H)。

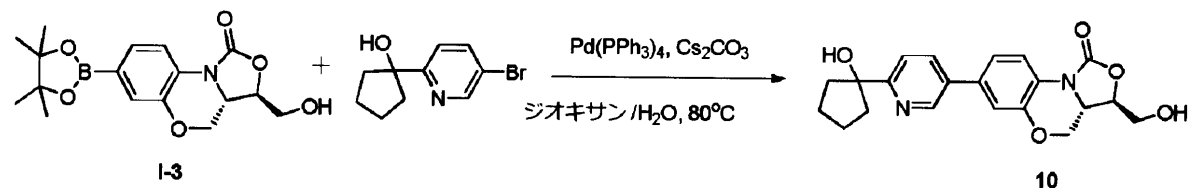
【0091】

MS (EI) m/z: 328 (M⁺)。

実施例 12 (3R, 3aS)-7-(6-(1-ヒドロキシシクロペンチル)ピリジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-3a, 4-ジヒドロベンゾ [b] オキサゾロ [3, 4-d] [1, 4] オキサジン-1 (3H)-オン (10)

【0092】

【化23】



化合物 I-3 (150 mg, 0.43 mmol) を 1, 4-ジオキサン/H₂O (V/V=10/1) の混合溶媒に溶解させ、1-(5-ブロモピリジン-2-イル) シクロペンタノール (157 mg, 0.65 mmol)、炭酸セシウム (213 mg, 0.86 mmol) および Pd(PPh₃)₄ (41 mg, 0.043 mmol) を入れ、化合物 1 の合成方法のように、128 mg の白色固体 (化合物 10) を得、収率が 78% であった。

【0093】

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.78 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.02 (dd, J=8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.62 (dd, J=11.8, 7.0 Hz, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 2H), 5.34 (t, J=5.6 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.63-4.54 (m, 1H), 4.47 (dt, J=7.2, 3.8 Hz, 1H), 4.13-4.01 (m, 2H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.73-3.66 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.88 (d, J=4.6 Hz, 2H), 1.77 (dd, J=11.4, 6.7 Hz, 4H)。

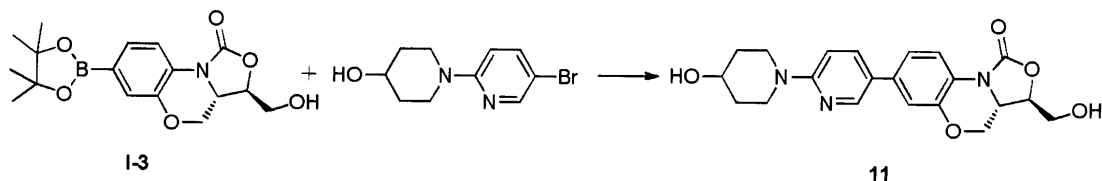
【0094】

MS (EI) m/z : 382 (M⁺).

実施例13 (3R, 3aS) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 7 - (6 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 3a, 4 - ジヒドロベンゾ [b] オキサゾロ [3, 4 - d] [1, 4] オキサジン - 1 (3H) - オン (11)

【0095】

【化24】



10

化合物 I - 3 (100 mg, 0.29 mmol)、1 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - オール (113 mg, 0.44 mmol)、炭酸セシウム (234 mg, 0.72 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (34 mg, 0.029 mmol) から、アルゴンの保護下で、化合物 1 の合成方法のように、62 mg の白色固体 (化合物 11) を得、収率が 54 % であった。

【0096】

m. p. : > 198 °C.

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.41 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.32 - 7.17 (m, 2H), 6.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.32 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.59 - 4.51 (m, 1H), 4.49 - 4.42 (m, 1H), 4.09 - 3.99 (m, 4H), 4.05 - 4.00 (m, 3H), 3.79 - 3.65 (m, 3H), 3.16 - 3.07 (m, 2H), 1.82 - 1.73 (m, 2H), 1.40 - 1.30 (m, 2H)。

【0097】

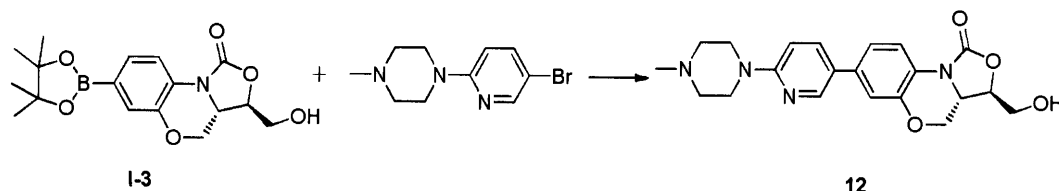
MS (EI) m/z : 397 (M⁺).

30

実施例14 (3R, 3aS) - 3 - (ヒドロキシメチル) 7 - (6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 3a, 4 - ジヒドロベンゾ [b] オキサゾロ [3, 4 - d] [1, 4] オキサジン - 1 (3H) - オン (12)

【0098】

【化25】



40

化合物 I - 3 (100 mg, 0.29 mmol)、2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - ブロモピリジン (112 mg, 0.44 mmol)、炭酸セシウム (234 mg, 0.72 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (34 mg, 0.029 mmol) から、アルゴンの保護下で、化合物 1 の合成方法のように、75 mg の白色固体 (化合物 12) を得、収率が 65 % であった。

【0099】

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.31 - 7.20 (m, 2H), 6.89 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.

50

3.2 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.62–4.51 (m, 1H), 4.49–4.42 (m, 1H), 4.10–3.99 (m, 2H), 3.82–3.65 (m, 2H), 3.52 (t, J = 3.0 Hz, 4H), 2.40 (t, J = 3.0 Hz, 4H), 2.22 (s, 3H)。

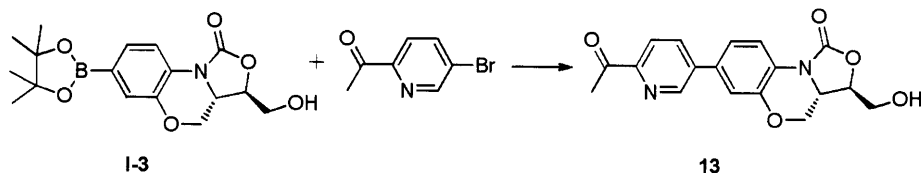
【0100】

MS (EI) m/z : 396 (M⁺)。

実施例 15 (3R, 3aS)–7–(6–アセチルピリジン–3–イル)–3–(ヒドロキシメチル)–3a, 4–ジヒドロベンゾ [b] オキサゾロ [3, 4–d] [1, 4] オキサジン–1 (3H)–オン (13)

【0101】

【化 26】



化合物 I–3 (100 mg, 0.29 mmol)、2–アセチル–5–ブロモピリジン (88 mg, 0.44 mmol)、炭酸セシウム (234 mg, 0.72 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (34 mg, 0.029 mmol) から、アルゴンの保護下で、化合物 1 の合成方法のように、72 mg の白色固体 (化合物 13) を得、収率が 72 % であった。

【0102】

m. p. : 199–201 °C。

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 8.05–7.96 (m, 2H), 7.54–7.44 (m, 2H), 5.34 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.65–4.55 (m, 1H), 4.52–4.46 (m, 1H), 4.15–4.04 (m, 2H), 3.83–3.65 (m, 2H), 2.51 (s, 3H)。

【0103】

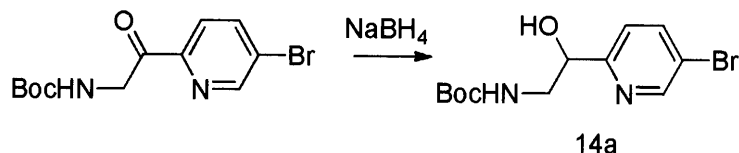
MS (ESI) m/z : 341.5 [M+1]⁺。

実施例 16 (3R, 3aS)–3–(ヒドロキシメチル)–7–(6–(3–メチル–2–オキサゾリジン–5–イル)ピリジン–3–イル)–3a, 4–ジヒドロベンゾ [b] オキサゾロ [3, 4–d] [1, 4] オキサジン–1 (3H)–オン (14)

工程 1 : t–ブチル (2–(5–ブロモピリジン–2–イル)–2–オキシエチル) アミド (14a) の製造

【0104】

【化 27】



t–ブチル (2–(5–ブロモピリジン–2–イル)–2–オキシエチル) アミド (830 mg, 2.63 mmol) を乾燥したメタノール (10 mL) に溶解させ、NaBH₄ (150 mg, 3.95 mmol) を入れ、室温で一晩反応させ、TLC (石油エーテル/酢酸エチル = 5/1) で反応をモニタリングし、反応完了後、水を入れ、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、カラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 8/1) によって、512 mg の白色固体 (化合物 14a) を得、収率が 61 % であった。

【0105】

m. p. : 112 – 113 °C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.60 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J=8.4, 2.3$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.74 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 5.63 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 4.57 (dt, $J=7.0, 5.0$ Hz, 1H), 3.34 – 3.28 (m, 1H), 3.10 – 3.02 (m, 1H), 1.33 (s, 9H).

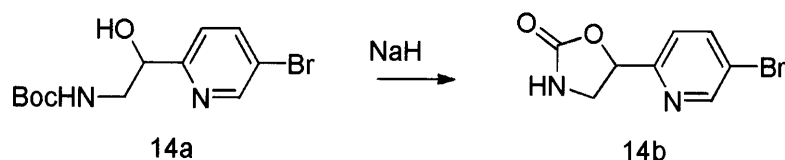
【0106】

MS (ESI) m/z : 318.4 $[M+1]^+$.

工程2: 5-(5-ブロモピリジン-2-イル)オキサゾリジン-2-オン(14b)の製造

【0107】

【化28】



化合物14a (70 mg, 0.85 mmol)を乾燥したテトラヒドロフラン(5 mL)に溶解させ、0 °Cに冷却し、NaH (51 mg, 1.28 mmol)を入れた後、室温に上昇し、さらに50 °Cに上昇させ、4時間反応させ、TLC (石油エーテル/酢酸エチル=8/1)で反応をモニタリングし、反応完了後、水を入れ、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、カラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=5/1)によって、150 mgの白色固体(化合物14b)を得、収率が72%であった。

【0108】

m. p. : 120 – 121 °C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.75 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J=8.3, 2.4$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.46 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.63 (dd, $J=9.0, 6.1$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J=9.0, 8.8$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J=8.8, 6.2$ Hz, 1H).

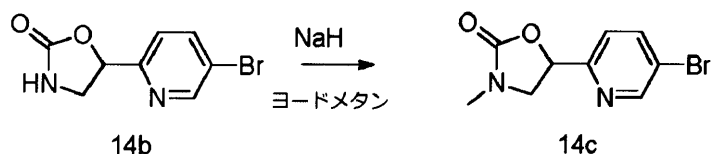
【0109】

MS (EI) m/z : 243 (M^+).

工程3: 5-(5-ブロモピリジン-2-イル)-3-メチルオキサゾリジン-2-オン(14c)の製造

【0110】

【化29】



化合物14b (350 mg, 1.44 mmol)を乾燥したテトラヒドロフランに溶解させ、0 °Cに冷却し、NaH (86.4 mg, 2.16 mmol)を入れ、ヨードメタン (0.18 mL, 2.88 mmol)を滴下した後、室温に上昇させ、一晩反応させ、TLC (石油エーテル/酢酸エチル=5/1)で反応をモニタリングし、反応完了後、水を入れて希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、カラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=8/1)によって、315 mgの白色固体(化合物14c)を得、収率が85%であった。

10

20

30

40

50

【0111】

m. p. : 61–63 °C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.76 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J=8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.58 (dd, $J=9.0, 6.1$ Hz, 1H), 3.94 (t, $J=8.9$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J=8.8, 6.2$ Hz, 1H), 2.78 (s, 3H)。

【0112】

MS (EI) m/z : 256 (M^+)。

工程4: (3R, 3aS)–3–(ヒドロキシメチル)–7–(6–(3–メチル–2–オキサゾリジン–5–イル)ピリジン–3–イル)–3a, 4–ジヒドロベンゾ [b] オキサゾロ [3, 4–d] [1, 4] オキサジン–1 (3H)–オン (18) の製造

化合物 I–3 (100 mg, 0.29 mmol)、化合物 14c (113 mg, 0.44 mmol)、炭酸セシウム (234 mg, 0.72 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (34 mg, 0.029 mmol) から、アルゴンの保護下で、化合物 1 の合成方法のように、75 mg の白色固体 (化合物 14) を得、収率が 65 % であった。

【0113】

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.93 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.15 (dd, $J=8.3, 2.3$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.45–7.38 (m, 2H), 5.63 (dd, $J=8.9, 6.1$ Hz, 1H), 5.34 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.62–4.57 (m, 1H), 4.51–4.45 (m, 1H), 4.14–4.04 (m, 2H), 3.97 (t, $J=8.9$ Hz, 1H), 3.77–3.65 (m, 3H), 2.81 (s, 3H)。

【0114】

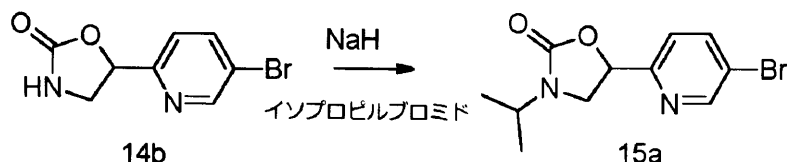
MS (EI) m/z : 397 (M^+)。

実施例 17 (3R, 3aS)–3–(ヒドロキシメチル)–7–(6–(3–イソプロピル–2–オキサゾリジン–5–イル)ピリジン–3–イル)–3a, 4–ジヒドロベンゾ [b] オキサゾロ [3, 4–d] [1, 4] オキサジン–1 (3H)–オン (15)

工程 1: 5–(5–ブロモピリジン–2–イル)–3–イソプロピルオキサゾリジン–2–オン (15a) の製造

【0115】

【化 30】



化合物 14b (125 mg, 0.51 mmol)、NaH (51 mg, 1.28 mmol) およびイソプロピルブロミド (125 mg, 1.02 mmol) から、化合物 14c 的合成方法のように、67 mg の無色液体を得、収率が 46 % であった。

【0116】

^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (dd, $J_1=2.4$ Hz, $J_2=0.7$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=2.4$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=0.7$ Hz, 1H), 5.49 (dd, $J_1=9.0$ Hz, $J_2=6.1$ Hz, 1H), 4.15–4.05 (m, 1H), 3.91 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.80 (dd, $J_1=8.8$ Hz, $J_2=6.1$ Hz, 1H), 1.21 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.10 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。

【0117】

MS (EI) m/z : 285 (M^+)。

10

20

30

40

50

工程2：(3R, 3aS) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 7 - (6 - (3 - イソプロピル - 2 - オキサゾリジン - 5 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 3a, 4 - ジヒドロベンゾ [b] オキサゾロ [3, 4 - d] [1, 4] オキサジン - 1 (3H) - オン (15) の製造

化合物 I - 3 (100 mg, 0.29 mmol)、化合物 15a (125 mg, 0.44 mmol)、炭酸セシウム (234 mg, 0.72 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (34 mg, 0.029 mmol) から、アルゴンの保護下で、化合物 1 の合成方法のように、67 mg の白色固体 (化合物 15) を得、収率が 54 % であった。

【0118】

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.93 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.15 (dd, J₁ = 8.2 Hz, J₂ = 2.4 Hz, 1H), 8.06 - 7.92 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 5.64 (dd, J₁ = 9.0 Hz, J₂ = 6.3 Hz, 1H), 5.34 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.64 - 4.53 (m, 1H), 4.53 - 4.41 (m, 1H), 4.17 - 4.02 (m, 2H), 4.00 - 3.86 (m, 2H), 3.82 - 3.61 (m, 3H), 1.16 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

10

【0119】

MS (EI) m/z : 425 (M⁺)。

実施例 18 (3R, 3aS) - 7 - (6 - (3 - ベンジル - 2 - オキサゾリジン - 5 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 3a, 4 - ジヒドロベンゾ [b] オキサゾロ [3, 4 - d] [1, 4] オキサジン - 1 (3H) - オン (16)

20

化合物 I - 3 (100 mg, 0.29 mmol)、5 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 3 - ベンジルオキサゾリジン - 2 - オン (146 mg, 0.44 mmol)、炭酸セシウム (234 mg, 0.72 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (34 mg, 0.029 mmol) から、アルゴンの保護下で、化合物 1 の合成方法のように、92 mg の白色固体 (化合物 16) を得、収率が 67 % であった。

【0120】

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.91 (s, 1H), 8.14 (dd, J₁ = 8.1, J₂ = 2.1 Hz, 1H), 8.03 - 7.93 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.25 (m, 7H), 5.72 - 5.64 (m, 1H), 5.34 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.63 - 4.52 (m, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.14 - 4.01 (m, 2H), 3.91 - 3.82 (m, 1H), 3.82 - 3.58 (m, 3H)。

30

【0121】

MS (EI) m/z : 473 (M⁺)。

実施例 19 (3R, 3aS) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 7 - (6 - (2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 3a, 4 - ジヒドロベンゾ [b] オキサゾロ [3, 4 - d] [1, 4] オキサジン - 1 (3H) - オン (21)

化合物 I - 3 (100 mg, 0.29 mmol)、5 - ブロモ - 2 - (2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) ピリジン (106 mg, 0.44 mmol)、炭酸セシウム (234 mg, 0.72 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (34 mg, 0.029 mmol) から、アルゴンの保護下で、化合物 1 の合成方法のように、87 mg の白色固体 (化合物 17) を得、収率が 79 % であった。

40

【0122】

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 4.65 - 4.57 (m, 1H), 4.52 - 4.42 (m, 1H), 4.42 (s, 3H), 4.15 - 4.05 (m, 2H), 3.81 - 3.65 (m, 2H)。

50

【0123】

MS (EI) m/z : 380 (M^+).

実施例20 (3R, 3aS)-7-(6-((2R)-1,2-ジヒドロキシプロピル)ピリジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-3a,4-ジヒドロベンゾ[b]オキサゾロ[3,4-d][1,4]オキサジン-1(3H)-オン(18)

化合物1(100mg, 0.27mmol)を塩化メチレンとメタノールの混合溶媒に溶解させ、 NaBH_4 (15.3mg, 0.40mmol)を入れ、室温で一晩反応させ、TLC(塩化メチレン/メタノール=20/1)で反応をモニタリングし、反応完了後、水を入れて希釈し、塩化メチレンで抽出し、有機相を合併し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、カラムクロマトグラフィー(塩化メチレンとメ

10

【0124】

^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.78 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.05 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.98-7.94 (m, 1H), 7.52 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.62-4.55 (m, 1H), 4.51-4.45 (m, 1H), 4.40 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 4.12-4.06 (m, 2H), 3.91-3.83 (m, 1H), 3.80-3.74 (m, 1H), 3.73-3.66 (m, 1H), 1.02 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H).

20

【0125】

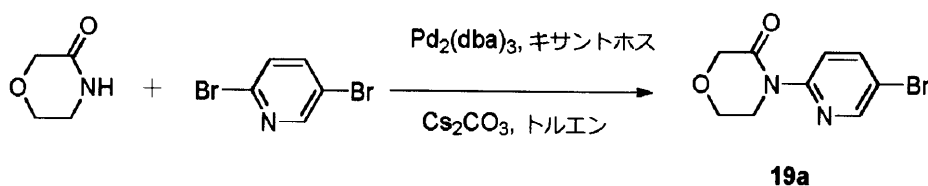
MS (EI) m/z : 372 (M^+).

実施例21 (3R, 3aS)-3-(ヒドロキシメチル)-7-(6-(3-オキソモルホリル)ピリジン-3-イル)-3a,4-ジヒドロベンゾ[b]オキサゾロ[3,4-d][1,4]オキサジン-1(3H)-オン(19)

工程1: 4-(5-ブロモピリジン-2-イル)モルホリン-3-オン(19a)の製造

【0126】

【化31】



30

モルホリノン(500mg, 4.94mmol)および2,5-ジブロモピリジン(1.76g, 7.42mmol)をトルエンに溶解させ、炭酸セシウム(2.42g, 7.42mmol)を入れ、アルゴンで3回吸引換気し、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (226mg, 0.247mmol)およびキサントホス(171mg, 0.296mmol)を入れ、さらにアルゴンで吸引換気し、100℃に加熱して一晩反応させ、反応終了後、ろ過し、カ

40

【0127】

m. p.: 119-120℃.

^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 8.65-8.40 (m, 1H), 8.17-7.97 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.01-3.95 (m, 2H), 3.95-3.89 (m, 2H).

【0128】

MS (EI) m/z : 256 (M^+).

工程2: (3R, 3aS)-3-(ヒドロキシメチル)-7-(6-(3-オキソモル

50

ホルル) ピリジン-3-イル)-3a, 4-ジヒドロベンゾ [b] オキサゾロ [3, 4-d] [1, 4] オキサジン-1 (3H)-オン (19) の製造

化合物 I-3 (100mg, 0.29mmol)、化合物 19a (113mg, 0.44mmol)、炭酸セシウム (234mg, 0.72mmol) および Pd (PPh₃)₄ (34mg, 0.029mmol) から、アルゴンの保護下で、化合物 1 の合成方法のように、78mg の白色固体 (化合物 19) を得、収率が 68% であった。

【0129】

¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.78-8.75 (m, 1H), 8.13 (dd, J=8.7, 2.5Hz, 1H), 8.10-8.05 (m, 1H), 7.99-7.94 (m, 1H), 7.40 (dd, J=6.9, 2.0Hz, 2H), 5.33 (t, J=5.7Hz, 1H), 4.63-4.54 (m, 1H), 4.50-4.44 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.13-4.03 (m, 2H), 4.00 (s, 4H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.74-3.66 (m, 1H)。

10

【0130】

MS (ESI) m/z: 398.3 [M+1]⁺。

実施例 22 (3R, 3aS)-3-(ヒドロキシメチル)-7-(6-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-3a, 4-ジヒドロベンゾ [b] オキサゾロ [3, 4-d] [1, 4] オキサジン-1 (3H)-オン (20)

化合物 I-3 (100mg, 0.29mmol)、1-(5-ブロモピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-2-オン (119mg, 0.44mmol)、炭酸セシウム (234mg, 0.72mmol) および Pd (PPh₃)₄ (34mg, 0.029mmol) から、アルゴンの保護下で、化合物 1 の合成方法のように、60mg の白色固体 (化合物 20) を得、収率が 50% であった。

20

【0131】

¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.75 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.10 (dd, J=8.7, 2.6Hz, 1H), 7.95 (dd, J=12.0, 8.9Hz, 2H), 7.39 (dd, J=7.0, 2.0Hz, 2H), 5.33 (t, J=5.7Hz, 1H), 4.64-4.53 (m, 1H), 4.50-4.44 (m, 1H), 4.12-4.03 (m, 2H), 3.95-3.88 (m, 2H), 3.81-3.74 (m, 1H), 3.73-3.66 (m, 1H), 3.20 (s, 2H), 2.78-2.72 (m, 2H), 2.29 (s, 3H)。

30

【0132】

MS (EI) m/z: 410 (M⁺)。

実施例 23 5-(3R, 3aS)-3-(ヒドロキシメチル)-1-オキソ-1, 3, 3a, 4-テトラヒドロベンゾ [b] オキサゾロ [3, 4-d] [1, 4] オキサジン-7-イル)-4-メチルピリジンカルボニトリル (21)

化合物 I-2 (100mg, 0.29mmol)、5-ブロモ-4-メチルピリジンカルボニトリル (87mg, 0.44mmol)、炭酸セシウム (234mg, 0.72mmol) および Pd (PPh₃)₄ (34mg, 0.029mmol) から、アルゴンの保護下で、化合物 1 の合成方法のように、69mg の白色固体 (化合物 21) を得、収率が 71% であった。

40

【0133】

m. p.: 238-240°C。

¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.55 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.09 (dd, J=12.5, 4.2Hz, 2H), 5.33 (t, J=5.7Hz, 1H), 4.62-4.54 (m, 1H), 4.51-4.44 (m, 1H), 4.13-4.05 (m, 2H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.74-3.65 (m, 1H), 2.35 (s, 3H)。

【0134】

MS (EI) m/z: 337 (M⁺)。

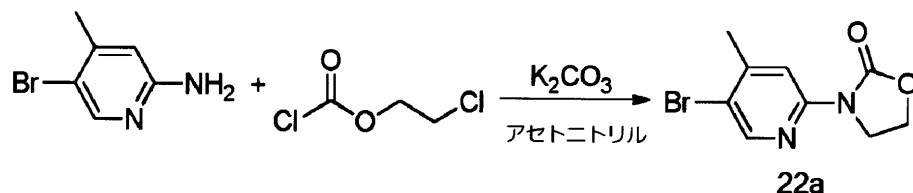
50

実施例 24 (3R, 3aS) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 7 - (4 - メチル - 6 - (2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 3a, 4 - ジヒドロベンゾ [b] オキサゾロ [3, 4 - d] [1, 4] オキサジン - 1 (3H) - オン (22)

工程 1: 3 - (5 - ブロモ - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) オキサゾリジン - 2 - オン (22a) の製造

【0135】

【化 32】



10

2 - アミノ - 4 - メチル - 5 - ブロモピリジン (3 g, 16 mmol) および K_2CO_3 (5.5 g, 40 mmol) をアセトニトリル (35 mL) に入れ、氷塩浴で 0 °C に冷却し、クロロギ酸 - 2 - クロロエチル (2.75 g, 19.2 mmol) を滴下し、滴下終了後、室温に上昇させ、1 時間攪拌した後、加熱して 3 時間還流させ、TLC (石油エーテル / 酢酸エチル = 3 : 1) で反応をモニタリングし、原料が完全に反応した後、アセトニトリルを蒸発させ、塩化メチレン (100 mL) を入れて希釈し、水および飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、カラムクロマトグラフィーによって、2.6 g の白色固体を得、収率が 63 % であった。

20

【0136】

m. p. : 153 - 154 °C。

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 4.56 - 4.43 (m, 2H), 4.29 - 4.13 (m, 2H), 2.42 (s, 3H)。

【0137】

MS (EI) m/z : 256 (M^+)。

工程 2: (3R, 3aS) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 7 - (4 - メチル - 6 - (2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 3a, 4 - ジヒドロベンゾ [b] オキサゾロ [3, 4 - d] [1, 4] オキサジン - 1 (3H) - オン (22) の製造

30

化合物 I - 3 (100 mg, 0.29 mmol)、化合物 22a (113 mg, 0.44 mmol)、炭酸セシウム (234 mg, 0.72 mmol) および $Pd(PPh_3)_4$ (34 mg, 0.029 mmol) から、アルゴンの保護下で、化合物 1 の合成方法のように、78 mg の白色固体 (化合物 22) を得、収率が 68 % であった。

【0138】

m. p. : 245 - 246 °C。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.16 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 4.4, 2.5$ Hz, 2H), 5.33 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.62 - 4.52 (m, 1H), 4.50 - 4.43 (m, 4H), 4.22 - 4.14 (m, 2H), 4.12 - 4.04 (m, 2H), 3.82 - 3.74 (m, 1H), 3.73 - 3.66 (m, 1H), 2.30 (s, 3H)。

40

【0139】

MS (EI) m/z : 397 (M^+)。

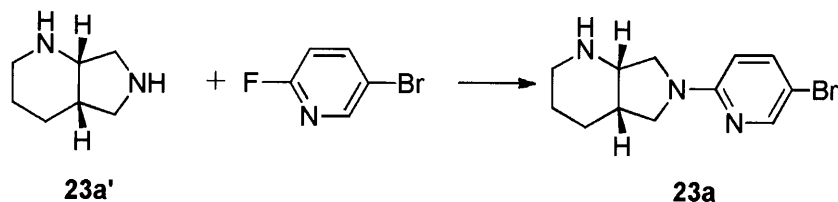
実施例 25 (3R, 3aS) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 7 - (6 - ((4aS, 7aS) - 1 - メチルヘキサヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 (2H) - イル) ピリジン - 3 - イル) - 3a, 4 - ジヒドロベンゾ [b] オキサゾロ [3, 4 - d] [1, 4] オキサジン - 1 (3H) - オン (23)

50

工程 1 : (4 a S, 7 a S) - 6 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) オクタヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - b] ピリジン (2 3 a) の合成

【0140】

【化33】



化合物 2 - フルオロ - 5 - ブロモピリジン (1 g, 5.7 mmol) を NMP (10 mL) に溶解させ、化合物 23 a' (2.15 g, 17.1 mmol) を入れ、150℃に加熱し、一晩反応させ、TLC (石油エーテル/酢酸エチル = 50/1) で反応をモニタリングし、反応完了後、水を入れて希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、カラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール = 50/1) によって、1.34 g の白色固体 (化合物 23 a) を得、収率が 83% であった。

【0141】

m. p. : 100 - 101℃。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (s, 1H), 7.46 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.54 - 3.46 (m, 2H), 3.46 - 3.41 (m, 2H), 3.41 - 3.33 (m, 1H), 3.00 (dt, J = 11.9, 3.2 Hz, 1H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.42 - 2.32 (m, 1H), 1.83 - 1.71 (m, 2H), 1.70 - 1.57 (m, 1H), 1.54 - 1.43 (m, 2H)。

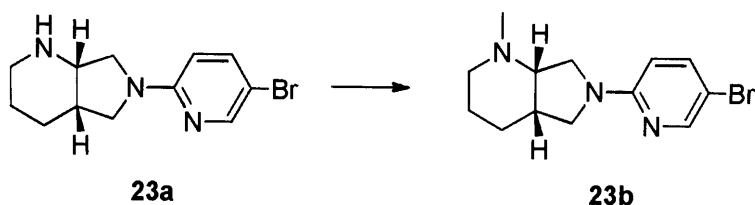
【0142】

MS (EI) m/z : 281 (M⁺)。

工程 2 : (4 a S, 7 a S) - 6 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 1 - メチルオクタヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - b] ピリジン (2 3 b) の合成

【0143】

【化34】



化合物 23 a (600 mg, 2.13 mmol) をアセトニトリルに溶解させ、炭酸カリウム (590 mg, 4.26 mmol) およびヨードメタン (652 mg, 3.20 mmol) を入れ、80℃で一晩反応させ、TLCで反応をモニタリングし、反応完了後、室温に冷却し、水を入れて希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、カラムクロマトグラフィーによって、405 mg の白色固体 (化合物 23 b) を得、収率が 64% であった。

【0144】

m. p. : 105 - 107℃。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 11.0, 2.1 Hz, 1H), 3.50 - 3.28 (m, 4H), 2.84 - 2.71 (m, 2H), 2.53 - 2.42 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.25 - 2.12 (m, 1H), 1.88 - 1.72 (m, 1H), 1

. 71-1.51 (m, 2H)。

【0145】

MS (EI) m/z : 295 (M^+)。

工程3: (3R, 3aS)-3-(ヒドロキシメチル)-7-(6-((4aS, 7aS)-1-メチルヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-b]ピリジン-6(2H)-イル)ピリジン-3-イル)-3a, 4-ジヒドロベンゾ[b]オキサゾロ[3, 4-d][1, 4]オキサジン-1(3H)-オン(23)の合成

化合物1-3 (100mg, 0.29mmol)、化合物23b (130mg, 0.44mmol)、炭酸セシウム (234mg, 0.72mmol) およびPd(PPh₃)₄ (34mg, 0.029mmol) から、アルゴンの保護下で、化合物1の合成方法のよう

10

【0146】

m. p.: 169-171°C。

¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.37 (d, J =2.4Hz, 1H), 7.87 (d, J =8.5Hz, 1H), 7.77 (dd, J =8.8, 2.5Hz, 1H), 7.23 (dd, J =8.5, 2.1Hz, 1H), 7.20 (d, J =2.0Hz, 1H), 6.47 (d, J =8.8Hz, 1H), 5.32 (t, J =5.7Hz, 1H), 4.61-4.51 (m, 1H), 4.45 (dd, J =6.8, 3.3Hz, 1H), 4.09-3.99 (m, 2H), 3.80-3.73 (m, 2H), 3.72-3.65 (m, 2H), 3.46-3.28 (m, 4H), 2.75-2.61 (m, 2H), 2.42 (s, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.06 (t, J =9.4Hz, 1H), 1.74-1.63 (m, 1H), 1.63-1.57 (m, 2H), 1.51-1.43 (m, 1H)。

20

【0147】

MS (EI) m/z : 436 (M^+)。

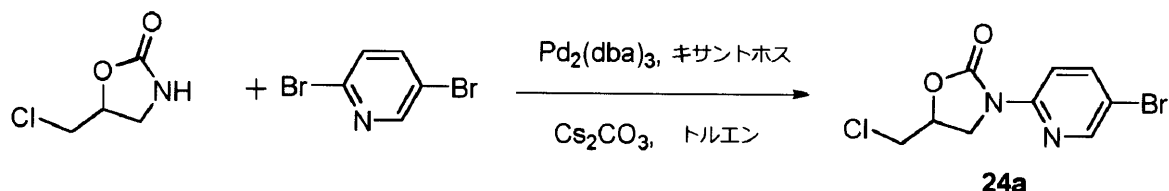
実施例26 (3R, 3aS)-3-(ヒドロキシメチル)-7-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)ピリジン-3-イル)-3a, 4-ジヒドロベンゾ[b]オキサゾロ[3, 4-d][1, 4]オキサジン-1(3H)-オン(24)

工程1: 3-(5-ブロモピリジン-2-イル)-5-(クロロメチル)オキサゾリジン-2-オン(24a)の製造

30

【0148】

【化35】



5-(クロロメチル)オキサゾリジン-2-オン (1g, 7.4mmol)、2, 5-ジブロモピリジン (2.62g, 11.1mmol)、炭酸セシウム (3.6g, 11.1mmol)、Pd₂(dba)₃ (342mg, 0.37mmol) およびキサントホス (255mg, 0.44mmol) から、化合物19aの合成方法のように、1.9gの淡黄色固体 (化合物24a) を得、収率が88%であった。

40

【0149】

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.39 (d, J =2.6Hz, 1H), 8.15 (dd, J_1 =8.9Hz, J_2 =0.8Hz, 1H), 7.81 (dd, J_1 =9.1Hz, J_2 =2.4Hz, 1H), 4.95-4.86 (m, 1H), 4.35 (dd, J_1 =11.1Hz, J_2 =8.8Hz, 1H), 4.15 (dd, J_1 =11.1Hz, J_2 =5.8Hz, 1H), 3.78 (d, J =5.2Hz, 2H)。

50

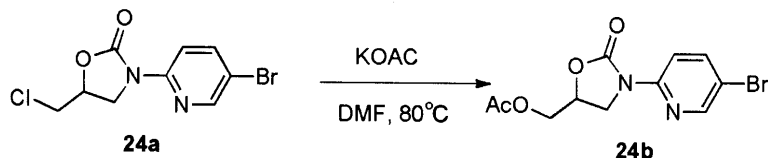
【0150】

MS (EI) m/z: 290 (M⁺).

工程2: (3-(5-ブロモピリジン-2-イル)-2-オキソオキサゾリジン-5-イル)メチルアセテート(24b)の製造

【0151】

【化36】



10

化合物24a(200mg, 0.69mmol)を乾燥したN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)に溶解させ、酢酸カリウム(102mg, 1.04mmol)を入れ、80℃に加熱して一晩反応させ、TLC(石油エーテル/酢酸エチル=5/1)で反応をモニタリングし、反応完了後、水を入れて希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、カラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=5/1)によって、200mgのゲル状物(化合物24b)を得、収率が92%であった。

【0152】

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.36(dd, J₁=2.3Hz, J₂=1.7Hz, 1H), 8.18(dd, J₁=9.0Hz, J₂=1.8Hz, 1H), 7.80(dd, J₁=9.0Hz, J₂=2.6Hz, 1H), 4.95-4.85(m, 1H), 4.40-4.24(m, 3H), 4.03(dd, J₁=10.8Hz, J₂=6.7Hz, 1H), 2.08(s, 3H)。

20

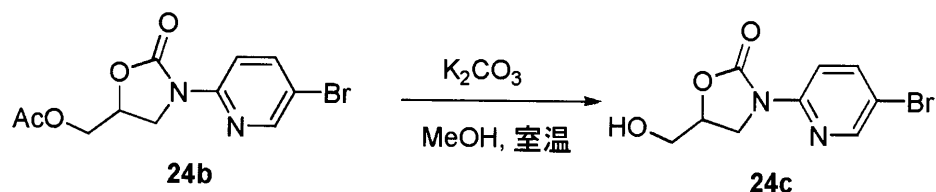
【0153】

MS (EI) m/z: 314 (M⁺).

工程3: 3-(5-ブロモピリジン-2-イル)-5-(ヒドロキシメチル)オキサゾリジン-2-オン(24c)の製造

【0154】

【化37】



30

化合物24b(200mg, 0.63mmol)をメタノール(8mL)に溶解させ、炭酸カリウム(175mg, 1.27mmol)を入れ、アルゴンの保護下で、室温で5時間反応させ、TLC(石油エーテル/酢酸エチル=5/1)で反応をモニタリングし、反応完了後、水を入れて希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、カラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=5/1)によって、120mgの白色固体(化合物24c)を得、収率が70%であった。

40

【0155】

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.36(dd, J₁=2.6Hz, J₂=0.6Hz, 1H), 8.15(dd, J₁=9.1Hz, J₂=0.6Hz, 1H), 7.79(dd, J₁=9.1Hz, J₂=2.6Hz, 1H), 4.80-4.71(m, 1H), 4.25(dd, J₁=10.3Hz, J₂=9.1Hz, 1H), 4.15-4.07(m, 1H), 4.04-3.95(m, 1H), 3.81-3.72(m, 1H)。

50

【0156】

MS (EI) m/z : 272 (M^+).

工程4: (3R, 3aS) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 7 - (6 - (5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - オキサオキサゾリジン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 3a, 4 - ジヒドロベンゾ [b] オキサゾロ [3, 4-d] [1, 4] オキサジン - 1 (3H) - オン (24) の製造

化合物 I - 3 (100 mg, 0.29 mmol)、化合物 24c (113 mg, 0.44 mmol)、炭酸セシウム (234 mg, 0.72 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (34 mg, 0.029 mmol) から、アルゴンの保護下で、化合物 1 の合成方法のように、96 mg の白色固体 (化合物 34) を得、収率が 80 % であった。

10

【0157】

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.69 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.95 (d, J = 8.77 Hz, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 5.34 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.25 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.80 - 4.70 (m, 1H), 4.63 - 4.51 (m, 1H), 4.50 - 4.42 (m, 1H), 4.25 - 4.17 (m, 1H), 4.15 - 3.98 (m, 3H), 3.82 - 3.62 (m, 3H), 3.61 - 3.52 (m, 1H)。

【0158】

MS (EI) m/z : 413 (M^+).

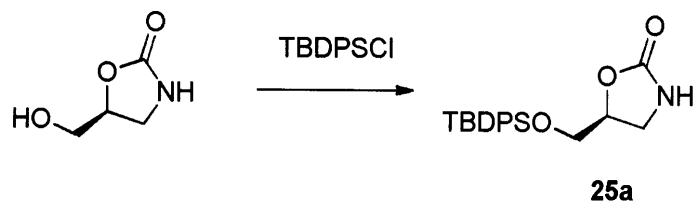
実施例 27 (3R, 3aS) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 7 - (6 - ((S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - オキサオキサゾリジン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 3a, 4 - ジヒドロベンゾ [b] オキサゾロ [3, 4-d] [1, 4] オキサジン - 1 (3H) - オン (25)

20

工程1: (S) - 5 - ((t - ブチルジフェニルシリル) オキシ) メチル オキサゾリジン - 2 - オン (25a)

【0159】

【化38】



30

(S) - 5 - (ヒドロキシメチル) オキサゾリジン - 2 - オン (1.61 g, 13.7 mmol) を乾燥した N, N - ジメチルホルムアミドに溶解させ、イミダゾール (1.87 g, 27.4 mmol) および DMAP (168 mg, 1.37 mmol) を入れ、0 °C に冷却し、t - ブチルジフェニルクロロシラン (5.66 g, 20.6 mmol) を入れ、室温に上昇させて 4 時間反応させ、TLC で検出し、反応完了後、水を入れて希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水および飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、カラムクロマトグラフィーによって、3.85 g の白色固体 (化合物 25a) を得、収率が 83 % であった。

40

【0160】

m. p.: 85 - 86 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.71 - 7.62 (m, 4H), 7.48 - 7.35 (m, 6H), 6.15 (s, 1H), 4.75 - 4.60 (m, 1H), 3.86 (dd, J = 11.2, 4.5 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 11.2, 4.0 Hz, 1H), 3.68 - 3.52 (m, 2H), 1.06 (s, 9H)。

【0161】

MS (ESI) m/z : 362.4 [$M + Na$]⁺.

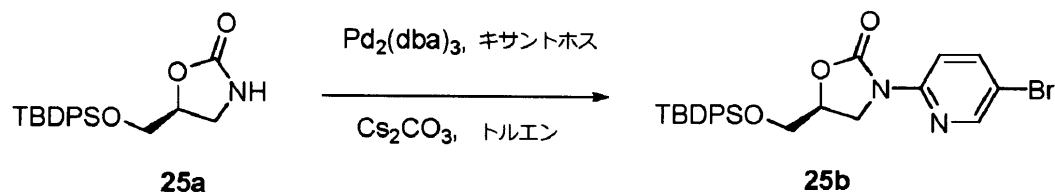
工程2: (S) - 3 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 5 - ((t - ブチルジフ

50

エニルシリル) オキシ) メチル) オキサゾリジン-2-オン (25b) の製造

【0162】

【化39】



化合物25a (927mg, 2.73mmol)、2,5-ジブロモピリジン (500mg, 2.1mmol)、炭酸セシウム (1.03g, 3.15mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (100mg, 0.1mmol) およびキサントホス (73mg, 0.13mmol) から、化合物19aの合成方法のように、750mgの粘稠液体を得、収率が70%であった。

【0163】

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.38 (dd, $J=2.4, 0.6\text{Hz}$, 1H), 8.20 (dd, $J=9.0, 0.6\text{Hz}$, 1H), 7.79 (dd, $J=9.0, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.70-7.59 (m, 4H), 7.50-7.31 (m, 6H), 4.81-4.59 (m, 1H), 4.30-4.16 (m, 2H), 3.96 (dd, $J=11.4, 3.4\text{Hz}$, 1H), 3.77 (dd, $J=11.5, 3.2\text{Hz}$, 1H), 0.98 (s, 9H)。

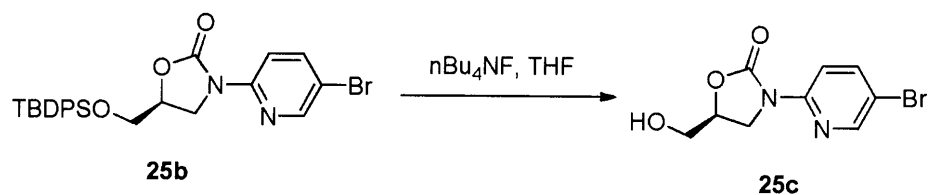
【0164】

MS (EI) m/z : 511 (M^+)。

工程3: (S)-3-(5-ブロモピリジン-2-イル)-5-(ヒドロキシメチル)オキサゾリジン-2-オン (25c) の製造

【0165】

【化40】



化合物25b (1.4g, 2.83mmol) をテトラヒドロフランに溶解させ、0℃に冷却し、 $n\text{Bu}_4\text{NF}$ (4.2mL, 4.2mmol, 4.2Mテトラヒドロフラン溶液) を入れ、5時間反応させ、TLCでモニタリングし、反応完了後、水を入れて希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、カラムクロマトグラフィーによって、645mgの白色固体 (化合物23b) を得、収率が83%であった。

【0166】

m. p.: 128-130℃。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.36 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.14 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.78 (dd, $J=9.0, 2.4\text{Hz}$, 1H), 4.82-4.69 (m, 1H), 4.26 (dd, $J=10.4, 9.2\text{Hz}$, 1H), 4.11 (dd, $J=10.5, 6.8\text{Hz}$, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.83-3.74 (m, 1H), 2.28 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 1H)。

【0167】

MS (EI) m/z : 272 (M^+)。

工程4: (3R, 3aS)-3-(ヒドロキシメチル)-7-(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)ピリジン-3-イル)-3

a, 4-ジヒドロベンゾ [b] オキサゾロ [3, 4-d] [1, 4] オキサジン-1 (3H)-オン (25) の製造

化合物 I-3 (100 mg, 0.29 mmol)、化合物 25c (120 mg, 0.44 mmol)、炭酸セシウム (234 mg, 0.72 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (34 mg, 0.029 mmol) から、アルゴンの保護下で、化合物 1 の合成方法のように、91 mg の白色固体 (化合物 25) を得、収率が 76 % であった。

【0168】

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.69 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.95 (d, J = 8.77 Hz, 1H), 7.40–7.32 (m, 2H), 5.34 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.25 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.80–4.70 (m, 1H), 4.63–4.51 (m, 1H), 4.50–4.42 (m, 1H), 4.25–4.17 (m, 1H), 4.15–3.98 (m, 3H), 3.82–3.62 (m, 3H), 3.61–3.52 (m, 1H)。

【0169】

MS (EI) m/z : 413 (M⁺)。

実施例 28 (3R, 3aS)–3–(ヒドロキシメチル)–7–(6–((R)–5–(ヒドロキシメチル)–2–オキソオキサゾリジン–3–イル)ピリジン–3–イル)–3a, 4-ジヒドロベンゾ [b] オキサゾロ [3, 4-d] [1, 4] オキサジン–1 (3H)–オン (26)

化合物 26 は、上記化合物 25 の合成方法で製造することができた。

【0170】

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.69 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.95 (d, J = 8.77 Hz, 1H), 7.40–7.32 (m, 2H), 5.34 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.25 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.80–4.70 (m, 1H), 4.63–4.51 (m, 1H), 4.50–4.42 (m, 1H), 4.25–4.17 (m, 1H), 4.14–3.97 (m, 3H), 3.81–3.62 (m, 3H), 3.61–3.52 (m, 1H)。

【0171】

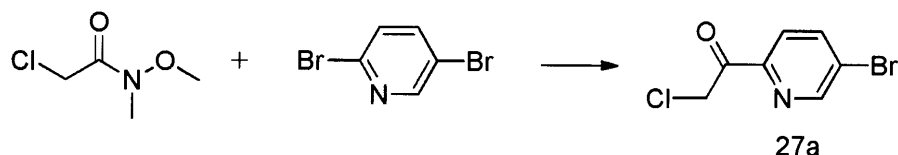
MS (EI) m/z : 413 (M⁺)。

実施例 29 (3R, 3aS)–3–(ヒドロキシメチル)–7–(6–((R)–3–メチル–2–オキサゾリジン–5–イル)ピリジン–3–イル)–3a, 4-ジヒドロベンゾ [b] オキサゾロ [3, 4-d] [1, 4] オキサジン–1 (3H)–オン (27)

工程 1 : 1–(5–ブロモピリジン–2–イル)–2–クロロエチルケトン (27a) の製造

【0172】

【化 41】



2, 5-ジブロモピリジン (30 g, 0.126 mol)、2-クロロ-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド (22.5 g, 0.164 mol) および ⁿBuLi (60.4 mL, 0.151 mol, 2.5 M トルエン溶液) から、−78 °C で化合物 1a の合成方法のように、白色固体 21 g (化合物 27a) を得、収率が 71 % であった。

【0173】

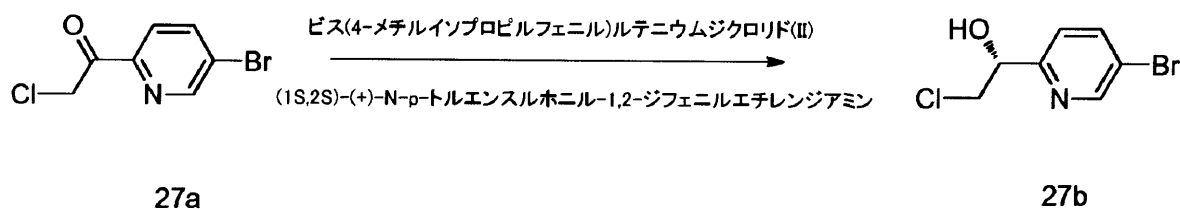
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (dd, J = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H)。

【0174】

工程2：(R)-1-(5-ブロモピリジン-2-イル)-2-クロロメタノール(27b)の製造

【0175】

【化42】



10

アルゴンの保護下で、ビス(4-メチルイソプロピルフェニル)ルテニウムジクロリド(II)(200mg, 0.32mmol)および(1S, 2S)-(+) -N-p-トルエンスルホニル-1, 2-ジフェニルエチレンジアミン(234mg, 0.64mmol)を乾燥したN, N-ジメチルホルムアミドに溶解させ、トリエチルアミン(67mg, 0.66mmol)を入れ、室温で1時間攪拌した。

【0176】

ギ酸(4.0ml, 106.5mmol)およびトリエチルアミン(6ml, 42.6mmol)を均一に混合し、化合物27a(5g, 21.3mmol)のメチル-tert-ブチルエーテル溶液を入れ、さらに上記の触媒および配位子の溶液を入れ、室温で一晩反応させ、TLC(石油エーテル/酢酸エチル=3/1)で反応をモニタリングし、化合物27aが完全に反応した後、反応液に水(40ml)を入れ、30分間攪拌し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水および飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、カラムクロマトグラフィーによって、4.5gの白色固体(化合物27b)を得、収率が89%であった。

20

【0177】

^1H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.66(d, $J=1.9\text{ Hz}$, 1H), 8.08(dd, $J=8.4, 2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.51(d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 6.08(d, $J=5.2\text{ Hz}$, 1H), 4.85(dd, $J=9.6, 5.3\text{ Hz}$, 1H), 3.94(dd, $J=11.0, 4.0\text{ Hz}$, 1H), 3.83(dd, $J=11.1, 5.7\text{ Hz}$, 1H)。

30

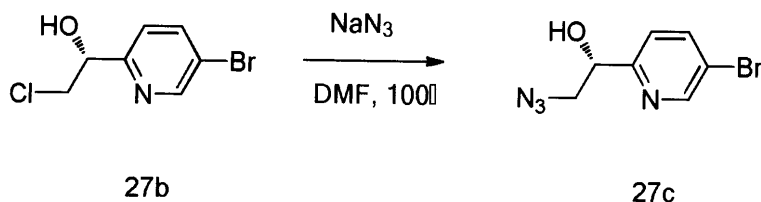
【0178】

MS(EI) m/z: 236(M^+)。

工程3：(S)-2-アジド-1-(5-ブロモピリジン-2-イル)エタノール(27c)の製造

【0179】

【化43】



40

化合物27b(4g, 16.9mmol)を乾燥したN, N-ジメチルホルムアミドに溶解させ、NaN₃(4.39g, 67.6mmol)を入れ、100°Cに加熱し、6時間反応させ、TLC(石油エーテル/酢酸エチル=5/1)で反応をモニタリングし、化合物27bが完全に反応した後、反応液を室温に冷却し、水を入れて希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、カラムクロマトグラフィーによって、3.42gの白色固体(化合物27c)を得、収率が83.2%であった。

50

【0180】

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.64 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J=8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 4.80 (dd, $J=9.5, 5.9$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J=12.7, 3.7$ Hz, 1H), 3.47 (dd, $J=12.6, 6.5$ Hz, 1H)。

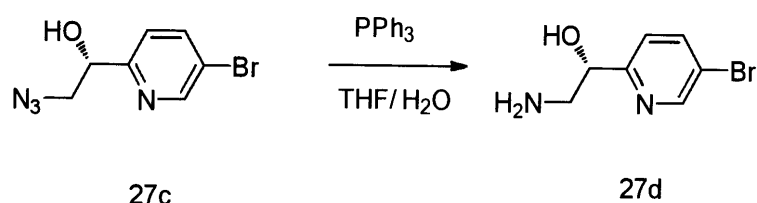
【0181】

MS (ESI) m/z : 243.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

工程4: (S)-2-アミノ-1-(5-ブロモピリジン-2-イル)エタノール (27d) の製造

【0182】

【化44】



化合物27c (4.8 g, 20 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解させ、アルゴンの保護下で、 PPh_3 (5.8 g, 22 mmol) を入れ、45°C に加熱して2時間反応させ、水 (7.86 mL) を入れ、室温に冷却して13時間反応させ、TLC (塩化メチレン/メタノール=20/1) で反応をモニタリングし、反応完了後、水を入れて希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、回転乾燥し、カラムクロマトグラフィーによって、4.0 g の白色固体 (化合物27d) を得、収率が93.2%であった。

【0183】

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.60 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J=8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.47 (dd, $J=7.0, 3.9$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J=12.9, 4.0$ Hz, 1H), 2.62 (dd, $J=12.9, 7.2$ Hz, 1H), 1.52 (s, 2H)。

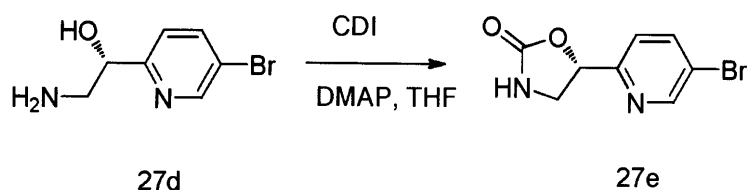
【0184】

MS (EI) m/z : 217 (M^+)。

工程5: (S)-5-(5-ブロモピリジン-2-イル)オキサゾリジン-2-オン (27e) の製造

【0185】

【化45】



化合物27d (4.0 g, 18.4 mmol) を乾燥したテトラヒドロフランに溶解させ、カルボニルジイミダゾール (4.48 g, 27.6 mmol) およびDMAP (450 mg, 3.68 mmol) を入れ、室温で一晩反応させ、TLCで反応をモニタリングし、化合物27dが完全に反応した後、反応液にシリカゲルを入れ、カラムクロマトグラフィーによって、3.9 g の白色固体 (化合物27e) を得、収率が87.2%であった。

【0186】

10

20

30

40

50

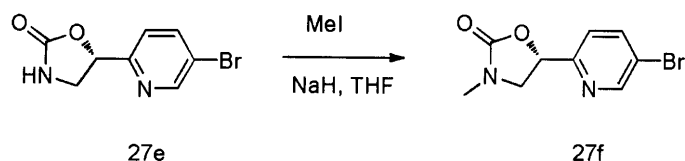
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.75 (dd, $J=2.3, 0.5$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J=8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.46 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.63 (dd, $J=9.0, 6.1$ Hz, 1H), 3.92–3.85 (m, 1H), 3.56–3.50 (m, 1H)。

【0187】

工程6：(S)-5-(5-ブロモピリジン-2-イル)-3-メチルオキサゾリジン-2-オン(27f)の製造

【0188】

【化46】



10

化合物27e(931mg, 3.83mmol)、60%NaH(184mg, 4.60mmol)およびMeI(0.477ml, 7.66mmol)から、化合物14cの合成方法のように、897mgの無色透明液体(化合物27f)を得、収率が91%であった。

【0189】

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.75 (dd, $J=2.4, 0.6$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J=8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J=4.7, 4.2$ Hz, 1H), 5.58 (dd, $J=9.1, 6.2$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J=11.3, 6.6$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J=8.8, 6.2$ Hz, 1H), 2.78 (s, 3H)。

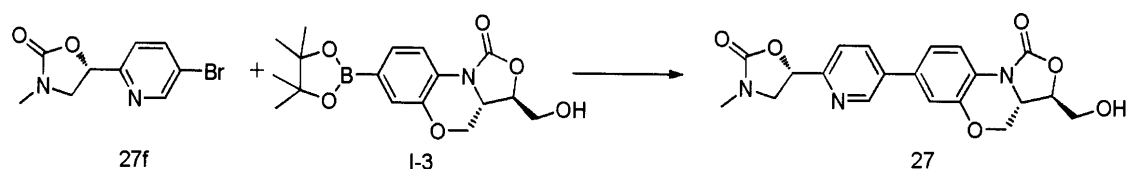
20

【0190】

工程7：(3R, 3aS)-3-(ヒドロキシメチル)-7-(6-((R)-3-メチル-2-オキサゾリジン-5-イル)ピリジン-3-イル)-3a, 4-ジヒドロベンゾ[1,4]オキサジノ[3,4-d][1,4]オキサジンを1(3H)-オン(27)の製造

【0191】

【化47】



30

化合物27f(308mg, 1.20mmol)、化合物I-3(347mg, 1.00mmol)、炭酸セシウム(814mg, 2.50mmol)およびPd(PPh₃)₄(116mg, 0.10mmol)から、化合物1の合成方法のように、294mgの白色固体(化合物27)を得、収率が74%であった。

40

【0192】

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.93 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 8.15 (dd, $J=8.1, 2.3$ Hz, 1H), 8.00–7.96 (m, 1H), 7.55 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.43–7.38 (m, 2H), 5.63 (dd, $J=9.0, 6.2$ Hz, 1H), 5.33 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 4.63–4.55 (m, 1H), 4.51–4.45 (m, 1H), 4.13–4.04 (m, 2H), 3.97 (t, $J=8.9$ Hz, 1H), 3.81–3.74 (m, 1H), 3.74–3.66 (m, 2H), 2.81 (s, 3H)。

【0193】

MS (ESI) m/z : 398.2 [M+1]⁺。

50

実施例 30 (3R, 3aS) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 7 - (6 - ((S) - 3 - メチル - 2 - オキサゾリジン - 5 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 3a, 4 - ジヒドロベンゾ [b] オキサゾロ [3, 4-d] [1, 4] オキサジン - 1 (3H) - オン (28) の製造

化合物 27 の合成経路のように、化合物 28 を製造することができた。

【0194】

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.92 (dd, $J = 2.3, 0.6$ Hz, 1H), 8.15 (dd, $J = 8.2, 2.4$ Hz, 1H), 8.01 - 7.96 (m, 1H), 7.55 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 5.63 (dd, $J = 9.0, 6.2$ Hz, 1H), 5.33 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.63 - 4.55 (m, 1H), 4.48 (dt, $J = 7.6, 3.9$ Hz, 1H), 4.13 - 4.03 (m, 2H), 3.96 (dd, $J = 15.7, 6.8$ Hz, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 1H), 3.73 - 3.66 (m, 2H), 2.81 (s, 3H)。

【0195】

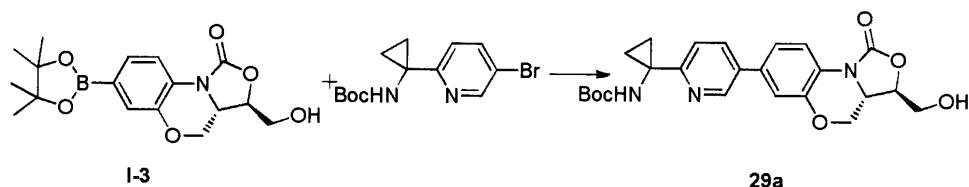
MS (ESI) m/z : 398.2 $[M+1]^+$ 。

実施例 31 (3R, 3aS) - 7 - (6 - (1 - アミノシクロプロピル) ピリジン - 3 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 3a, 4 - ジヒドロベンゾ [b] オキサゾロ [3, 4-d] [1, 4] オキサジン - 1 (3H) - オン (29)

工程 1: t-ブチル (1 - (5 - ((3R, 3aS) 3 - (ヒドロキシメチル) - 1 - オキソ - 1, 3, 3a, 4 - テトラヒドロベンゾ [b] オキサゾロ [3, 4-d] [1, 4] オキサジン - 7 - イル) ピリジン - 2 - イル) シクロプロピル) アミド (29a) の製造

【0196】

【化 48】



化合物 I-3 (100 mg, 0.29 mmol)、2 - (1 - (Boc - アミノ) シクロプロパン - 1 - イル) - 5 - ブロモピリジン (137 mg, 0.44 mmol)、炭酸セシウム (234 mg, 0.72 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (34 mg, 0.029 mmol) から、アルゴンの保護下で、化合物 1 の合成方法のように、88 mg の白色固体 (化合物 29a) を得、収率が 67 % であった。

【0197】

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.71 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 3H), 5.31 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.61 - 4.55 (m, 1H), 4.50 - 4.41 (m, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 2H), 3.81 - 3.65 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.27 (dd, $J_1 = 7.0, J_2 = 3.1$, 2H), 1.14 (dd, $J_1 = 7.0$ Hz, $J_2 = 3.1$ Hz, 2H)。

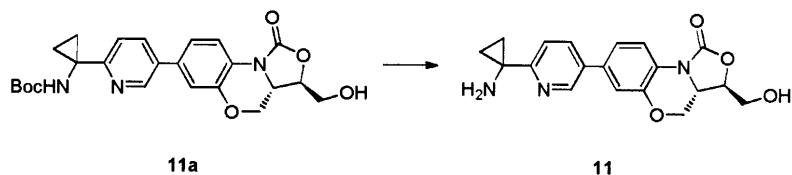
【0198】

MS (EI) m/z : 453 (M^+)。

工程 2: (3R, 3aS) - 7 - (6 - (1 - アミノシクロプロピル) ピリジン - 3 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 3a, 4 - ジヒドロベンゾ [b] オキサゾロ [3, 4-d] [1, 4] オキサジン - 1 (3H) - オン (29) の製造

【0199】

【化 4 9】



化合物 11a (100mg, 0.22mmol) を塩化メチレンおよびメタノールの混合溶媒に溶解させ、トリフルオロ酢酸 (2.5mL) を入れ、室温で反応させ、反応終了後、過量のトリフルオロ酢酸を蒸発させ、酢酸エチルを入れ、炭酸水素ナトリウム溶液で pH 値を 8 とし、酢酸エチルで抽出し、カラムクロマトグラフィーによって、57mg の白色固体 (化合物 29) を得、収率が 73% であった。

【0200】

^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.70 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.99 (dd, $J=8.4, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.94 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.38–7.31 (m, 2H), 5.33 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.63–4.53 (m, 1H), 4.51–4.43 (m, 1H), 4.13–4.00 (m, 2H), 3.81–3.75 (m, 1H), 3.74–3.66 (m, 1H), 1.28–1.19 (m, 2H), 1.01–0.96 (m, 2H)。

【0201】

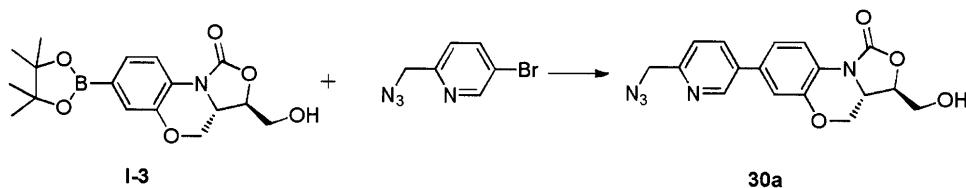
MS (EI) m/z : 353 (M^+)。

実施例 32 (3R, 3aS)–7–(6–(アミノメチル)ピリジン–3–イル)–3–(ヒドロキシメチル)–3a, 4–ジヒドロベンゾ [b] オキサゾロ [3, 4–d] [1, 4] オキサジン–1 (3H)–オン (30)

工程 1: (3R, 3aS)–7–(6–(アジドメチル)ピリジン–3–イル)–3–(ヒドロキシメチル)–3a, 4–ジヒドロベンゾ [b] オキサゾロ [3, 4–d] [1, 4] オキサジン–1 (3H)–オン (30a) の製造

【0202】

【化 5 0】



化合物 I–3 (200mg, 0.58mmol)、2–(アジドメチル)–5–ブromoピリジン (184mg, 0.86mmol)、炭酸セシウム (286mg, 1.16mmol) および Pd (PPh_3)₄ (55mg, 0.058mmol) から、アルゴンの保護下で、化合物 1 の合成方法のように、130mg の白色固体 (化合物 30a) を得、収率が 64% であった。

【0203】

^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 8.89 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.10 (dd, $J_1=8.0\text{Hz}$, $J_2=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.95 (dd, $J_1=6.0\text{Hz}$, $J_2=3.2\text{Hz}$, 1H), 7.48 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.41–7.35 (m, 2H), 4.60–4.55 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.50–4.42 (m, 1H), 4.11–4.01 (m, 2H), 3.80–3.65 (m, 2H)。

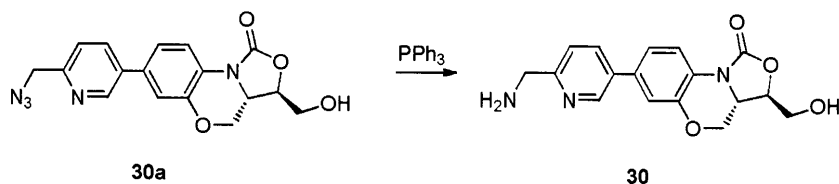
【0204】

MS (EI) m/z : 353 (M^+)。

工程2：(3R, 3aS)-7-(6-(アミノメチル)ピリジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-3a, 4-ジヒドロベンゾ[b]オキサゾロ[3, 4-d][1, 4]オキサジン-1(3H)-オン(30)の製造

【0205】

【化51】



10

化合物30a(100mg, 0.28mmol)およびPPh₃(80mg, 0.31mmol)から、化合物27dの合成方法のように、57mgの白色固体(化合物30)を得、収率が62%であった。

【0206】

¹H NMR(300MHz, DMSO) δ 8.77(s, 1H), 8.02(dd, J₁=8.2Hz, J₂=2.3Hz, 1H), 7.95(d, J=8.2Hz, 1H), 7.50(d, J=8.2Hz, 1H), 7.40-7.31(m, 2H), 5.32(br, 1H), 4.61-4.55(m, 1H), 4.50-4.42(m, 1H), 4.10-4.05(m, 2H), 3.85(s, 2H), 3.80-3.65(m, 2H)。

20

【0207】

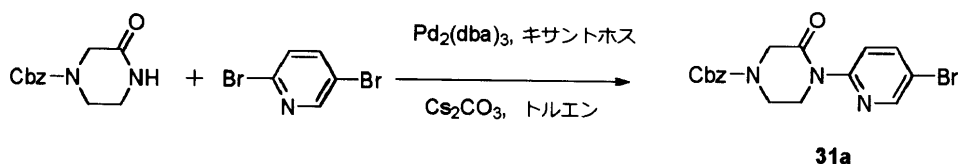
MS(EI) m/z: 327(M⁺)。

実施例33 (3R, 3aS)-3-(ヒドロキシメチル)-7-(6-(2-オキソピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-3a, 4-ジヒドロベンゾ[b]オキサゾロ[3, 4-d][1, 4]オキサジン-1(3H)-オン(31)

工程1：4-(5-ブロモピリジン-2-イル)-3-オキソピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(31a)の製造

【0208】

【化52】



30

3-オキソピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(860mg, 2.67mmol)、2, 5-ジブロモピリジン(949mg, 4.01mmol)、炭酸セシウム(1.74g, 5.34mmol)、Pd₂(dba)₃(127mg, 0.13mmol)およびキサントホス(92.3mg, 0.16mmol)から、化合物19aの合成方法のように、1gの白色固体を得、収率が97%であった。

40

【0209】

¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.58(d, J=2.4Hz, 1H), 8.07(dd, J=8.9, 2.6Hz, 1H), 7.90(dd, J=8.9, 0.7Hz, 1H), 7.42-7.30(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.23(d, J=16.3Hz, 2H), 4.04(s, 2H), 3.72(s, 2H)。

【0210】

MS(EI) m/z: 388(M⁺)。

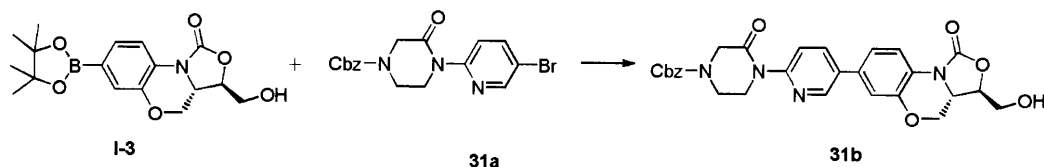
工程2：4-(5-((3R, 3aS)-3-(ヒドロキシメチル)-1-オキソ-1, 3, 3a, 4-テトラヒドロベンゾ[b]オキサゾロ[3, 4-d][1, 4]オキサジン-7-イル)ピリジン-2-イル)-3-オキソピペリジン-1-カルボン酸ベン

50

ジル (31b)

【0211】

【化53】



化合物 I-3 (100 mg, 0.29 mmol)、化合物 31a (171 mg, 0.44 mmol)、炭酸セシウム (234 mg, 0.72 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (34 mg, 0.029 mmol) から、アルゴンの保護下で、化合物 1 の合成方法のように、102 mg の白色固体 (化合物 31b) を得、収率が 66% であった。

【0212】

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.76 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.99–7.92 (m, 2H), 7.48–7.26 (m, 7H), 5.33 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.63–4.54 (m, 1H), 4.50–4.43 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.15–4.02 (m, 4H), 3.82–3.65 (m, 4H)。

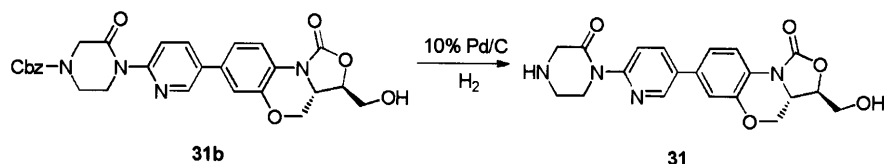
【0213】

MS (ESI) m/z : 553.2 [M+Na]⁺。

工程 3 : (3R, 3aS) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 7 - (6 - (2 - オキソピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 3a, 4 - ジヒドロベンゾ [b] オキサゾロ [3, 4 - d] [1, 4] オキサジン - 1 (3H) - オン (31) の製造

【0214】

【化54】



化合物 31b (100 mg, 0.19 mmol) をメタノールおよびテトラヒドロフランの混合溶媒に溶解させ、10% Pd/C (20 mg) の触媒で、常温常圧で水素化して 54 mg の白色固体 (化合物 31) を得、収率が 72% であった。

【0215】

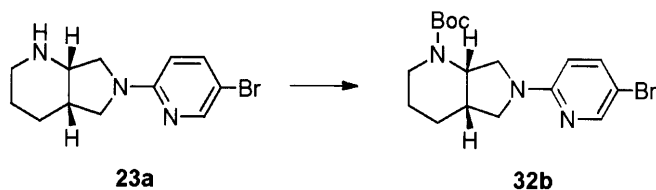
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.75 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.7, 6.5 Hz, 2H), 7.39 (dd, J = 7.1, 2.0 Hz, 2H), 5.33 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.63–4.53 (m, 1H), 4.50–4.45 (m, 1H), 4.42 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.13–4.03 (m, 2H), 3.93–3.87 (m, 2H), 3.81–3.74 (m, 1H), 3.74–3.66 (m, 1H), 3.45–3.39 (m, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.82–2.75 (m, 2H), 2.44–2.37 (m, 2H)。

【0216】

MS (EI) m/z : 396 (M⁺)。

実施例 34 (3R, 3aS) - 7 - (6 - ((4aS, 7aS) - ヘキサヒドロ - 1H - ピロロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 (2H) - イル) ピリジン - 3 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 3a, 4 - ジヒドロベンゾ [b] オキサゾロ [3, 4 - d] [1, 4] オキサジン - 1 (3H) - オン (32)

工程 1: (4 a S, 7 a S) - t - ブチル - 6 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) オクタヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - b] ピリジン - 1 - カルボネート (3 2 a) の合成
【0 2 1 7】
【化 5 5】



化合物 2 3 a (1. 2 5 g, 4. 4 m m o l) をテトラヒドロフラン (1 0 m L) と水 (5 m L) の混合溶媒に溶解させ、炭酸水素ナトリウム (0. 7 4 g, 8. 8 m m o l) および二炭酸ジ - t - ブチル (1. 1 5 g, 6. 6 m m o l) を入れ、室温で 6 時間反応させ、T L C (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 1) で反応をモニタリングし、反応完了後、水を入れて希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、カラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 0 / 1) によって、1. 4 6 g の白色固体 (化合物 3 2 b) を得、収率が 8 7 % であった。

【0 2 1 8】

^1H NMR (3 0 0 M H z, C D C l₃) δ 8. 1 5 (d, J = 2. 2 H z, 1 H), 7. 4 8 (dd, J = 8. 9, 2. 5 H z, 1 H), 6. 2 3 (d, J = 9. 0 H z, 1 H), 4. 7 9 (s, 1 H), 4. 0 1 (s, 1 H), 3. 6 2 - 3. 4 4 (m, 2 H), 3. 4 0 - 3. 2 2 (m, 2 H), 2. 8 4 - 2. 7 0 (m, 1 H), 2. 3 1 - 2. 2 0 (m, 1 H), 1. 8 9 - 1. 6 1 (m, 2 H), 1. 4 7 (s, 9 H), 1. 4 3 - 1. 2 4 (m, 2 H)。

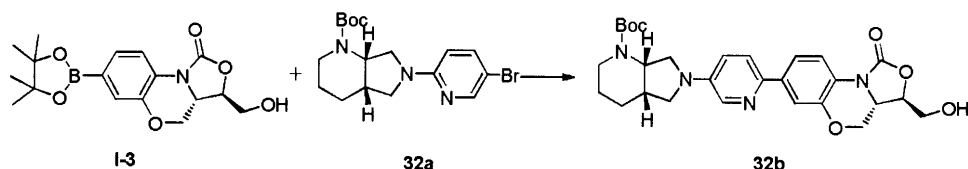
【0 2 1 9】

M S (E S I) m / z : 3 8 2. 3 [M + N a]⁺。

工程 2: (4 a S, 7 a S) - t - ブチル - 6 - (5 - ((3 R, 3 a S) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 1 - オキソ - 1, 3, 3 a, 4 - テトラヒドロベンゾ [b] オキサゾロ [3, 4 - d] [1, 4] オキサジン - 7 - イル) ピリジン - 2 - イル) オクタヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - b] ピリジン - 1 - カルボネート (3 2 b) の合成

【0 2 2 0】

【化 5 6】



化合物 I - 3 (1 0 0 m g, 0. 2 9 m m o l)、化合物 3 2 a (1 6 8 m g, 0. 4 4 m m o l)、炭酸セシウム (2 3 4 m g, 0. 7 2 m m o l) および P d (P P h₃)₄ (3 4 m g, 0. 0 2 9 m m o l) から、アルゴンの保護下で、化合物 1 の合成方法のように、8 0 m g の白色固体 (化合物 3 2 b) を得、収率が 5 3 % であった。

【0 2 2 1】

m. p. : 2 5 7 - 2 5 9 °C。

^1H NMR (4 0 0 M H z, D M S O) δ 8. 3 7 (d, J = 2. 5 H z, 1 H), 7. 8 6 (d, J = 8. 4 H z, 1 H), 7. 7 8 (dd, J = 8. 8, 2. 5 H z, 1 H), 7. 2 2 (dd, J = 8. 5, 2. 1 H z, 1 H), 7. 1 9 (d, J = 2. 0 H z, 1 H), 6. 5 0 (d, J = 8. 8 H z, 1 H), 5. 3 0 (t, J = 5. 7 H z, 1 H), 4. 6 6 (s, 1 H), 4. 5 7 - 4. 4 9 (m, 1 H), 4. 4 8 - 4. 4 0

(m, 1H), 4.07–3.97 (m, 2H), 3.86 (d, J=13.1 Hz, 1H), 3.79–3.71 (m, 1H), 3.71–3.63 (m, 1H), 3.52 (t, J=9.3 Hz, 1H), 3.49–3.42 (m, 1H), 3.38–3.32 (m, 2H), 2.85–2.71 (m, 1H), 2.28–2.14 (m, 1H), 1.77–1.68 (m, 1H), 1.67–1.59 (m, 1H), 1.30–1.19 (m, 2H)。

【0222】

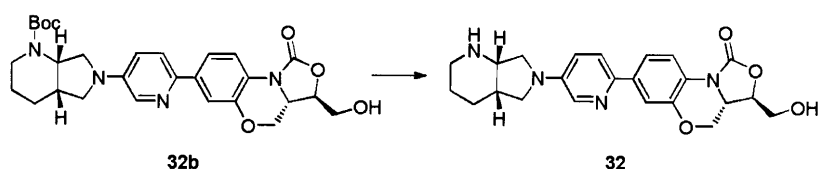
MS (EI) m/z: 522 (M⁺)。

工程3: (3R, 3aS)–7–(6–((4aS, 7aS)–ヘキサヒドロ–1H–ピロロ[3, 4–b]ピリジン–6(2H)–イル)ピリジン–3–イル)–3–(ヒドロキシメチル)–3a, 4–ジヒドロベンゾ[3, 4–d][1, 4]オキサジン–1(3H)–オン(32)

10

【0223】

【化57】



化合物32b(100mg, 0.19mmol)から、化合物29の合成方法のように、54mgの白色固体(化合物32)を得、収率が67%であった。

20

【0224】

m. p.: 210–212.

¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.37 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.77 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.23 (dd, J=8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.45 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.60–4.50 (m, 1H), 4.50–4.40 (m, 1H), 4.11–3.99 (m, 2H), 3.81–3.65 (m, 3H), 3.49–3.37 (m, 4H), 2.89–2.78 (m, 2H), 2.31 (s, 1H), 1.75–1.49 (m, 4H), 1.46–1.33 (m, 1H), 1.13 (t, J=7.2 Hz, 1H)。

30

【0225】

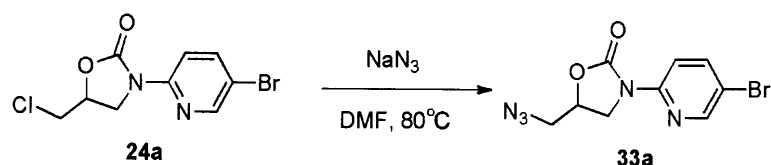
MS (EI) m/z: 422 (M⁺)。

実施例35 (3R, 3aS)–7–(6–(5–(アミノメチル)–2–オキソオキサゾリジン–3–イル)ピリジン–3–イル)–3–(ヒドロキシメチル)–3a, 4–ジヒドロベンゾ[3, 4–d][1, 4]オキサジン–1(3H)–オン(33)

工程1: 5–(アジドメチル)–3–(5–ブロモピリジン–2–イル)–オキサゾリジン–2–オン(33a)の製造

【0226】

【化58】



40

化合物24a(300mg, 1.03mmol)をN, N–ジメチルホルムアミドに溶解させ、アジ化ナトリウム(100mg, 1.54mmol)を入れ、80℃に加熱して5時間反応させ、TLCで反応をモニタリングし、原料が完全に反応した後、室温に冷却し、水を入れて希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機相を合併し、水および飽和食塩水の順

50

で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、カラムクロマトグラフィーによって、300mgの白色固体（化合物33a）を得、収率が98%であった。

【0227】

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.37 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 8.18 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.81 (dd, $J_1=9.0\text{ Hz}$, $J_2=2.4\text{ Hz}$, 1H), 4.85–4.78 (m, 1H), 4.29 (dd, $J_1=10.8\text{ Hz}$, $J_2=9.0\text{ Hz}$, 1H), 4.05 (dd, $J_1=10.8\text{ Hz}$, $J_2=6.2\text{ Hz}$, 1H), 3.71 (dd, $J_1=13.3\text{ Hz}$, $J_2=4.1\text{ Hz}$, 1H), 3.60 (dd, $J_1=13.1\text{ Hz}$, $J_2=4.5\text{ Hz}$, 1H)。

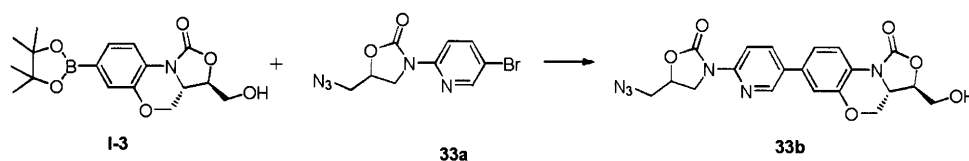
【0228】

MS (EI) m/z : 298 (M^+)。

工程2: (3R, 3aS)–7–(6–(5–(アジドメチル)–2–オキソオキサゾリジン–3–イル)ピリジン–3–(ヒドロキシメチル)–3–イル)–3a, 4–ジヒドロベンゾ[b]オキサゾロ[3, 4–d][1, 4]オキサジンを1(3H)–オン(33b)の合成

【0229】

【化59】



化合物I–3 (100mg, 0.29mmol)、化合物33a (131mg, 0.44mmol)、炭酸セシウム (234mg, 0.72mmol) およびPd(PPh_3)₄ (34mg, 0.029mmol) から、アルゴンの保護下で、化合物1の合成方法のように、56mgの白色固体（化合物33b）を得、収率が44%であった。

【0230】

^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 8.69 (d, $J=1.9\text{ Hz}$, 1H), 8.20–8.09 (m, 2H), 7.95 (dd, $J_1=6.8\text{ Hz}$, $J_2=2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.40–7.32 (m, 2H), 5.31 (t, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 4.98–4.88 (m, 1H), 4.62–4.51 (m, 1H), 4.50–4.40 (m, 1H), 4.31–4.25 (m, 1H), 4.11–4.01 (m, 2H), 3.94 (dd, $J_1=11.1\text{ Hz}$, $J_2=5.8\text{ Hz}$, 1H), 3.82–3.65 (m, 4H)。

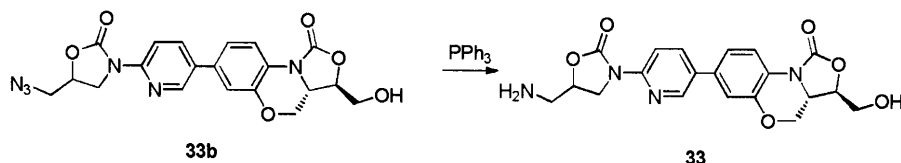
【0231】

MS (EI) m/z : 438 (M^+)。

工程3: (3R, 3aS)–7–(6–(5–(アミノメチル)–2–オキソオキサゾリジン–3–イル)ピリジン–3–イル)–3–(ヒドロキシメチル)–3a, 4–ジヒドロベンゾ[b]オキサゾロ[3, 4–d][1, 4]オキサジンを1(3H)–オン(33)の製造

【0232】

【化60】



化合物33b (200mg, 0.46mmol) およびトリフェニルホスフィン (234mg) から、化合物27dの合成方法のように、82mgの白色固体を得、収率が43%であった。

【0233】

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.69 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.95 (d, $J=9.26$ Hz, 1H), 7.40–7.29 (m, 2H), 5.33 (s, 1H), 4.70–4.40 (m, 3H), 4.25–4.16 (m, 1H), 4.15–3.92 (m, 3H), 3.85–3.62 (m, 2H), 2.92–2.78 (m, 2H)。

【0234】

MS (EI) m/z : 412 (M^+)。

実施例36 4-((3R, 3aS)-7-(6-シアノピリジン-3-イル)-1-オキソ-1, 3, 3a, 4-テトラヒドロベンゾ[b]オキサゾロ[3, 4-d][1, 4]オキサジン-3-イル)メトキシ)-4-オキソ酪酸(34)

10

化合物3 (1.0 g, 3.1 mmol)を乾燥したN, N-ジメチルホルムアミド(20 mL)に溶解させ、0℃に冷却し、アルゴンの保護下で、トリエチルアミン(0.86 mL, 6.2 mmol)を入れ、無水コハク酸(465 mg, 4.7 mmol)を分けて入れ、添加終了後、室温に上昇させ、一晚反応させ、TLC (塩化メチレン/メタノール=20/1)で反応をモニタリングし、反応完了後、水(15 mL)を入れて希釈し、1 N HClでpHを3~4とし、固体が析出し、酢酸エチルで溶解させ、有機層を取り出し、酢酸エチル(10 mL×2)で抽出し、有機相を合併し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転乾燥し、カラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール=50/1)によって、1.1 gの白色固体(化合物34)を得、収率が82%であった。

20

【0235】

m. p.: 313–315℃。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.27 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.34 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.55–7.48 (m, 2H), 4.78–4.70 (m, 1H), 4.68–4.63 (m, 1H), 4.49–4.39 (m, 2H), 4.18–4.06 (m, 2H), 2.62–2.55 (m, 2H), 2.50–2.46 (m, 2H)。

【0236】

30

MS (ESI) m/z : 424.3 [$M+1$] $^+$ 。

実施例37 4-((3R, 3aS)-7-(6-シアノピリジン-3-イル)-1-オキソ-1, 3, 3a, 4-テトラヒドロベンゾ[b]オキサゾロ[3, 4-d][1, 4]オキサジン-3-イル)メトキシ)-4-オキソ酪酸ナトリウム(35)

炭酸水素ナトリウム(30 mg, 0.36 mmol)を水(4 mL)に溶解させ、化合物44(100 mg, 0.24 mmol)を分けて入れ、30℃で反応液が清澄になるまで攪拌し、室温に冷却し、ミクロポアフィルターで少量の綿状物を除去し、ろ液をアセトン(50 mL)に滴下し、白色綿状物が生成し、滴下終了後、30分間攪拌した後、0℃に冷却して静置し、ろ過し、加熱乾燥し、48 mgの白色固体(化合物45)を得、収率が45%であった。

40

【0237】

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 9.10 (s, 1H), 8.34 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.55–7.48 (m, 2H), 4.78–4.70 (m, 1H), 4.68–4.63 (m, 1H), 4.49–4.39 (m, 2H), 4.18–4.06 (m, 2H), 2.62–2.55 (m, 2H), 2.50–2.46 (m, 2H)。

【0238】

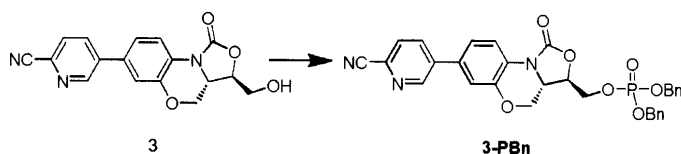
実施例38 ((3R, 3aS)-7-(6-シアノピリジン-3-イル)-1-オキソ-1, 3, 3a, 4-テトラヒドロベンゾ[b]オキサゾロ[3, 4-d][1, 4]オキサジン-3-イル)メチル)モノホスフェート二ナトリウム塩(36)

50

工程 1: ((3R, 3aS)-7-(6-シアノピリジン-3-イル)-1-オキソ-1, 3, 3a, 4-テトラヒドロベンゾ[b]オキサゾロ[3, 4-d][1, 4]オキサジンを-3-イル)メチル)リン酸ジベンジル(3-PBn)の製造

【0239】

【化61】



10

化合物 3 (500 mg, 1.55 mmol) および 4, 5-ジシアノイミダゾール (400 mg, 3.39 mmol) を乾燥した塩化メチレンに懸濁させ、0℃に冷却し、ジベンジルN, N'-ジイソプロピルホスホロアミダイト (1.09 mL, 3.26 mmol) を入れ、室温に上昇させて4時間反応させ、TLCで反応を検出し、反応完了後、0℃に冷却し、m-クロロペルオキシ安息香酸 (401 mg, 2.32 mmol) の塩化メチレン溶液を滴下し、反応完了後、飽和亜硫酸ナトリウム溶液を入れ、有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液、水および飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、カラムクロマトグラフィーによって、678 mg の白色固体 (化合物 3-PBn) を得、収率が75%であった。

【0240】

20

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.11 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.35 (dd, $J=8.2, 2.3$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.42-7.30 (m, 10H), 5.09 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.74-4.69 (m, 1H), 4.64-4.58 (m, 1H), 4.47-4.40 (m, 1H), 4.39-4.32 (m, 1H), 4.13-4.01 (m, 2H)。

【0241】

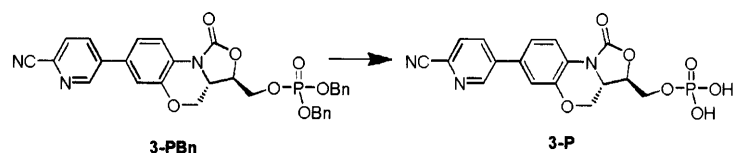
MS (EI) m/z : 583 (M) $^+$ 。

工程 2: ((3R, 3aS)-7-(6-シアノピリジン-3-イル)-1-オキソ-1, 3, 3a, 4-テトラヒドロベンゾ[b]オキサゾロ[3, 4-d][1, 4]オキサジンを-3-イル)メチル)モノホスフェート(3-P)の製造

30

【0242】

【化62】



化合物 3-PBn (100 mg, 0.17 mmol) を MeOH/テトラヒドロフランの混合溶媒に溶解させ、アルゴンで置換し、10% Pd/C (30 mg) を入れ、水素で置換し、常温常圧で一晩水素化反応させ、TLC (塩化メチレン/メタノール=20/1) で反応をモニタリングし、反応完了後、ろ過し、ケーキをN, N-ジメチルホルムアミドで洗浄し、ろ液を回転乾燥し、44 mg の淡黄色固体 (化合物 3-P) を得、収率が65%であった。

40

【0243】

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.92 (s, 1H), 8.25 (dd, $J=8.2, 1.8$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.10-7.97 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.54-7.43 (m, 2H), 4.65 (M, 2H), 4.23-4.02 (m, 4H)。

【0244】

50

工程 3: ((3R, 3aS)-7-(6-シアノピリジン-3-イル)-1-オキソ-1, 3, 3a, 4-テトラヒドロベンゾ[b]オキサゾロ[3, 4-d][1, 4]オキサジンを-3-イル)メチル)モノホスフェート二ナトリウム塩(36)の製造

イソオクタン酸ナトリウム(101mg, 0.6mmol)を水(2mL)に溶解させ、化合物3-P(80mg, 0.2mmol)を分けて入れ、室温で2時間攪拌し、反応液がほぼ清澄になった後、40℃に上昇させ、30分間反応させた後、冷却し、マイクロポアフィルターで少量の綿状物を除去し、ろ液をゆっくりアセトン(100mL)に滴下し、固体が析出し続け、滴下終了後、1時間攪拌し、2時間静置した後、ろ過し、ケーキをアセトンで洗浄し、乾燥し、56mgの白色固体(化合物43)を得、収率が63%であった。

10

【0245】

^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 8.91 (s, 1H), 8.23 (dd, $J=8.2, 1.8$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.11-7.98 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.54-7.43 (m, 2H), 4.63 (M, 2H), 4.23-4.02 (m, 4H)。

【0246】

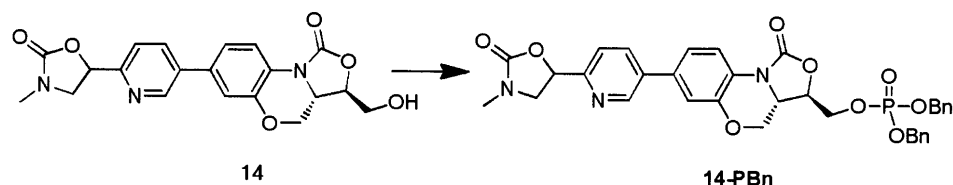
実施例 39 ((3R, 3aS)-7-(6-(3-メチル-2-オキサゾリジノン-5-イル)ピリジン-3-イル)-1-オキソ-1, 3, 3a, 4-テトラヒドロベンゾ[b]オキサゾロ[3, 4-d][1, 4]オキサジンを-3-イル)メチル)モノホスフェート二ナトリウム塩(37)

20

工程 1: ((3R, 3aS)-7-(6-(3-メチル-2-オキサゾリジノン-5-イル)ピリジン-3-イル)-1-オキソ-1, 3, 3a, 4-テトラヒドロベンゾ[b]オキサゾロ[3, 4-d][1, 4]オキサジンを-3-イル)メチル)リン酸ジベンジル(14-PBn)の製造

【0247】

【化63】



30

化合物14(500mg, 1.26mmol)、4, 5-ジシアノイミダゾール(325mg, 2.75mmol)、ジベンジルN, N'-ジイソプロピルホスホロアミダイト(0.89mL, 2.65mmol)およびm-クロロペルオキシ安息香酸(326mg, 1.89mmol)から、化合物3-PBnの合成方法のように、593mgの白色固体(化合物14-PBn)を得、収率が71.5%であった。

【0248】

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.93 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 8.15 (dd, $J=8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.44-7.29 (m, 12H), 5.63 (dd, $J=8.9, 6.4$ Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.60 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.47-4.40 (m, 1H), 4.39-4.31 (m, 1H), 4.12-4.01 (m, 2H), 4.00-3.93 (m, 1H), 3.74-3.66 (m, 1H), 2.81 (s, 3H)。

40

【0249】

MS (ESI) m/z : 680.3 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 。

工程 2: ((3R, 3aS)-7-(6-(3-メチル-2-オキサゾリジノン-5-イル)ピリジン-3-イル)-1-オキソ-1, 3, 3a, 4-テトラヒドロベンゾ [

50

b] オキサゾロ [3, 4-d] [1, 4] オキサジン-3-イル) メチル) モノホスフェート (14-P) の製造

化合物 14-P Bn (500 mg, 0.76 mmol) を MeOH/テトラヒドロフランの混合溶媒に溶解させ、アルゴンで置換し、10% Pd/C (100 mg) を入れ、水素で置換し、常温常圧で一晩水素化反応させ、TLC (塩化メチレン/メタノール=20/1) で反応をモニタリングし、反応完了後、ろ過し、ケーキをN, N-ジメチルホルムアミドで洗浄し、ろ液を回転乾燥し、290 mg の淡黄色固体 (化合物 14-P) を得、収率が80%であった。

【0250】

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.93 (d, J=5.7 Hz, 1H), 8.15 (dd, J=8.1, 2.2 Hz, 1H), 8.02-7.92 (m, 1H), 7.55 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.49-7.34 (m, 2H), 5.63 (dd, J=8.8, 6.3 Hz, 1H), 4.72-4.57 (m, 2H), 4.26-4.15 (m, 2H), 4.14-4.05 (m, 2H), 3.97 (t, J=8.9 Hz, 1H), 3.74-3.65 (m, 1H), 2.81 (s, 3H)。

10

【0251】

MS (ESI) m/z: 478.3 [M+1]⁺。

工程3: ((3R, 3aS)-7-(6-(3-メチル-2-オキサゾリジノン-5-イル)ピリジン-3-イル)-1-オキソ-1, 3, 3a, 4-テトラヒドロベンゾ [b] オキサゾロ [3, 4-d] [1, 4] オキサジン-3-イル) メチル) モノホスフェート二ナトリウム塩 (37) の製造

20

オクタン酸ナトリウム (172 mg, 1.03 mmol) および化合物 14-P (165 mg, 0.34 mmol) から、化合物 43 の合成方法のように、120 mg の白色固体 (化合物 37) を得、収率が68%であった。

【0252】

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.93 (d, J=5.7 Hz, 1H), 8.15 (dd, J=8.1, 2.2 Hz, 1H), 8.02-7.92 (m, 1H), 7.55 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.49-7.34 (m, 2H), 5.63 (dd, J=8.8, 6.3 Hz, 1H), 4.72-4.57 (m, 2H), 4.26-4.15 (m, 2H), 4.14-4.05 (m, 2H), 3.97 (t, J=8.9 Hz, 1H), 3.74-3.65 (m, 1H), 2.81 (s, 3H)。

30

【0253】

実施例40 ((3R, 3aS)-7-(6-(3-メチル-2-オキサゾリジノン-5-イル)ピリジン-3-イル)-1-オキソ-1, 3, 3a, 4-テトラヒドロベンゾ [b] オキサゾロ [3, 4-d] [1, 4] オキサジン-3-イル) メチル) モノホスフェートニアルギニン塩 (38)

化合物 14-P (110 mg, 0.23 mmol) およびアルギニン (120 mg, 0.69 mmol) から、化合物 37 の合成方法のように、120 mg の白色固体 (化合物 38) を得、収率が63%であった。

【0254】

40

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.93 (d, J=5.7 Hz, 1H), 8.15 (dd, J=8.1, 2.2 Hz, 1H), 8.02-7.92 (m, 1H), 7.55 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.49-7.34 (m, 2H), 5.63 (dd, J=8.8, 6.3 Hz, 1H), 4.72-4.57 (m, 2H), 4.26-4.15 (m, 2H), 4.14-4.05 (m, 2H), 3.97 (t, J=8.9 Hz, 1H), 3.74-3.65 (m, 1H), 2.81 (s, 3H)。

【0255】

実施例41 ((3R, 3aS)-7-(6-((R) 3-メチル-2-オキサゾリジノン-5-イル)ピリジン-3-イル)-1-オキソ-1, 3, 3a, 4-テトラヒドロベンゾ [b] オキサゾロ [3, 4-d] [1, 4] オキサジン-3-イル) メチル) モノ

50

ホスフェート二ナトリウム塩 (39)

化合物36の製造方法のように、化合物27を原料とし、化合物39を製造した。

【0256】

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.93 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.15 (dd, $J=8.1, 2.2$ Hz, 1H), 8.02–7.92 (m, 1H), 7.55 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.49–7.34 (m, 2H), 5.63 (dd, $J=8.8, 6.3$ Hz, 1H), 4.72–4.57 (m, 2H), 4.26–4.15 (m, 2H), 4.14–4.05 (m, 2H), 3.97 (t, $J=8.9$ Hz, 1H), 3.74–3.65 (m, 1H), 2.81 (s, 3H)。

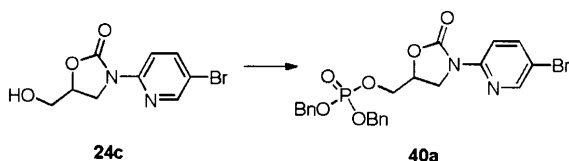
【0257】

実施例42 (3-(5-((3R, 3aS)-3-(ヒドロキシメチル)-1-オキソ-1,3,3a,4-テトラヒドロベンゾ[b]オキサゾロ[3,4-d][1,4]オキサジン-7-イル)ピリジン-2-イル)-2-オキサゾリジノン-5-イル)メチル)モノホスフェート二ナトリウム塩(40)

工程1: ((3-(5-ブロモピリジン-2-イル)-2-オキサゾリジノン-5-イル)メチル)リン酸ジベンジル(40a)

【0258】

【化64】



化合物24c (1.0 g, 3.66 mmol)、4,5-ジシアノイミダゾール(944 mg, 7.99 mmol)、ジベンジルN,N'-ジイソプロピルホスホロアミダイト(2.58 mL, 7.7 mmol)およびm-クロロペルオキシ安息香酸(947 mg, 5.5 mmol)から、化合物3-PBnの合成方法のように、1.8 gの無色粘稠液体(化合物40a)を得、収率が92%であった。

【0259】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J_1=9.0, J_2=2.4$ Hz, 1H), 7.40–7.23 (m, 10H), 5.10–4.96 (m, 5H), 4.72 (dt, $J_1=14.3, J_2=4.9$ Hz, 1H), 4.23–4.06 (m, 3H)。

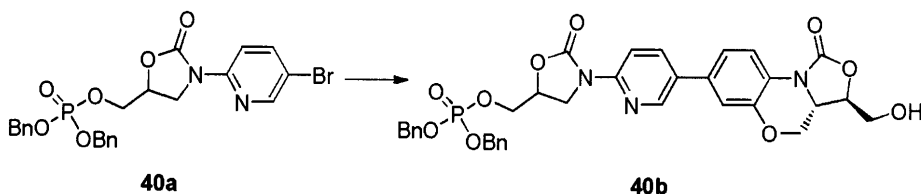
【0260】

MS (ESI) m/z : 555.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

工程2: ((3-(5-((3R, 3aS)-3-(ヒドロキシメチル)-1-オキソ-1,3,3a,4-テトラヒドロベンゾ[b]オキサゾロ[3,4-d][1,4]オキサジン-7-イル)ピリジン-2-イル)-2-オキサゾリジノン-5-イル)メチル)リン酸ジベンジル(40b)

【0261】

【化65】



化合物I-3 (124 mg, 0.23 mmol)、化合物40a (97.2 mg, 0.28 mmol)、炭酸セシウム (190 mg, 0.58 mmol) および Pd(PPh_3)

10

20

30

40

50

)₄ (27 mg, 0.023 mmol) から、化合物 1 の合成方法のように、53 mg の白色固体 (化合物 40b) を得、収率が 34% であった。

【0262】

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.68 (s, 1H), 8.18–8.10 (m, 2H), 7.96 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.45–7.18 (m, 12H), 5.33 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.04–4.95 (m, 5H), 4.64–4.53 (m, 1H), 4.52–4.44 (m, 1H), 4.39–4.20 (m, 3H), 4.13–3.97 (m, 3H), 3.82–3.64 (m, 2H)。

【0263】

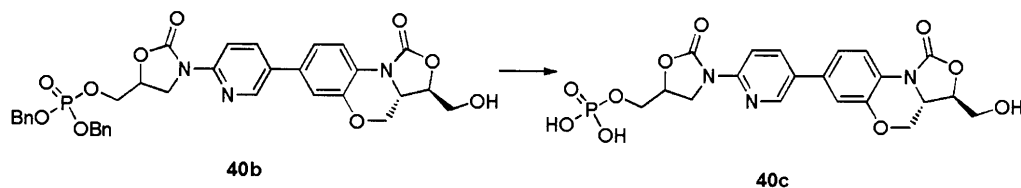
MS (ESI) m/z: 696.2 [M+Na]⁺。

10

工程 3: ((3-(5-((3R, 3aS)-3-(ヒドロキシメチル)-1-オキソ-1,3,3a,4-テトラヒドロベンゾ[b]オキサゾロ[3,4-d][1,4]オキサジン-7-イル)ピリジン-2-イル)-2-オキサゾリジノン-5-イル)メチル)モノホスフェート (40c)

【0264】

【化 66】



20

化合物 40b (500 mg, 0.74 mmol) および 10% Pd/C (100 mg) から、化合物 3-P の合成方法のように、314 mg の淡黄色固体 (化合物 40c) を得、収率が 86% であった。

【0265】

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.68 (s, 1H), 8.16–8.12 (m, 2H), 7.95 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.39–7.33 (m, 2H), 4.97–4.87 (m, 1H), 4.64–4.53 (m, 1H), 4.50–4.42 (m, 1H), 4.34–4.21 (m, 1H), 4.15–3.96 (m, 5H), 3.80–3.66 (m, 2H)。

30

【0266】

MS (ESI) m/z: 492.0 [M-1]⁻。

工程 4: ((3-(5-((3R, 3aS)-3-(ヒドロキシメチル)-1-オキソ-1,3,3a,4-テトラヒドロベンゾ[b]オキサゾロ[3,4-d][1,4]オキサジン-7-イル)ピリジン-2-イル)-2-オキサゾリジノン-5-イル)メチル)モノホスフェート二ナトリウム塩 (40)

オクタン酸ナトリウム (152 mg, 0.91 mmol) および化合物 40c (150 mg, 0.30 mmol) から、化合物 36 の合成方法のように、75 mg の白色固体 (化合物 40) を得、収率が 47% であった。

40

【0267】

¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 8.12 (s, 1H), 7.95 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.39–7.33 (m, 2H), 4.97–4.87 (m, 1H), 4.64–4.53 (m, 1H), 4.50–4.42 (m, 1H), 4.34–4.21 (m, 1H), 4.15–3.96 (m, 5H), 3.80–3.66 (m, 2H)。

【0268】

実施例 41 ((3-(5-((3R, 3aS)-3-(ヒドロキシメチル)-1-オキソ-1,3,3a,4-テトラヒドロベンゾ[b]オキサゾロ[3,4-d][1,4]オキサジン-7-イル)ピリジン-2-イル)-2-オキサゾリジノン-5-イル)メチル)モノホスフェート二ナトリウム塩 (40)

50

ル)モノホスフェートニアルギニン塩(41)

化合物40c(50mg, 0.1mmol)およびL-アルギニン(52mg, 0.3mmol)から、化合物43の合成方法のように、52mgの白色固体(化合物41)を得、収率が62%であった。

【0269】

^1H NMR (300MHz, D_2O) δ 8.12 (s, 1H), 7.95 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.39–7.33 (m, 2H), 4.97–4.87 (m, 1H), 4.64–4.53 (m, 1H), 4.50–4.42 (m, 1H), 4.34–4.21 (m, 1H), 4.15–3.96 (m, 5H), 3.80–3.66 (m, 2H)。

10

【0270】

二. 実験実施例

1. 本発明化合物の体外抗菌活性実験

試験方法：寒天二倍希釈法 (Antimicrob. Agents and Chemother., 40, 1996. 720–726) で本発明に係る化合物および陽性対照薬物であるリネゾリドの試験される菌株に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。多点接種装置 (Denley A400) で細菌を異なる薬物濃度の寒天シャーレの表面に接種し、各点の接種菌量は約 10^6 CFU/mL で、35℃で16時間インキュベートして結果を観察し、無菌のシャーレの培地に含まれる薬物の最小濃度を薬物の当該菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC 値) とした。

20

【0271】

試験菌株：使用された菌株はいずれも南京地方で収集された臨床分離病原菌で、通常の方法で改めて同定してから使用された。臨床分離病原菌31株を選んだが、なかでは、腸球菌6株、黄色ブドウ球菌敏感株5株、表皮ブドウ球菌敏感株5株、黄色ブドウ球菌薬剤耐性株5株、表皮ブドウ球菌薬剤耐性株5株、肺炎球菌薬剤耐性株4株であった。

【0272】

試験される化合物はいずれもまず2mLのDMSOに入れ、十分に溶解させ、さらに所定の濃度まで無菌再蒸留水を入れ、薬液を入れた各シャーレに20mLの液体状に溶融させたMH培地を入れ、シャーレにおける薬物の最終濃度を64、32、16、8、4、2、1、0.5、0.25、0.125、0.0625、0.031 $\mu\text{g/mL}$ とした。

30

【0273】

陽性対照群はLZ (リネゾリド、商品名がZyvoxで、2000年にFDAに許可されて初めてアメリカで発売され、現在臨床応用に至った最初で唯一のオキサゾリジノン系抗菌薬物である) であった。

【0274】

【表 2－1】

表 2. 本発明化合物の実験菌株に対する MIC 値 (μg/mL)

化合物	腸球菌 (6 株)	黄色ブドウ球菌 敏感株 (5 株)	表皮ブドウ球菌敏 感株 (5 株)	黄色ブドウ球菌薬 剤耐性株 (6 株)	表皮ブドウ球菌薬剤 耐性株 (5 株)	肺炎球菌 薬剤耐性 株 (4 株)
1	1	0.25	0.125-0.5	0.125-0.5	0.125-0.5	0.25-0.5
2	1-2	0.5-1	0.5-1	0.5-1	0.5-1	0.5-2
3	1	0.25-0.5	0.25	0.125- 0.25	0.125-0.25	0.25-0.5
4	1-2	0.5-1	0.5	0.5-1	0.5	1-2
5	1	0.5-1	0.5-1	0.5-1	0.5-1	0.5-1
6	2	1	0.5-1	1-2	1	1-2
7	4	1-4	1-4	1-4	2	2-4
8	2-4	1-2	1	1-2	1-2	2-4

【0 2 7 5】

10

20

【表 2 - 2】

9	4	1-2	0.5	1-2	0.5-1	2-4
10	2-4	2	1-2	1-2	1-2	2
11	16	2-4	2-4	4	8	2-8
12	2-4	2-4	2-4	4-8	4	4
13	2	2-4	4	2-4	4-8	8-16
14	1-2	0.5-1	0.25-0.5	0.5-1	0.25-1	1
15	1-2	1-2	1-2	1-2	2-4	2
16	1-2	1-2	1-2	1-2	2-4	2
17	4	1-4	1-2	1-2	1-2	1-2
18	4-8	2-4	1-2	2	1-2	2-4
19	2-4	2-4	1-2	2-4	2-4	2-4
20	16-32	2-4	2-4	2-4	2-4	4-8
21	4-8	0.25-0.5	0.25-0.5	0.5-1	0.25-1	1-2
22	4-16	0.5-1	0.5-1	0.5-1	1	2
23	16	8	4-8	8	8-16	16
24	0.5-1	0.5-1	0.25-0.5	0.5-1	0.5-1	1
25	0.5-1	0.5-1	0.5-1	0.5-1	0.5-1	1
26	0.5-1	0.5-1	0.5-1	0.5-1	0.5-1	1
27	1	1	1	1	0.5-1	0.25-0.5
28	2	2	2	2	1-2	2
29	2	2-4	1	1	1-2	1-2
30	4-8	2-4	1-2	2-4	0.5-4	4-16
31	16	2-4	2-4	2-4	2-4	4
32	16	4-8	4-8	8	4-8	8-16
33	1-2	1-2	0.5-1	1-2	2	2
LZ	1-2	1-2	1	1-2	1-2	2

表 2 の実験データから、本発明化合物は、強い体外抗菌活性を有し、陽性対照薬物であるリネゾリド（LZ）よりも顕著に優れことが示され、より強い抗菌活性は投与量を減らすことによって、リネゾリド自身の高い投与量による毒性・副作用を軽減することができることを示唆するため、本発明化合物はより高い治療有効性および安全性を有する。

【0276】

2. 本発明化合物のリネゾリド耐性菌株に対する体外抗菌活性実験

実験方法

1) 試験される薬および培地の調製

試験される薬の DMSO 保存液の濃度は 10 mg/mL であった。MHA（寒天）および MHB（ブイヨン）はいずれもメーカーの説明に従って調製した。

【0277】

2) 試験される薬の勾配の調製

薬液の二倍希釈：無菌操作で、12.8 μ Lの薬液を96ウェルプレートの1個目のウェルに入れ、さらに27.2 μ LのDMSOを入れ、均一に混合し、2-12個目のウェルにいずれも20 μ LのDMSOを入れた。1個目のウェルから20 μ L取って2個目のウェルに入れ、均一に混合した。2個目のウェルから20 μ L取って3個目のウェルに入れ、順に11個目のウェルまで繰り返し、20 μ L捨て、12個目のウェルに20 μ LのDMSOだけで生長対照とした。さらに、各ウェルに180 μ Lの無菌水を入れ、均一に混合した。対照に使用された薬物も同じ方法で調製された。

【0278】

二倍希釈した異なる濃度の抗菌薬溶液およびDMSOをそれぞれ無菌の96ウェルプレートに10 μ Lずつ入れ、使用に備えた。

3) 試験される菌の調製およびMIC実験

MHAプレートから単一コロニーを取って5mLの無菌生理食塩水に入れ、均一に混合し、分光光度計で光透過率を80%とした。MHBで1:200希釈した後、10 μ Lの薬液を入れた各ウェルに90 μ Lの当該菌液を入れ、均一に混合した後、35℃の通常の生物化学インキュベーターに置き、20 hインキュベートして結果を判定した。この時、1個目～12個目のウェルの薬物濃度はそれぞれ32、16、8、4、2、1、0.5、0.25、0.125、0.0625、0.03125および0 μ g/mLであった。

【0279】

一つの薬物の希釈度に2組の平行対照を設けた。

4) 結果の読み取りと判断：CLSIの2010年版で薦められた基準を参照した。

陽性対照群はLZ（リネゾリド、商品名がZyvoxで、2000年にFDAに許可されて初めてアメリカで発売され、現在臨床応用に至った最初で唯一のオキサゾリジノン系抗菌薬物である）であった。

【0280】

【表3】

表3. 本発明化合物のリネゾリド耐性菌に対する体外活性 MIC(μ g/mL)

化合物	S.a. ATCC 29213	LRSA (3株)	LRSE (1株)	LREFL. (3株)	LREFA (3株)
1	0.5	8	4	8	4-8
2	0.5	8	4	4-8	4-8
3	0.25	4-8	4	4	2-4
5	0.5	4	2	4-8	4-8
18	0.5	4	4	2-4	2-4
34	0.5	8	4	4	4
LZ	1	>32	16	8-16	8-16

注：SAU 1011は黄色ブドウ球菌の標準株ATCC 29213である。

【0281】

MASU 0071～0073はリネゾリド耐性黄色ブドウ球菌である。

MSEP 0006はリネゾリド耐性表面ブドウ球菌である。

MEFL 0039～0041はリネゾリド耐性エンテロコッカス・フェカリス菌である。

【0282】

MEFA 0038～0040はリネゾリド耐性エンテロコッカス・フェシウム菌である。

表3におけるデータから、陽性対照のリネゾリドと比較すると、本発明化合物はリネゾリド耐性菌株に対しても同様に優れた体外抗菌活性を有することが示され、臨床で増え続ける細菌のリネゾリドに対する耐性の問題に良い対策を提供することができる。

【0283】

3. 本発明化合物のラット体内薬物動態学試験

3. 1 化合物14のラット体内薬物動態学性質

2つの投与経路（胃内投与および静脈注射）を使用した。

【0284】

胃内投与：健康SD雄ラット4匹で、体重が200～250gで、投与量が15mg/kgで、投与容積が10ml/kgで、0.5%CMC-Naで調製した。投与前に12h禁食させ、水を自由に飲ませ、投与から0.25、0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、7.0、9.0、24および48h後ラットの眼球後静脈叢から静脈血0.3mlを取り、ヘパリンで処理した試験管に置き、3500rpmで10min遠心し、血漿を分離し、-20℃で保存して測定に備えた。

【0285】

静脈注射：健康SD雄ラット2匹で、体重が200～250gであった。投与量が5mg/kgで、投与容積が10ml/kgで、DMSO、ツイン80および脱イオン水で調製した。投与前に12h禁食させ、水を自由に飲ませ、投与から5min、15min、0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、7.0、9.0、24および48h後ラットの眼球後静脈叢から静脈血0.3mlを取り、ヘパリンで処理した試験管に置き、3500rpmで10min遠心し、血漿を分離し、-20℃で保存して測定に備えた。

【0286】

液体クロマトグラフータンデム質量分析法で血漿における化合物14の濃度を測定した。実験の測定装置は表4に示す。

【0287】

【表4】

表4. 実験装置

液体クロマトグラフシステム:	Agilent 1200 液体クロマトグラフシステム (G1322A 型二元輸液ポンプ、G1316B 型カラム温度装置および G1312B 型真空脱気装置を含む)、米国アジレント社
オートサンプラー:	G1367D 型サンプラー、米国アジレント社
MS/MS システム:	Agilent 6460 型トリプル四重極 LC/MS システム、エレクトロスプレーイオン化源 (ESI 源) 付き、米国アジレント社
データ収集:	MassHunter Data Acquisition ソフトバージョン B.01.04、米国アジレント社

ラットに胃内投与および静脈注射による化合物14の投与後、薬物動態学のパラメーターを表5および表6に示す。

【0288】

【表 5】

表 5 ラットの化合物 14 を 15 mg/kg 胃内投与後の薬物動態学のパラメーター

動物番号	T _{max} (h)	C _{max} (ng/ml)	AUC _{0-t} (ng·h/ml)	AUC _{0-∞} (ng·h/ml)	MRT (h)	t _{1/2} (h)	F (%)
15	0.50	766	2174	2290	2.93	1.64	
16	1.0	878	2095	2165	2.03	2.34	
17	0.50	1117	2374	2440	2.23	1.45	
18	2.00	474	1620	1772	3.36	2.29	
平均値	1.00	809	2066	2167	2.64	1.93	44.8
標準偏差	0.71	267	319	286	0.62	0.45	
CV%	70.7	33.0	15.5	13.2	23.4	23.3	

10

【0289】

【表 6】

表 6 ラットの化合物 14 を 5 mg/kg 静脈注射後の薬物動態学のパラメーター

動物番号	AUC _{0-t} (ng·h/ml)	AUC _{0-∞} (ng·h/ml)	MRT (h)	t _{1/2} (h)	CL _z (L/h/kg)	V _{ss} (L/kg)
19	1595	1603	0.61	1.62	3.12	1.90
20	1490	1510	0.79	2.46	3.31	2.62
21	1526	1555	0.82	3.45	3.22	2.64
平均値	1537	1556	0.74	2.51	3.22	2.39
標準偏差	54	46	0.11	0.92	0.10	0.42
CV%	3.5	3.0	15.5	36.5	3.0	17.7

20

30

ラットに化合物 14 を 15 mg/kg 胃内投与後、化合物 14 の血漿ピーク濃度 C_{max} が 809 (267 ng/ml) で、ピーク到達時間 T_{max} が 1.00 (0.71 h) で、薬物-時間曲線下面積 AUC_{0-t} が 2066 (319 ng·h/ml) で、半減期 t_{1/2} が 1.93 (0.45 h) であった。化合物 14 を 5 mg/kg 静脈注射後、薬物-時間曲線下面積 AUC_{0-t} が 1537 ± 54 ng·h/ml で、半減期 t_{1/2} が 2.51 ± 0.92 h で、血漿クリアランス CL_z が 3.22 ± 0.10 L/h/kg で、分布容積 V_{ss} が 2.39 ± 0.42 L/kg であった。

40

【0290】

投与量の校正後、ラットの化合物 14 を 15 mg/kg 胃内投与後の絶対生物学的利用能が 44.8% であった。

実験データから、本発明化合物 14 は優れた代謝性質を表し、各代謝パラメーターは好ましかったことがわかる。優れた経口投与の生物学的利用能は、当該化合物の経口投与後の体内の高い血中薬物濃度を保証し、その最小発育阻止濃度 (MIC) よりも遥かに高かった。同時に、長い半減期はその投与回数を、現在のリネゾリドの 1 日 2 回から 1 日 1 回に減らし、患者のコンプライアンスを増加することが可能であることを示唆する。

50

【0291】

上記試験方法で、発明者は化合物14のリン酸エステル二ナトリウム塩37のラットの体内薬物動態学性質を測定し、その結果を表7～表9に示す。

【0292】

【表7】

表7. ラットの化合物37を10 mg/kg 胃内投与後の化合物14の薬物動態学のパラメーター

動物番号	T _{max} (h)	C _{max} (ng/ml)	AUC _{0-t} (ng·h/ml)	AUC _{0-∞} (ng·h/ml)	MRT (h)	t _{1/2} (h)	F (%)
1	1.0	556	1777	1803	3.94	4.67	
2	0.25	499	1469	1487	3.59	4.65	
3	0.25	484	1746	1772	4.31	4.58	
4	0.25	558	1582	1600	3.56	4.53	
平均値	0.44	524	1643	1665	3.85	4.61	52.5
標準偏差	0.38	38	145	149	0.35	0.07	
CV%	85.7	7.3	8.8	8.9	9.1	1.4	

10

20

【0293】

【表8】

表8. ラットの化合物37を50mg/kg 胃内投与後の化合物14の薬物動態学のパラメーター

動物番号	T _{max} (h)	C _{max} (ng/ml)	AUC _{0-t} (ng·h/ml)	AUC _{0-∞} (ng·h/ml)	MRT (h)	t _{1/2} (h)
1	0.25	4019	11512	11524	4.06	2.51
2	0.25	2763	6534	7190	3.02	1.98
3	0.25	3669	9119	9133	3.31	2.84
4	0.50	3993	7468	7827	2.37	1.96
平均値	0.31	3611	8658	8918	3.19	2.32
標準偏差	0.13	587	2182	1916	0.70	0.43
CV%	40.0	16.3	25.2	21.5	21.9	18.5

30

40

【0294】

【表 9】

表 9. ラットの化合物 37 を 10 mg/kg 静脈注射後の化合物 14 の薬物動態学のパラメーター

動物番号	AUC _{0-t} (ng·h/ml)	AUC _{0-∞} (ng·h/ml)	MRT (h)	t _{1/2} (h)	CL _z (L/h/kg)	V _{ss} (L/kg)
5	3025	3064	0.82	2.21	2.48	2.02
6	3520	3546	1.37	5.57	2.14	2.93
7	2846	2884	1.56	6.87	2.64	4.12
平均値	3131	3165	1.25	4.88	2.42	3.03
標準偏差	349	342	0.39	2.41	0.25	1.05
CV%	11.1	10.8	31.0	49.3	10.4	34.7

ラットに化合物 37 を 10 mg/kg 胃内投与後、吸収が早く、ピーク到達時間 T_{max} が 0.44 ± 0.38 h で、その母体化合物 14 の血漿ピーク濃度 C_{max} が 524 ± 38 ng/ml で、薬物-時間曲線下面積 AUC_{0-t} が 1643 ± 145 ng·h/ml で、半減期 t_{1/2} が 4.61 ± 0.07 h で、絶対生物学的利用能が 52.5% であった。計量正規化後、化合物 37 胃内投与群の化合物 14 の血漿露出量が化合物 14 胃内投与群の 157% であった。

【0295】

表 7 および表 8 から、ラットに化合物 37 を 50 mg/kg 胃内投与後、化合物 14 の血漿中濃度-時間曲線下面積 AUC_{0-t} が 8658 (2182 ng/ml で、10 mg/kg 胃内投与後の AUC_{0-t} 値 (1643 ng/ml) の 5.3 倍で、体内露出量は投与量とほぼ正比例したことがわかる。

【0296】

ラットに化合物 37 を 10 mg/kg 静脈注射後、その母体化合物 14 の血漿中濃度-時間曲線下面積 AUC_{0-t} が 3131 ± 349 ng·h/ml で、半減期 t_{1/2} が 4.88 ± 2.41 h、計量正規化後、化合物 37 静脈注射群の化合物 14 の血漿露出量が化合物 14 静脈注射投与群の 134% であった。

【0297】

代謝の結果から、本発明の化合物 14 をそのリン酸エステル二ナトリウム塩のプロドラッグ 37 とした後、ラットの体内代謝性質が顕著に改善され、経口投与の吸収速度が上がり、経口投与の生物学的利用能が 44% から 57% に増加し、同時に薬物の血漿露出量が顕著に増加し、経口投与の血漿露出量が以前の 1.5 倍、静脈注射の血漿露出量も以前の 1.34 倍に増加した。

【0298】

4. 本発明化合物の体内抗菌活性測定

試験菌株：動物感染に使用された細菌はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 ATCC 33591 (MRSA) であった。

【0299】

試験動物：ICR 雌マウス、4～5 週齢、体重 20～22 g で、上海 SIPPR-BK 実験動物有限公司によって提供され、合格証番号：2008001625863 である。

試験方法：マウスをランダムに分け、試験される各薬物の各投与形態に 2.5、5、10 および 20 mg/kg の 4 つの投与量群を設け、各投与量群にマウス 6 匹とし、また各投与形態に陰性対照として胃粘素溶媒群を設けた。マウスの腹腔に 10⁷ - 10⁸ CFU/ml の細菌懸濁液を 0.5 mL/匹注射し、そして感染から 1 時間後相応の薬物を経

口投与して治療し、投与体積が0.2 mL/20 gであった。本研究方案は国家実験動物管理および福祉の規定および関連条例に従った。

【0300】

結果の観察およびED₅₀の計算：各群の動物生存数を48時間観察し、ソフトGraphpad Prism 5.0でED₅₀を計算した。実験結果は表10に示す。

【0301】

【表10】

表10. 化合物37のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 ATCC 33591 (MRSA) に対する全身感染マウスの体内効果

10

化合物	ED ₅₀ , mg/kg
経口投与	
37	5.00
リネゾリド(対照)	9.87

備考：感染菌量が 2.35×10^7 CFU/マウスであった。

【0302】

表10から、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 ATCC 33591 (MRSA) に対する全身感染のマウスモデルに対し、試験された化合物37の経口投与の半数有効量ED₅₀が対照薬のリネゾリドよりも顕著に低かったことがわかるが、化合物37のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 ATCC 33591 (MRSA) に対する全身感染のマウスに対して優れた治療作用を有し、体内活性が対照薬のリネゾリドよりも顕著に優れて有効であることが十分に示された。

20

【0303】

本発明化合物は新しい化学構造を有し、体内外抗菌活性がリネゾリドよりも顕著に優れ、かつリネゾリド耐性菌にも優れた抗菌活性を表し、また好ましい薬物代謝動態学の性質および薬らしさを有する。そのため、本発明化合物は感染性疾患、特に薬剤耐性菌による感染性疾患を治療する薬物として有用である。

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
C 0 7 F 9/6561 (2006.01) A 6 1 K 31/661
C 0 7 F 9/6561

審査官 谷尾 忍

(56)参考文献 国際公開第2011/147259 (WO, A1)
特表2007-514737 (JP, A)
国際公開第2012/033952 (WO, A1)
特開平02-124877 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D 4 9 8 / 0 4
A 6 1 K 3 1 / 5 3 8 3
A 6 1 K 3 1 / 6 6 1
C 0 7 D 5 1 9 / 0 0
C 0 7 F 9 / 6 5 3
C 0 7 F 9 / 6 5 6 1
CAplus/REGISTRY (STN)