

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4602759号
(P4602759)

(45) 発行日 平成22年12月22日 (2010.12.22)

(24) 登録日 平成22年10月8日 (2010.10.8)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 499/88 (2006.01)

C O 7 D 499/00 C S P C

C O 7 D 499/897 (2006.01)

A 6 1 K 31/43

A 6 1 K 31/43 (2006.01)

A 6 1 K 31/431

A 6 1 K 31/431 (2006.01)

A 6 1 K 31/4365

A 6 1 K 31/4365 (2006.01)

A 6 1 K 31/437

請求項の数 32 (全 107 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-501418 (P2004-501418)
 (86) (22) 出願日 平成15年4月30日 (2003.4.30)
 (65) 公表番号 特表2005-533017 (P2005-533017A)
 (43) 公表日 平成17年11月4日 (2005.11.4)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2003/013428
 (87) 国際公開番号 W02003/093279
 (87) 国際公開日 平成15年11月13日 (2003.11.13)
 審査請求日 平成18年1月31日 (2006.1.31)
 (31) 優先権主張番号 60/377,052
 (32) 優先日 平成14年5月1日 (2002.5.1)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

前置審査

(73) 特許権者 309040701
 ワイス・エルエルシー
 アメリカ合衆国 O 7 9 4 O ニュージャ
 ーシー州 マジソン、ファイブ ジラルダ
 ファームズ (番地なし)
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 篠
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74) 代理人 100106518
 弁理士 松谷 道子
 (74) 代理人 100156100
 弁理士 西野 満
 (74) 代理人 100156155
 弁理士 水原 正弘

最終頁に続く

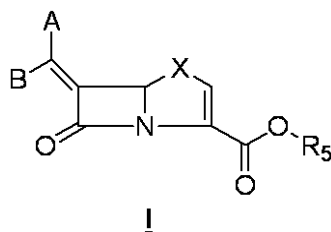
(54) 【発明の名称】 β -ラクタマーゼ阻害剤としての二環式6-アルキリデン-ペネム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I :

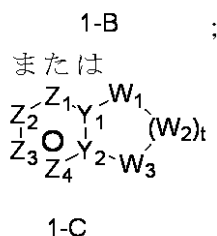
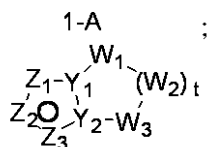
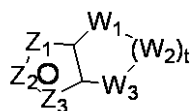
【化1】



[式中、

A および B のうち 1 つは水素であり、他方は、式 :

【化 2】



10

で示される基であり（ただし、式 1 - A および 1 - B における $Z_1 \sim Z_3$ のうち 1 つならびに式 1 - C における $Z_1 \sim Z_4$ のうち 1 つは炭素であり、分子の残部と結合している）；

X は、O または S であり；

20

R_5 は、H または $C_1 - C_6$ アルキルであり；

式 1 - A および 1 - B においては、 Z_1 、 Z_2 および Z_3 のうち 1 つは、独立して、S であり、残りは、 CR_2 または S であり；式 1 - C においては、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 および Z_4 は、独立して、 CR_2 または N であり；

式 1 - B においては、 Y_1 および Y_2 は、独立して、N または C であり

（ただし、式 1 - B における芳香環部分がイミダゾールである場合、 W_1 、 W_2 および W_3 は、S、SO または SO_2 ではない）；式 1 - C においては、 Y_1 および Y_2 は、C であり；

W_1 、 W_2 および W_3 は、独立して、 CR_4R_4 、S、SO、 SO_2 、O、または $N - R_1$ であり（ただし、S - S または O - O または S - O 結合形成は飽和環系を形成するようには生じ得ない）；

30

t は 1 ~ 4 であり；

R_1 は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_5 - C_7$ シクロアルキル、ヘテロ原子として 1 つの窒素および / または S 原子を含有している 5 員環もしくは 6 員環である - C = O ヘテロアリール、- C (= O) - アリール、- C (= O) - $C_1 - C_6$ アルキル、- C (= O) - $C_5 - C_6$ シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよいアリール - $C_1 - C_6$ アルキル；ヘテロアリール - $C_1 - C_6$ アルキル（ここで、該ヘテロアリールは 1 つの窒素原子を有する 6 員環である）であり；

R_2 および R_4 は、各々、独立して、H、または $C_1 - C_6$ アルキルである]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩。

40

【請求項 2】

式 1 - A における $Z_1 \sim Z_3$ のうち 1 つが CR_2 である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

Z_2 または Z_3 のうち 1 つが N、O、または S である、請求項 1 または 2 記載の化合物。

【請求項 4】

W_1 、 W_2 および W_3 のうち少なくとも 1 つが CR_4R_4 である、請求項 1、2 および 3 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 5】

W_1 、 W_2 および W_3 が独立して CR_4R_4 である、請求項 4 記載の化合物。

【請求項 6】

50

式 1 - A おける t が 1 ~ 3 である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 7】

式 1 - B おける t が 3 である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 8】

式 1 - B おける Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Y_1 、および Y_2 のうち少なくとも 2 つが N である請求項 1 または 7 記載の化合物。

【請求項 9】

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Y_1 、および Y_2 のうち 3 つが N である、請求項 8 記載の化合物。

【請求項 10】

式 1 - B おける W_1 、 W_2 、および W_3 のうち 2 つが独立して CR_4R_4 である、請求項 1 および 7 ~ 9 のいずれか 1 項記載の化合物。

10

【請求項 11】

R_4 が H である、請求項 10 記載の化合物。

【請求項 12】

式 1 - B おける Y_1 および Y_2 のうち 1 つが C であり、他方が N である、請求項 1 および 7 ~ 11 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 13】

式 1 - B おける Z_1 、 Z_2 、および Z_3 のうち 2 つが独立して CR_2 である、請求項 1 および 7 ~ 12 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 14】

20

式 1 - C おける $Z_1 \sim Z_4$ のうち 3 つが独立して CR_2 であり、残りが C である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 15】

式 1 - C おける $Z_1 \sim Z_4$ のうち少なくとも 1 つが N である、請求項 1 または 14 記載の化合物。

【請求項 16】

Z_1 が N である、請求項 15 記載の化合物。

【請求項 17】

$Z_1 \sim Z_4$ のうち 2 つが N である、請求項 15 記載の化合物。

【請求項 18】

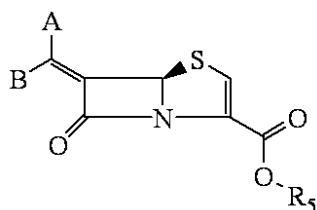
30

$Z_1 \sim Z_4$ のうち 3 つが N である、請求項 15 記載の化合物。

【請求項 19】

構造式：

【化 3】



40

[式中、A、B および R_5 は請求項 1 における定義と同じである]
で示される化合物。

【請求項 20】

以下の化合物からなる群から選択される化合物：

(5 R, 6 Z) - 6 - (5 - ベンジル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イルメチレン) - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸；

(5 R), (6 Z) - 6 - (7 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a]ピラジン - 2 - イルメチレン) - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザ - ビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩；

50

(5 R),(6 Z) - 7 - オキソ - 6 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a]ピラジン - 2 - イルメチレン) - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩 ;

(5 R, 6 Z) - 6 - [5 - (4 - メトキシベンジル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イルメチレン] - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩 ;

(5 R),(6 Z) - 6 - (5, 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ[2, 1 - c][1, 4]チアジン - 2 - イルメチレン) - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩 ;

(5 R),(6 Z) - 6 - (6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ[1, 2 - a]イミダゾール - 2 - イルメチレン) - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザ - ビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩 ;

(5 R),(6 Z) - 6 - (5, 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ[2, 1 - c][1, 4]オキサジン - 2 - イルメチレン) - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩 ;

(5 R),(6 Z) - 6 - (5, 6 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ[1, 2 - b]ピラゾール - 2 - イルメチレン) - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩 ;

(5 R)(6 Z) - 7 - オキソ - 6 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - イルメチレン) - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩 ;

(5 R),(6 Z) - 6 - (7 - メチル - 6 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ[1, 2 - a]ピラジン - 2 - イルメチレン) - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザ - ビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩 ;

(5 R)(6 Z) - 6 - (6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ[5, 1 - c][1, 4]チアジン - 2 - イルメチレン) - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩 ;

(5 R)(6 Z) - 7 - オキソ - 6 - (4 H - 5 - チア - 1, 6 a - ジアザペンタレン - 2 - イルメチレン) - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩 ;

(5 R)(6 Z) - 6 - (7 H - イミダゾ[1, 2 - c]チアゾール - 2 - イルメチレン) - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩 ;

(5 R, 6 Z) - 7 - オキソ - 6 - (4 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ[5, 1 - c][1, 4]オキサジン - 2 - イルメチレン) - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸 ;

6 - (6, 7 - ジヒドロ - 4 H - チエノ[3, 2 - c]ピラン - 2 - イルメチレン) - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザ - ビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸 ;

6 - (6, 7 - ジヒドロ - 4 H - チエノ[3, 2 - c]チオピラン - 2 - イルメチレン) - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザ - ビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸 ;

6 - (5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - チエノ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イルメチレン) - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザ - ビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸 ;

2 - (2 - カルボキシ - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザ - ビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 6 - イリデンメチル) - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - チエノ[3, 2 - c]ピリジン - 5 - カルボン酸エチルエステル ;

7 - オキソ - 6 - (6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - イミダゾ[1, 2 - a]アゼピン - 2 - イルメチレン) - 4 - チア - 1 - アザ - ビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸 ;

10

20

30

40

50

(5 R), (6 Z) - 6 - (7 - ベンジル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a]ピラジン - 2 - イルメチレン) - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸 ;

(5 R, 6 Z) - 7 - オキソ - 6 - [5 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イルメチレン] - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸 ;

(5 R, 6 Z) - 7 - オキソ - 6 - [5 - (ピリジン - 3 - イルカルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イルメチレン] - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸 ;

(5 R, 6 Z) - 7 - オキソ - 6 - [5 - (フェニルアセチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イルメチレン] - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸 ;

(5 R), (6 Z) - 6 - (5, 5 - ジオキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 5⁶ - ピラゾロ[5, 1 - c][1, 4]チアジン - 2 - イルメチレン) - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩 ;

(5 R), (6 Z) - 7 - オキソ - 6 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 2 - イルメチレン) - 4 - チア - 1 - アザ - ビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩 ;

(5 R)(6 Z) - 6 - (5, 5 - ジメチル - 4 H - 1, 6 a - ジアザペンタレン - 2 - イルメチレン) - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩 5, 5 - ジメチル - 2 - ピペリドン ;

(5 R), (6 Z) - 6 - (5, 6 - ジヒドロ - 4 H - シクロペンタ[b]フラン - 2 - イルメチレン) - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩 ;

(5 R)(6 Z) - 6 - (4, 5 - ジヒドロ - 6 - チア - 1, 7 a - ジアザインデン - 2 - イルメチレン) - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩 ;

(5 R), (6 Z) - 6 - (6, 6 - ジメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - イルメチレン) - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩 ;

(5 R), (6 Z) - 6 - (5, 6 - ジヒドロ - 8 - H - イミダゾ[2, 1 - c][1, 4]チアジン - 3 - イルメチレン) - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸 ;

(5 R)(6 Z) - 7 - オキソ - 6 - (4 H - 5 - チア - 1, 6 a - ジアザペンタレン - 2 - イルメチレン) - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩 ;

(5 R)(6 Z) - 6 - (2, 3 - ジヒドロピラゾロ[5, 1 - b]チアゾール - 6 - イルメチレン) - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩 ;

(5 R)(6 Z) - 6 - (2, 3 - ジヒドロピラゾロ[5, 1 - b]オキサゾール - 6 - イルメチレン) - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩 ;

(5 R, 6 Z) - 6 - (5 - アセチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イルメチレン) - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸 (E + Z 異性体混合物、ナトリウム塩) ;

(5 R, 6 Z) - 6 - (6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ[5, 1 - c][1, 4]オキサジン - 2 - イルメチレン) - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸 ;

(5 R)(6 Z) - 6 - (6, 7 - 5 H - ジヒドロピラゾロ[5, 1 - b]オキサジン - 2 - イルメチレン) - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン -

10

20

30

40

50

2 - カルボン酸ナトリウム塩；

(5 R), (6 Z) - 6 - [5 - (3 - カルボキシプロピオニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 2 - イルメチレン] - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザピシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - カルボン酸二ナトリウム塩；

(5 R), (6 Z) - 6 - [5 - (2 - メトキシアセチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 2 - イルメチレン] - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザピシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - カルボン酸ナトリウム塩。

【請求項 2 1】

細菌感染症または疾患を治療するための薬物の製造における請求項 1 ~ 2 0 いずれか 1 項記載の式 I で示される化合物またはその医薬上許容される塩の使用。

10

【請求項 2 2】

化合物がベータラクタム系抗生物質と共投与される、請求項 2 1 記載の使用。

【請求項 2 3】

- ラクタム系抗生物質対化合物の比が 1 : 1 から 1 0 0 : 1 の範囲である請求項 2 2 記載の使用。

【請求項 2 4】

- ラクタム系抗生物質対化合物の比が 1 0 : 1 未満である請求項 2 3 記載の使用。

【請求項 2 5】

ベータラクタム系抗生物質がペニシリン系抗生物質およびセファロスポリン系抗生物質からなる群から選択される、請求項 2 2 ~ 2 4 いずれか 1 項記載の使用。

20

【請求項 2 6】

ベータラクタム系抗生物質がピペラシリン、アモキシシリン、チカルシリン、ベンジルペニシリン、アンピシリン、スルベニシリン、セファトリジン、セファロリジン、セファロチン、セファゾリン、セファレキシン、セフラジン、アズトレオナム、およびラタモキシセフからなる群から選択される請求項 2 2 ~ 2 4 いずれか 1 項記載の使用。

【請求項 2 7】

ベータラクタム系抗生物質がピペラシリンまたはアモキシシリンである請求項 2 2 ~ 2 4 いずれか 1 項記載の使用。

【請求項 2 8】

ベータラクタム系抗生物質がピペラシリンであり、患者に静脈内に提供される、請求項 2 2 ~ 2 4 いずれか 1 項記載の使用。

30

【請求項 2 9】

ベータラクタム系抗生物質がアモキシシリンであり、患者に経口的に提供される、請求項 2 2 ~ 2 4 いずれか 1 項記載の使用。

【請求項 3 0】

医薬上許容される担体および請求項 1 ~ 2 0 いずれか 1 項記載の式 I で示される化合物またはその医薬上許容される塩の有効量を含む医薬組成物。

【請求項 3 1】

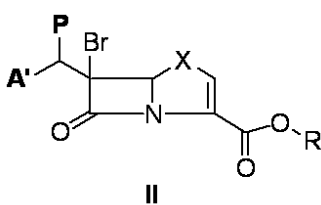
さらにベータラクタム系抗生物質を含む、請求項 3 0 記載の組成物。

【請求項 3 2】

請求項 1 記載の式 I で示される化合物またはその医薬上許容される塩の製造方法であって、式 I I：

40

【化 4】



[式中、A' は、請求項 1 記載の式 I における B が水素である場合には請求項 1 において

50

定義した A であり、請求項 1 記載の式 I における A が水素である場合には請求項 1 において定義した B であり、X は O または S であり、P はエステル脱離基であり、ここで、エステル脱離基はアセテート、メシラート、トリフラートおよびトシラートから選択され、R は保護基である]

で示される化合物を還元的離脱させ、要すれば保護基を除去して、R₅ が水素である式 I で示される化合物を得；次いで、所望により、医薬上許容される塩、または R₅ が C₁ - C₆ アルキルであるエステルに転換させることを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

10

(発明の分野)

本発明は、広域スペクトル β -ラクタマーゼ阻害剤として作用するある種の二環式 6-アルキリデンペネムに関する。 β -ラクタマーゼは、 β -ラクタム系抗生物質を加水分解し、それ自体として細菌の耐性の要因となる。本発明の化合物は、 β -ラクタム系抗生物質と組み合わせた場合、生命を危うくする細菌感染症に対する有効な治療を提供する。

【0002】

(発明の背景)

ペニシリンおよびセファロスポリンは、臨床において最も頻繁に幅広く使用される β -ラクタム系抗生物質である。しかしながら、種々の病原体による β -ラクタム系抗生物質に対する耐性の発生は、細菌感染症の有効な治療の維持に対してダメージ効果を及ぼしている (Coleman, K. Expert Opin. Invest. Drugs 1995, 4, 693; Sutherland, R. Infection 1995, 23(4)191; Bush, K, Cur. Pharm. Design 1999, 5, 839-845)。 β -ラクタム系抗生物質に対する細菌の耐性の発生に関係がある最も有意な公知のメカニズムは、クラス-A、クラス-B およびクラス-C セリン β -ラクタマーゼの産生である。これらの酵素は、 β -ラクタム系抗生物質を分解し、結果として抗菌活性を損失させる。クラス-A 酵素は、優先的にペニシリンを加水分解するが、クラス-C β -ラクタマーゼは、セファロスポリン加水分解に好都合な基質プロフィルを有する (Bush, K.; Jacoby, G.A.; Me deiros, A.A. Antimicrob. Agents Chemother. 1995, 39, 1211)。現在までのところ、250 種類を超える β -ラクタマーゼが報告されており (Payne, D.J.; Du, W and Bates on, J.H. Exp. Opin. Invest. Drugs 2000, 247)、広域スペクトル β -ラクタマーゼ阻 20 害剤を新しく得ることが必要とされている。これらの抗生物質に対する細菌の耐性は、これらの酵素を阻害する化合物と組み合わせて β -ラクタム系抗生物質を投与することにより非常に低下させることができる。

【0003】

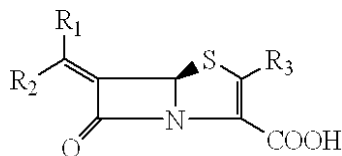
クラブラン酸、スルバクタムおよびタゾバクタムのような市販の β -ラクタマーゼ阻害剤は、全て、クラス-A 産生性病原体に対して有効である。

クラブラン酸はアモキシシリンおよびチカルシリンと組み合わせて臨床的に使用され；同様に、スルバクタムはアンピシリンと、タゾバクタムはピペラシリンと組み合わせて使用される。しかしながら、これらの化合物は、クラスC 産生生物に対して無効である。クラス-A β -ラクタマーゼ (例えば、PC I および TEM-1) の不活化のメカニズムは解 40 明されている (Bush, K.; Antimicrob. Agents Chemother. 1993, 37, 851; Yang, Y.; Janota, K.; Tabei, K.; Huang, N.; Seigal, M.M.; Lin, Y.I.; Rasmussen, B.A. and Sh laes, D.M. J. Biol. Chem. 2000, 35, 26674-26682)。

【0004】

1981 年には、ビーチャム (Beecham) グループが β -ラクタマーゼの阻害剤として一般構造式 1 で示される 6-アルキリデンペネムを開示した [N.F. Osborne, 米国特許 4,485,110 号 (1984); N.F. Osborne, 欧州特許出願第 81 301683.9 号]。

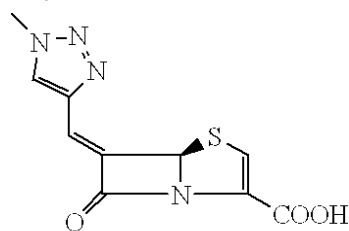
【化 1】

1

式中、 R_1 および R_2 は、独立して、水素または C_{1-10} 炭化水素基またはモノ複素環であり、 R_3 は、水素または有機基を表す。その後、同グループは、 R_1 が1,2,3-トリアゾール基を含む一般式1で示される化合物を開示した[N.F. Osborne, 欧州特許出願第84301255.0号]。翌年、同グループは、 R_1 が置換されていてもよい6員または5員モノ芳香環系である構造式1に関する3件の特許出願を出願した[N.F. Osborne, 欧州特許出願第85100520.7号; 欧州特許出願第85100521.5号および欧州特許出願第85300456.2号]。欧州特許出願第86305585.1号には、(Z)-6-(1-メチル-1,2,3-トリアゾール-4-イルメチレン)-ペネム-3-カルボキシレート2の合成およびそのクラス-Aおよびクラス-C-ラクタマーゼ阻害剤としての利用が開示されている。

10

【化 2】

2

欧州特許出願第86305584.4号には、 R_1 が非芳香族複素環基である一般式1で示される化合物の製造が開示されており、 R_1 が縮二環式芳香族複素環基であるものを開示しているPCT出願[N.J. Broom; P.D. Edwards, N.F. Osborne and S. Coulton PCT WO 87/00525]が公開された。同様に、特許出願(N.J. Broom; G. Brooks; S. Coulton, 欧州特許出願第88311786.3号; N.J. Broom; G. Brooks; B.P. Clarke, 欧州特許出願第88311787.1号)には、 R_1 が置換されている5員芳香族複素環である一般構造式1で示される化合物の製造およびその使用が開示されている。一般式1で示される化合物の製造方法は、Coulton, et al.によって開示されている[S. Coulton; J.B. Harbridge; N.F. Osborne and G. Walker 欧州特許出願第87300193.7号]。

20

30

【0005】

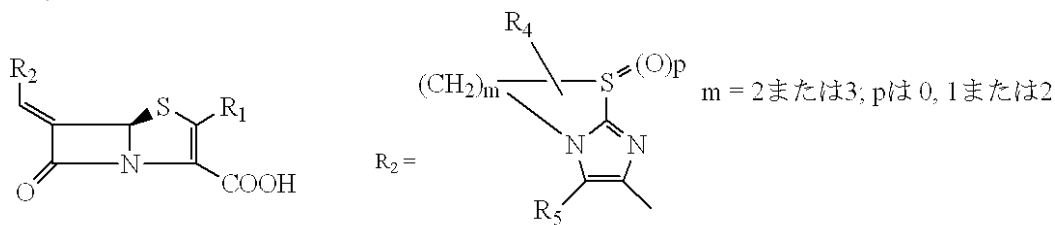
1993年には、ビーチャムは、 R_1 が(C_{1-6})アルキルであり、 R_2 が CH_2X または COY であり、ここで、 X がハロゲンまたは $CONR_2$ である一般式1で示される化合物の製造およびその使用を開示した[A.V. Stachulski and R. walker, PCT WO 93/03042]。

【0006】

ここ10年の間に、以下に示される環系において R_1 が水素または有機基であり、 R_4 および R_5 が共に水素または水素原子を置換する1個もしくはそれ以上の置換基であってもよい一般式3で示される化合物を開示する3件の特許がビーチャムによって出願されている[N.J. Broom; F.P. Harrington, PCT WO 94/10178; K. Coleman; J.E. Neale PCT WO 95/28935; K. Coleman; J.E. Neale PCT WO 95/17184]。

40

【化 3】



3

【 0 0 0 7 】

(発 明 の 詳 細 な 説 明)

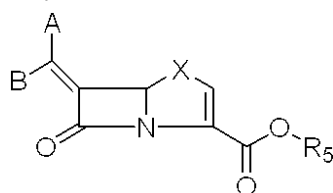
10

本発明は、新規で低分子量の広域スペクトル - ラクタム化合物、および、特に、 - ラクタマーゼ阻害性および抗菌性を有する一群の二環式ヘテロアリアル置換 6 - アルキリデンペナムに関する。したがって、該化合物は、単独でまたは他の抗生物質と組み合わせで、ヒトまたは動物における抗細菌感染症の治療において有用である。

【 0 0 0 8 】

本発明によると、一般式 I :

【化 4】

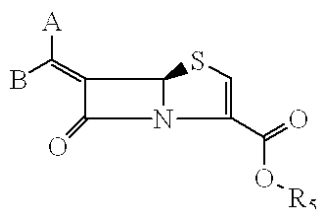


20

!

で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくはインビボ加水分解性エステル R_5 、および式 :

【化 5】



30

で示される好ましい化合物を提供する。ここで、A および B うち 1 つは水素を表し、他方は、置換されていてもよい縮合二環式ヘテロアリアル基である。「縮合二環式ヘテロアリアル基」なる表現は、以下のことを意味するように本明細書および特許請求の範囲において使用する。

1 個が芳香特性を有し [すなわち、H u c k e l 則 ($4n + 2$) に従う]、他の環が非芳香族である 2 個の縮合された環を含む基

縮合二環式ヘテロアリアル基は、O、S、N および N - R_1 から選択される 1 ~ 6 個のヘテロ原子を含有する ;

40

縮合二環式ヘテロアリアル基は、式 I において示される芳香環における炭素原子を介して分子の残部と結合する ;

縮合二環式ヘテロアリアル基の芳香環は、C R_2 、N、O、S または N - R_1 から選択される 5 または 6 個の環原子 (ブリッジヘッド原子を含む) を含有する。縮合二環式ヘテロアリアル基の芳香環は、O、S、N および N - R_1 から選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する ;

縮合二環式ヘテロアリアル基の非芳香族環は、C $R_4 R_4$ 、N、N - R_1 、O、S (O) $_n$ (ここで、 n は 0 ~ 2 である) から選択される 5 ~ 8 個の環原子 (ブリッジヘッド原子を含む) を含有する。縮合二環式ヘテロアリアル基の非芳香族環は N、N - R_1 、O または S (

50

O)_n (ここで、n は 0 ~ 2 である) から選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を含有する。

【0009】

X は O または S であり、好ましくは、S である；

R₅ は、H、C₁ - C₆ アルキル、C₅ - C₆ シクロアルキル、CHR₃OCOC₁ - C₆ のようなインビボ加水分解性エステルまたは Na、K、Ca のような塩であり；好ましくは、R₅ は H または塩である；

R₁ は、H、置換されていてもよい - C₁ - C₆ アルキル、置換されていてもよい - アリール、置換されていてもよい - ヘテロアリールまたは単環式または二環式飽和複素環、置換されていてもよい - C₃ - C₇ シクロアルキル、置換されていてもよい - C₃ - C₆ アルケニル、置換されていてもよい - C₃ - C₆ アルキニル (ただし、N と直接結合する炭素原子には二重結合も三重結合も存在すべきではない)；置換されていてもよい - C₁ - C₆ ペルフルオロアルキル、- S(O)_p - 置換されていてもよいアルキルまたはアリール (ここで、p は 2 である)、置換されていてもよい - C=O ヘテロアリール、置換されていてもよい - C=O アリール、置換されていてもよい - C=O (C₁ - C₆) アルキル、置換されていてもよい - C=O (C₃ - C₆) シクロアルキル、置換されていてもよい - C=O 単環式または二環式飽和複素環、置換されていてもよい C₁ - C₆ アルキルアリール、置換されていてもよい C₁ - C₆ アルキルヘテロアリール、置換されていてもよいアリール - C₁ - C₆ アルキル、置換されていてもよいヘテロアリール - C₁ - C₆ アルキル、置換されていてもよい C₁ - C₆ アルキル単環式または二環式飽和複素環、炭素数 8 ~ 16 の置換されていてもよいアリールアルケニル、- CONR₆R₇、- SO₂NR₆R₇、置換されていてもよいアリールアルキルオキシアルキル、置換されていてもよい - アルキル - O - アルキル - アリール、置換されていてもよい - アルキル - O - アルキル - ヘテロアリール、置換されていてもよいアリールオキシアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル、置換されていてもよいアリールオキシアリール、置換されていてもよいアリールオキシヘテロアリール、置換されていてもよい C₁ - C₆ アルキルアリールオキシアリール、置換されていてもよい C₁ - C₆ アルキルアリールオキシヘテロアリール、置換されていてもよいアルキルアリールオキシアルキルアミン、置換されていてもよいアルコキシカルボニル、置換されていてもよいアリールオキシカルボニル、置換されていてもよいヘテロアリールオキシカルボニルである。好ましい R₁ 基は、H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、- C=O (C₁ - C₆) アルキル、C₃ - C₆ アルケニル、C₃ - C₆ アルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、SO₂ アルキル、SO₂ アリール、置換されていてもよい複素環、- CONR₆R₇、および置換されていてもよいヘテロアリールである。

【0010】

R₂ は、水素、置換されていてもよい C₁ - C₆ アルキル、1 ~ 2 つの二重結合を有する置換されていてもよい C₂ - C₆ アルケニル、1 ~ 2 つの三重結合を有する置換されていてもよい C₂ - C₆ アルキニル、ハロゲン、シアノ、N - R₆R₇、置換されていてもよい C₁ - C₆ アルコキシ、ヒドロキシ；置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、COOR₆、置換されていてもよいアルキルアリールオキシアルキルアミン、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよい C₃ - C₆ アルケニルオキシ、置換されていてもよい C₃ - C₆ アルキニルオキシ、C₁ - C₆ アルキルアミノ - C₁ - C₆ アルコキシ、アルキレンジオキシ、置換されていてもよいアリールオキシ - C₁ - C₆ アルキルアミン、C₁ - C₆ ペルフルオロアルキル、S(O)_q - 置換されていてもよい C₁ - C₆ アルキル、S(O)_q - 置換されていてもよいアリール (ここで、q は 0、1 または 2 である)、CONR₆R₇、グアニジノまたは環状グアニジノ、置換されていてもよい C₁ - C₆ アルキルアリール、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよい C₁ - C₆ アルキルヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリール - C₁ - C₆ アルキル、置換されていてもよい C₁ - C₆ アルキル単環式または二環式飽和複素環、炭素数 8 ~ 16 の置換されていてもよいアリールアルケニル、SO₂NR₆R₇、置換されていてもよいアリールアルキルオキシアルキル、置

10

20

30

40

50

換されていてもよいアリールオキシアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル、置換されていてもよいアリールオキシアリール、置換されていてもよいアリールオキシヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールオキシアリール、置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキルアリールオキシアリール、置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキルアリールオキシヘテロアリール、置換されていてもよいアリールオキシアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル、置換されていてもよいアルキルアリールオキシアルキルアミンである。好ましい R_2 基は、H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、ハロゲン、CN、ヒドロキシ、置換されていてもよい複素環、 $-CONR_6R_7$ 、 $COOR_6$ 、置換されていてもよいアリール、 $S(O)_q$ -アルキル、および $S(O)_q$ -アリールである。

10

【0011】

R_3 は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_5 - C_6$ シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールであり；好ましい R_3 基は、Hまたは $C_1 - C_6$ アルキルである；

R_4 は、H、置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキルであり、 R_4 の1つはOH、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $-S - C_1 - C_6$ アルキル、 $COOR_6$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-CONR_6R_7$ であるか；または R_4R_4 は一緒になって $=O$ であってもよいが、または R_4R_4 はそれらが結合する炭素と一緒にあって、N、O、 $S = (O)_n$ （ここで、 n は0～2である）、 $N - R_1$ から選択されるヘテロ原子が存在するかまたは存在しない5～8員のスピロ系を形成してもよく；好ましい R_4 基は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 NR_6R_7 であるか、または R_4R_4 はそれらが結合する炭素と一緒にあって、ヘテロ原子、例えば、1または2個の酸素、窒素および硫黄が存在するかまたは存在しない5～8員のスピロ系を形成してもよい；

20

【0012】

R_6 および R_7 は、独立して、H、置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキルアリール、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキルヘテロアリールであるか、または R_6 および R_7 は、一緒になって、 $N - R_1$ 、O、 $S = (O)_n$ （ここで、 n は0～2である）のような1または2個ヘテロ原子を有していてもよい3～7員飽和環系を形成することができる。好ましい R_6 および R_7 基は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルであるか、または、 R_6 および R_7 は一緒になって、1または2個のヘテロ原子を有していてもよい3～7員飽和環系を形成する。

30

【0013】

化学的定義

アルキルなる用語は、炭素数1～12、好ましくは炭素数1～6の、直鎖および分枝鎖の両方のアルキル基を意味する。

【0014】

アルケニルなる用語は、少なくとも1個の二重結合を含有し、三重結合を含有しない炭素数2～8の、直鎖および分枝鎖の両方のアルケニルを意味し、好ましくは、アルケニル基は、1または2つの二重結合を有する。かかるアルケニル基は、EまたはZ立体配置で存在してもよく；本発明の化合物としては、両方の立体配置を包含する。アルケニルの場合、O、Sまたは $N - R_1$ のようなヘテロ原子は、二重結合と結合している炭素上に存在すべきではない。

40

【0015】

アルキニルなる用語は、少なくとも1つの三重結合を含有する炭素数2～6の、直鎖または分枝鎖の両方のアルキニルを包含し、好ましくは、アルキニル基は、1または2つの三重結合を有する。アルキニルの場合、O、Sまたは $N - R_1$ のようなヘテロ原子は、二重結合または三重結合と結合する炭素上に存在すべきではない。

【0016】

50

シクロアルキルなる用語は、炭素数 3 ~ 7 を有する脂肪族炭化水素基を表す。

ペルフルオロアルキルは、少なくとも 1 個の炭素原子および 2 個またはそれ以上のフッ素原子を有する、直鎖および分枝鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を表すように本明細書中にて使用される。例として、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 CF_2CF_3 および $\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ が挙げられる。

ハロゲンなる用語は、Cl、Br、F、および I であると定義される。

【0017】

アルキル、アルケニル、アルキニル、またはシクロアルキルが「置換されていてもよい」場合には、以下の置換基の 1 または 2 つが可能な置換基である：ニトロ、- アリール、- ヘテロアリール、アルコキシカルボニル -、- アルコキシ、- アルコキシ - アルキル、アルキル - O - C_2 - C_4 アルキル - O -、- シアノ、- ハロゲン、- ヒドロキシ、- N - R_6R_7 、- COOH 、- COO - アルキル、- トリフルオロメチル、- トリフルオロメトキシ、アリールアルキル、アルキルアリール、 $\text{R}_6\text{R}_7\text{N}$ - アルキル -、 $\text{HO} - \text{C}_1 - \text{C}_6$ - アルキル -、アルコキシアルキル -、アルキル - S -、- $\text{SO}_2\text{N} - \text{R}_6\text{R}_7$ 、- SO_2NH R_6 、- CO_2H 、 CONR_6R_7 、アリール - O -、ヘテロアリール - O -、- $\text{S}(\text{O})_s$ - アリール（ここで、s は 0 ~ 2 である）、- アルキル - O - アルキル - NR_6R_7 、- アルキル - アリール - O - アルキル $\text{N} - \text{R}_6\text{R}_7$ 、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルコキシ - アルキル - O -、 $\text{R}_6\text{R}_7\text{N}$ - アルキル -、および - $\text{S}(\text{O})_s$ - ヘテロアリール（ここで、s は 0 ~ 2 である）；アルキル、アルケニル、アルキニル、およびシクロアルキルについての好ましい置換基としては、ハロゲン、ニトロ、アリール、ヘテロアリール、- COOH 、- COO - アルキル、アルコキシカルボニル -、アルコキシ、- アルコキシ - アルキル、- シアノ、ヒドロキシ、および - $\text{N} - \text{R}_6\text{R}_7$ が挙げられる。

【0018】

アリールは、以下の基から選択される芳香族炭化水素であると定義される：フェニル、- ナフチル、- ナフチル、ビフェニル、アントリル、テトラヒドロナフチル、フルオレニル、インダニル、ビフェニレニル、アセナフテニル基。好ましいアリール基は、フェニルおよびビフェニルである。

【0019】

ヘテロアリールは、芳香族複素環系（単環式または二環式）であると定義され：該ヘテロアリール基は以下の基から選択される：（1）フラン、チオフェン、インドール、アザインドール、オキサゾール、チアゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、イミダゾール、N - メチルイミダゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピロール、N - メチルピロール、ピラゾール、N - メチルピラゾール、1, 3, 4 - オキサジアゾール、1, 2, 4 - トリアゾール、1 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール、1H - テトラゾール、1 - メチルテトラゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾフラン、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾイミダゾール、N - メチルベンゾイミダゾール、アザベンゾイミダゾール、インダゾール、キナゾリン、キノリン、およびイソキノリン；（2）フェニル、ピリジン、ピリミジンまたはピリジジン環が（a）窒素原子 1 個を有する 6 員芳香族（不飽和）複素環と縮合するか；（b）窒素原子 2 個を有する 5 または 6 員芳香族（不飽和）複素環と縮合するか；（c）酸素原子 1 個または硫黄原子 1 個のいずれかと一緒に窒素原子 1 個を有する 5 員芳香族（不飽和）複素環複素環と縮合するか；または（d）O、N または S から選択されるヘテロ原子 1 個を有する 5 員芳香族（不飽和）複素環と縮合する、二環式芳香族複素環。好ましいヘテロアリール基は、フラン、オキサゾール、チアゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、イミダゾール、N - メチルイミダゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピロール、N - メチルピロール、ピラゾール、N - メチルピラゾール、1, 3, 4 - オキサジアゾール、1, 2, 4 - トリアゾール、1 - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾール、1H - テトラゾール、1 - メチルテトラゾール、キノリン、イソキノリン、およびナフチリジンである。

【0020】

10

20

30

40

50

アリールまたはヘテロアリールが「置換されていてよい」場合には、以下の置換基の 1 または 2 つが可能な置換基である：ニトロ、- アリール、- ヘテロアリール、アルコキシカルボニル - 、 - アルコキシ、- アルコキシ - アルキル、アルキル - O - C₂ - C₄ アルキル - O - 、 - シアノ、- ハロゲン、- ヒドロキシ、- N - R₆R₇、- トリフルオロメチル、- トリフルオロメトキシ、アリールアルキル、アルキルアリール、R₆R₇N - アルキル - 、HO - C₁ - C₆ - アルキル - 、アルコキシアルキル - 、アルキル - S - 、- SO₂ N - R₆R₇、- SO₂NHR₆、- CO₂H、CONR₆R₇、アリール - O - 、ヘテロアリール - O - 、- S(O)_s - アリール（ここで、s は 0 ~ 2 である）、- アルキル - O - アルキル - NR₆R₇、- アルキル - アリール - O - アルキル N - R₆R₇、C₁ - C₆ アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルコキシ - アルキル - O - 、R₆R₇N - アルキル - 、および - S(O)_s - ヘテロアリール（ここで、s は 0 ~ 2 である）；アリールおよびヘテロアリールについての好ましい置換基としては、アルキル、ハロゲン、- N - R₆R₇、トリフルオロメチル、- トリフルオロメトキシ、アリールアルキル、およびアルキルアリールが挙げられる。

【0021】

アリールアルキルは、アリール - C₁ - C₆ アルキル - であると定義される；アリールアルキル基としては、ベンジル、1 - フェニルエチル、2 - フェニルエチル、3 - フェニルプロピル、および 2 - フェニルプロピルなどが挙げられる。「置換されていてよい」なる用語は、置換されていないか、または上記にて定義したようにアルキルまたはアリール部分にて置換基 1 または 2 個で置換されていることを表す。

【0022】

アルキルアリールは、C₁ - C₆ アルキル - アリール - であると定義される。「置換されていてよい」なる用語は、置換されていないか、または上記にて定義したようにアリールまたはアルキル部分にて置換基 1 または 2 個で置換されていることを表す。

【0023】

ヘテロアリール - C₁ - C₆ - アルキルは、アルキル鎖が炭素数 1 ~ 6（直鎖または分枝鎖）である、ヘテロアリール置換アルキル基であると定義される。アルキルヘテロアリール基としては、ヘテロアリール - (CH₂)₁₋₆ - などが挙げられる。「置換されていてよい」なる用語は、置換されていないか、または上記にて定義したようにアルキルまたはヘテロアリール部分にて置換基 1 または 2 個で置換されていることを表す。

【0024】

C₁ - C₆ アルキルヘテロアリールは、分子の残部と結合するヘテロアリール基と結合した炭素数 1 ~ 6 のアルキル鎖（直鎖または分枝鎖）であると定義される。例えば、C₁ - C₆ - アルキル - ヘテロアリール - が挙げられる。「置換されていてよい」なる用語は、置換されていないか、または上記にて定義したようにアルキルまたはヘテロアリール部分にて置換基 1 または 2 個で置換されていることを表す。

【0025】

飽和または部分飽和複素環基は、以下の基から選択される複素環であると定義される：アジリジニル、アゼチジニル、1,4 - ジオキサニル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソオキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、ジヒドロアゼチジニル、ジヒドロ - 1,4 - ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロキノリニル、およびテトラヒドロイソキノリニル。好ましい飽和または部分飽和複素環は、アジリジニル、アゼチジニル、1,4 - ジオキサニル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、チ

10

20

30

40

50

オモルホリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ジヒドロイミダゾリル、およびジヒドロイソオキサゾリルである。

【 0 0 2 6 】

C₁ - C₆アルキル単環式または二環式飽和または部分飽和複素環は、炭素原子または窒素原子を介して複素環（上記にて定義されている）と結合しており、アルキル鎖の他端が分子の残部と結合しているC₁ - C₆のアルキル基（直鎖または分枝鎖）であると定義される。「置換されていてもよい」なる用語は、置換されていないか、または上記にて定義したように該分子のアルキルまたは複素環部分にて存在する置換基 1 または 2 個で置換されていることを表す。

【 0 0 2 7 】

アリールアルキルオキシアルキルは、アリール - C₁ - C₆アルキル - O - C₁ - C₆アルキル - であると定義される。「置換されていてもよい」なる用語は、置換されていないか、または上記にて定義したようにアルキルおよび / またはアリール部分にて存在する置換基 1 または 2 個で置換されていることを表す。

【 0 0 2 8 】

アルキルオキシアルキルは、C₁ - C₆アルキル - O - C₁ - C₆アルキル - であると定義される。「置換されていてもよい」なる用語は、置換されていないか、または上記にて定義したようにアルキル部分にて存在する置換基 1 または 2 個で置換されていることを表す。

【 0 0 2 9 】

アリールオキシアルキルは、アリール - O - C₁ - C₆アルキル - であると定義される。「置換されていてもよい」なる用語は、置換されていないか、または上記にて定義したようにアルキルまたはアリール部分にて存在する置換基 1 または 2 個で置換されていることを表す。

【 0 0 3 0 】

ヘテロアリールアルキルオキシアルキルは、ヘテロアリール - C₁ - C₆アルキル - O - C₁ - C₆アルキル - であると定義される。「置換されていてもよい」なる用語は、置換されていないか、または上記にて定義したようにアルキルまたはヘテロアリール部分にて存在する置換基 1 または 2 個で置換されていることを表す。

【 0 0 3 1 】

アリールオキシアリールは、アリール - O - アリール - であると定義される。「置換されていてもよい」なる用語は、置換されていないか、または上記にて定義したようにアリール部分にて存在する置換基 1 または 2 個で置換されていることを表す。

【 0 0 3 2 】

アリールオキシヘテロアリールは、アリール - O - ヘテロアリール - または - アリール - O - ヘテロアリールであると定義される；この定義において、アリール基またはヘテロアリール基のいずれかが分子の残部と結合することができる；「置換されていてもよい」なる用語は、置換されていないか、または上記にて定義したようにアリールまたはヘテロアリール部分にて存在する置換基 1 または 2 個で置換されていることを表す。

【 0 0 3 3 】

アルキルアリールオキシアリールは、アリール - O - アリール - C₁ - C₆アルキル - であると定義される。「置換されていてもよい」なる用語は、置換されていないか、または上記にて定義したようにアリール部分にて存在する置換基 1 または 2 個で置換されていることを表す。

【 0 0 3 4 】

アルキルアリールオキシヘテロアリールは、ヘテロアリール - O - アリール - C₁ - C₆アルキル - であると定義される；「置換されていてもよい」なる用語は、置換されていないか、または上記にて定義したようにアリール部分またはヘテロアリール部分にて存在する置換基 1 または 2 個で置換されていることを表す。

【 0 0 3 5 】

アルキルアリーロキシアルキルアミンは、 $R_6R_7N - C_1 - C_6$ アルキル - O - アリーロ - C_1C_6 アルキル - であると定義される；「置換されていてもよい」なる用語は、置換されていないか、または上記にて定義したようにアルキル部分またはアリーロ部分にて存在する置換基 1 または 2 個で置換されていることを表す； R_6 および R_7 は上記にて定義したとおりである。

【0036】

アルコシカルボニルは、 $C_1 - C_6$ アルキル - O - C = O - であると定義される；「置換されていてもよい」なる用語は、置換されていないか、または上記にて定義したようにアルコシ部分のアルキル部分にて存在する置換基 1 または 2 個で置換されていることを表す。

10

【0037】

アリーロオシカルボニルは、アリーロ - O - C = O - であると定義される；「置換されていてもよい」なる用語は、置換されていないか、または上記にて定義したようにアリーロ部分にて存在する置換基 1 または 2 個で置換されていることを表す。

【0038】

ヘテロアリーロオシカルボニルは、ヘテロアリーロ - O - C = O - であると定義される；「置換されていてもよい」なる用語は、置換されていないか、または上記にて定義したようにヘテロアリーロ部分にて存在する置換基 1 または 2 個で置換されていることを表す。

【0039】

20

アルコシは、 $C_1 - C_6$ アルキル - O - であると定義される；「置換されていてもよい」なる用語は、置換されていないか、または上記にて定義したようにアルキル部分にて存在する置換基 1 または 2 個で置換されていることを表す。

【0040】

アリーロオシは、アリーロ - O - であると定義される；「置換されていてもよい」なる用語は、置換されていないか、または上記にて定義したようにアリーロ部分にて存在する置換基 1 または 2 個で置換されていることを表す。

【0041】

ヘテロアリーロオシは、ヘテロアリーロ - O - であると定義される；「置換されていてもよい」なる用語は、置換されていないか、または上記にて定義したようにヘテロアリーロ部分にて存在する置換基 1 または 2 個で置換されていることを表す。

30

【0042】

アルケニルオシは、 $C_3 - C_6$ アルケン - O - であると定義される；例えば、アリル - O - またはブテ - 2 - エン - O などの基である；「置換されていてもよい」なる用語は、置換されていないか、または上記にて定義したようにアルケン部分にて存在する置換基 1 または 2 個で置換されていることを表す（ただし、二重結合に結合する炭素原子には O、S または N - R_1 のようなヘテロ原子は存在しない）。

【0043】

アルキニルオシは、 $C_3 - C_6$ アルキン - O - であると定義される；例えば、 $CH \equiv C - CH_2 - O -$ などの基である；「置換されていてもよい」なる用語は、置換されていないか、または上記にて定義したようにアルキン部分にて存在する置換基 1 または 2 個で置換されていることを表す（ただし、二重結合または三重結合と結合する炭素原子には O、S または N - R_1 のようなヘテロ原子は存在しない）。

40

【0044】

アルキルアミノアルコシは、 $R_6R_7N - C_1 - C_6$ - アルキル - O - $C_1 - C_6$ - アルキル - （ここで、酸素と結合している末端アルキル基が分子の残部と結合する）であると定義される； R_6 および R_7 なる用語は、上記にて定義したとおりである；「置換されていてもよい」なる用語は、置換されていないか、または上記にて定義したようにアルキル部分にて存在する置換基 1 または 2 個で置換されていることを表す。

【0045】

50

アルキレンジオキシは、 $-O-CH_2-O-$ または $-O-(CH_2)_2-O-$ であると定義される。

【0046】

アリールオキシアルキルアミンは、 $R_6R_7N-C_1-C_6$ -アルキル-O-アリール-（ここで、アリールが分子の残部と結合する）であると定義される；「置換されていてもよい」なる用語は、置換されていないか、または上記にて定義したようにアルキルまたはアリール部分にて存在する置換基 1 または 2 個で置換されていることを表す。

【0047】

アリールアルケニルは、アリール- C_2-C_8 アルケン-であると定義される（ただし、二重結合と結合している炭素原子には O、S または N- R_1 のようなヘテロ原子は存在しない）；「置換されていてもよい」なる用語は、置換されていないか、または上記にて定義したようにアルケンまたはアリール部分にて存在する置換基 1 または 2 個で置換されていることを表す。

【0048】

ヘテロアリールオキシアルキルは、ヘテロアリール-O- C_1-C_6 アルキル-であると定義される；「置換されていてもよい」なる用語は、置換されていないか、または上記にて定義したようにヘテロアリール部分にて存在する置換基 1 または 2 個で置換されていることを表す。

【0049】

ヘテロアリールオキシアリールは、ヘテロアリール-O-アリール-（ここで、アリール基が分子の残部と結合する）であると定義される；「置換されていてもよい」なる用語は、置換されていないか、または上記にて定義したようにヘテロアリール部分またはアリール部分にて存在する置換基 1 または 2 個で置換されていることを表す。

【0050】

アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルオキシおよびアルキルチオアルキルオキシは、アルキル鎖が炭素数 1 ~ 6（直鎖または分枝鎖）である基である。アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールチオおよびヘテロアリールチオは、アリールおよびヘテロアリール基が上記にて定義したとおりである基である。アリールアルキルオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、アリールアルキルチオおよびヘテロアリールアルキルチオは、アリールおよびヘテロアリール基が上記にて定義したとおりであり、アルキル鎖が炭素数 1 ~ 6（直鎖または分枝鎖）である基である。アリールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシアルキル、アリールオキシアルキルオキシおよびヘテロアリールオキシアルキルオキシは、アルキル基が炭素数 1 ~ 6 である置換基である。モノアルキルアミノおよびジアルキルアミノなる用語は、アルキル鎖が炭素数 1 ~ 6 であり、該基が同一または異なってもよい 1 または 2 個のアルキル基を有する基を表す。モノアルキルアミノアルキルおよびジアルキルアミノアルキルなる用語は、炭素数 1 ~ 3 のアルキルと結合する窒素と結合した 1 または 2 個のアルキル基（同一または異なる）を有するモノアルキルアミノおよびジアルキルアミノ基を表す。

【0051】

縮合二環式ヘテロアリール基の例は以下の基のうちの 1 つのような置換されていてもよい環系である：

例えば、ベンジルのようなアリールアルキルによって；4-メトキシベンジルのようなアルコキシアリールアルキルによって；メチルのような C_1-C_6 アルキルによって；ピリジン-3-イルメチルのようなヘテロアリールアルキルによって；フェニルアセチルのようなアリールアルキルCO-によって；またはピリジン-3-イルカルボニルのようなヘテロアリールCO-によって；例えば、アセチルのようなアルキルCO-によって置換されていてもよい4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン；

例えば、メチルのような C_1-C_6 アルキルによって置換されていてもよい5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン；

5,6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[2,1-c][1,4]チアジン；

10

20

30

40

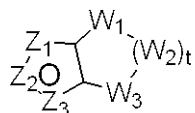
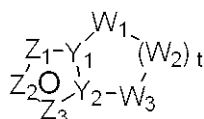
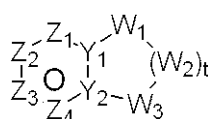
50

6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ[1, 2 - a]イミダゾール ;
 5, 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ[2, 1 - c][1, 4]オキサジン ;
 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ[1, 2 - b]ピラゾール ;
 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン ;
 例えば、メチルのような $C_1 - C_6$ アルキルによって置換されていてもよい 6 - オキソ -
 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ[1, 2 - a]ピラジン ;
 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ[5, 1 - c][1, 4]チアジン ;
 4 H - 5 - チア - 1, 6 a - ジアザペンタレン ;
 7 H - イミダゾ[1, 2 - c]チアゾール ;
 4 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ[5, 1 - c][1, 4]オキサジン ;
 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - チエノ[3, 2 - c]ピラン ;
 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - チエノ[3, 2 - c]チオピラン ;
 $C_2 - C_7$ アルコキシカルボニルによって置換されていてもよい 6, 7 - ジヒドロ - 4 H
 - チエノ[3, 2 - c]ピリジン ;
 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - イミダゾ[1, 2 - a]アゼピン ;
 ベンジルのようなアリールアルキルによって置換されていてもよい 5, 6, 7, 8 - テト
 ラヒドロイミダゾ[1, 2 - a]ピラジン ;
 5, 5 - ジオキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 5⁶ - ピラゾロ[5, 1 - c][1, 4]
 チアジン ;
 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン ;
 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - シクロペンタ[b]フラン ;
 4, 5 - ジヒドロ - 6 - チア - 1, 7 a - ジアザインデン ;
 5, 6 - ジヒドロ - 8 - H - イミダゾ[2, 1 - c][1, 4]チアジン ;
 4 H - 5 - チア - 1, 6 a - ジアザペンタレン ;
 2, 3 - ジヒドロピラゾロ[5, 1 - b]チアゾール ;
 2, 3 - ジヒドロピラゾロ[5, 1 - b]オキサゾール ;
 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ[5, 1 - c][1, 4]オキサジン ;
 6, 7 - 5 H - ジヒドロピラゾロ[5, 1 - b]オキサジン ; および
 例えば、2 - メトキシアセチルのようなアルコキシアルキル $CO -$ によって ; またはメ
 トキシアセチルのようなアルキルオキシアルキル $CO -$ によって置換されていてもよい 4
 , 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン。

【 0 0 5 2 】

二環式ヘテロアリール基のさらなる例は以下のとおりである :

【 化 6 】

**1-A****1-B****1-C**

【 0 0 5 3 】

式 1 - A において、 Z_1 、 Z_2 および Z_3 は、独立して、 CR_2 、N、O、S または $N - R_1$ であり、 $Z_1 \sim Z_3$ のうち 1 つは炭素であり、式 I において示される分子の残部と結合する。 Z の 1 つが CR_2 である場合、残りの 2 つの Z は、2 個の N、または 1 個の N および O、S、 $N - R_1$ の芳香族性を破壊しないいずれもの組み合わせであり得る ; 2 個の Z が CR_2 である場合、残りの Z は、芳香族性を破壊しないいずれもの組み合わせで 1 個の N、O、S または $N - R_1$ から選択されてもよい ;

W_1 、 W_2 および W_3 は、独立して、 CR_4R_4 、S、 SO 、 SO_2 、O、 $N - R_1$ 、 $C = O$ であり (ただし、S - S または O - O または S - O 結合形成は飽和環系を形成するようには生じ得ない) ; t は 1 ~ 4 である。

【 0 0 5 4 】

10

20

30

40

50

式 1 - B において、 Z_1 、 Z_2 および Z_3 は、独立して、 CR_2 、N、O、SまたはN - R_1 であり、 $Z_1 \sim Z_3$ のうち1つは炭素であり、式 I において示される分子の残部と結合する。 Z の1つが CR_2 である場合、残りの2つの Z は、独立して、芳香族性を破壊しないいずれもの組み合わせで CR_2 、N、O、SまたはN - R_1 であり得る；

2個の Z がNである場合、環における残りの炭素は、式 I において示される分子のペネム部分と結合する。

W_1 、 W_2 および W_3 は、独立して、 CR_4R_4 、S、SO、 SO_2 、O、N - R_1 であり、 t は1～4であり；

Y_1 および Y_2 はNまたはCである（ただし、芳香族複素環がイミダゾールである場合、該飽和環は、ブリッジヘッド炭素に隣接するSを含有し得ない）。 10

【0055】

式 1 - C において、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 および Z_4 は、独立して、 CR_2 またはNであり、 $Z_1 \sim Z_4$ のうち1つは炭素であり、分子の残部と結合する。

W_1 、 W_2 および W_3 は、独立して、 CR_4R_4 、S、SO、 SO_2 、O、またはN - R_1 であり（ただし、S - SまたはO - OまたはS - O結合形成は飽和環系を形成するようには生じ得ない）； t は1～4である。

Y_1 および Y_2 は、独立して、CまたはNである。

【0056】

式 1 - A のより好ましい実施態様：

1. t は1～3である。 20

2. 式 1 - A において、 Z_1 はN、S、N - R_1 またはOであり、 Z_2 または Z_3 のうち1つは CR_2 であり、残りの Z_2 または Z_3 は炭素であり、式 I において示される分子の残部と結合する。

3. 式 1 - A において、 Z_3 はN、S、N - R_1 またはOであり、 Z_2 または Z_1 のうち1つは CR_2 であり、残りの Z_2 または Z_1 は炭素であり、式 I において示される分子の残部と結合する。

4. 式 1 - A において、 Z_2 はN、S、N - R_1 またはOであり、 Z_1 または Z_3 のうち1つは CR_2 であり、残りの Z_1 または Z_3 は式 I において示される分子の残部と結合する炭素である。

5. 式 1 - A において、 Z_1 はN、N - R_1 、OまたはSであり、 Z_2 はN、OまたはSであり、 Z_3 は式 I において示される分子のペネム部分と結合する炭素である。 30

【0057】

6. 式 1 - A において、 Z_3 はN、N - R_1 、OまたはSであり、 Z_2 はN、OまたはSであり、 Z_1 は式 I において示される分子のペネム部分と結合する炭素である。

7. 式 1 - A において、 Z_1 はN、N - R_1 、OまたはSであり、 Z_3 はN、OまたはSであり、 Z_2 は式 I において示される分子のペネム部分と結合する炭素である。

8. 式 1 - A において、 Z_1 はN、S、N - R_1 またはOであり、 Z_2 または Z_3 は CR_2 であり、残りの Z_2 または Z_3 は炭素であり、分子の残部と結合し； W_1 、 W_2 および W_3 は、独立して、 CR_4R_4 である。

9. 式 1 - A において、 Z_3 はN、S、N - R_1 またはOであり、 Z_2 または Z_1 のうち1つは CR_2 であり、残りの Z_2 または Z_1 は炭素であり、分子の残部と結合し； W_1 、 W_2 、および W_3 は、独立して、 CR_4R_4 である。 40

10. 式 1 - A において、 Z_2 はN、S、N - R_1 またはOであり、 Z_1 または Z_3 のうち1つは CR_2 であり、残りの Z_1 または Z_3 は炭素であり、分子の残部と結合し； W_1 、 W_2 、および W_3 は、独立して、 CR_4R_4 である。

【0058】

11. 式 1 - A において、 Z_1 はN、N - R_1 、OまたはSであり、 Z_2 はN、OまたはSであり； Z_3 は分子のペネム部分と結合する炭素であり； W_1 、 W_2 、 W_3 は、独立して、 CR_4R_4 である。

12. 式 1 - A において、 Z_3 はN、N - R_1 、OまたはSであり； Z_2 はN、Oまた 50

はSであり； Z_1 は分子のペネム部分と結合する炭素であり； W_1 、 W_2 、 W_3 は、独立して、 CR_4R_4 である。

13． 式1-Aにおいて、 Z_1 はN、N- R_1 、OまたはSであり； Z_3 はN、OまたはSであり； Z_2 は分子のペネム部分と結合する炭素であり； W_1 、 W_2 、 W_3 は、独立して、 CR_4R_4 である。

14． 式1-Aにおいて、 Z_3 はN、N- R_1 、OまたはSであり； Z_1 はN、OまたはSであり； Z_2 は分子のペネム部分と結合する炭素であり； W_1 、 W_2 、 W_3 は、独立して、 CR_4R_4 である。

15． 式1-Aにおいて、 Z_1 はN、S、N- R_1 またはOであり； Z_2 または Z_3 のうち1つは CR_2 であり、残りの Z_2 または Z_3 は炭素であり、分子の残部と結合し、 t は1~3であり；1つの W_2 はN- R_1 、Oまたは $S(O)_n$ (n は0~2である)であり、もう1つの W_2 は CR_4R_4 である。

【0059】

16． 式1-Aにおいて、 Z_3 はN、S、N- R_1 またはOであり； Z_2 または Z_1 のうち1つは CR_2 であり、残りの Z_2 または Z_1 は炭素であり、分子の残部と結合し、 t は1~3であり；1つの W_2 はN- R_1 、Oまたは $S(O)_n$ (n は0~2である)であり、もう1つの W_2 は CR_4R_4 である。

17． 式1-Aにおいて、 Z_2 はN、S、N- R_1 またはOであり； Z_1 または Z_3 のうち1つは CR_2 であり、残りの Z_1 または Z_3 は炭素であり、分子の残部と結合し； t は1~3であり；1つの W_2 はN- R_1 、Oまたは $S(O)_n$ (n は0~2である)であり、もう1つの W_2 は CR_4R_4 である。

18． 式1-Aにおいて、 Z_1 がN、N- R_1 、OまたはSであり、 Z_2 =N、OまたはSであり、 Z_3 が分子のペネム部分と結合する炭素である場合(ここで、 t は1~3である)、1つの W_2 はN- R_1 、Oまたは $S(O)_n$ (n は0~2である)であり、残りの W_2 は CR_4R_4 である。

19． 式1-Aにおいて、 Z_3 はN、N- R_1 、OまたはSであり、 Z_2 はN、OまたはSであり、 Z_1 は分子のペネム部分と結合する炭素であり(ここで、 t は1~3である)、1つの W_2 はN- R_1 、Oまたは $S(O)_n$ (n は0~2である)であり、残りの W_2 は CR_4R_4 である。

20． 式1-Aにおいて、 Z_1 がN、N- R_1 、OまたはSであり、 Z_3 がN、OまたはSであり、 Z_2 が分子のペネム部分と結合する炭素である場合(ここで、 t は1~3である)、1つの W_2 はN- R_1 、Oまたは $S(O)_n$ (n は0~2である)であり、残りの W_2 は CR_4R_4 である。

【0060】

21． 式1-Aにおいて、 Z_1 はN、S、N- R_1 またはOであり、 Z_2 または Z_3 は CR_2 であり、 Z_2 または Z_3 の残りは炭素であり、分子の残部と結合し； W_1 および W_3 は CH_2 であるか、または、メチレン連結基上の両方の水素が置換されてO、 $S=(O)_n$ (n は0~2である)、N- R_1 から選択されるヘテロ原子が存在するか存在しないスピロ系を形成して5~8員環系を形成し； t は1~3であり；1つの W_2 はN- R_1 、Oまたは $S(O)_n$ (n は0~2である)であり、残り W_2 は CR_4R_4 である。

22． 式1-Aにおいて、 Z_3 はN、S、N- R_1 またはOであり、 Z_2 または Z_1 は CR_2 であり、残りの Z_2 または Z_1 は炭素であり、分子の残部と結合し； W_1 および W_3 は CR_4R_4 であり； t は1~3であり、1つの W_2 はN- R_1 、Oまたは $S(O)_n$ (n は0~2である)であり、残りの W_2 は CR_4R_4 である。

23． 式1-Aにおいて、 Z_2 はN、S、N- R_1 またはOであり、 Z_1 または Z_3 は CR_2 であり、残りの Z_1 または Z_3 は炭素であり、分子の残部と結合し； W_1 および W_3 は CR_4R_4 であり、ここで、 t は1~3であり、1つの W_2 はN- R_1 、Oまたは $S(O)_n$ (n は0~2である)であり、残りの W_2 は CR_4R_4 である。

24． 式1-Aにおいて、 Z_1 がN、N- R_1 、OまたはSであり、 Z_2 がN、OまたはSである場合、 Z_3 は分子のペネム部分と結合する炭素であり； W_1 および W_3 は CR_4R

10

20

30

40

50

4であり、ここで、 t は1～3であの、1つの W_2 は $N - R_1$ 、 O または $S(O)_n$ (n は0～2である)であり、残りの W_2 は CR_4R_4 である。

25. 式1-Aにおいて、 Z_3 は N 、 $N - R_1$ 、 O または S であり、 Z_2 は N 、 O または S であり、 Z_1 は分子のペナム部分と結合する炭素であり； W_1 および W_3 は CR_4R_4 であり、ここで、 t は1～3であり、1つの W_2 は $N - R_1$ 、 O または $S(O)_n$ (n は0～2である)であり、残りの W_2 は CR_4R_4 である。

【0061】

26. 式1-Aにおいて、 Z_1 が N 、 $N - R_1$ 、 O または S であり、 Z_3 が N 、 O または S である場合、 Z_2 は分子のペナム部分と結合する炭素であり； W_1 および W_3 は CR_4R_4 であり； t は1～3であり；1つの W_2 は $N - R_1$ 、 O または $S(O)_n$ (n は0～2である)であり、もう1つの W_2 は CR_4R_4 である。

10

27. 式1-Aにおいて、 Z_3 は N 、 $N - R_1$ 、 O または S であり； Z_1 は N 、 O または S であり； Z_2 は分子の残部と結合する炭素であり； W_1 および W_3 は、独立して、 CR_4R_4 であり； t は1～3であり；1つの W_2 は $N - R_1$ 、 O または $S(O)_n$ (n は0～2である)であり、もう1つの W_2 は CR_4R_4 である。

【0062】

式1-Bのより好ましい実施態様：

28. 式1-Bにおいて、 t は3である。

29. 式1-Bにおいて、 Z_1 および Z_3 は N であり； Y_1 は N であり； Y_2 は C であり、 Z_2 は炭素であり、式Iにおいて示される分子の残部と結合する。

20

30. 式1-Bにおいて、 Z_2 および Z_3 は N であり； Y_1 は N であり； Y_2 は C であり、 Z_1 は炭素であり、式Iにおいて示される分子の残部と結合する。

31. 式1-Bにおいて、 Z_1 は N であり、 Y_1 は N であり、 Y_2 は C であり、 Z_2 または Z_3 のうち1つは CR_2 であり、残りの Z_2 または Z_3 は炭素であり、式Iにおいて示される分子の残部と結合する。

32. 式1-Bにおいて、 Z_1 は N であり、 Y_1 は C であり、 Y_2 は N であり、 Z_2 または Z_3 のうち1つは CR_2 であり、残りの Z_2 または Z_3 は炭素であり、式Iにおいて示される分子の残部と結合する。

【0063】

33. 式1-Bにおいて、 Z_1 は N であり、 Y_1 は N であり、 Y_2 は C であり、 Z_2 または Z_3 のうち1つは CR_2 であり、残りの Z_2 または Z_3 は炭素であり、式Iにおいて示される分子の残部と結合し、 W_1 および W_3 は、独立して、 CR_4R_4 であり； t は1～3であり；1つの W_2 は $N - R_1$ 、 O 、 $S = (O)_n$ (n は0～2である)であり、もう1つの W_2 は CR_4R_4 である。

30

34. 式1-Bにおいて、 Z_1 は N であり、 Y_1 は C であり、 Y_2 は N であり、 Z_2 または Z_3 のうち1つは CR_2 であり、残りの Z_2 または Z_3 は炭素であり、式Iにおいて示される分子の残部と結合し； W_1 および W_3 は、独立して、 CR_4R_4 であり； t は1～3であり；1つの W_2 は $N - R_1$ 、 O 、 $S = (O)_n$ (n は0～2である)であり、もう1つの W_2 は CR_4R_4 である。

35. 式1-Bにおいて、 Z_3 は N であり； Y_1 は N であり； Y_2 は C であり； Z_1 または Z_2 のうち1つは CR_2 であり、残りの Z_1 または Z_2 は炭素であり、式Iにおいて示される分子の残部と結合する。

40

36. 式1-Bにおいて、 Z_2 は N であり； Y_1 は N であり； Y_2 は C であり； Z_1 または Z_3 のうち1つは CR_2 であり、残りの Z_1 または Z_3 は炭素であり、式Iにおいて示される分子の残部と結合する。

37. 式1-Bにおいて、 Z_1 および Z_2 は N であり； Y_1 は N であり； Y_2 は C であり； Z_3 は炭素であり、式Iにおいて示される分子の残部と結合する。

【0064】

38. 式1-Bにおいて、 Z_1 、 Z_2 および Z_3 は、独立して、 CR_2 であり； Y_1 は C であり； Y_2 は N であり； $Z_1 \sim Z_3$ のうち1つは炭素であり、式Iにおいて示される分子

50

の残部と結合する。

39. 式1-Bにおいて、 Z_1 および Z_3 はNであり； Y_1 はNであり； Y_2 はCであり； Z_2 は炭素であり、式Iにおいて示される分子の残部と結合し； t は1～3である。

40. 式1-Bにおいて、 Z_2 および Z_3 はNであり； Y_1 はNであり； Y_2 はCであり； Z_1 は炭素であり、分子の残部と結合し； t は1～3である；

41. 式1-Bにおいて、 Z_2 および Z_3 はNであり、 Y_1 はCであり、 Y_2 はNであり、 Z_1 は炭素であり、分子の残部と結合し、 t は1～3である；

42. 式1-Bにおいて、 Z_2 および Z_3 はNであり、 Y_1 はNであり； Y_2 はCであり； Z_1 は炭素であり、分子の残部と結合し； W_1 および W_3 は、独立して、 CH_2 であるか、または、メチレン連結基上の両方の水素が置換されてO、 $S = (O)_n$ (n は0～2である)、N- R_1 から選択されるヘテロ原子が存在するか存在しないスピロ系を形成して5～8員環系を形成し； t は1～3であり、 W_2 は CH_2 、N- R_1 、O、 $S(O)_n$ (ここで、 n は0～2である)である。

10

【0065】

43. 式1-Bにおいて、 Z_3 はNであり； Y_1 はNであり； Y_2 はCであり； Z_1 は CR_2 であり、 Z_2 は分子の残部と結合する炭素原子である。

44. 式1-Bにおいて、 Z_3 はNであり； Y_1 はNであり； Y_2 はCであり； Z_1 は CR_2 であり； Z_2 は分子の残部と結合する炭素原子であり； W_1 、 W_2 および W_3 は、独立して、 CR_4R_4 であり； t は1～3である。

45. 式1-Bにおいて、 Z_3 はNであり； Y_1 はNであり； Y_2 はCであり； Z_1 は CR_2 であり； Z_2 は分子の残部と結合する炭素原子であり； W_1 および W_3 は、独立して、 CR_4R_4 であり； W_2 の1つはN- R_1 、Oまたは $S(O)_n$ であり、もう1つの W_2 は CR_4R_4 であり； t は1～3である。

20

46. 式1-Bにおいて、 Z_3 はNであり； Y_1 はNであり； Y_2 はCであり； Z_1 は CR_2 であり； Z_2 は分子の残部と結合する炭素原子であり； W_1 および W_2 は、独立して、 CR_4R_4 であり； W_3 はN- R_1 、Oまたは $S(O)_n$ であり； t は2である。

47. 式1-Bにおいて、 Z_3 はNであり； Y_1 はNであり； Y_2 はCであり； Z_1 は CR_2 であり； Z_2 は分子の残部と結合する炭素原子である； W_1 および W_3 は、独立して、 CR_4R_4 であり； W_2 はN- R_1 、Oまたは $S(O)_n$ であり； t は1である。

【0066】

30

48. 式1-Bにおいて、 Z_2 はNであり； Y_1 はNであり； Y_2 はCであり； Z_3 は CR_2 であり； Z_1 は分子の残部と結合する炭素であり； W_1 および W_2 は CH_2 であるか、または、メチレン連結基上の両方の水素が置換されてO、 $S = (O)_n$ (n は0～2である)、N- R_1 から選択されるヘテロ原子が存在するか存在しないスピロ系を形成して5～8員環系を形成し； W_3 はN- R_1 、Oまたは $S(O)_n$ であり； t は3である。

49. 式1-Bにおいて、 Z_2 はNであり； Y_1 はNであり； Y_2 はCであり、 Z_3 は CR_2 であり； Z_1 は分子の残部と結合する炭素であり； W_1 および W_3 は、独立して、 CH_2 であるか、または、メチレン連結基上の両方の水素が置換されてO、 $S = (O)_n$ (n は0～2である)、N- R_1 から選択されるヘテロ原子が存在するか存在しないスピロ系を形成して5～8員環系を形成し；1つの W_2 はN- R_1 、Oまたは $S(O)_n$ であり、もう1つの W_2 は CR_4R_4 であり； t は2である。

40

50. 式1-Bにおいて、 Z_2 はNであり； Y_1 はNであり； Y_2 はCであり； Z_3 は CR_2 であり； Z_1 は分子の残部と結合する炭素であり； W_1 および W_3 は、独立して、 CH_2 であるか、または、メチレン連結基上の両方の水素が置換されてO、 $S = (O)_n$ (n は0～2である)、N- R_1 から選択されるヘテロ原子が存在するか存在しないスピロ系を形成して5～8員環系を形成し； W_2 はN- R_1 、Oまたは $S(O)_n$ であり； t は1である。

51. 式1-Bにおいて、 Z_2 はNであり； Y_1 はNであり； Y_2 はCであり； Z_1 は CR_2 であり； Z_3 は分子の残部と結合する炭素であり； W_1 および W_3 は、独立して、 CR_4R_4 であり； W_2 のうち1つはN- R_1 、Oまたは $S(O)_n$ であり、もう1つの W_2 は CR_4R_4 であり； t は3である。

50

52. 式1-Bにおいて、 Z_2 はNであり； Y_1 はNであり； Y_2 はCであり； Z_1 は CR_2 であり； Z_3 は分子の残部と結合する炭素であり； W_1 および W_3 は、独立して、 CR_4R_4 であり；1つの W_2 は $N-R_1$ 、Oまたは $S(O)_n$ であり、もう1つの W_2 は CR_4R_4 であり； t は2である。

【0067】

53. 式1-Bにおいて、 Z_2 はNであり； Y_1 はNであり； Y_2 はCであり； Z_1 は CR_2 であり； Z_3 は分子の残部と結合する炭素であり； W_1 および W_3 は、独立して、 CR_4R_4 であり； W_2 は $N-R_1$ 、Oまたは $S(O)_n$ であり； t は1である。

54. 式1-Bにおいて、 Z_1 および Z_2 はNであり； Y_1 はNであり； Y_2 はCであり； Z_3 は炭素であり、分子の残部と結合し； W_1 および W_3 は、独立して、 CR_4R_4 であり； W_2 の1つは $N-R_1$ 、Oまたは $S(O)_n$ であり、もう1つの W_2 は CR_4R_4 であり； t は3である。

10

55. 式1-Bにおいて、 Z_1 および Z_2 はNであり； Y_1 はNであり； Y_2 はCであり； Z_3 は炭素であり、分子の残部と結合し； W_1 および W_3 は、独立して、 CR_4R_4 であり； W_2 の1つは $N-R_1$ 、Oまたは $S(O)_n$ であり、もう1つの W_2 は CR_4R_4 であり； t は2である。

56. 式1-Bにおいて、 Z_1 および Z_2 はNであり； Y_1 はNであり； Y_2 はCであり； Z_3 は炭素であり、分子の残部と結合し； W_1 および W_3 は、独立して、 CR_4R_4 であり； W_2 は $N-R_1$ 、Oまたは $S(O)_n$ であり； t は1である。

57. 式1-Bにおいて、 Z_1 および Z_2 は、独立して、 CR_2 であり； Y_1 はCであり； Y_2 はNであり； Z_3 は炭素であり、分子の残部と結合し； W_1 および W_3 は、独立して、 CR_4R_4 であり； W_2 の1つは $N-R_1$ 、Oまたは $S(O)_n$ であり；もう1つの W_2 は CR_4R_4 であり； t は3である。

20

【0068】

58. 式1-Bにおいて、 Z_1 および Z_2 は、独立して、 CR_2 であり； Y_1 はCであり、 Y_2 はNであり、 Z_3 は炭素であり、分子の残部と結合し； W_1 および W_3 は、独立して、 CR_4R_4 であり；1つの W_2 は $N-R_1$ 、Oまたは $S(O)_n$ であり、残りの W_2 は CR_4R_4 であり； t は2である。

59. 式1-Bにおいて、 Z_1 および Z_2 は、独立して、 CR_2 であり； Y_1 はCであり； Y_2 はNであり； Z_3 は炭素であり、分子の残部と結合し； W_1 および W_3 は、独立して、 CR_4R_4 であり； W_2 は $N-R_1$ 、Oまたは $S(O)_n$ であり； t は1である。

30

60. 式1-Bにおいて、 Z_1 および Z_3 は、独立して、 CR_2 であり； Y_1 はCであり； Y_2 はNであり； Z_2 は炭素であり、分子の残部と結合し； W_1 および W_3 は、独立して、 CR_4R_4 であり；1つの W_2 は $N-R_1$ 、Oまたは $S(O)_n$ であり；もう1つの W_2 は CR_4R_4 であり； t は3である。

61. 式1-Bにおいて、 Z_1 および Z_3 は、独立して、 CR_2 であり； Y_1 はCであり； Y_2 はNであり； Z_2 は炭素であり、分子の残部と結合し； W_1 および W_3 は、独立して、 CR_4R_4 であり；1つの W_2 は $N-R_1$ 、Oまたは $S(O)_n$ であり、残りの W_2 は CR_4R_4 であり； t は2である。

62. 式1-Bにおいて、 Z_1 および Z_3 は、独立して、 CR_2 であり； Y_1 はCであり； Y_2 はNであり； Z_2 は炭素であり、分子の残部と結合し； W_1 および W_3 は、独立して、 CR_4R_4 であり； W_2 は $N-R_1$ 、Oまたは $S(O)_n$ であり； t は1である。

40

【0069】

63. 式1-Bにおいて、 Z_3 および Z_2 は、独立して、 CR_2 であり； Y_1 はCであり； Y_2 はNであり； Z_1 は炭素であり、分子の残部と結合し； W_1 および W_2 は、独立して、 CR_4R_4 であり；1つの W_2 は $N-R_1$ 、Oまたは $S(O)_n$ であり；もう1つの W_2 は CR_4R_4 であり； t は3である。

64. 式1-Bにおいて、 Z_3 および Z_2 は、独立して、 CR_2 であり； Y_1 はCであり； Y_2 はNであり； Z_1 は炭素であり、分子の残部と結合し； W_1 および W_3 は、独立して、 CR_4R_4 であり；1つの W_2 は $N-R_1$ 、Oまたは $S(O)_n$ であり；残りの W_2 は CR_4R_4 であり； t は3である。

50

あり； t は2である。

65．式1-Bにおいて、 Z_3 および Z_2 は、独立して、 CR_2 であり； Y_1 はCであり； Y_2 はNであり； Z_1 は炭素であり、分子の残部と結合し； W_1 および W_3 は、独立して、 CR_4R_4 であり； W_2 はN- R_1 、Oまたは $S(O)_n$ であり； t は1である。

66．式1-Bにおいて、 Z_3 はNであり； Y_1 はNであり； Y_2 はCであり； Z_1 および Z_2 のうち1つは CR_2 であり、他方はCであり； W_1 は CR_4R_4 であり； W_2 は CR_4R_4 であり； W_3 は CH_2 、N- R_1 またはOであり； t は1である。

67．式1-Bにおいて、 Z_3 はNであり； Y_1 はNであり； Y_2 はCであり； Z_1 および Z_2 のうち1つは CR_2 であり、他方はCであり； W_1 は CR_4R_4 であり； W_2 は $C=O$ であり； W_3 はN- R_1 であり； t は1である。

10

【0070】

68．式1-Bにおいて、 Z_3 はNであり； Y_1 はNであり； Y_2 はCであり； Z_1 および Z_2 のうち1つは CR_2 であり、他方はCであり； W_1 はN- R_1 であり； W_2 は $C=O$ であり； W_3 は CR_4R_4 であり； t は1である。

69．式1-Bにおいて、 Z_3 はNであり； Y_1 はNであり； Y_2 はCであり； Z_1 および Z_2 のうち1つは CR_2 であり、他方はCであり； W_1 は $C=O$ であり； W_2 はN- R_1 であり； W_3 は CH_2 であり； t は1である。

【0071】

式1-Cのより好ましい実施態様は以下のとおりである：

70．式1-Cにおいて、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 および Z_4 は、独立して、 CR_2 であり； $Z_1 \sim Z_4$ のうち1つは炭素であり、分子の残部と結合し； Y_1 および Y_2 はCであり； t は1～3であり； W_1 、 W_2 および W_3 は、独立して、 CR_4R_4 、S、SO、 SO_2 、O、またはN- R_1 である。

20

71．式1-Cにおいて、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 および Z_4 は、独立して、 CR_2 であり、 $Z_1 \sim Z_4$ のうち1つは炭素であり、分子の残部と結合し； Y_1 および Y_2 はCまたはNであり； t は1～3であり； W_1 、 W_2 および W_3 は、独立して、 CR_4R_4 、S、SO、 SO_2 、O、またはN- R_1 である。

72．式1-Cにおいて、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 および Z_4 は、独立して、 CR_2 であり； Y_1 および Y_2 はNであり； t は1～3であり； W_1 、 W_2 および W_3 は、独立して、 CR_4R_4 、S、SO、 SO_2 、O、またはN- R_1 である。

30

73．式1-Cにおいて、 Z_1 はNであり、 Z_2 、 Z_3 および Z_4 は、独立して、 CR_2 であり； Y_1 および Y_2 はCであり； t は1～3であり； W_1 、 W_2 および W_3 は、独立して、 CR_4R_4 、S、SO、 SO_2 、O、またはN- R_1 である。

74．式1-Cにおいて、 Z_1 はNであり、 Z_2 、 Z_3 および Z_4 は、独立して、 CR_2 であり； $Z_1 \sim Z_4$ のうち1つは炭素であり、分子の残部と結合し； Y_1 はCであり； Y_2 はNであり； t は1～3であり； W_1 、 W_2 および W_3 は、独立して、 CR_4R_4 、S、SO、 SO_2 、O、またはN- R_1 である。

【0072】

75．式1-Cにおいて、 Z_2 はNであり、 Z_1 、 Z_3 および Z_4 は、独立して、 CR_2 であり； $Z_1 \sim Z_4$ のうち1つは炭素であり、分子の残部と結合し； Y_1 および Y_2 はCであり； t は1～3であり； W_1 、 W_2 および W_3 は、独立して、 CR_4R_4 、S、SO、 SO_2 、O、またはN- R_1 である。

40

76．式1-Cにおいて、 Z_2 はNであり、 Z_1 、 Z_3 および Z_4 は、独立して、 CR_2 であり； $Z_1 \sim Z_4$ のうち1つは炭素であり、分子の残部と結合し； Y_1 はCであり； Y_2 はNであり； t は1～3であり； W_1 、 W_2 および W_3 は、独立して、 CR_4R_4 、S、SO、 SO_2 、O、またはN- R_1 である。

77．式1-Cにおいて、 Z_3 はNであり； Z_1 、 Z_2 および Z_4 は、独立して、 CR_2 であり； $Z_1 \sim Z_4$ のうち1つは炭素であり、分子の残部と結合し； Y_1 および Y_2 はCであり； t は1～3であり； W_1 、 W_2 および W_3 は、独立して、 CR_4R_4 、S、SO、 SO_2 、O、またはN- R_1 である。

50

78. 式1-Cにおいて、 Z_3 はNであり、 Z_1 、 Z_2 および Z_4 は、独立して、 CR_2 であり； $Z_1 \sim Z_4$ のうち1つは炭素であり、分子の残部と結合し； Y_1 はCであり、 Y_2 はNであり； t は1～3であり； W_1 、 W_2 および W_3 は、独立して、 CR_4R_4 、S、SO、 SO_2 、O、またはN- R_1 である。

79. 式1-Cにおいて、 Z_4 はNであり、 Z_1 、 Z_2 および Z_3 は、独立して、 CR_2 であり； $Z_1 \sim Z_4$ のうち1つは炭素であり、分子の残部と結合し； Y_1 および Y_2 はCであり； t は1～3であり； W_1 、 W_2 および W_3 は、独立して、 CR_4R_4 、S、SO、 SO_2 、O、またはN- R_1 である。

【0073】

80. 式1-Cにおいて、 Z_4 はNであり、 Z_1 、 Z_2 および Z_3 は、独立して、 CR_2 であり； $Z_1 \sim Z_4$ のうち1つは炭素であり、分子の残部と結合し； Y_1 はNであり； Y_2 はCであり； t は1～3であり； W_1 、 W_2 および W_3 は、独立して、 CR_4R_4 、S、SO、 SO_2 、O、またはN- R_1 である。

10

81. 式1-Cにおいて、 Z_1 はNであり、 Z_2 、 Z_3 および Z_4 は、独立して、 CR_2 であり； $Z_1 \sim Z_4$ のうち1つは炭素であり、分子の残部と結合し； Y_1 および Y_2 はCであり； t は1～3であり； W_1 、 W_2 および W_3 は、独立して、 CR_4R_4 、S、SO、 SO_2 、O、またはN- R_1 である。

82. 式1-Cにおいて、 Z_1 および Z_2 はNであり、 Z_3 または Z_4 は、独立して、 CR_2 であり； $Z_1 \sim Z_4$ のうち1つは炭素であり、分子の残部と結合し； Y_1 はCであり； Y_2 はNであり； t は1～3であり； W_1 、 W_2 および W_3 は、独立して、 CR_4R_4 、S、SO、 SO_2 、O、またはN- R_1 である。

20

83. 式1-Cにおいて、 Z_1 および Z_3 はNであり、 Z_2 または Z_4 は、独立して、 CR_2 であり； $Z_1 \sim Z_4$ のうち1つは炭素であり、分子の残部と結合し； Y_1 はCであり； Y_2 はNであり； t は1～3であり； W_1 、 W_2 および W_3 は、独立して、 CR_4R_4 、S、SO、 SO_2 、O、またはN- R_1 である。

84. 式1-Cにおいて、 Z_1 および Z_4 はNであり、 Z_2 または Z_3 は、独立して、 CR_2 であり； $Z_1 \sim Z_4$ のうち1つは炭素であり、分子の残部と結合し； Y_1 はNであり； Y_2 はCであり； t は1～3であり； W_1 、 W_2 および W_3 は、独立して、 CR_4R_4 、S、SO、 SO_2 、O、またはN- R_1 である。

【0074】

30

85. 式1-Cにおいて、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 はNであり、 Z_4 は炭素であり、分子の残部と結合し； Y_1 はCであり； Y_2 はNであり； t は1～3であり； W_1 、 W_2 および W_3 は、独立して、 CR_4R_4 、S、SO、 SO_2 、O、またはN- R_1 である。

86. 式1-Cにおいて、 Z_1 、 Z_3 および Z_4 はNであり、 Z_2 は炭素であり、分子の残部と結合し； Y_1 および Y_2 はCであり； t は1～3であり； W_1 、 W_2 および W_3 は、独立して、 CR_4R_4 、S、SO、 SO_2 、O、またはN- R_1 である。

87. 式1-Cにおいて、 Z_1 、 Z_2 および Z_4 はNであり、 Z_3 は炭素であり、分子の残部と結合し； Y_1 および Y_2 はCであり、 t は1～3であり； W_1 、 W_2 および W_3 は、独立して、 CR_4R_4 、S、SO、 SO_2 、O、またはN- R_1 である。

88. 式1-Cにおいて、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 はNであり、 Z_1 は炭素であり、分子の残部と結合し； Y_1 および Y_2 はCであり、 t は1～3であり； W_1 、 W_2 および W_3 は、独立して、 CR_4R_4 、S、SO、 SO_2 、O、またはN- R_1 である。

40

【0075】

本発明の最も好ましい化合物は以下の化合物である：

1. (5R,6Z)-6-[(5-ベンジル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)メチレン]-7オキソ-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸。

2. (5R),(6Z)-6-(7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イルメチレン)-7-オキソ-4-チア-1-アザ-ビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩。

50

3. (5R),(6Z)-7-オキソ-6-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イルメチレン)-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩。

4. (5R,6Z)-6-{[5-(4-メトキシベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル]メチレン}-7オキソ-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩。

5. (5R),(6Z)-6-(5,6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[2,1-c][1,4]チアジン-2-イルメチレン)-7-オキソ-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩

6. (5R),(6Z)-6-(6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-2-イルメチレン)-7-オキソ-4-チア-1-アザ-ビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩。

7. (5R),(6Z)-6-(5,6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-2-イルメチレン)-7-オキソ-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩

8. (5R),(6Z)-6-(5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-2-イルメチレン)-7-オキソ-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩

9. (5R)(6Z)-7-オキソ-6-(4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルメチレン)-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩

10. (5R),(6Z)-6-(7-メチル-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イルメチレン)-7-オキソ-4-チア-1-アザ-ビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩

11. (5R)(6Z)-6-(6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]チアジン-2-イルメチレン)-7-オキソ-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩

12. (5R)(6Z)-7-オキソ-6-(4H-5-チア-1,6a-ジアザペンタレン-2-イルメチレン)-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩

13. (5R)(6Z)-6-(7H-イミダゾ[1,2-c]チアゾール-2-イルメチレン)-7-オキソ-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩

14. (5R,6Z)-7-オキソ-6-[(4-オキソ-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-イル)メチレン]-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸

15. 6-(6,7-ジヒドロ-4H-チエノ[3,2-c]ピラン-2-イルメチレン)-7-オキソ-4-チア-1-アザ-ビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸

16. 6-(6,7-ジヒドロ-4H-チエノ[3,2-c]チオピラン-2-イルメチレン)-7-オキソ-4-チア-1-アザ-ビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸

17. 6-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イルメチレン)-7-オキソ-4-チア-1-アザ-ビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸

18. 2-(2-カルボキシ-7-オキソ-4-チア-1-アザ-ビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-6-イリデンメチル)-6,7-ジヒドロ-4H-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

19. 7-オキソ-6-(6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1,2-a]アゼピン-2-イルメチレン)-4-チア-1-アザ-ビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-

10

20

30

40

50

エン - 2 - カルボン酸

20. (5R), (6Z) - 6 - (7 - ベンジル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a]ピラジン - 2 - イルメチレン) - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3. 2. 0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸

21. (5R, 6Z) - 7 - オキソ - 6 - {[5 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル]}メチレン} - 7 オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3. 2. 0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸

22. (5R, 6Z) - 7 - オキソ - 6 - {[5 - (ピリジン - 3 - イルカルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル]}メチレン} - 7 オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3. 2. 0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸

23. (5R, 6Z) - 7 - オキソ - 6 - {[5 - (フェニルアセチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル]}メチレン} - 7 オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3. 2. 0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸

【0076】

本発明の化合物は、
- ラクタマーゼ阻害特性および抗菌特性を有しており、ヒトおよび動物における感染の治療に有用である。本発明の化合物は、
- ラクタム系抗生物質と組み合わせて使用すると、結果として、クラス - A およびクラス - C 産生生物に対する抗菌活性が増大する（相乗効果）。
- ラクタム系抗生物質としては、ピペラシリン、アモキシシリン、チカルシリン、ベンジルペニシリン、アンピシリン、スルベニシリン、他の公知のペニシリンのようなペニシリン抗生物質、およびセファトリジン、セファロリジン、セファロチン、セファゾリン、セファレキシン、セフラジン、他の公知のセファロスポリンのようなセファロスポリン、アズトレオナムおよびラタモксеフ（モクサラクタム）が挙げられる。最も好ましくは、本発明の化合物は、グラム陽性およびグラム陰性病原体に対して広域スペクトル活性を有するピペラシリン、およびアモキシシリンと一緒に使用される。

【0077】

本発明の化合物は、
- ラクタム系抗生物質の前、同時または後に提供され得る（「共投与」）。「提供」とは、化合物を直接またはインピボで、例えばプロドラッグを含むものとする。本発明の化合物を
- ラクタム系抗生物質と共投与する場合、当該化合物の量対
- ラクタム系抗生物質の量の比率は、幅広い範囲で様々な値を取り得る。
- ラクタム系抗生物質対
- ラクタマーゼ阻害剤の比率は1：1から100：1までの様々な値を取り得る。好ましくは、
- ラクタム系抗生物質対
- ラクタマーゼ阻害剤の比率は10：1よりも低い。本発明の組成物は、経口投与（PO）、静脈内投与（IV）または局所投与に適した剤形であり得る。本発明の組成物は、錠剤、カプセル剤、クリーム剤、シロップ剤、懸濁剤、注射もしくは注入に適した滅菌溶液の剤形であり得る。好ましくは、本発明の化合物は、ピペラシリンと静脈内共投与されるか、または、アモキシシリンと経口もしくは静脈内共投与される。

【0078】

化合物の構造式は、いずれもの互変異性体、いずれもの立体異性体（立体化学が明確に示されている場合を除く）およびいずれもの結晶形を包含する。

【0079】

ペネム阻害剤についてのIC₅₀決定

Bush et al. [Bush, K., Macalintal, C., Rasmussen, B. A., Lee, V. and Yang, Y. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1993, 37, 851] によって記載されたようにして分光測定でペネム阻害剤の
- ラクタマーゼ阻害活性を決定した。該アッセイにおいて、均一に精製されたクラスA
- ラクタマーゼであるイーコリ（*E. coli*）由来のTEM - 1およびエンテロバクター・クロアカエ（*Enterobacter cloacae*）由来のImi - 1、クラスB酵素であるバクテロイデス・フラギリス（*Bacteroides fragilis*）由来のCcrA、ならびにクラスC酵素であるエンテロバクター・クロアカエ由来のAmpCを使用した。TEM - 1、Imi - 1、CcrAおよびAmpCについての酵素濃度は、各々、4.

3、7.1、1.2 および 2.1 nM であった。幅広い範囲に及ぶ阻害剤濃度は、可能な IC_{50} 値を含むように 50 mM PO_4 、pH 7.0 中で調製された。酵素反応を開始させるのに使用した基質は、阻害剤と同一のバッファー中 50 μ g/ml のニトロセフィンであった。初めに、酵素および阻害剤（各々 20 μ l）を 25 で 10 分間プレインキュベートした後、ニトロセフィン 160 μ l を添加した。SoftMax Program の動態学的プロトコールと一緒に Molecular Devices Spectra Max 250 を使用し、495 nm で 5 分間、加水分解の開始速度をモニターした。Spectra Max 250 からの読みをエクスポートし、Microsoft Excel に転送した。各阻害剤濃度の阻害パーセントを対照酵素活性に基づいて算出した。酵素活性の 50 % 減少を引き起こす阻害剤濃度（ IC_{50} ）をグラフで示して決定した。

10

【 0 0 8 0 】

【表 1】

表 1

化合物	IC50 (nM)			
	クラス A		クラス B	クラス C
	TEM-1	Imi	Ccr	AmpC
実施例 1	4.2	2.1	260	12
実施例 2	4.4	22	120	5.8
実施例 3	5.4	28	320	6.2
実施例 7	0.4	7.8	66	4.8
実施例 8	1.2	50	14	1.5
実施例 9	2.2	90	62	3.2
実施例 10	10	65	140	3.0
実施例 11	1.0	18	61	1.2
実施例 12	1.4	56	110	1.5
実施例 13	2.9	16	160	3.1
実施例 14	2.5	68	26	3.8
実施例 15	1.2	8.6	14	3.8
実施例 16	3.1	25	12	4.2
実施例 17	12	24	28	26
実施例 18	2.8	50	120	9.2
実施例 19	4.8	2700	170	4.6
実施例 20	1.4	9.6	18	3.1
実施例 21	9.8	40	280	18
実施例 22	6.1	42	110	11
実施例 23	4.6	40	140	7.8
実施例 24	1.1	56	4	1.5
実施例 25	1.1	123	162	2.7
実施例 26	0.73	54	89	2.3
実施例 27	2	5.5	73	2
実施例 28	ND	ND	ND	ND
実施例 29	ND	ND	ND	ND
実施例 30	2.9	2300	7.8	2.5
実施例 31	1.4	56	110	1.5
実施例 32	ND	ND	ND	ND
実施例 33	1.1	59	41	0.85
実施例 34	4.2	34	99	6.5
実施例 35	4.2	230	30	6.1
実施例 36	6.3	413	140	4.5
ND=測定していない				

【 0 0 8 1 】

抗菌感受性試験。National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) によって推奨されるマイクロブロス希釈法によって抗生物質のインビトロ活性を決定した。(NCCLS. 2000. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standards: M7-A5, vol. 19. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, PA)。該試験法のためにMueller-Hinton II ブロス (MHB II) (BBL Cockeysville, MD) を使用した。一定量 (4

10

20

30

40

50

ug/ml) の B - ラクタマーゼ阻害剤と合わせたピペラシリンの二倍段階希釈液 50 μ l / ウェルを含有するマイクロタイタープレートに接種材料 50 μ l を接種して最終容量 100 μ l 中適当な密度 (10^5 CFU / ml) を得た。該プレートを周囲空気中にて 35 で 18 ~ 22 時間インキュベートした。全ての単離体についての最少阻害濃度 (MIC) を、肉眼で検出される生物の増殖を完全に阻害する抗菌剤の最少濃度であると定義した。上記の方法によって得られた MIC データを表 2 に記載する。

【 0 0 8 2 】

【表 2 - 1】

表 2
最少阻害濃度 (μg/ml) データ: インキュベーション: 35°C で 18 時間

実施例 1	E.Coli GC2844	E.Coli GC2847 (TEM-1)	E.Coli GC2920 (IRT-2)	E.Coli GC2894 (Ampc)	E.Cloacae GC1477 (Ampc)	P.aeru ginos GC1764 (Ampc)	S. Marces cens GC1781 Sme-1+Ampc	E.Coli GC22033	S.aureus GC2216
1	2	2	2	16	32	32	0.5	1	0.12
2	2	16	2	2	>64	8	1	1	0.25
3	2	2	1	2	64	16	1	2	0.5
4	2	8	2	2	64	32	2	2	0.50
7	2	2	4	2	16	1	1	1	<0.06
8	2	2	2	2	8	0.25	2	2	<0.06
9	1	2	1	2	16	4	1	2	<0.06
10	1	32	1	16	>64	4	1	1	<0.06
11	2	4	2	2	32	2	1	1	<0.06
12	2	4	2	2	32	1	1	1	<0.06
13	0.5	1	2	0.5	16	1	0.5	2	<0.06
14	1	32	0.50	64	>64	64	16	2	1
15	2	16	2	8	32	8	2	2	<0.06
16	2	16	1	4	32	16	2	1	0.12
17	2	8	2	4	32	4	1	2	0.25
18	2	16	2	32	>64	64	2	2	0.50
19	2	8	2	8	>64	64	4	2	0.5
20	2	32	2	32	>64	64	2	2	<0.06
21	2	32	2	32	>64	64	2	1	0.25
22	2	>64	2	64	>64	64	4	2	0.5
23	2	64	2	32	>64	64	4	2	0.5
24	2	4	2	4	64	2	1	2	ND
25	2	4	2	2	32	0.5	2	2	ND
26	2	8	2	16	32	8	2	4	ND
27	2	4	2	16	32	16	2	2	ND
28	2	4	2	4	16	2	2	2	ND
29	2	8	2	8	32	8	2	2	ND

【表 2 - 2】

30		2		8		1	2	16	8	8	2	0.06
31		2		4		2	2	32	1	0.5	1	0.5
32		2		2		2	2	16	2	1	2	ND
33		2		4		4	2	16	0.5	1	4	0.06
34		4		32		4	32	>64	32	2	2	ND
35		2		4		2	2	64	1	8	2	0.25
36		2		4		2	2	16	1	1	4	0.06
ND=測定していない												

インビボ抗菌保護作用

材料：

動物：

約 18 ~ 22 グラムの雌性マウス株 CD - 1 を Charles River Laboratories から受け取り、使用の 7 日前に検疫した。加えて、サイトキサンを使用してマウスを好中球減少症にすることができる。

【 0 0 8 5 】

感染：

イー・コリ (*E. coli*)、クレブシエラ・ニューモニエ (*K. pneumoniae*)、モルガネラ・モルガニイ (*M. morganii*)、エンテロバクター・クロアカエ (*E. cloacae*)、セラチア・マルセッセンス (*S. marcescens*)、シトロバクター・フロインディイ (*C. freundii*)、スタフィロコッカス (*staphylococci*)、ストレプトコッカス (*streptococci*)、シユードモナス・エルジノーサ (*P. aeruginosa*) およびナイセリア・ゴノレエ (*N. gonorrhoeae*) の株による感染を含むマウスにおける感染を引き起こすように順応した臨床的単離体を実験に使用する。

【 0 0 8 6 】

調製：NIHガイドラインに従って、食餌および水を自由に摂取できるケージにおいて動物 5 匹を飼育する。

【 0 0 8 7 】

実験プロトコール：

ブロス、生理食塩水または雄ブタ胃ムチンに懸濁した予定の細菌接種材料 (ナイセリア・ゴノレアについては乾燥したウシヘモグロビンを追加した) 0.5 ml を腹腔内注射するか、または 0.05 ml を鼻腔内注射することによりマウスに投与した。細菌接種材料は、特定の感染株の 10 ~ 100 LD₅₀ に相当し、7 日以内に未処置の対照動物が死亡するであろう：「マウスにおける細菌毒性」。抗菌量 (抗生物質の二倍段階希釈液によって調製された用量濃度) を 0.2 % 水性寒天またはメトセルに溶解または懸濁させ、以下の方法でリン酸緩衝生理食塩水またはアジュバントを経口、皮下または静脈内投与する。

a) 経口または皮下：感染の 0.5 時間後に用量 0.5 ml を投与した。2 回目の投与は、より毒性の強い生物による感染の治療のために、感染の 3 時間後に投与することができる。

b) 静脈内：感染の 0.5 時間後に用量 0.2 ml を投与した。より毒性の強い生物による感染の治療のために、48 時間目まで、より多くの用量を投与することができる。(静脈内用量は、24 時間につき 3 回を超えない)。

c) 経口前処置：特別な環境下で、抗生物質の胃安定性を増大させるために、胃の pH を調節することが必要である。この目的のために、感染の 0.5 時間後にリン酸緩衝生理食塩水 (pH 7.8、0.06 M) (または特定の認可されたアジュバント) を経口投与し、5 分後に、リン酸緩衝生理食塩水 (pH 7.8、0.06 M) 中に含有される抗生物質 0.5 ml を投与する。

【 0 0 8 8 】

動物種

インビボ効力の決定に必要とされる動物の数について以下のとおり詳細に説明する：

A) 3 種類の投与経路 (経口、皮下および静脈内) の各々にて投与量につきマウス 5 匹を用いて 5 種類の投与量で新規抗生物質を試験する。初めに、薬物が経口吸収されるかおよび / または最も効果的な経路はどれかを決定するために 3 種類の投与経路を研究すべきである。これには、抗生物質 1 種類につき 3 種類の経路を用いて経路 1 種類につきマウス 25 匹が必要であるか、または、試験される新規化合物 1 種類につきマウス 75 匹が必要である。1 つの実験につき 1 ~ 2 種類の新規化合物を試験する (マウス 75 ~ 150 匹)。

B) 新規化合物の有効性を、標準または有効性が既知の抗生物質のものと比較しなければならない。既知の抗生物質または以前に試験された抗生物質を、単一の投与経路によ

10

20

30

40

50

って1種類の投与濃度につきマウス5匹を用いて5種類の投与濃度で、1種類の抗生物質につき合計25匹のマウスについて試験する。通常、1つの実験につき3～6種類の抗生物質を試験する(マウス75～150匹)。

C) 未処置対照 - 上記試験の各々において、1種類の濃度につきマウス10匹を用いて未処置動物に3種類の濃度の細菌接種材料で感染させる(マウスは試験ごとに合計30匹)。これらの未処置対照を使用して、試験ごとの比較および妥当性のために必要とされる10～100LD₅₀の感染レベルを決定し、維持する

【0089】

抗菌剤の保護効果の決定:

感染した未処置動物の生存率を処置動物と比較することによって抗菌剤の保護作用を測定する。この決定のために、処置後7日間、動物を観察する。生存数を毎日2回調査し、その時、死亡した動物および瀕死の動物を取り出す。プロビット分析(Cleeland, R. and E. Squires. 1991. Evaluation of New Antimicrobials in Vitro and in Experimental Animal Infections. In Antibiotics in Laboratory Medicine", 3rd. ed., edited by Victor Lorian. Williams and Wilkins Baltimore, Maryland. pp. 752-783)のためのコンピュータプログラムによる半有効量(ED₅₀)の推定のために、3つに分けた試験からの7日生存率をプールする。試験は3回、別々の日に行って、統計学的に妥当な数の動物を提供し、日ごとおよび試験ごとに基づく試験結果の変動を最小限にする。

【0090】

【表 3】

表 3

実施例	ED ₅₀ mg/kg	ピペラシリン対阻害剤の比
1	32-64	2:1
2	>64	2:1
3	16-32	4:1
4	32-64	4:1
7	22.8	4:1
8	18.9	4:1
9	31.3	4:1
10		
11	13.9	4:1
12	20.0	4:1
13	18.0	
14		
15		
16		
17	37.9	4:1
18		
19	59.2	4:1
20		
21		
22	128	4:1
23	128	4:1
24	64	
25	30	
26	30	
27	28	
28	31	
29	46	
30	ND	
31	20	
32	46	
33	>64	
34	32	
35	19	
36	90	

10

20

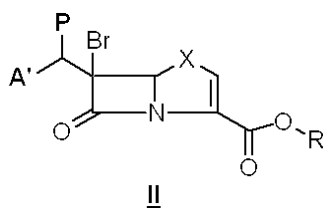
30

【0091】

(発明の方法)

本発明は、式 I で示される化合物の製造方法であって、式 II :

【化 7】



[式中、A'は上記にて定義したAまたはBであり、XはOまたはSであり、Pはエステル脱離基、例えば、アセテート、メシラート、トリフラートまたはトシラートであり、R

40

50

は保護基である]

で示される化合物を還元的離脱させ、要すれば保護基を除去して、 R_5 が水素である式 I で示される化合物を得；次いで、所望により、医薬上許容される塩、または R_5 が $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_5 - C_6$ シクロアルキル、または $CHR_3OCO C_1 - C_6$ アルキルであるエステルに転換させることを含む、方法を提供する。

【0092】

好都合には、一般式 I で示される化合物は、以下のような新規で穏やかで容易な方法によって製造することができる。無水 $MgBr_2$ または $MgBr_2$ ：エーテラート(etherate)、およびトリエチルアミン、DBUまたはDMAPのような塩基の存在下にて、構造式 1 (スキーム 1) で示される 6 - ブロモ - ペネム誘導体と適当に置換されたアルデヒド 4 とを、好ましくは - 20 ~ - 40 で、縮合する。酸塩化物または酸無水物を用いて該中間アルドール生成物 5 に官能性をもたせて、アセテート、トリフラートまたはトシラート 6 にすることができる。 $pH 6.5 \sim 8.0$ にて、20 ~ 35 で、活性亜鉛のような金属およびリン酸緩衝液を使用して還元的脱離法により化合物 6 を所望の生成物に穏やかに転換させることができる。カルボキシレート酸素上の保護基がパラ - ニトロベンジル置換基である場合には、該還元的脱離および脱保護は一段法により行うことができる。しかしながら、保護基がパラ - ニトロベンジル置換基以外のものである場合には、保護基の性質に応じて 2 段法を行うことができる。該生成物を遊離酸またはアルカリ金属塩として単離することができる。上記二段法は、中間体 6 を単離せずに全プロセスを行うことによって一段で行うことができる。これは、非常に一般的で、比較的簡単で収率および経済的な可能性の点から効率的な方法である。この方法は、大規模な合成に用いることができ、種々のアルデヒドに受け入れられる。別法として、THF および 6.5 リン酸緩衝液中の $Pd/C (10\%)$ の存在下にて 40 psi 圧で中間体 6 を水素添加して最終生成物を得ることができる。

【0093】

上記アルドール縮合反応は、非常に万能であり、カルボキシ基が 4 - ニトロベンジル基以外で保護されるいずれものブロモペネム誘導体にも適用することができる。他の保護基の例としては、ベンジル、パラ - メトキシベンジル誘導体、ベンズヒドロール、トリチル、アルキルおよびアリル誘導体が挙げられる。しかしながら、保護基が 4 - ニトロベンジル基以外である場合、還元的脱離法の後に別々の脱保護工程を行う必要がある。脱保護工程に關与する化学は当業者に周知である。

【0094】

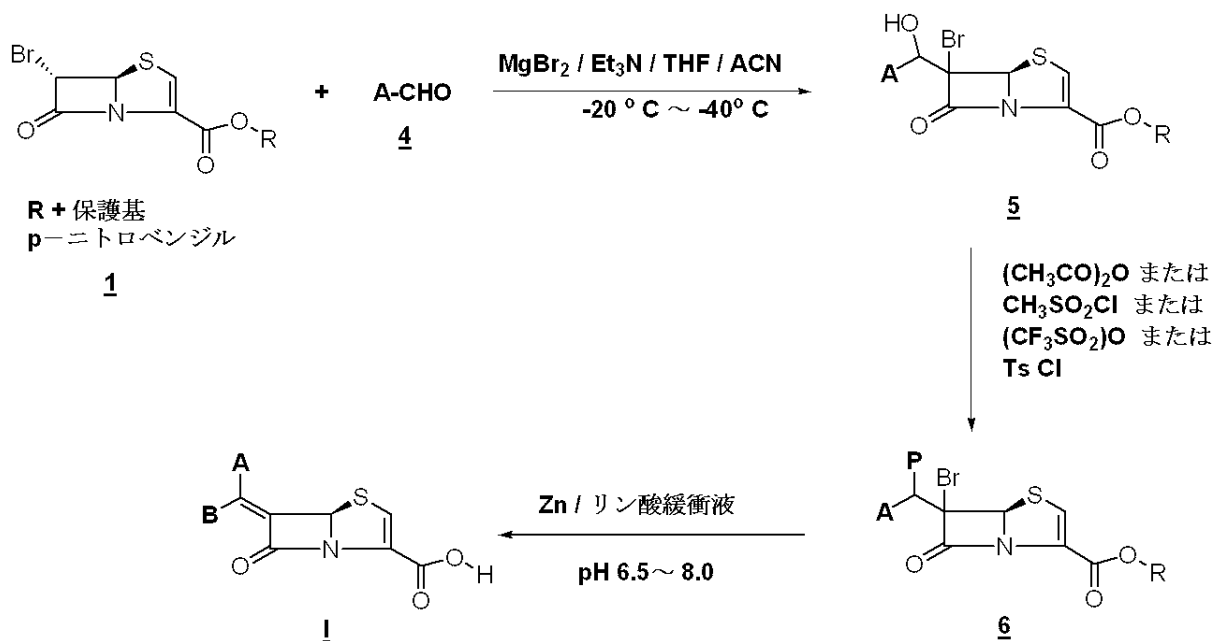
10

20

30

【化 8】

スキーム 1



P = -OMs (メシラート)、-OTf (トリフラート) ; -OTs (トシラート)

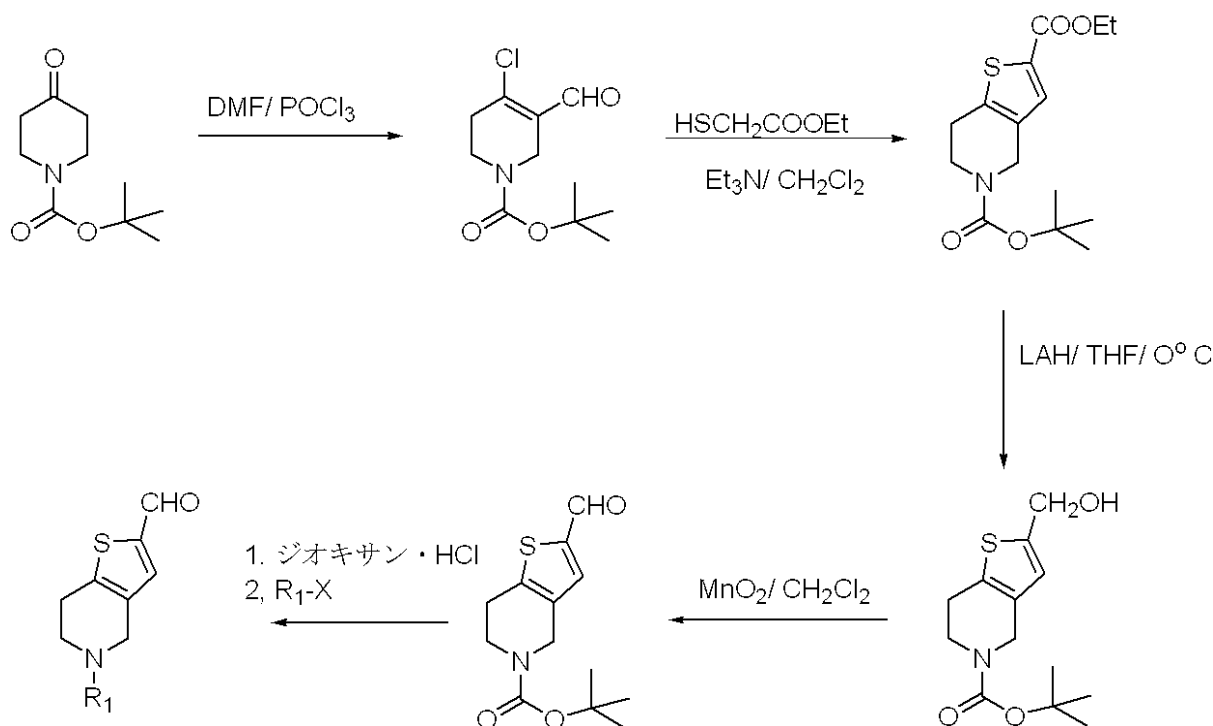
【 0 0 9 5 】

上記トランスフォーメーションに必要なアルデヒド 4 は、 MnO_2 酸化法または Swern 酸化法によりそれらの個々のアルコール誘導体から製造することができる。場合によっては、 $\text{DMF} / \text{POCl}_3$ を使用して、Vilsmeier Haack 反応によって複素環基に必要なアルデヒド官能基を直接導入することができる。該研究に必要なアルデヒドは、スキーム 2 ~ 5 において示されるように製造することができる。N - (tert - ブトキシカルボニル) - (すなわち、t - Boc 保護 -) 4 - ピペリドンを $\text{DMF} / \text{POCl}_3$ で処理して 4 - クロロ - 3 - ホルミル誘導体を得る (スキーム 2)。この反応は、テトラヒドロ - 4H - ピラン - 4 - オンおよび対応するテトラヒドロ - 4H - チオピラン - 4 - オン誘導体について行うことができ、対応する酸素および硫黄誘導体を得ることができる。この反応は、また、5 ~ 8 員環状ケトン誘導体について行うこともできる。該クロロホルミル中間体を 2 - メルカプトエチルアセテートと反応させてチエノ誘導体を得ることができる。該エステルをアルコールに転換することができ、それを出発アルデヒド官能基に転換することができる。スキーム 3 は、イミダゾロ - テトラヒドロピリジン誘導体およびイミダゾロピラジン誘導体の製造を例示する。沸騰エタノール中にて 2 - アミノピリジンまたは 2 - アミノピラジンをプロモピルピン酸エチルと反応させて結晶誘導体を得ることができる (スキーム 3)。1 つの環の還元を行うことができる。

【 0 0 9 6 】

【化 9】

スキーム 2



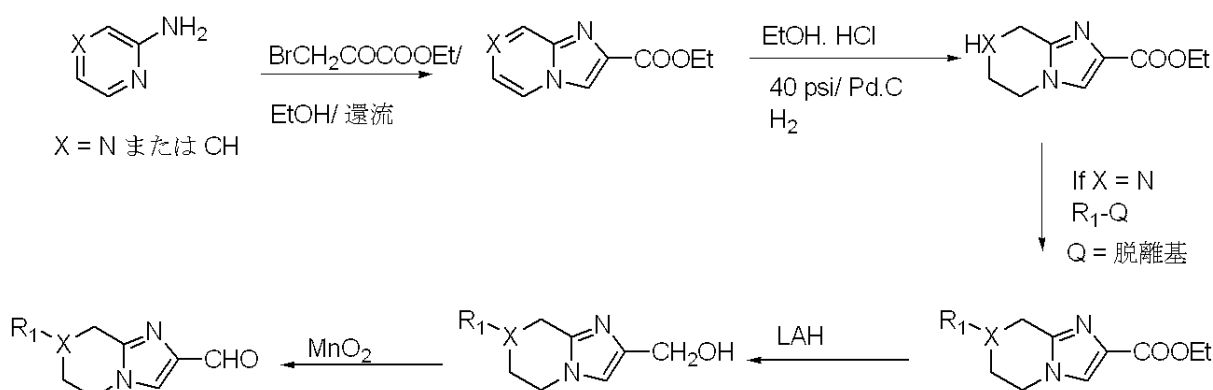
【0097】

上記シーケンスは、テトラヒドロ - 4 H - ピラン - 4 - オンおよび対応するテトラヒドロ - 4 H - チオピラン - 4 - オンから出発して行うことができる。5 ~ 8 員環状ケトンについてはVilsmier反応を行うことができる。

【0098】

【化 10】

スキーム 3



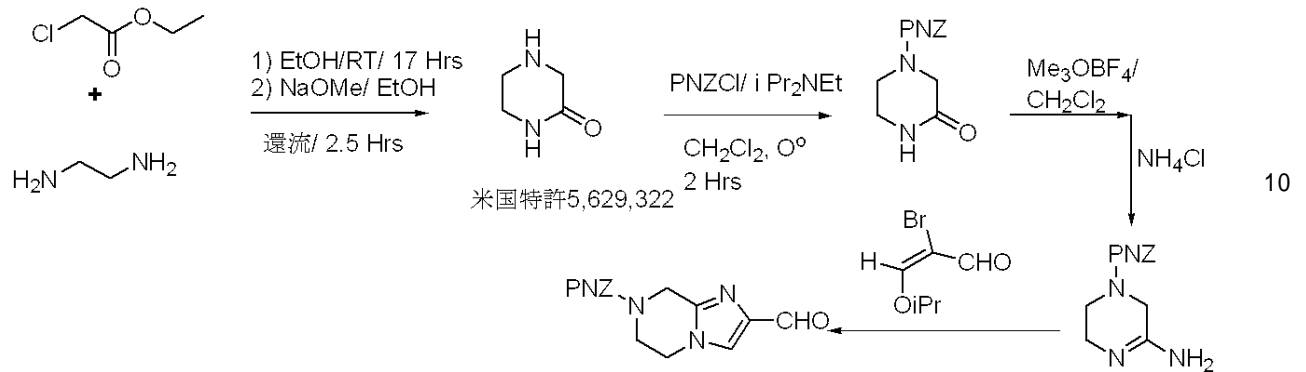
【0099】

それをパー (par) 装置において 40 p s i 圧下にて P d / C で水素添加することによる。次いで、エステル基をアルコールに還元し、アルデヒドに転換することができる。X が N である場合、中間体アミノエステルは適当な R₁Q (ここで、Q は、脱離基または縮合基である) を使用して誘導化することができる。スキーム 3 の場合、R₁ が H であるものはスキーム 4 に概略記載した方法によって合成することができる。

【0100】

【化 1 1】

スキーム 4



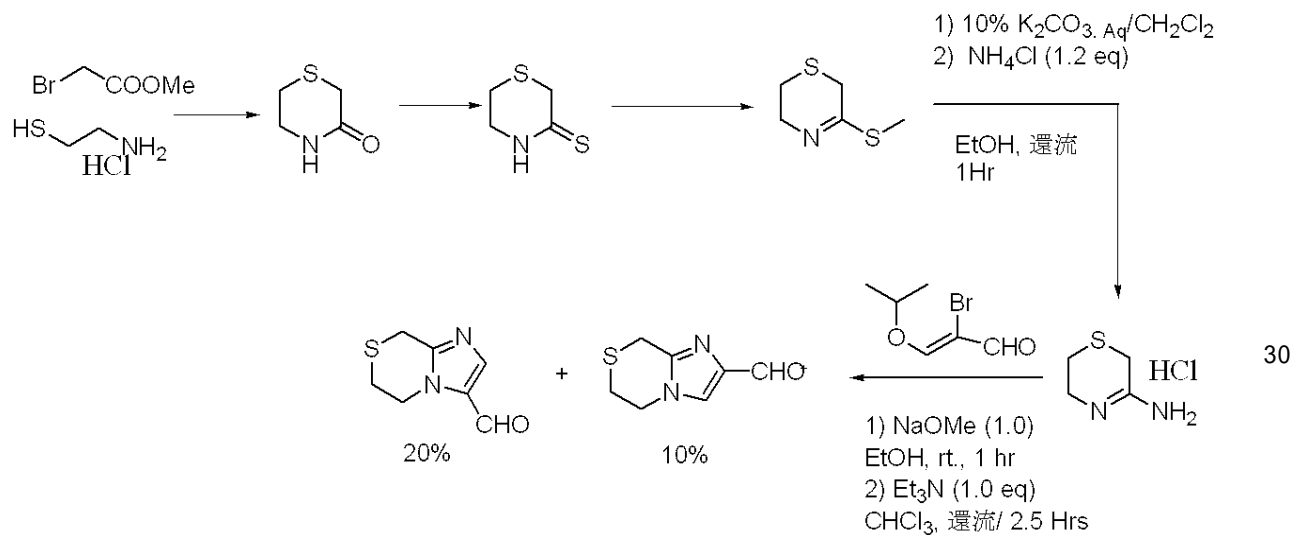
【0 1 0 1】

スキーム 5 ~ 7 に概略記載したようにしてさらになるアルデヒドを合成し得る。

【0 1 0 2】

【化 1 2】

スキーム 5



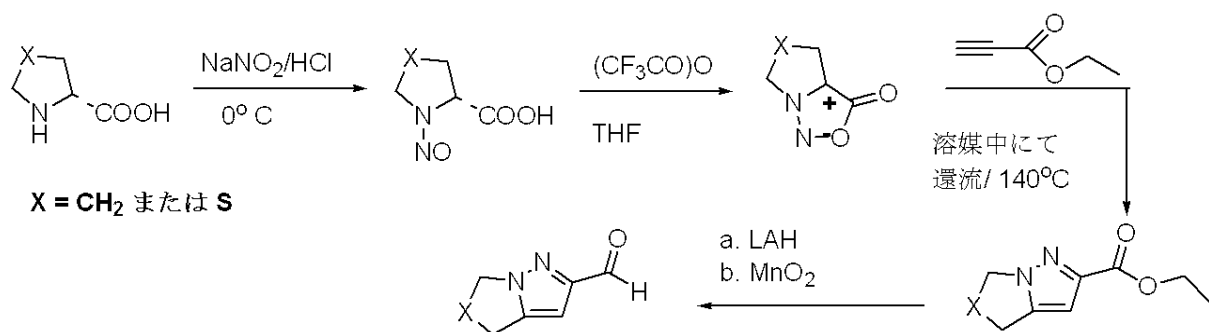
【0 1 0 3】

実施例 2 4 ~ 3 2 および 3 4、3 5 に必要とされるアルデヒドは、スキーム 8 ~ 1 8 に示される経路によって製造した。

【0 1 0 4】

【化 1 3】

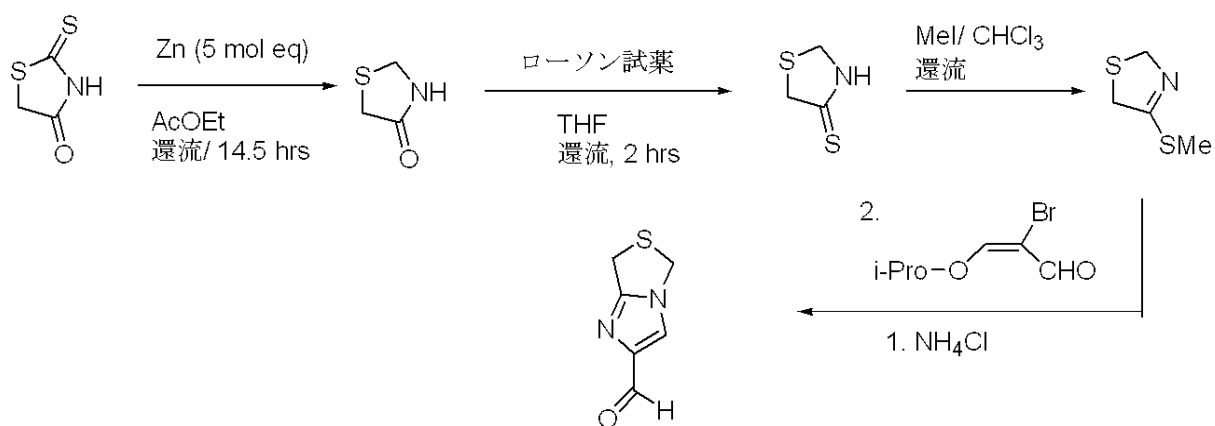
スキーム 6



【 0 1 0 5】

【化 1 4】

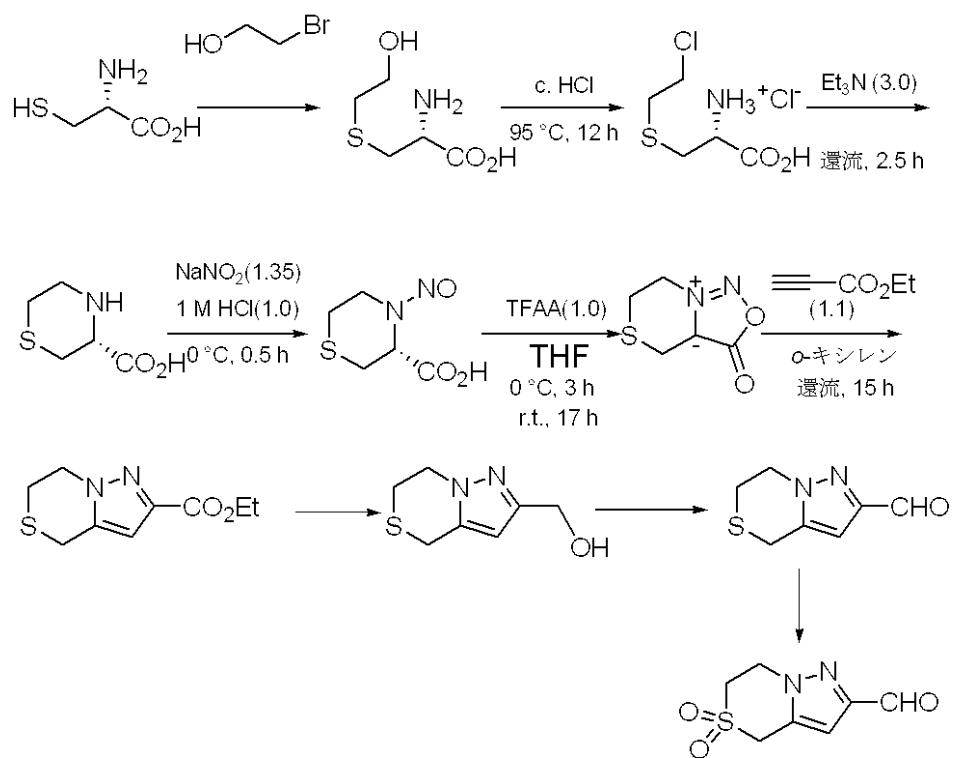
スキーム 7



【 0 1 0 6】

【化 1 5】

スキーム 8



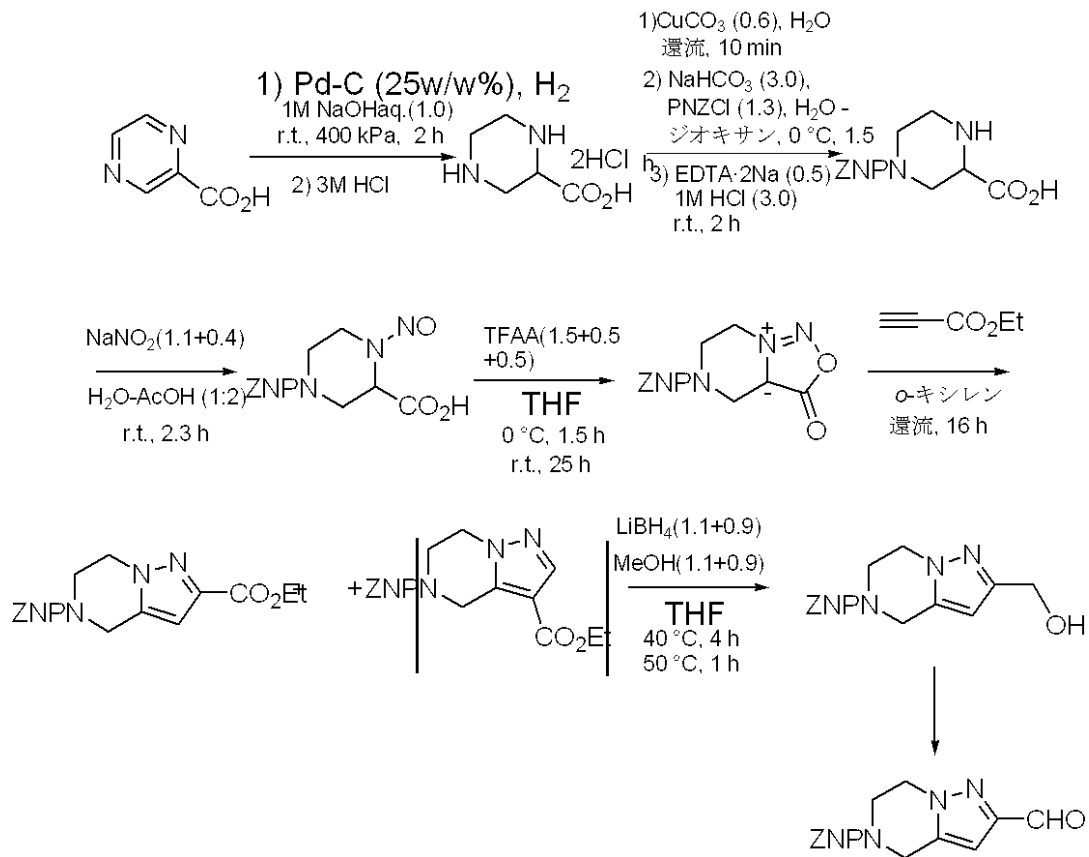
10

20

【 0 1 0 7 】

【化 16】

スキーム 9



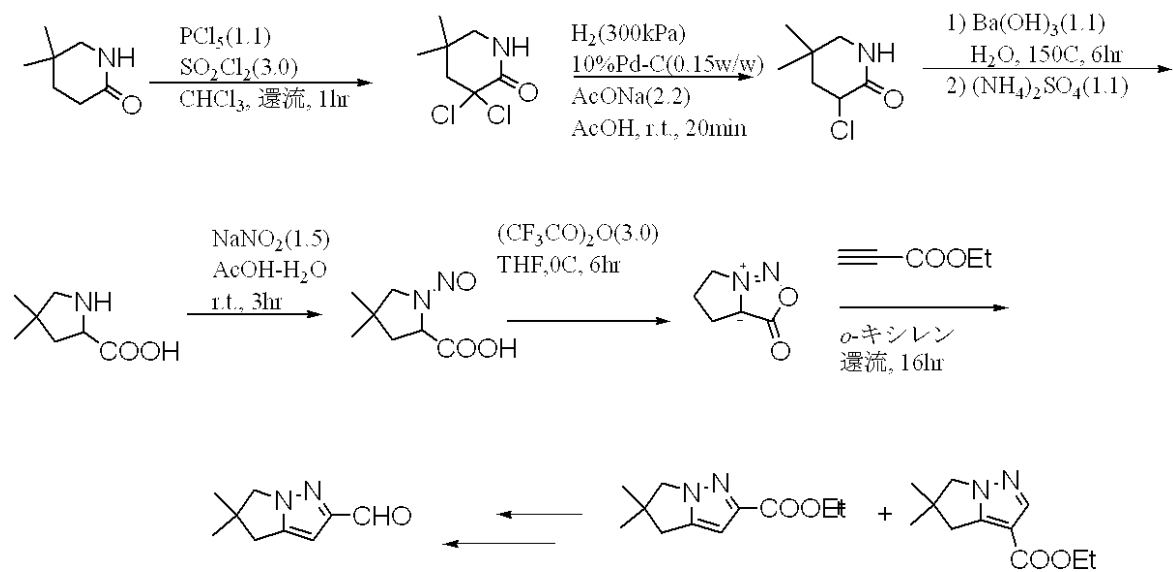
10

20

【 0 1 0 8 】

【化 17】

スキーム10



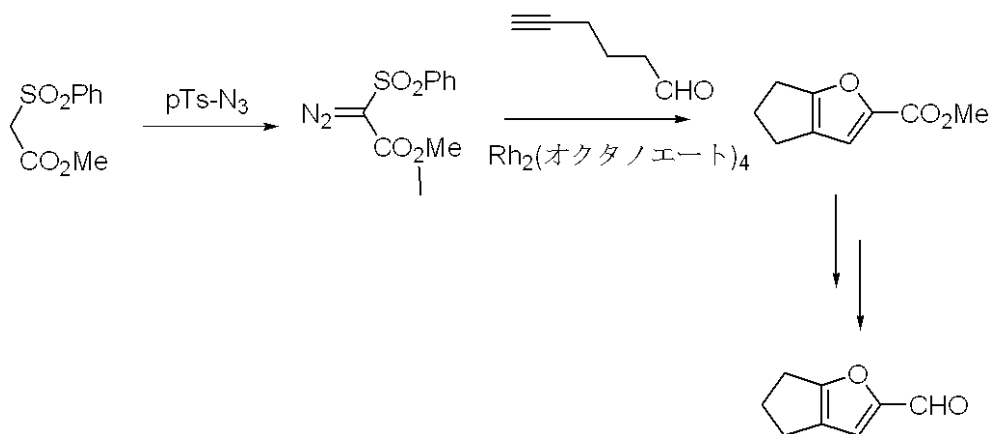
30

40

【 0 1 0 9 】

【化 1 8】

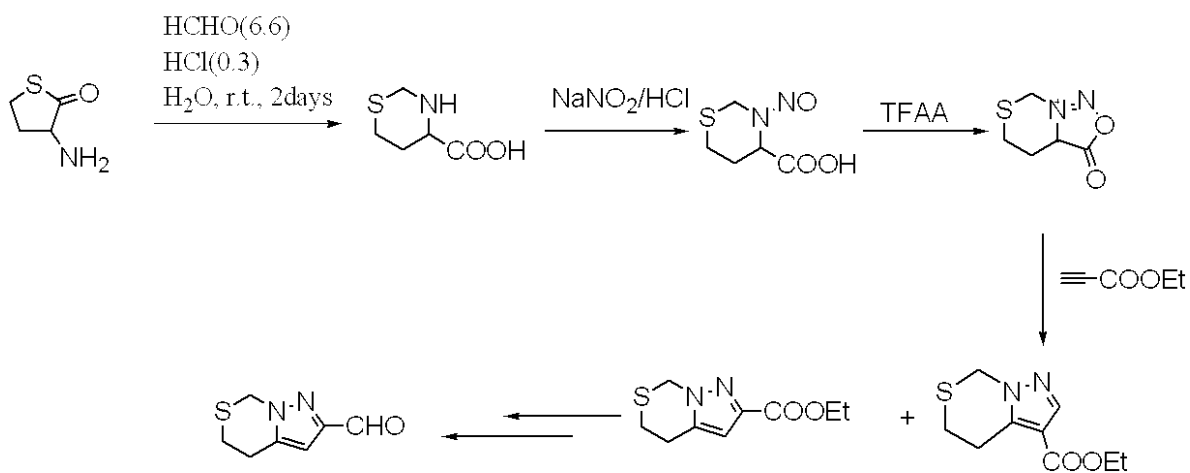
スキーム11



10

【 0 1 1 0 】

【化 1 9】

スキーム12

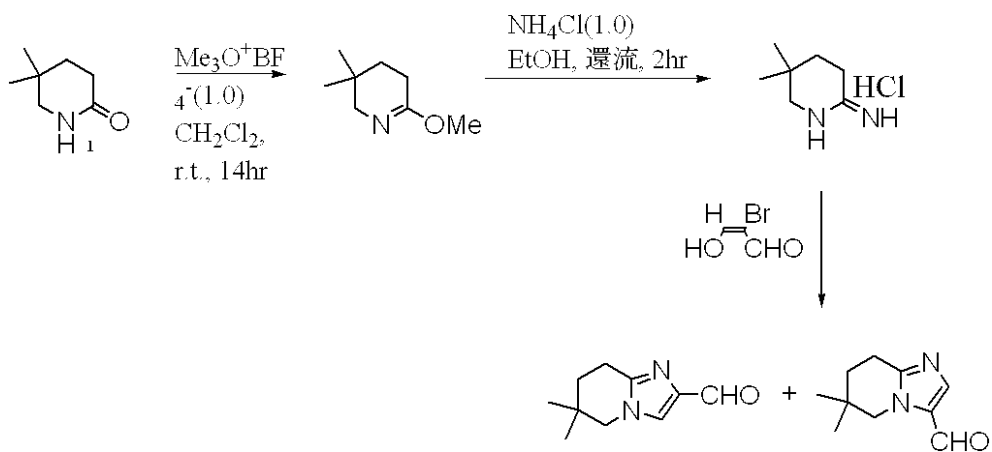
20

30

【 0 1 1 1 】

【化 2 0】

スキーム13

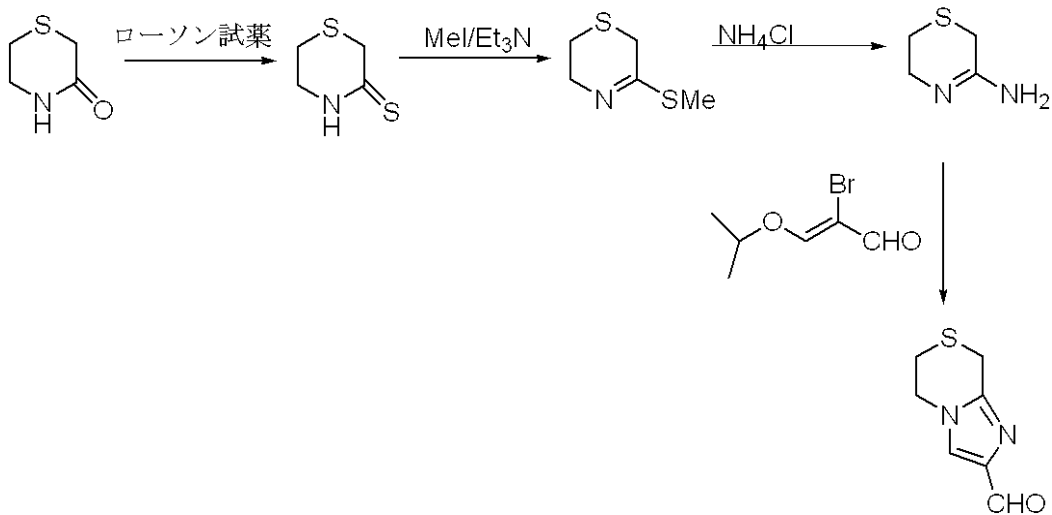


40

【 0 1 1 2 】

【化 2 1】

スキーム14

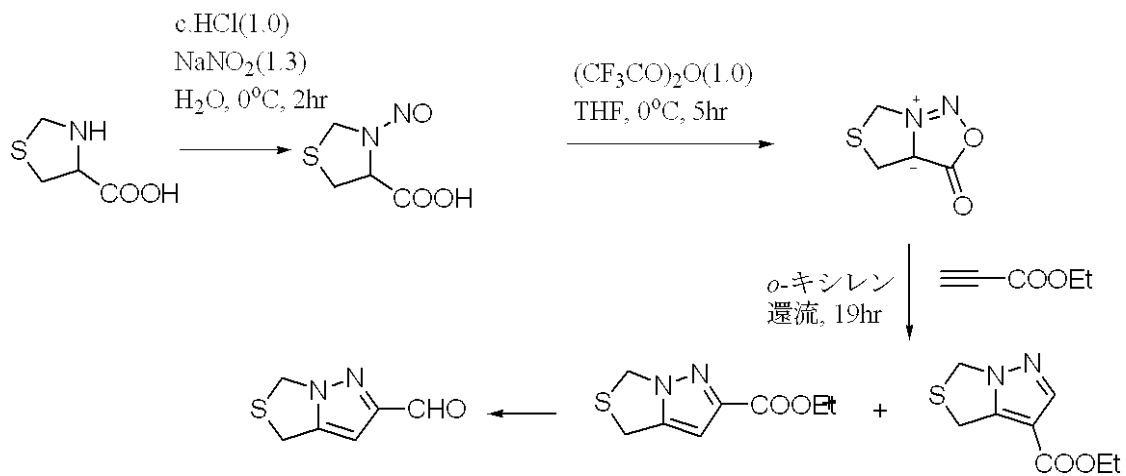


10

【 0 1 1 3】

【化 2 2】

スキーム15



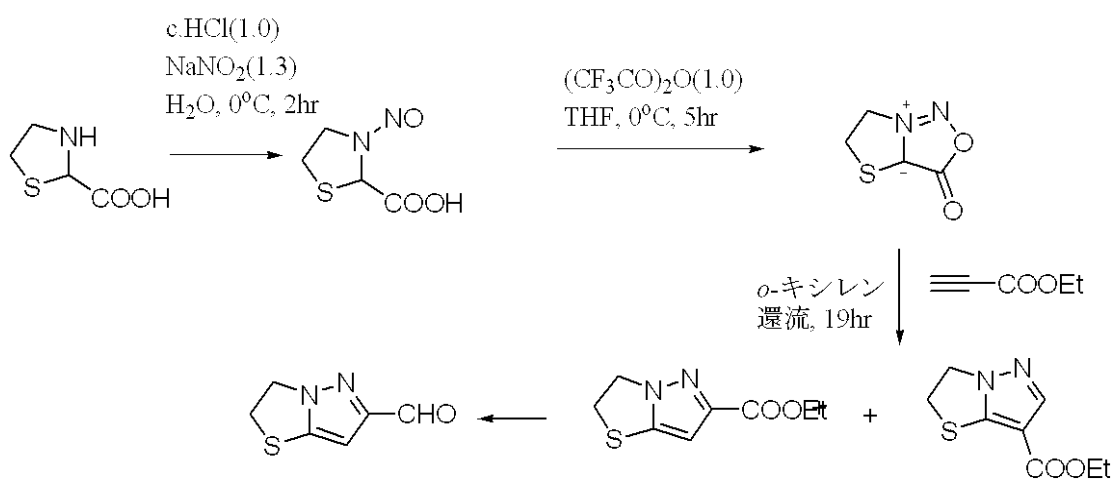
20

30

【 0 1 1 4】

【化 2 3】

スキーム16



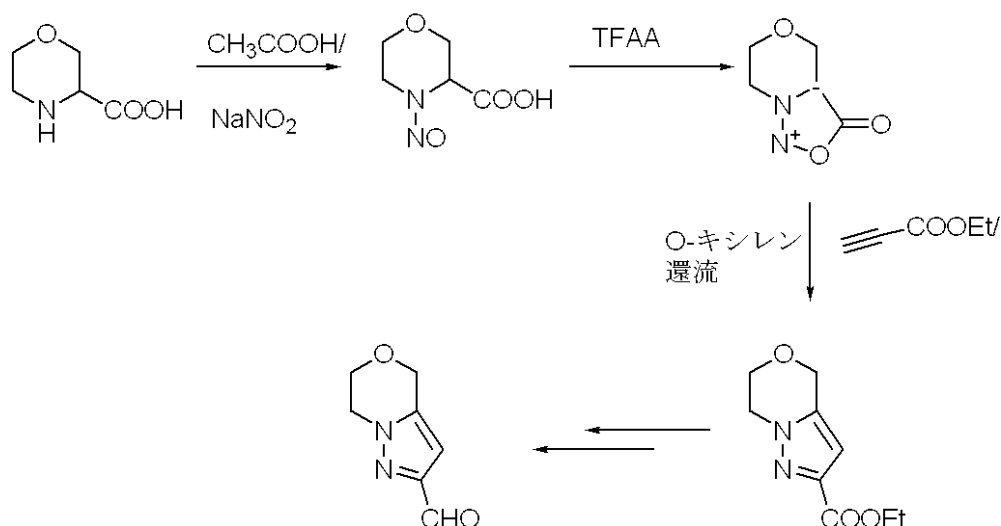
40

【 0 1 1 5】

50

【化 2 4】

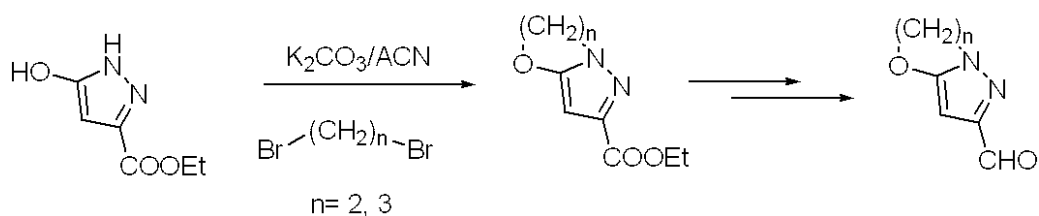
スキーム17



【 0 1 1 6】

【化 2 5】

スキーム18



【 0 1 1 7】

(実施例)

【 0 1 1 8】

実施例 1

(5R, 6Z) - 6 - [(5 - ベンジル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル)メチレン] - 7 オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸の製造

工程 1 : 5 - ベンゾイル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - カルボン酸エチル

0 ~ 5 の間で、撹拌した乾燥 DMF (7.3 g、100 mmol) に POCl_3 (12.25 g、80 mmol) をゆっくり添加した。添加後、固化した塊を CH_2Cl_2 (20 ml) に溶解し、室温で 2 時間撹拌した。再度、温度を 0 に冷却し、 CH_2Cl_2 中の 1 - ベンゾイル - 4 - ピペリドン をゆっくり添加した。添加後、該反応混合物を室温で 2 時間撹拌し、砕いた氷および酢酸ナトリウムに注いだ。室温で 30 分間撹拌した。 CH_2Cl_2 で抽出し；水で十分に洗浄し；無水 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗製生成物を CH_2Cl_2 に溶解し、メルカプト酢酸エチル (9.6 g、80 mmol) / Et_3N (10.1 g、100 mmol) を室温でゆっくり添加した。該反応混合物を 2 時間還流し、水でクエンチした。 CH_2Cl_2 層を水で十分に洗浄し；無水 MgSO_4 で乾燥させ；濾過し、濃縮した。該生成物を SiO_2 カラムクロマトグラフィー処理し、それを 50% 酢酸エチル；ヘキサンで溶離することにより精製した。黄色油状物；収量：6.4 g (25%)； $M + H$ 316。

40

【 0 1 1 9】

工程：2 - (5 - ベンジル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル)メタノール

0 にて、LAH (2.0 g) の攪拌懸濁液に5 - ベンゾイル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - カルボン酸エチル (6.0 g、19 mmol) のTHF中溶液をゆっくり添加した。添加後、反応混合物を30分間攪拌し、飽和NH₄Clでクエンチした。CHCl₃で希釈し、濾過した。濾液を飽和食塩水溶液で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させた。濾過し、精製せずに次工程に使用した。収量：4.5 g、91%。黄色液体。

【0120】

工程3：2 - ホルミル (5 - ベンジル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ[3, 2 - c]ピリジン

10

(5 - ベンジル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル)メタノール (4.0 g、15.4 mmol) のCH₂Cl₂ (300 ml) 中攪拌溶液に活性MnO₂ (20 g、過剰) を添加し、室温で18時間攪拌した。最後に、該反応混合物をセライトで濾過し、CHCl₃で洗浄した。反応混合物を水で十分に洗浄し、乾燥させ、濃縮した。生成物は純粋であることが判明し、それを精製せずに次工程に使用した。収量：3.0 g (76%) ; (M + H : 257)。

【0121】

工程4：4 - ニトロベンジル - 6 - [(アセチルオキシ)(5 - ベンジル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル)メチル] - 6 - ブロモ - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザピシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボキシレート

20

アルゴン雰囲気下にて室温で無水MgBr₂ : O(Et)₂ (390 mg、1.5 mmol) の乾燥アセトニトリル (15 mL) 溶液に2 - ホルミル - (5 - ベンジル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ[3, 2 - c]ピリジン (565 mg、2.2 mmol) および(5R, 6S) - 6 - ブロモ - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザ - ピシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸4 - ニトロ - ベンジルエステル (772 mg、2.0 mmol) の乾燥THF溶液 (20 mL) を連続的に添加した。20 に冷却した後、Et₃N (2.0 mL) を一度に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を20 で2時間攪拌し、無水酢酸 (1.04 mL) で一度に処理した。該反応混合物を0 に加温し、0 で15時間攪拌した。該混合物を酢酸エチルで希釈し、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム、および食塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、セライトパッドで濾過した。該パッドを酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、次いで、該カラムを酢酸エチル：ヘキサン (1 : 1) で溶離した。回収したフラクションを減圧濃縮し、ジアステレオ異性体の混合物次工程に使用した。薄黄色の非晶質固体；収量：550 mg、40% ; M + H 687。

30

【0122】

工程5：(5R, 6Z) - 6 - [(5 - ベンジル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル)メチレン] - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザピシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸

40

4 - ニトロベンジル - 6 - [(アセチルオキシ)(5 - ベンジル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル)メチル] - 6 - ブロモ - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザピシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボキシレート (450 mg、0.65 mmol) をTHF (20 mL) およびアセトニトリル (10 mL) に溶解した。新しく活性化した亜鉛末 (5.2 g) を0.5 Mリン酸緩衝液 (pH 6.5、28 mL) と一緒に迅速に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を室温で2時間強く攪拌した。該反応混合物を濾過し、3 に冷却し、0.1 M NaOHを添加してpHを8.5に調整した。濾液を酢酸エチルで洗浄し、水性層を分取した。該水性層を35 で真空濃縮して黄色の沈殿物を得た。該生成物をHP21樹脂逆相カラムクロマトグラフィーにより精製した。最初に、該カラムを脱イオン水 (2リットル) で溶離し、そ

50

の後、10%CAN：水で溶離した。該生成物を含有するフラクションを回収し、室温で減圧濃縮した。黄色固体をアセトンで洗浄し、濾過した。乾燥させた。収量：50mg、18%；黄色結晶；融点198；(M+H)411。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.7 (m, 2H)、2.8 (bm, 2H)、3.4 (m, 2H)、3.8 (s, 2H)、6.3 (s, 1H)、6.5 (s, 1H)、7.1 (s, 1H)、7.28 (s, 1H)、7.4 (s, 5H)。

【0123】

実施例2

(5R),(6Z)-6-(7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イルメチレン)-7-オキソ-4-チア-1-アザ-ビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩の製造

工程1：イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-カルボン酸エチルエステル

室温で2-アミノピラジン(24.8g)のDME(258mL)溶液にプロモピルビン酸エチル(62.9g)を添加し、2.5時間撹拌した。該反応混合物を0に冷却し、30分間撹拌して薄茶色の沈殿物を得た。該沈殿物を濾過し、Et₂Oで洗浄して薄茶色の結晶を得た。該沈殿物(66.1g)のEtOH(1.29L)中懸濁液を還流温度で加熱して、透明溶液に戻した。2時間還流した後、該反応混合物を減圧濃縮し、次いで、CHCl₃およびNaHCO₃飽和水溶液と混合した。該混合物をセライトパッドで濾過し、分取した有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濾過した。濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、次いで、該カラムをCHCl₃-MeOH(99/1~97/3)で溶離し、回収したフラクションを減圧濃縮し、次いで、CHCl₃-Et₂Oから再結晶した。標記化合物を薄いピンク色の結晶として得た。収量：10.9g(22%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ 1.46 (t, 3H, J=7.2Hz)、4.49 (q, 2H, J=7.2Hz)、7.96 (d, 1H, J=4.7Hz)、8.08 (dd, 1H, J=1.2、4.7Hz)、8.26 (s, 1H)、9.21 (d, 1H, J=1.2Hz)。

【0124】

工程2：5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-カルボン酸エチルエステル・塩酸塩

0.46M HCl-EtOH(169mL)および10%Pd-C(50%wet)(1.37g)をイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-カルボン酸エチルエステル(13.7g)のEtOH(546mL)溶液に添加した。該混合物を40psiの水素下にて15時間水素添加した。該反応混合物を濾過し、Pd-CをEtOHで洗浄した。濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、次いで、該カラムをCHCl₃-MeOH(9/1~2/1)で溶離した。標記化合物を茶色の結晶として得た。収量：10.4g、63%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ 1.38 (t, 3H, J=7.1Hz)、3.90 (t, 2H, J=5.7Hz)、4.40 (q, 2H, J=7.1Hz)、4.59 (t, 2H, J=5.7Hz)、4.80 (s, 2H)、8.20 (s, 1H)。

【0125】

工程3：7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-カルボン酸エチルエステル

室温で5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-カルボン酸エチルエステル・塩酸塩(5.2g)のMeOH(75mL)溶液にEt₃N(3.44mL)、37%HCHO水溶液(2.02mL)およびNaBH₃CN(1.78g)を連続的に添加し、窒素雰囲気下にて3.5時間撹拌した。該混合物をCH₂Cl₂で希釈し、50%K₂CO₃水溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ(K₂CO₃)、濾過する。濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、次いで、該カラムをCHCl₃-アセトン(1/1~1/2)で溶離した。標記化合物を橙色の油状物として得た。収量：2.68g、57%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ d 1.37 (t, 3H, $J = 7.1\text{ Hz}$)、2.50 (s, 3H)、2.85 (t, 2H, $J = 5.5\text{ Hz}$)、3.69 (s, 2H)、4.06 (t, 2H, $J = 5.5\text{ Hz}$)、4.36 (t, 2H, $J = 7.1\text{ Hz}$)、7.52 (s, 1H)。

【0126】

工程4：7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-カルボアルデヒド

窒素雰囲気下にて-78 で7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-カルボン酸エチルエステル(1.8g)の乾燥 CH_2Cl_2 (86mL)溶液にDIBALのトルエン(13.6mL)中1.01M溶液を添加し、2時間撹拌した。該混合物を1M HClでクエンチした。該反応混合物をセライトパッドで濾過した。濾液を50% K_2CO_3 水溶液で洗浄し、水性層を CH_2Cl_2 で3回抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(K_2CO_3)、濾過した。濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、次いで、該カラムを CHCl_3 -MeOH(19/1~9/1)で溶離した。標記化合物5を無色の結晶として得た。収量：591mg、42%)。

10

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ d 2.51 (s, 3H)、2.87 (t, 2H, $J = 5.5\text{ Hz}$)、3.70 (s, 2H)、4.10 (t, 2H, $J = 5.5\text{ Hz}$)、7.53 (s, 1H)、9.82 (d, 1H, $J = 1.4\text{ Hz}$)。

【0127】

工程5：(5R,6RS)-6-[(RS)-アセトキシ(7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イル)メチル]-6-プロモ-7-オキソ-4-チア-1-アザピシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸4-ニトロベンジルエステル(ジアステレオ混合物)

20

窒素雰囲気下にて室温で無水 MgBr_2 (4.05g)の乾燥アセトニトリル(97mL)溶液に7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-カルボアルデヒド(1.19g)を添加した。該混合物に(5R,6S)-6-プロモ-7-オキソ-4-チア-1-アザ-ピシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸4-ニトロ-ベンジルエステル(3.32g)の乾燥THF溶液(97mL)を添加し、-20 に冷却し、 Et_3N (3.0mL)を一度に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を-20 で4.5時間撹拌し、無水酢酸(1.36mL)で一度に処理した。該反応混合物を0 に加温し、0 で17時間撹拌した。該混合物を酢酸エチルで希釈し、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム、および食塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO_4)、濾過した。濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、次いで、該カラムを CHCl_3 -アセトン(9/1~2/1)で溶離した。標記化合物を2つのジアステレオ混合物を得た。赤色油状物、収量：1.13g。

30

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ d 1.20 (s, $0.81 \times 3\text{ H}$)、2.24 (s, $0.19 \times 3\text{ H}$)、2.48 (s, 3H)、2.80~2.84 (m, 2H)、3.57~3.67 (m, 2H)、3.97~4.02 (m, 2H)、5.27 (d, 1H, $J = 13.6\text{ Hz}$)、5.42 (d, $0.19 \times 1\text{ H}$, $J = 13.6\text{ Hz}$)、5.45 (d, $0.81 \times 1\text{ H}$, $J = 13.6\text{ Hz}$)、6.07 (s, $0.19 \times 1\text{ H}$)、6.30 (s, $0.81 \times 2\text{ H}$)、6.79 (s, $0.19 \times 1\text{ H}$)、6.80 (s, $0.19 \times 1\text{ H}$)、7.02 (s, $0.81 \times 1\text{ H}$)、7.44 (s, $0.19 \times 1\text{ H}$)、7.47 (s, $0.81 \times 1\text{ H}$)、7.60 (d, $0.19 \times 2\text{ H}$, $J = 8.2\text{ Hz}$)、7.62 (d, $0.81 \times 2\text{ H}$, $J = 8.6\text{ Hz}$)、8.22~8.26 (m, 2H)。

40

【0128】

工程6：(5R),(6Z)-6-(7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イルメチレン)-7-オキソ-4-チア-1-アザ-ピシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩

(5R,6RS)-6-[(RS)-アセトキシ(7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイ

50

ミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イル)メチル]-6-ブロモ-7-オキソ-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸4-ニトロベンジルエステル(1.11g)をTHF(32mL)およびアセトニトリル(32mL)に溶解した。新しく活性化した亜鉛末(4.46g)を0.5Mリン酸緩衝液(pH6.5、48mL)と一緒に迅速に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を室温で2時間強く攪拌した。該反応混合物をセライトパッドで濾過し、3に冷却し、1M NaOHを添加してpHを7.5に調整した。濾液を酢酸エチルで洗浄し、水性層を分取した。該水性層を35で真空濃縮した。該濃縮物をDiaion HP-21(20mL、三菱化成工業株式会社)樹脂カラムクロマトグラフィーに添加した。吸着後、該カラムをH₂O-MeCN(1/0~95/5)で溶離した。合わせたフラクションを35で真空濃縮し、凍結乾燥させて黄色の非晶質固体として標記化合物を得た。収量: 417mg、65%: 融点200 (分解); ¹H NMR(D₂O) δ 2.32(s, 3H)、2.79~2.81(m, 2H)、3.54(s, 2H)、3.95(t, 2H, J=5.6Hz)、6.39(s, 1H)、6.85(s, 1H)、6.87(s, 1H)、7.26(s, 1H)。

【0129】

実施例3

(5R),(6Z)-7-オキソ-6-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イルメチレン)-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩の製造

2-ケトピペラジン

米国特許第5,629,322号における方法に従って2-ケトピペラジンを製造することができる。

【0130】

工程1: 4-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ケトピペラジン

0で2-ケトピペラジン(2.21g)のジクロロメタン(110mL)溶液およびジイソプロピルエチルアミン(4.6mL)にp-ニトロベンジルオキシカルボニルクロリドの1,4-ジオキサン(10.7mL)中48.7%溶液を添加し、0で0.5時間攪拌した。該反応混合物に水(300mL)を添加し、ジクロロメタン(3×100mL)で抽出した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濾過した。濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、CHCl₃-メタノール(30:1)で溶離し、標記化合物を白色固体として得た(7.1g、定量的)。

¹H NMR(δ, CDCl₃) 3.42-3.45(m, 2H)、3.74(t, 2H, J=5.4Hz)、4.19(s, 2H)、5.26(s, 2H)、6.39(brs, 1H)、7.52(d, 2H, J=8.6Hz)、8.24(d, 2H, J=8.6Hz)。

【0131】

工程2: 5-メトキシ-4-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-1,2,3,6-テトラヒドロピラジン

室温で4-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ケトピペラジン(6.7g)の乾燥ジクロロメタン(120mL)溶液にトリメチルオキソニウムテトラフルオロボレート(97%、3.7g)を添加し、17時間攪拌した。該反応混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で処理し、有機層を分取した。水性層を酢酸エチル(3×100mL)で抽出し、次いで、合わせた有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液および食塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濾過した。濾液を減圧濃縮し、標記化合物を薄茶色の固体として得た。収率: 5.7g、80.6。

¹H NMR(δ, CDCl₃) 3.48(m, 2H)、3.57(m, 2H)、3.70(s, 3H)、3.97(s, 2H)、5.26(s, 2H)、7.52(d, 2H, J=8.7Hz)、8.23(d, 2H, J=8.7Hz)。

【0132】

工程3: 2-イミノ-4-p-ニトロベンジルオキシカルボニルピペラジン

5 - メトキシ - 4 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピラジン (5.7 g) および塩化アンモニウム (1.6 g) の乾燥エタノール (100 mL) 中混合物を 4 時間加熱還流した。次いで、該反応混合物を減圧濃縮した。残留物にジクロロメタン (100 mL) を添加し、水 (3 × 50 mL) で抽出し、次いで、合わせた水性層をジクロロメタンで洗浄した。該水性層を 10 % 炭酸カリウム水溶液で中和し、次いで、ジクロロメタン (8 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濾過した。濾液を減圧濃縮し、標記化合物を白色固体として得た。収量 : 4.9 g、91.2 %。

¹H NMR (d, CDCl₃) 3.49 (br s, 4 H)、3.98 (br s, 2 H)、5.26 (s, 2 H)、7.52 (d, 2 H, J = 8.6 Hz)、8.23 (d, 2 H, J = 8.6 Hz)。

10

【 0 1 3 3 】

工程 4 : 7 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a]ピラジン - 2 - カルボアルデヒド (9) および 7 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a]ピラジン - 3 - カルボアルデヒド

2 - プロモ - 3 - ヒドロキシプロペナール (2.8 g)、p - トルエンスルホン酸・一水和物 (33 mg) および 2 - プロパノール (3.5 mL) のシクロヘキサン (28 mL) 中混合物を蒸気温度が 80 に上昇するまで共沸させた。該反応混合物を減圧濃縮した。残留物を乾燥アセトニトリル (30 mL) に溶解した。室温にて 2 - イミノ - 4 - p - ニトロベンジルオキシカルボニルピペラジン (4.7 g) の乾燥アセトニトリル (310 mL) 溶液を添加した。該反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、次いで、反応溶液を真空除去した。残留物を酢酸エチル (170 mL) に溶解し、トリエチルアミン (2.4 mL) を添加し、次いで、該反応混合物を 1.5 時間加熱還流した。該反応混合物を室温に冷却し、次いで、該反応混合物に水 (170 mL) を添加し、分取した。水性層をジクロロメタン (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濾過した。濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、CHCl₃ - メタノール (50 : 1) で溶離し、標記化合物を茶色の固体として得 (収量 : 2.9 g、51.6 %)、その幾何異性体 (橙色の非晶質固体、収率 ; 0.8 g、14.9 %) を得た。

20

30

¹H NMR (d, CDCl₃) 3.99 (t, 2 H, J = 5.4 Hz)、4.14 (t, 2 H, J = 5.4 Hz)、4.85 (s, 2 H)、5.29 (s, 2 H)、7.54 (d, 2 H, J = 8.6 Hz)、7.57 (s, 1 H)、8.24 (d, 2 H, J = 8.6 Hz)、9.85 (s, 1 H)。

幾何異性体 : ¹H NMR (d, CDCl₃) 3.95 (t, 2 H, J = 5.4 Hz)、4.44 (t, 2 H, J = 5.4 Hz)、4.87 (s, 2 H)、5.29 (s, 2 H)、7.54 (d, 2 H, J = 8.7 Hz)、7.78 (s, 1 H)、8.24 (d, 2 H, J = 8.7 Hz)、9.71 (s, 1 H)。

【 0 1 3 4 】

工程 5 : (5 R) - 6 - [アセトキシ - (7 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a]ピラジン - 2 - イル) - メチル] - 6 - プロモ - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 アザピシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル

40

窒素雰囲気下にて室温で MgBr₂ (2.2 g) の乾燥アセトニトリル (55 mL) 溶液に 7 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a]ピラジン - 2 - カルボアルデヒド (1.6 g) の乾燥アセトニトリル (25 mL) 溶液を添加し、次いで、該混合物を 10 分間攪拌した。(5 R, 6 S) - 6 - プロモ - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザ - ピシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸 4 - ニトロ - ベンジルエステル (1.8 g) の乾燥 THF (80 mL) 溶液を添加し、該混合物を - 20 に冷却し、次いで、トリエチルアミン (1.6 mL) を一度に添加した。

50

反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を - 20 で 3 時間攪拌し、4,4 - ジメチルアミノピリジン (58.3 mg) および無水酢酸 (0.89 mL) で一度に処理した。該反応混合物を 0 に加温し、0 で 15 時間攪拌した。該反応混合物に 10 % クエン酸水溶液 (320 mL) を添加し、水性層を酢酸エチル (3 × 160 mL) で抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過した。濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、CH₂Cl₂ - アセトン (20 : 1) で溶離し、標記化合物を 2 つのジアステレオ混合物として得た (81 : 19、茶色の泡沫状非晶質固体、収量 : 2.1 g、59.9 %)。

¹H NMR (d, CDCl₃) 2.01 (s, 2.43 H)、2.24 (s, 0.57 H)、3.93 - 3.96 (m, 2 H)、4.02 - 4.05 (m, 2 H)、4.74 - 4.76 (m, 2 H)、5.28 (d, 1 H, J = 13.5 Hz)、5.28 (s, 2 H)、5.45 (d, 1 H, J = 13.5 Hz)、6.07 (s, 0.19 H)、6.29 (s, 0.81 H)、6.31 (s, 0.81 H)、6.80 (s, 0.19 H)、6.83 (s, 0.19 H)、7.08 (s, 0.81 H)、7.43 (s, 0.19 H)、7.46 (s, 0.81 H)、7.54 (d, 2 H, J = 8.6 Hz)、7.61 (d, 2 H, J = 8.8 Hz)、8.24 (d, 4 H, J = 8.3 Hz)。

【0135】

工程 6 : (5R), (6Z) - 7 - オキソ - 6 - (5,6,7,8 - テトラヒドロイミダゾ[1,2 - a]ピラジン - 2 - イルメチレン) - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩

(5R) - 6 - [アセトキシ - (7 - p - ニトロベンジルオキシカルボニル - 5,6,7,8 - テトラヒドロイミダゾ[1,2 - a]ピラジン - 2 - イル) - メチル] - 6 - ブロモ - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (2.0 g) を THF (63 mL) に溶解した。新しく活性化した亜鉛末 (7.9 g) を 0.5 mol / L リン酸緩衝液 (pH 6.5、63 mL) と一緒に迅速に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を室温で 2 時間強く攪拌した。反応溶液をセライトパッドで濾過し、該パッドを水 (150 mL) および n - ブタノール (150 mL) で洗浄した。水性層を分取し、次いで、有機層を水 (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた水性層を 61 g に濃縮し、Diaion HP - 21 樹脂 (80 mL、三菱化成工業株式会社) カラムクロマトグラフィー処理した。吸着後、該カラムを水で溶離し、次いで、5 % アセトニトリル水溶液で溶離した。合わせたフラクションを 35 で真空濃縮し、凍結乾燥させて黄色の非晶質固体として標記化合物を得た。収量 : 172 mg、20.1 % ; 融点 150 (分解) ; ¹H NMR (d, D₂O) 3.02 (t, 2 H, J = 5.6 Hz)、3.82 (s, 2 H)、3.89 (d, 2 H, J = 5.6 Hz)、6.38 (s, 1 H)、6.84 (s, 1 H)、6.87 (s, 1 H)、7.24 (s, 1 H) ; IR (KBr)

【0136】

実施例 4

(5R,6Z) - 6 - {[5 - (4 - メトキシベンジル) - 4,5,6,7 - テトラヒドロチエノ[3,2 - c]ピリジン - 2 - イル]}メチレン} - 7 オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸の製造

工程 1 : 5 - tert - ブチル 2 - エチル 6,7 - ジヒドロチエノ[3,2 - c]ピリジン - 2,5(4H) - ジカルボキシレート

実施例 1 (工程 1) に概略記載した方法に従って、5 - tert - ブチル 2 - エチル 6,7 - ジヒドロチエノ[3,2 - c]ピリジン - 2,5(4H) - ジカルボキシレートを製造した。1 - ピペリジニカルボン酸 tert - ブチル (9.9 g、50 mmol)、POCl₃ (6.3 g、40 mmol) および DMF (3.8 g、50 mmol) から出発した。クロロホルミル中間体をメルカプト酢酸エチル (6.0 g、50 mmol) および Et₃N と反応させた。該生成物を SiO₂ カラムクロマトグラフィー処理し、それをヘキサン : 酢酸エチル (3 : 1) で溶離することにより精製した。収量 : 8.7 g、56 % ; 白色液体。(M +

10

20

30

40

50

H) 3 1 2。

【0137】

工程2：2-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸tert-ブチル

実施例1(工程2)に概略記載した方法に従って、2-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸tert-ブチルを製造した。5-tert-ブチル2-エチル6,7-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2,5(4H)-ジカルボキシレート(1.0g、3.21mmol)およびLiAlH₄(500mg、過剰)から出発して、アルコール誘導体807mg(収率92%)を白色液体として単離した。(M+H)270。

10

【0138】

工程3：2-(ホルミル)-6,7-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸tert-ブチル

実施例1(工程3)に概略記載した方法に従って2-(ホルミル)-6,7-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸tert-ブチルを製造した。塩化メチレン(100ml)中の2-(ヒドロキシメチル)-6,7-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸tert-ブチル(1.0g、3.7mmol)および活性MnO₂(5g、過剰)から出発して、アルデヒド誘導体800g(収率81%)を茶色の固体として単離した。(M+H)268。

【0139】

工程4：2-(ホルミル)-6,7-ジヒドロチエノ[3,2-c]-5(4H)-ピリジン2-(ホルミル)-6,7-ジヒドロチエノ[3,2-c]-5(4H)-ピリジンを以下のよう製造した。2-(ホルミル)-6,7-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸tert-ブチル(1.0g、3.7mmol)をCH₂Cl₂(20ml)、MeOH(90%、20ml)およびジオキサン中1N HCl(10ml)に溶解した。該反応混合物を室温で48時間撹拌した。最後に、反応混合物を濃縮乾固させ、それを精製せずに次工程に使用した。収量：750mg(HCl塩、定量的)；M+H168。

20

【0140】

工程5：2-ホルミル[5-(4-メトキシベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ][3,2-c]ピリジン

室温にて2-(ホルミル)-6,7-ジヒドロチエノ[3,2-c]-5(4H)-ピリジン(1.4g、5.2mmol)のDMF(20ml)中撹拌溶液に4-メトキシベンジルクロリド(0.94g、6.2mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(10ml、過剰)を添加した。該反応混合物24時間撹拌し、水でクエンチした。該反応混合物をクロロホルムで抽出し；水で十分に洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させた。濾過し、濃縮した。該生成物をSiO₂カラムクロマトグラフィー処理し、それを酢酸エチルで溶離することにより精製した。薄黄色油状物。収量：470mg、35%；M+H288。

30

【0141】

工程6：4-ニトロベンジル-6-[(アセチルオキシ)[5(4-メトキシベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)メチル]-6-プロモ-7-オキソ-4-チア-1-アザピシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボキシレート

40

アルゴン雰囲気下にて室温で無水MgBr₂・O(Et)₂(390mg、1.5mmol)の乾燥アセトニトリル(15mL)溶液に2-ホルミル-[5-(4-メトキシベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ][3,2-c]ピリジン(574mg、2.0mmol)および(5R,6S)-6-プロモ-7-オキソ-4-チア-1-アザ-ピシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸4-ニトロ-ベンジルエステル(772mg、2.0mmol)の乾燥THF溶液(20mL)を連続的に添加した。-20℃に冷却した後、Et₃N(2.0mL)を一度に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を-20℃で2時間撹拌し、無水酢酸(1.04mL)で一度に処理した。該

50

反応混合物を 0 に加温し、0 で 15 時間撹拌した。該混合物を酢酸エチルで希釈し、5 % クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム、および食塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ (MgSO_4)、セライトパッドで濾過した。該パッドを酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、次いで、該カラムを酢酸エチル：ヘキサン (1 : 1) で溶離した。回収したフラクションを減圧濃縮し、ジアステレオ異性体の混合物次工程に使用した。薄黄色の非晶質固体；収量：550 mg、40 %； $\text{M} + \text{H}$ 714 および 716。

【0142】

工程 7：(5R, 6Z) - 6 - {[5 - (4 - メトキシベンジル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル]}メチレン} - 7 オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸

4 - ニトロベンジル - 6 - [(アセチルオキシ)[5(4 - メトキシベンジル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル]メチル] - 6 - ブロモ - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボキシレート (300 mg、0.42 mmol) を THF (20 mL) およびアセトニトリル (10 mL) に溶解した。新しく活性化した亜鉛末 (5.2 g) を 0.5 M リン酸緩衝液 (pH 6.5、28 mL) と一緒に迅速に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を室温で 2 時間強く撹拌した。該反応混合物を濾過し、3 に冷却し、0.1 M NaOH を添加して pH を 8.5 に調整した。濾液を酢酸エチルで洗浄し、水性層を分取した。該水性層を 35 で真空濃縮して黄色の沈殿物を得た。該生成物を HP 21 樹脂逆相カラムクロマトグラフィーにより精製した。最初に、該カラムを脱イオン水 (2 リットル) で溶離し、その後、10 % CAN：水で溶離した。該生成物を含有するフラクションを回収し、室温で減圧濃縮した。黄色固体をアセトンで洗浄し、濾過した。乾燥させた。収量：50 mg、18 %；黄色結晶；融点 127 ；($\text{M} + \text{H}$) 441。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.7 (m, 2H)、2.8 (bm, 2H)、3.4 (m, 2H)、3.74 (s, 3H) 3.8 (s, 2H)、6.6 (s, 1H)、6.88 (dd, 2H)、7.14 (s, 1H)、7.24 (dd, 2H)、7.4 (s, 1H)、7.59 (s, 1H)。

【0143】

実施例 5

(5R),(6Z) - 6 - (5, 6 - ジヒドロ - 8H - イミダゾ[2, 1 - c][1, 4]チアジン - 2 - イルメチレン) - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩の製造

工程 1：5 - メチルチオ - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - [1, 4]チアジン・ヨウ化水素酸塩 米国特許第 5,629,322 号に概略記載された方法によって、5 - メチルチオ - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - [1, 4]チアジン・ヨウ化水素酸塩を製造した。

【0144】

工程 2：3 - イミノチオモルホリン・塩酸塩

5 - メチルチオ - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - [1, 4]チアジン・ヨウ化水素酸塩 (7.1 g) を 10 % K_2CO_3 水溶液 (150 mL) で溶離し、水性層を CH_2Cl_2 (5 x 70 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、減圧濃縮した。得られた残留物に乾燥エタノール (128 mL) 中にて塩化アンモニウム (1.7 g) を添加し、1 時間加熱還流した。該反応混合物を室温に冷却した。反応溶液を真空除去し、イミノチオモルホリン・塩酸塩を茶色の固体として得た (4.3 g、定量的)。

^1H NMR (δ , $\text{DMSO}-d_6$) 3.15 (t, 2H, $J = 5.9 \text{ Hz}$)、3.74 (t, 2H, $J = 5.9 \text{ Hz}$)、3.83 (s, 2H)、8.97 (brs, 1H)、9.38 (brs, 1H)、9.99 (brs, 1H)。

【0145】

工程 3：5, 6 - ジヒドロ - 8H - イミダゾ[2, 1 - c][1, 4]チアジン - 2 - カルボアルデヒドおよび 5, 6 - ジヒドロ - 8H - イミダゾ[2, 1 - c][1, 4]チアジン - 3 -

カルボアルデヒド

2 - プロモ - 3 - ヒドロキシプロペナール (7、4.3 g)、p - トルエンスルホン酸・一水和物 (5.2 m g) および 2 - プロパノール (5.3 m L) のシクロヘキサン (4.3 m L) 中混合物を蒸気温度が 80 に上昇するまで共沸させた。該反応混合物を減圧濃縮した。残留物を乾燥エタノール (2.8 m L) に溶解した。室温にて 3 - イミノチオモルホリン・塩酸塩 (4.3 g) の乾燥エタノール (1.4.3 m L) 溶液およびナトリウムメチラート (5.0 m L) の 2.8 % メタノール溶液の混合液を添加した。該反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで、反応溶液を真空除去した。残留物をクロロホルム (1.2.8 m L) に溶解し、トリエチルアミン (3.6 m L) を添加し、次いで、該反応混合物を 2.5 時間加熱還流した。該反応混合物を室温に冷却し、次いで、減圧濃縮した。残留物をジクロロメタン (3.0.0 m L) に溶解し、5.0 % K_2CO_3 水溶液 ($2 \times 1.0.0$ m L) で洗浄した。有機層を乾燥させ ($MgSO_4$)、濾過した。濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、 $CHCl_3$ - アセトン (1.0 : 1) で溶離して、5, 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [2, 1 - c] [1, 4] チアジン - 2 - カルボアルデヒド (茶色の固体、4.4.5 m g、1.0.3 %) および 5, 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [2, 1 - c] [1, 4] チアジン - 3 - カルボアルデヒド (茶色の固体、8.7.2 m g、2.0.2 %) を得た。

10

5, 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [2, 1 - c] [1, 4] チアジン - 2 - カルボアルデヒド : 1H NMR (d, $CDCl_3$) 3.0.7 (t, 2 H, $J = 5.7$ H z)、3.9.5 (s, 2 H)、4.3.3 (t, 2 H, $J = 5.7$ H z)、7.5.5 (s, 1 H)、9.8.3 (s, 1 H)。

20

5, 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [2, 1 - c] [1, 4] チアジン - 3 - カルボアルデヒド : 1H NMR (d, $CDCl_3$) 3.0.5 (t, 2 H, $J = 5.7$ H z)、3.9.8 (s, 2 H)、4.6.1 (t, 2 H, $J = 5.7$ H z)、7.7.3 (s, 1 H)、9.6.9 (s, 1 H)。

【 0.1.4.6 】

工程 4 : (5 R)、(6 Z) - 6 - (5, 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [2, 1 - c] [1, 4] チアジン - 2 - イルメチレン) - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ [3.2.0] ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩

窒素雰囲気下にて室温で $MgBr_2$ (1.1 g) の乾燥アセトニトリル (2.0 m L) 溶液に 5, 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [2, 1 - c] [1, 4] チアジン - 2 - カルボアルデヒド (3.9.2 m g) の乾燥アセトニトリル (2.0 m L) 溶液を添加し、次いで、該混合物を 1.0 分間攪拌した。(5 R, 6 S) - 6 - プロモ - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザ - ビシクロ [3.2.0] ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸 4 - ニトロ - ベンジルエステル (1.0 g) の乾燥 THF (4.0 m L) 溶液を添加し、該混合物を - 2.0 に冷却し、次いで、トリエチルアミン (0.8 m L) を一度に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を - 2.0 で 3.5 時間攪拌し、4 - ジメチルアミノピリジン (3.0 m g) および無水酢酸 (0.4.4 m L) で一度に処理した。該反応混合物を 0 に加温し、0 で 1.4 時間攪拌した。該反応混合物に 1.0 % クエン酸水溶液 (2.4.0 m L) を添加し、水性層を酢酸エチル ($3 \times 1.0.0$ m L) で抽出した。合わせた有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、濾過した。濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗く精製し、 CH_2Cl_2 - アセトン (5.0 : 1) で溶離し、粗製 (5 R) - 6 - [アセトキシ - (5, 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [2, 1 - c] [1, 4] チアジン - 2 - イル) メチル] - 6 - プロモ - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ [3.2.0] ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルを固体として得た。

30

40

上記で得られた固体を SiO_2 カラムクロマトグラフィー処理し、それを 5.0.5 酢酸エチル : ヘキサンで溶離することにより精製した。得られた薄黄色固体を THF (1.7 m L) に溶解した。新しく活性化した亜鉛末 (2.2 g) を 0.5 m o l / L リン酸緩衝液 (p H 6.5、1.7 m L) と一緒に迅速に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該

50

反応混合物を室温で2時間強く撹拌した。反応溶液をセライトパッドで濾過し、該パッドを水(40 mL)およびn-ブタノール(30 mL)で洗浄した。水性層を分取し、次いで、有機層を0.5 mol/Lリン酸緩衝液(pH 6.5、2 × 10 mL)で抽出した。合わせた水性層を23 gに濃縮し、1 mol/L NaOHを添加してpHを7.25に調整し、Diaion HP-21樹脂(30 mL、三菱化成工業株式会社)カラムクロマトグラフィー処理した。吸着後、該カラムを水で溶離し、次いで、10%アセトニトリル水溶液で溶離した。合わせた活性フラクションを35で真空濃縮し、凍結乾燥させて黄色の非晶質固体として(5R),(6Z)-6-(5,6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[2,1-c][1,4]チアジン-2-イルメチレン)-7-オキソ-4-チア-1-アザピシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩を得た(168 mg、20.9%)

10

融点135(分解); $^1\text{H NMR}$ (d, D_2O) 3.00(t, 2H, $J = 5.7 \text{ Hz}$)、3.80(AB, 2H, $J = 16.7, 18.1 \text{ Hz}$)、4.19(t, 2H, $J = 5.7 \text{ Hz}$)、6.44(d, 1H, $J = 0.8 \text{ Hz}$)、6.89(s, 1H)、6.93(s, 1H)、7.29(s, 1H); $M + H = 322$ 。

【0147】

実施例6

(5R),(6Z)-6-(6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-2-イルメチレン)-7-オキソ-4-チア-1-アザ-ピシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩の製造

20

工程1: 6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-2-カルボアルデヒド

室温にて4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イルアミン・塩酸塩(3.27 g)のEtOH(250 mL)溶液に28%ナトリウムメトキシド(5.26 g)を添加した。室温で5分間撹拌した後、室温にて該混合物に2-ブロモ-3-プロボキシ-プロペナール(5.79 g)を添加し、次いで、該反応混合物を室温で1時間撹拌した。該反応混合物を真空乾燥させた。残留物を CHCl_3 (300 mL)に溶解し、トリエチルアミン(3.8 mL)を添加した。該混合物を3時間加熱還流した。該反応混合物を室温に冷却し、50% K_2CO_3 で洗浄し、無水 K_2CO_3 で乾燥させ、濾過し、減圧下にて蒸発させた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、 CHCl_3 -アセトン(2:1)で溶離し、6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-2-カルボアルデヒド(41%、1.51 g)を薄黄色固体として得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (d, CDCl_3): 2.62-2.7(m, 2H)、2.90-2.94(m, 2H)、4.07(t, 2H, $J = 7.2 \text{ Hz}$)、7.59(s, 1H)、9.80(s, 1H)。

【0148】

工程2: (5R),(6Z)-6-(6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-2-イルメチレン)-7-オキソ-4-チア-1-アザ-ピシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩

アルゴン雰囲気下にて室温で無水 MgBr_2 (5.64 g)の乾燥アセトニトリル(155 mL)溶液に6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-2-カルボアルデヒド(1.36 g)を添加した。該混合物に(5R,6S)-6-ブロモ-7-オキソ-4-チア-1-アザ-ピシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸4-ニトロ-ベンジルエステル(3.86 g)の乾燥THF溶液(155 mL)を添加し、-20に冷却し、 Et_3N (4.18 mL)を一度に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を-20に3時間撹拌し、無水酢酸(1.89 mL)およびDMAP(370 mg)で一度に処理した。該反応混合物を0に加温し、0で14.5時間撹拌した。該混合物を酢酸エチルで希釈し、1 Mクエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム、および食塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO_4)、濾過した。該パッドを酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧濃縮した。残留物をTHF(166 mL)およびアセト

40

50

ニトリル (7 7 m L) に溶解した。新しく活性化した亜鉛末 (2 3 . 2 g) を 0 . 5 M リン酸緩衝液 (p H 6 . 5 、 2 4 3 m L) と一緒に迅速に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を室温で 2 時間強く撹拌した。該反応混合物を濾過し、3 に冷却し、1 M N a O H を添加して p H を 8 に調整した。濾液を酢酸エチルで洗浄し、水性層を分取した。該水性層に 1 M N a O H を添加して再度 p H を 8 に調整した。得られた混合物を 3 5 で真空濃縮した。該濃縮物を D i a i o n H P - 2 1 (2 0 m L 、三菱化成工業株式会社) 樹脂カラムクロマトグラフィー処理した。吸着後、該カラムを H₂O - M e C N (1 / 0 ~ 9 / 1) で溶離して、(5 R) , (6 Z) - 6 - (6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [1 , 2 - a] イミダゾール - 2 - イルメチレン) - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩の精製した
10
活性フラクションを得た。合わせたフラクションを 3 5 で真空濃縮し、凍結乾燥させて黄色の非晶質固体として標記化合物を得た (6 8 1 m g 、 2 4 % 、 p H 7 . 8) 。

融点 1 9 0 (分解) ; ¹H N M R (d , D₂O) : 2 . 4 8 - 2 . 5 6 (m , 2 H) 、 2 . 7 4 - 2 . 7 9 (m , 2 H) 、 3 . 9 4 - 3 . 9 9 (m , 2 H) 、 6 . 4 7 (d , 1 H , J = 0 . 7 H z) 、 6 . 9 4 (s , 1 H) 、 6 . 9 5 (s , 1 H) 、 7 . 3 6 (s , 1 H) ; (M + H) 2 9 1 。

【 0 1 4 9 】

実施例 7

(5 R) , (6 Z) - 6 - (5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 2 - イルメチレン) - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩の製造
20

工程 1 : モルホリン - 3 - オン

米国特許第 5,349,045 号の方法でモルホリン - 3 - オンを製造した。

【 0 1 5 0 】

工程 2 : モルホリン - 3 - チオン

モルホリン - 3 - オン (4 . 7 g) およびローソン試薬 (1 0 . 3 g) の乾燥 T H F (9 4 m L) 中混合物を 1 . 5 時間加熱還流した。該反応混合物を室温に冷却し、反応溶媒を真空除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、C H C l₃ - メタノール (5 0 : 1) で溶離して黄色固体を得た。粗製生成物をヘキサン - 酢酸エチルから再結晶して黄色粉末として標記化合物を得た (4 . 0 g 、 7 2 . 2 %) 。

¹H N M R (C D C l₃) 3 . 4 5 (t , 2 H , J = 5 . 1 H z) 、 3 . 9 1 (t , 2 H , J = 5 . 1 H z) 、 4 . 5 5 (s , 2 H) 。

【 0 1 5 1 】

工程 3 : 5 - メチルチオ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4] オキサジン

モルホリン - 3 - チオン (4 . 7 g) およびヨウ化メチル (1 3 m L) の乾燥 C H₂C l₂ (1 4 0 m L) 中混合物を室温で 1 5 時間撹拌した。該反応混合物を濾過し、固体を C H₂C l₂ で洗浄した。得られた固体を 5 0 % K₂C O₃ 水溶液 (1 5 0 m L) に溶解し、水性層を C H₂C l₂ (8 × 1 0 0 m L) で抽出した。合わせた C H₂C l₂ 層を乾燥させ (M g S O₄) 、濾過した。濾液を減圧濃縮し、標記化合物を薄黄色の油状物として得た (3 . 6 g 、 6 7 . 8 %) 。

¹H N M R (C D C l₃) 2 . 3 2 (s , 3 H) 、 3 . 7 1 - 3 . 7 4 (m , 4 H) 、 4 . 1 4 - 4 . 1 5 (m , 2 H) 。

【 0 1 5 2 】

工程 4 : 3 - イミノモルホリン・塩酸塩

5 - メチルチオ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4] オキサジン (3 . 6 g) および塩化アンモニウム (1 . 5 g) の乾燥エタノール (1 3 6 m L) 中混合物を 1 時間加熱還流した。該反応混合物を室温に冷却した。反応溶媒を真空除去し、標記化合物を薄茶色の固体として得た (3 . 6 g 、 9 7 . 7 %) 。

¹H N M R (D M S O - d₆) 3 . 3 4 (m , 2 H) 、 3 . 8 6 (t , 2 H , J = 5 . 2 H z) 、 4 . 4 7 (s , 2 H) 。

10

20

30

40

50

【0153】

工程5：5,6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-2-カルボアルデヒド(9)および5,6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-カルボアルデヒド

2-プロモ-3-ヒドロキシプロペナル(4.1g)、p-トルエンスルホン酸・水和物(52mg)および2-プロパノール(5.2mL)のシクロヘキサン(42mL)中混合物を蒸気温度が80℃に上昇するまで共沸した。該反応混合物を減圧濃縮した。残留物を乾燥エタノール(50mL)に溶解した。室温にて3-イミノモルホリン・塩酸塩(3.4g)の乾燥エタノール(200mL)溶液およびナトリウムメチラート(4.8g)の28%メタノール溶液の混合物を添加した。該反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、反応溶媒を真空除去した。残留物をクロロホルム(125mL)に溶解し、トリエチルアミン(3.5mL)を添加し、次いで、該反応混合物を2時間加熱還流した。該反応混合物を室温に冷却し、次いで、減圧濃縮した。残留物をジクロロメタン(300mL)に溶解し、50%K₂CO₃水溶液(2×100mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濾過した。濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、CHCl₃-アセトン(4:1)で溶離して標記化合物(薄い橙色の固体、1.4g、36.3%)および他の幾何異性体(薄い橙色の固体、609mg、16.1%)を得た。

所望の生成物：¹H NMR(CDCl₃) 4.08-4.15(m, 4H)、4.88(s, 2H)、7.58(s, 1H)、9.85(s, 1H)。

不必要な幾何異性体：¹H NMR(CDCl₃) 4.06(t, 2H, J=5.2Hz)、4.40(t, 2H, J=5.2Hz)、4.90(s, 2H)、7.75(s, 1H)、9.72(s, 1H)。

【0154】

工程6：(5R),(6Z)-6-(5,6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-2-イルメチレン)-7-オキソ-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩

窒素雰囲気下にて室温でMgBr₂(3.6g)の乾燥アセトニトリル(66mL)溶液に5,6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-2-カルボアルデヒド(1.2g)の乾燥アセトニトリル(66mL)溶液を添加し、次いで、該混合物を10分間攪拌した。p-ニトロベンジル(5R,6S)-6-プロモベネム-3-カルボキシレート(3.4g)の乾燥THF(132mL)溶液を添加し、該混合物を-20℃に冷却し、次いで、トリエチルアミン(2.8mL)を一度に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を-20℃で4時間攪拌し、4-ジメチルアミノピリジン(100mg)および無水酢酸(1.5mL)で一度に処理した。該反応混合物を0℃に加熱し、0℃で18時間攪拌した。該反応混合物に10%クエン酸水溶液(1L)を添加し、水性層を酢酸エチル(3×500mL)で抽出した。合わせた有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過した。濾液を減圧濃縮し、粗製(5R)-6-[アセトキシ-(5,6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-2-イル)メチル]-6-プロモ-7-オキソ-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸p-ニトロベンジルエステルを茶色の非晶質固体として得た。

(5R)-6-[アセトキシ-(5,6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-2-イル)メチル]-6-プロモ-7-オキソ-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸p-ニトロベンジルエステルのTHF(72mL)溶液に新しく活性化した亜鉛末(14g)を0.5mol/Lリン酸緩衝液(pH6.5、72mL)と一緒に迅速に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を室温で2.5時間強く攪拌した。反応溶液をセライトパッドで濾過し、該パッドを水(170mL)およびn-ブタノール(170mL)で洗浄した。水性層を分取し、次いで、有機層を0.5mol/Lリン酸緩衝液(pH6.5、2×50mL)で抽出

10

20

30

40

50

した。合わせた水性層を90gに濃縮し、1mol/L NaOHを添加してpHを7.5に調整し、Diaion HP-21樹脂(120mL、三菱化成工業株式会社)カラムクロマトグラフィー処理した。吸着後、該カラムを水で溶離し、次いで、5%アセトニトリル水溶液で溶離した。合わせた活性フラクションを35で真空濃縮し、凍結乾燥させて黄色の非晶質固体として標記化合物を得た(756mg、29.1%)。

融点130(分解); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) 3.98-4.01(m, 2H)、4.04-4.07(m, 2H)、4.74(AB、2H, $J=15.3$ 、 22.9 Hz)、6.40(d, 1H, $J=0.8\text{ Hz}$)、6.55(s, 1H)、6.95(d, 1H, $J=0.6\text{ Hz}$)、7.54(s, 1H); IR (KBr) 3412、1741、1672、1592、1549 cm^{-1} ; λ_{max} (H_2O) 304nm。

10

【0155】

実施例8

(5R),(6Z)-6-(5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-2-イルメチレン)-7-オキソ-4-チア-1-アザピシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩の製造

工程1: 5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-2-カルボン酸エチルエステル

Ranganathanおよび共同研究者のIndian J. Chem. 1991, 30 B, 169-175と同様に標記化合物を製造した。

【0156】

20

工程2: (5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-2-イル)メタノール

窒素雰囲気下にて室温で LiBH_4 (1.63g)のTHF (180mL)溶液にMeOH (2.73mL)を添加し、次いで、該懸濁液に5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-2-カルボン酸エチルエステル (8.11g)を添加し、40で2時間攪拌した。該混合物を1mol/L HCl (pH1)でクエンチし、室温で1時間攪拌した。該溶液に K_2CO_3 を添加してpHを8に調整し、該混合物をAcOEtで抽出した。有機層を乾燥させ(MgSO_4)、濾過した。濾液を減圧濃縮して茶色の結晶として標記化合物を得た(4.87g、78%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 2.44(t, 1H, $J=5.8\text{ Hz}$)、2.54-2.62(m, 2H)、2.87(t, 2H, $J=7.4\text{ Hz}$)、4.10(t, 2H, $J=7.2\text{ Hz}$)、4.63(d, 2H, $J=5.8\text{ Hz}$)、5.96(s, 1H)。

30

【0157】

工程3: 5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-2-カルボアルデヒド

(5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-2-イル)メタノール (4.87g)の CHCl_3 (350mL)溶液に MnO_2 (活性化) (24.4g)を添加し、窒素雰囲気下にて1時間還流した。該反応混合物をセライトパッドで濾過した。濾液を減圧下にて減少させた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、次いで、該カラムをn-ヘキサン-AcOEt (1/1-1/2)で溶離した。標記化合物を黄色油状物として得た(4.35g、91%)。

40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 2.63-2.71(m, 2H)、2.95(t, 2H, $J=7.4\text{ Hz}$)、4.22(t, 2H, $J=7.4\text{ Hz}$)、6.52(s, 1H)、9.89(s, 1H)。

【0158】

工程4: (5R),(6Z)-6-(5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-2-イルメチレン)-7-オキソ-4-チア-1-アザピシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩

窒素雰囲気下にて室温で無水 MgBr_2 (5.52g)の乾燥アセトニトリル (148mL)溶液に5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-2-カルボアルデヒド

50

ド (1.36 g) を添加した。該混合物に (5 R, 6 S) - 6 - ブロモ - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザピシクロ [3.2.0] ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸 4 - ニトロベンジルエステル (濃度 97%) (3.97 g) の乾燥 THF 溶液 (148 mL) を添加し、 - 20 に冷却し、Et₃N (4.18 mL) を一度に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を - 20 で 4 時間攪拌し、無水酢酸 (1.89 mL) および DMAP (123 mg) で一度に処理した。該反応混合物を 0 に加温し、0 で 14 時間攪拌した。該混合物を酢酸エチルで希釈し、5% クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム、水および食塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濾過した。濾液を減圧濃縮した。

残留物を THF (106 mL) およびアセトニトリル (49 mL) に溶解した。新しく活性化した亜鉛末 (22.5 g) を 0.5 M リン酸緩衝液 (pH 6.5、155 mL) と一緒に迅速に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を室温で 1.5 時間強く攪拌した。該反応混合物をセライトパッドで濾過した。濾液を酢酸エチルで洗浄し、水性層を分取した。水性層を 3 に冷却し、1 M NaOH を添加して pH を 8.0 に調整した。該混合物を 35 で真空濃縮した。該濃縮物を Diaion HP - 21 (79 mL、三菱化成工業株式会社) 樹脂カラムクロマトグラフィー処理した。吸着後、該カラムを H₂O - MeCN (1 / 0 - 9 / 1) で溶離した。合わせたフラクションを 35 で真空濃縮し、凍結乾燥させて黄色の非晶質固体として標記化合物を得た (848 mg、29%、pH 7.1)。

融点 190 (分解) ; ¹H NMR (D₂O) 2.49 (m, 2 H)、2.78 (t, 2 H, J = 7.4 Hz)、4.02 (t, 2 H, J = 7.4 Hz)、6.01 (s, 1 H)、6.29 (s, 1 H)、6.90 (s, 2 H)。

【 0159 】

実施例 9

(5 R) (6 Z) - 7 - オキソ - 6 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イルメチレン) - 4 - チア - 1 - アザピシクロ [3.2.0] ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩の製造

工程 1 : テトラヒドロピリジノ [1, 2 - c] [1, 2, 3] オキサジアゾロン

窒素雰囲気下にて 0 で DL - ピペコリン酸 (3.04 g) の H₂O (21 mL) 溶液に濃 HCl (1.96 mL) および NaNO₂ (2.2 g) を添加し、1 時間攪拌した。溶液を CH₂Cl₂ で抽出し、有機層を食塩水で洗浄した。該混合物を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧濃縮して薄黄色結晶として粗製 (2 RS) - 1 - ニトロソピペリジン - 2 - カルボン酸を得た。

窒素雰囲気下にて 0 で粗製 (2 RS) - 1 - ニトロソピペリジン - 2 - カルボン酸の THF (92 mL) 溶液にトリフルオロ無水酢酸 (1.93 g) を添加し、0 で 5 時間攪拌し、室温で 2 時間攪拌した。溶液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、次いで、該カラムを n - ヘキサン - AcOEt (1 / 1 - 0 / 1) で溶離した。標記化合物を無色の結晶として得た (1.10 g、33%)。

¹H NMR (CDCl₃) 1.93 - 1.99 (m, 2 H)、2.08 - 2.15 (m, 2 H)、2.65 (t, 2 H, J = 6.5 Hz)、4.26 (t, 2 H, J = 6.1 Hz)。

【 0160 】

工程 2 : 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル

窒素雰囲気下にてテトラヒドロピリジノ [1, 2 - c] [1, 2, 3] オキサジアゾロン (1.04 g) の o - キシレン (15 mL) 溶液にプロピオール酸エチル (804 mg) を添加し、16 時間還流した。溶液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、次いで、該カラムを n - ヘキサン - AcOEt (2 / 1 - 1 / 1) で溶離した。標記化合物を黄色油状物として得 (871 mg、65%)、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボン酸エチルエステルを黄色油状物として得た (345 mg、26%)。

^1H NMR (CDCl_3) 1.39 (t, 3H, $J = 7.1\text{ Hz}$)、1.84 - 1.91 (m, 2H)、2.02 - 2.09 (m, 2H)、2.82 (t, 2H, $J = 6.4\text{ Hz}$)、4.22 (t, 2H, $J = 6.2\text{ Hz}$)、4.39 (q, 2H, $J = 7.1\text{ Hz}$)、6.53 (s, 1H)。

【0161】

工程3：(4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メタノール

窒素雰囲気下にて室温で LiBH_4 (濃度90%) (174mg) のTHF (19mL) 溶液にMeOH (0.29mL) を添加し、次いで、該懸濁液に4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル (862mg) を添加し、室温で1時間攪拌し、40℃で1.5時間攪拌した。該混合物を1mol/L HCl (pH1) でクエンチし、室温で1時間攪拌した。該溶液に固体 K_2CO_3 を添加してpHを8に調整し、該混合物をAcOEtで抽出した。有機層を乾燥させ(MgSO_4)、濾過した。濾液を減圧濃縮して薄黄色油状物として標記化合物を得た(691mg、95%)。

10

^1H NMR (CDCl_3) 1.80 - 1.87 (m, 2H)、1.98 - 2.05 (m, 2H)、2.77 (t, 2H, $J = 6.4\text{ Hz}$)、2.81 - 2.84 (br, 1H)、4.09 (t, 2H, $J = 6.1\text{ Hz}$)、4.62 (d, 2H, $J = 5.3\text{ Hz}$)、5.96 (s, 1H)。

【0162】

20

工程4：4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボアルデヒド

(4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メタノール (673mg) の CHCl_3 (44mL) 溶液に MnO_2 (活性化) (3.36g) を添加し、窒素雰囲気下にて1時間還流した。該反応混合物をセライトパッドで濾過した。濾液を減圧下にて減少させた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、次いで、該カラムをn-ヘキサン-AcOEt (2/1-1/2) で溶離した。標記化合物を薄黄色油状物として得た(510mg、77%)。

^1H NMR (CDCl_3) 1.90 (m, 2H)、2.10 (m, 2H)、2.84 (t, 2H, $J = 6.4\text{ Hz}$)、4.23 (t, 2H, $J = 6.2\text{ Hz}$)、6.52 (s, 1H)、9.92 (s, 1H)。

30

【0163】

工程5：(5R)(6Z)-7-オキソ-6-(4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルメチレン)-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩

窒素雰囲気下にて室温で無水 MgBr_2 (1.81g) の乾燥アセトニトリル (48mL) 溶液に4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボアルデヒド (483mg) を添加した。該混合物に(5R,6S)-6-プロモ-7-オキソ-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸4-ニトロベンジルエステル (濃度97%) (1.28g) の乾燥THF溶液 (48mL) を添加し、-20℃に冷却し、 Et_3N (1.35mL) を一度に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を-20℃で2時間攪拌し、無水酢酸 (0.61mL) およびDMAp (40mg) で一度に処理した。該反応混合物を0℃に加温し、0℃で16時間攪拌した。該混合物を酢酸エチルで希釈し、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム、水および食塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO_4)、濾過した。濾液を減圧濃縮した。

40

残留物をTHF (35mL) およびアセトニトリル (16mL) に溶解した。新しく活性化した亜鉛末 (7.43g) を0.5Mリン酸緩衝液 (pH6.5、51mL) と一緒に迅速に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を室温で1.5時間強く攪拌した。該反応混合物をセライトパッドで濾過した。濾液を酢酸エチルで洗浄し、

50

水性層を分取した。水性層を3 に冷却し、1 M NaOHを添加してpHを8.0に調整した。該混合物を35 で真空濃縮した。該濃縮物をDiaion HP-21 (105 mL、三菱化成工業株式会社)樹脂カラムクロマトグラフィー処理した。吸着後、該カラムをH₂O-MeCN (1/0~85/15)で溶離した。合わせたフラクションを35 で真空濃縮し、凍結乾燥させて黄色の非晶質固体として標記化合物を得た(427 mg、41%、pH 7.7)。

融点190 (分解); ¹H NMR (D₂O) 1.67-1.71 (m, 2H)、1.85-1.89 (m, 2H)、2.64 (t, 2H, J=6.3 Hz)、3.97 (t, 2H, J=6.1 Hz)、5.97 (s, 1H)、6.25 (s, 1H)、6.85 (s, 1H)、6.88 (s, 1H)。

10

【0164】

実施例10

(5R),(6Z)-6-(7-メチル-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イルメチレン)-7-オキソ-4-チア-1-アザ-ピシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩の製造

工程1: 5-メトキシ-1-メチル-3,6-ジヒドロ-1H-ピラジン-2-オン
S.Rajappa および B.G.AdvaniのTetrahedron. 1973, 29, 1299-1302と同様に標記化合物を製造した。

【0165】

工程2: 5-アミノ-1-メチル-3,6-ジヒドロ-1H-ピラジン-2-オン
5-メトキシ-1-メチル-3,6-ジヒドロ-1H-ピラジン-2-オン(2.3 g) および塩化アンモニウム(936 mg)の乾燥エタノール(32 mL)中混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、2時間還流させた。該反応混合物を室温に冷却し、減圧下にて蒸発させた。残留物をクロロホルムと一緒に室温で30分間トリチュレートした。該沈殿物を濾去し、真空乾燥させた。5-アミノ-1-メチル-3,6-ジヒドロ-1H-ピラジン-2-オン・塩酸塩を薄茶色の粉末として得た(1.7 g、66%)。

20

0 で5-アミノ-1-メチル-3,6-ジヒドロ-1H-ピラジン-2-オン・塩酸塩(662 mg)のメタノール(10 mL)中溶液に10%炭酸カリウム水溶液を添加し、0 で40分間攪拌した。該混合物を減圧濃縮した。残留物をクロロホルム(18 mL)およびメタノール(2 mL)と一緒に室温で30分間トリチュレートした。該沈殿物を濾去し、真空乾燥させた。化合物を薄茶色の粉末として得た(515 mg、定量的)。

30

¹H NMR (DMSO-d₆) 2.88 (s, 3H)、3.94 (s, 2H)、4.42 (s, 2H)。

【0166】

工程3: 7-メチル-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-カルボアルデヒドおよび7-メチル-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-カルボアルデヒド

室温にて5-アミノ-1-メチル-3,6-ジヒドロ-1H-ピラジン-2-オン(782 mg)の乾燥アセトニトリル(60 mL)中溶液に2-ブロモ-3-イソプロポキシ-プロペナール(1.3 g)の乾燥アセトニトリル(60 mL)中溶液を添加した。該反応混合物を室温で20時間攪拌し、トリエチルアミン(0.95 mL)を添加し、次いで、2時間還流した。該反応混合物を室温に冷却し、次いで、減圧下にて蒸発させた。残留物をクロロホルム(10 mL)に溶解し、50%K₂CO₃水溶液(10 mL)で洗浄した。水性層をクロロホルムで抽出した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濾過した。濾液を減圧下にて蒸発させた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、CHCl₃-MeOH(95:5)で溶離して、薄黄色固体として標記化合物7-メチル-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-カルボアルデヒド(541 mg、49.1%)および薄黄色固体としてその幾何異性体7-メチル-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-カルボアルデヒド(128 mg、11.6%)を得た。

40

50

7 - メチル - 6 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ[1, 2 - a]ピラジン - 2 - カルボアルデヒド: ^1H NMR (CDCl_3) 3.17 (s, 3H)、4.68 (s, 2H)、4.78 (s, 2H)、7.66 (s, 1H)、9.83 (s, 1H)。

7 - メチル - 6 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ[1, 2 - a]ピラジン - 3 - カルボアルデヒド: ^1H NMR (CDCl_3) 3.16 (s, 3H)、4.70 (s, 2H)、5.03 (s, 2H)、7.82 (s, 1H)、9.73 (s, 1H)。

【0167】

工程4: (5R, 6RS) - 6 - [アセトキシ - (7 - メチル - 6 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ[1, 2 - a]ピラジン - 2 - イル) - メチル] - 6 - プロモ - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザ - ビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸4 - ニトロ - ベンジルエステル

窒素雰囲気下にて室温で無水 MgBr_2 (786mg) の乾燥アセトニトリル (32mL) 溶液に7 - メチル - 6 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ[1, 2 - a]ピラジン - 2 - カルボアルデヒド (319mg) を添加した。該混合物に(5R, 6S) - 6 - プロモ - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザ - ビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸4 - ニトロ - ベンジルエステル (687mg) の乾燥THF溶液 (32mL) を添加し、-20 に冷却し、トリエチルアミン (0.60mL) を一度に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を-20 で3時間攪拌し、4 - ジメチルアミノピリジン (44mg) および無水酢酸 (0.35mL) で一度に処理した。該反応混合物を0 に加温し、0 で20時間攪拌した。該混合物を酢酸エチルおよび H_2O で希釈した。有機層を分取した後、水性層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、5%クエン酸水溶液および食塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO_4)、濾過した。濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、次いで、クロロホルムで溶離した。標記化合物をジアステレオ混合物として得た(黄色非晶質固体; 410mg, 38%)。

^1H NMR (, CDCl_3) 2.03 (s, 0.7 × 3H)、2.09 (s, 0.3 × 3H)、3.15 (s, 3H)、4.59 - 4.62 (m, 2H)、4.66 (s, 0.3 × 2H)、4.67 (s, 0.7 × 2H)、5.28 (d, 1H, $J = 13.5\text{ Hz}$)、5.43 (d, 0.3 × 1H, $J = 13.5\text{ Hz}$)、5.45 (d, 0.7 × 1H, $J = 13.5\text{ Hz}$)、6.07 (s, 0.3 × 1H)、6.28 (s, 0.7 × 1H)、6.32 (s, 0.7 × 1H)、6.83 (s, 0.3 × 1H)、6.86 (s, 0.3 × 1H)、7.10 (s, 0.7 × 1H)、7.44 (s, 0.3 × 1H)、7.47 (s, 0.7 × 1H)、7.60 (d, 0.7 × 2H, $J = 8.6\text{ Hz}$)、7.61 (d, 0.3 × 2H, $J = 8.6\text{ Hz}$)、8.24 (d, 2H, $J = 8.6\text{ Hz}$)、

【0168】

工程5: (5R), (6Z) - 6 - (7 - メチル - 6 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ[1, 2 - a]ピラジン - 2 - イルメチレン) - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザ - ビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩および(5R), (6E) - 6 - (7 - メチル - 6 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ[1, 2 - a]ピラジン - 2 - イルメチレン) - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザ - ビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩

(5R, 6RS) - 6 - [アセトキシ - (7 - メチル - 6 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ[1, 2 - a]ピラジン - 2 - イル) - メチル] - 6 - プロモ - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザ - ビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸4 - ニトロ - ベンジルエステル (481mg) をTHF (6.7mL) およびアセトニトリル (3.1mL) に溶解した。該混合物に新しく活性化した亜鉛末 (1.92g) および0.5Mリン酸緩衝液 (pH 6.5, 9.9mL) を添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を室温で2時間強く攪拌した。反応溶液を酢酸エチルと混合し、セライトパッドで濾過した。該パッドを水で洗浄し、水性層を分取した。水性層を3 に冷却し、1M NaOHを添加してpHを8.0に調整した。該混合物を35 で真空濃縮し、凍結乾燥

させた。残留物を分取HPLC(Inertsil ODS-2、GL Science Inc.、10×250mm、0.05mol/Lリン酸緩衝液(pH7.1):CH₃CN=93:7、4.0mL/分)により分取した。(5R),(6Z)-6-(7-メチル-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イルメチレン)-7-オキソ-4-チア-1-アザ-ビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩および(5R),(6E)-6-(7-メチル-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イルメチレン)-7-オキソ-4-チア-1-アザ-ビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩の分取したフラクションを3に冷却し、各々、1M NaOHを添加してpHを8.0に調整した。各溶液を35で真空濃縮した。各濃縮物をDiaion HP-21(60mL、三菱化成工業株式会社)樹脂カラムクロマトグラフィー処理した。吸着後、該カラムを水で溶離し、次いで、5%アセトニトリル-水で溶離した。合わせたフラクションを35で真空濃縮し、凍結乾燥させて、各々、黄色の非晶質固体として標記化合物(5R),(6Z)-6-(7-メチル-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イルメチレン)-7-オキソ-4-チア-1-アザ-ビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩(125mg、44.4%、融点115~117(分解))および黄色の非晶質固体として化合物(5R),(6E)-6-(7-メチル-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イルメチレン)-7-オキソ-4-チア-1-アザ-ビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩(19mg、6.7%)を得た。

化合物(5R),(6Z)-6-(7-メチル-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イルメチレン)-7-オキソ-4-チア-1-アザ-ビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩:¹H NMR(, D₂O) 2.99(s, 3H)、4.54(s, 2H)、4.66(s, 2H)、6.38(s, 1H)、6.85(s, 1H)、6.90(s, 1H)、7.30(s, 1H)。

化合物(5R),(6E)-6-(7-メチル-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イルメチレン)-7-オキソ-4-チア-1-アザ-ビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩:¹H NMR(, D₂O) 2.94(s, 3H)、4.45(s, 2H)、4.56(s, 2H)、6.22(s, 1H)、6.48(s, 1H)、6.94(s, 1H)、7.69(s, 1H)。

【0169】

実施例11

(5R)(6Z)-6-(6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]チアジン-2-イルメチレン)-7-オキソ-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩の製造

工程1:(3R)-チオモルホリン-3-カルボン酸

Shiraiwaおよび共同研究者のBiosci. Biotechnol. Biochem. 1998, 62, 2382-2387と同様に標記化合物を製造した。

【0170】

工程2:3-オキソ-3a,4,6,7-テトラヒドロ-3H-2-オキサ-5-チア-1-アザ-7a-アゾニオインデニド

窒素雰囲気下にて0で(3R)-チオモルホリン-3-カルボン酸(4.96g)の1mol/L HCl(33.7mL)溶液にNaNO₂(3.14g)を添加し、0.5時間攪拌した。該溶液をCHCl₃(5回)で抽出し、有機層を食塩水で洗浄した。該混合物をMgSO₄で乾燥させ、減圧濃縮して薄黄色結晶として粗製(3R)-4-ニトロソチオモルホリン-3-カルボン酸を得た。

窒素雰囲気下にて0で粗製(3R)-4-ニトロソチオモルホリン-3-カルボン酸のTHF(169mL)溶液にトリフルオロ無水酢酸(7.07g)を添加し、0で3時間攪拌し、室温で17時間攪拌した。該溶液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、次いで、該カラムをn-ヘキサン-AcOEt(1/1~0

/ 1) で溶離した。標記化合物を薄茶色の結晶として得た (3.41 g、64%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 3.15 (t, 2H, $J = 5.5 \text{ Hz}$)、3.71 (s, 2H)、4.54 (t, 2H, $J = 5.5 \text{ Hz}$)。

【0171】

工程3：6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]チアジン-2-カルボン酸エチルエステル

窒素雰囲気下にて3-オキソ-3a,4,6,7-テトラヒドロ-3H-2-オキサ-5-チア-1-アザ-7a-アゾニオインデニド(3.41g)のo-キシレン(72mL)溶液にプロピオール酸エチル(2.33g)を添加し、15時間還流した。該溶液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、次いで、該カラムをn-ヘキサン-AcOEt(2/1~1/1)で溶離した。標記化合物を黄色油状物として得(3.13g、68%)、他の不必要な幾何異性体6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]チアジン-3-カルボン酸エチルエステルを黄色油状物として得た(556mg、12%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.31 (t, 3H, $J = 7.1 \text{ Hz}$)、3.04 (t, 2H, $J = 5.7 \text{ Hz}$)、3.81 (s, 2H)、4.32 (q, 2H, $J = 7.1 \text{ Hz}$)、4.40 (t, 2H, $J = 5.7 \text{ Hz}$)、6.54 (s, 1H)。

【0172】

工程4：(6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]チアジン-2-イル)メタノール

窒素雰囲気下にて室温で6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]チアジン-2-カルボン酸エチルエステル(3.13g)のTHF(59mL)溶液に LiBH_4 (濃度90%)(536mg)および MeOH (0.9mL)を添加し40℃で3時間攪拌した。該混合物を1mol/L HCl(pH1)でクエンチし、室温で1時間攪拌した。該溶液に固体 K_2CO_3 を添加してpHを8に調整し、該混合物をAcOEtで抽出した。有機層を乾燥させ(K_2CO_3)、濾過した。濾液を減圧濃縮して薄黄色の油状物として標記化合物を得た(2.51g、定量的)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 2.58 (br, 1H)、3.07 (t, 2H, $J = 5.7 \text{ Hz}$)、3.84 (s, 2H)、4.33 (t, 2H, $J = 5.7 \text{ Hz}$)、4.63 (d, 2H, $J = 3.9 \text{ Hz}$)、6.05 (s, 1H)。

【0173】

工程5：6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]チアジン-2-カルボアルデヒド

(6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]チアジン-2-イル)メタノール(2.31g)の CHCl_3 (135mL)溶液に MnO_2 (活性化)(11.46g)を添加し、窒素雰囲気下にて1時間還流した。該反応混合物をセライトパッドで濾過した。濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、次いで、該カラムをn-ヘキサン-AcOEt(1/1)で溶離した。標記化合物を薄黄色結晶として得た(1.78g、78%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 3.15 (t, 2H, $J = 5.8 \text{ Hz}$)、3.90 (s, 2H)、4.48 (t, 2H, $J = 5.8 \text{ Hz}$)、6.58 (s, 1H)、9.92 (s, 1H)。

【0174】

工程6：(5R)(6Z)-6-(6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]チアジン-2-イルメチレン)-7-オキソ-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩

窒素雰囲気下にて室温で無水 MgBr_2 (1.88g)の乾燥アセトニトリル(39mL)溶液に6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]チアジン-2-カルボアルデヒド(841mg)を添加した。該混合物に(5R,6S)-6-プロモ-7-オキソ-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸4-ニトロ

10

20

30

40

50

ベンジルエステル（濃度 99.7%）（1.93 g）の乾燥 THF 溶液（39 mL）を添加し、-20 に冷却し、Et₃N（2.79 mL）を一度に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を -20 で 3 時間攪拌し、無水酢酸（0.94 mL）および DMA P（61 mg）で一度に処理した。該反応混合物を 0 に加温し、0 で 17 時間攪拌した。該混合物を酢酸エチルで希釈し、5% クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム、水および食塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ（MgSO₄）、濾過した。濾液を減圧濃縮した。

残留物を THF（83 mL）およびアセトニトリル（39 mL）に溶解した。新しく活性化した亜鉛末（7.72 g）を 0.5 M リン酸緩衝液（pH 6.5、122 mL）と一緒に迅速に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を室温で 1.5 時間強く攪拌した。該反応混合物をセライトパッドで濾過した。濾液を酢酸エチルで洗浄し、水性層を分取した。該水性層を 3 に冷却し、1 M NaOH を添加して pH を 8.0 に調整した。該混合物を 35 で真空濃縮した。該濃縮物を Diaion HP-21（150 mL、三菱化成工業株式会社）樹脂カラムクロマトグラフィー処理した。吸着後、該カラムを H₂O - MeCN（1/0 ~ 85/15）で溶離した。合わせたフラクションを 35 で真空濃縮し、凍結乾燥させて黄色の非晶質固体として標記化合物を得た（371 mg、22%、pH 8.0）。

融点 190（分解）；¹H NMR（D₂O） 3.03（t, 2H, J = 5.7 Hz）、3.75（s, 2H）、4.22（t, 2H, J = 5.7 Hz）、6.07（s, 1H）、6.27（s, 1H）、6.86（s, 1H）、6.89（s, 1H）。

【0175】

実施例 12

(5R)(6Z)-7-オキソ-6-(4H-5-チア-1,6a-ジアザペンタレン-2-イルメチレン)-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩の製造

工程 1：3-オキソ-3a,4-ジヒドロ-3H、6H-2-オキサ-5-チア-1-アザ-6a-アゾニオ-3a-ペンタレニド

窒素雰囲気下にて 0 で L-チオプロリン（24.3 g）の H₂O（166 mL）溶液に濃 HCl（15 mL）および NaNO₂（16.6 g）を添加し、2 時間攪拌した。該溶液を CH₂Cl₂ で抽出し、有機層を MgSO₄ で乾燥させ、減圧濃縮して黄色固体として粗製 N-ニトロソ誘導体を得た。

窒素雰囲気下にて 0 で粗製 N-ニトロソチオプロリンの THF（350 mL）溶液にトリフルオロ無水酢酸（5.0 mL）を添加し、0 で 5 時間攪拌した。該溶液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、次いで、該カラムを n-ヘキサン-AcOEt（1:1）で溶離した。標記化合物を薄茶色の固体として得た（4.0 g、15.1%）。

¹H NMR（CDCl₃）： 4.04（t, 2H, J = 1.7 Hz）、5.40（t, 2H, J = 1.7 Hz）。

【0176】

工程 2：4H-5-チア-1,6a-ジアザペンタレン-2-カルボン酸エチルエステル

窒素雰囲気下にて 3-オキソ-3a,4-ジヒドロ-3H、6H-2-オキサ-5-チア-1-アザ-6a-アゾニオ-3a-ペンタレニド（4.0 g）の o-キシレン（130 mL）溶液にプロピオール酸エチル（3.1 mL）を添加し、19 時間還流させた。該溶液を室温に冷却し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、次いで、該カラムを n-ヘキサン-AcOEt（4:1）で溶離した。標記化合物を黄色固体として得（2.7 g、49.3%）、薄黄色結晶として 4H-5-チア-1,6a-ジアザペンタレン-3-カルボン酸エチルエステルを得た（1.2 g、21.7%）。

¹H NMR（CDCl₃） 1.40（t, 3H, J = 7.1 Hz）、4.11（d, 2H, J = 2.1 Hz）、4.40（q, 2H, J = 7.1 Hz）、5.24（t, 2H, J =

1.6 Hz)、6.61 (s, 1H)。

【0177】

工程3：(4H-5-チア-1,6a-ジアザペンタレン-2-イル)メタノール

窒素雰囲気下にて室温で4H-5-チア-1,6a-ジアザペンタレン-2-カルボン酸エチルエステル(2.5g)のエーテル(126mL)溶液およびMeOH(0.77mL)にLiBH₄(濃度90%)(459mg)を添加し、次いで、1.5時間還流した。該混合物を1mol/L HCl(25mL)でクエンチし、室温で1時間攪拌した。該混合物を炭酸水素ナトリウム飽和溶液により中和し、分取した。水性層をジクロロメタン(10×25mL)で抽出した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濾過した。濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、次いで、該カラムをAcOEtで溶離した。標記化合物を薄黄色固体として得た(1.7g、87.9%)。

¹H NMR(CDCl₃) 2.95(t, 1H, J=5.6Hz)、4.07(s, 2H)、4.62(d, 2H, J=5.1Hz)、5.13(t, 1H, J=1.6Hz)、6.04(s, 1H)。

【0178】

工程4：4H-5-チア-1,6a-ジアザペンタレン-2-カルボアルデヒド

-78にて塩化オキサリル(2.0mL)の乾燥ジクロロメタン(110mL)溶液にジメチルスルホキシド(2.2mL)の乾燥ジクロロメタン(8mL)溶液を滴下した。該反応混合物を同温度で15分間攪拌した。-78にて該反応混合物に(4H-5-チア-1,6a-ジアザペンタレン-2-イル)メタノール(1.7g)の乾燥ジクロロメタン(40mL)溶液を滴下し、攪拌をさらに15分間続けた。該反応混合物を-40に加熱し、1時間攪拌した。トリエチルアミン(11.3mL)を滴下し、該反応混合物を0に加熱した。20分後、塩化アンモニウム飽和溶液(50mL)および水(100mL)を添加し、分取した。水性層をAcOEt(3×150mL)で抽出した。合わせた有機層を水(200mL)および食塩水(200mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過した。濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、次いで、該カラムをヘキサン-AcOEt(1:1)で溶離した。標記化合物を黄色固体として得た(1.7g、定量的)。

¹H NMR(CDCl₃) 4.13(s, 2H)、5.26(d, 2H, J=1.4Hz)、6.59(s, 1H)、9.90(s, 1H)。

【0179】

工程5；(5R)(6Z)-7-オキソ-6-(4H-5-チア-1,6a-ジアザペンタレン-2-イルメチレン)-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩

窒素雰囲気下にて室温でMgBr₂(5.0g)の乾燥アセトニトリル(92mL)溶液に4H-5-チア-1,6a-ジアザペンタレン-2-カルボアルデヒド(1.7g)の乾燥アセトニトリル(92mL)溶液を添加し、次いで、該混合物を10分間攪拌した。p-ニトロベンジル(5R,6S)-6-プロモベネム-3-カルボキシレート(4.3g)の乾燥THF(184mL)溶液を添加し、該混合物を-20に冷却し、次いで、トリエチルアミン(7.4mL)を一度に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を-20で3時間攪拌し、4-ジメチルアミノピリジン(138mg)および無水酢酸(2.1mL)で一度に処理した。該反応混合物を0に加熱し、0で15時間攪拌した。該反応混合物に1mol/Lクエン酸水溶液(1000mL)を添加し、水性層を酢酸エチル(3×400mL)で抽出した。合わせた有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過した。濾液を減圧濃縮し、粗製(5R)-6-[アセトキシ-(4H-5-チア-1,6a-ジアザペンタレン-2-イル)メチル]-6-プロモ-7-オキソ-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸p-ニトロベンジルエステルを茶色の非晶質固体として得た。

粗製(5R)-6-[アセトキシ-(4H-5-チア-1,6a-ジアザペンタレン-2-

10

20

30

40

50

イル)メチル]-6-ブロモ-7-オキソ-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸p-ニトロベンジルエステルのTHF(100mL)溶液に新しく活性化した亜鉛末(19.3g)を0.5mol/Lリン酸緩衝液(pH6.5、100mL)と一緒に迅速に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を室温で2.5時間強く撹拌した。反応溶液をセライトパッドで濾過し、該パッドを水(200mL)およびn-ブタノール(200mL)で洗浄した。水性層を分取し、次いで、有機層を0.5mol/Lリン酸緩衝液(pH6.5、2×50mL)で抽出した。合わせた水性層を90gに濃縮し、1mol/L NaOHを添加してpHを8.0に調整し、Diaion HP-21樹脂(180mL、三菱化成工業株式会社)カラムクロマトグラフィー処理した。吸着後、該カラムを水で溶離し、次いで、15%アセトニトリル水溶液で溶離した。合わせた活性フラクションを35で真空濃縮し、凍結乾燥させて黄色の非晶質固体として標記化合物を得た(634mg、17.4%、pH7.25)。

10

融点150(分解); ^1H NMR(D_2O) 4.00(s, 2H)、5.09(s, 2H)、6.14(s, 1H)、6.36(s, 1H)、6.91(s, 1H)、6.92(s, 1H); IR(KBr) 3381、1752、1683、1600、1558 cm^{-1} ; $\text{max}(\text{H}_2\text{O})$ 292、196 nm。

【0180】

実施例13

(5R)(6Z)-6-(7H-イミダゾ[1,2-c]チアゾール-2-イルメチレン)-7-オキソ-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩の製造

20

工程1:チアゾリジン-4-オン

Marvin M.およびAllen R. HarknessのTetrahedron Letters. 1994, 35, 6971-6974と同様に標記化合物を製造した。

【0181】

工程2:チアゾリジン-4-チオン

チアゾリジン-4-オン(14.2g)の乾燥THF(690mL)中溶液にローソン試薬(33.5g)を添加し、該反応混合物を2時間還流した。該混合物を室温に冷却し、減圧下にて蒸発させた。残留物を CHCl_3 :MeOH(7:3)溶液(65mL)と一緒に室温で30分間トリチュレートした。該沈殿物を濾去し、 CHCl_3 :n-ヘキサン(7:3)溶液(15mL)で洗浄し、真空乾燥させた。チアゾリジン-4-チオンを薄黄色粉末として得た(10.7g、65%)。

30

^1H NMR(CDCl_3) 4.08(s, 2H)、4.70(s, 2H)。

【0182】

工程3:4-メチルチオ-2,5-ジヒドロ-チアゾール

チアゾリジン-4-チオン(9.5g)のクロロホルム(400mL)中沸騰溶液にヨウ化メチル(28.4g)を添加し、該反応混合物を1.5時間還流した。該反応混合物にさらなるヨウ化メチル(56.8g)を30~60分おきに5回に分けて添加した。さらに1時間還流した後、該反応混合物を室温に冷却した。次いで、10%炭酸カリウム水溶液(200mL)を添加し、室温で15分間撹拌した。有機層を分取した後、水性層を CHCl_3 (100mL×3)で抽出した。有機層を合わせ、乾燥させ(MgSO_4)、濾過した。濾液を減圧濃縮し、真空乾燥させた。乾燥後、標記化合物を茶色の油状物として得た(11.0g、定量的)。

40

^1H NMR(CDCl_3) 2.51(s, 3H)、3.91(t, 2H, $J=3.5\text{ Hz}$)、5.21(t, 2H, $J=3.5\text{ Hz}$)。

【0183】

工程4:チアゾリジン-4-イリデンアミン

4-メチルチオ-2,5-ジヒドロチアゾール(10.7g)および塩化アンモニウム(6.4g)の乾燥エタノール(400mL)中混合物を27.5時間還流した。該反応混合物を室温に冷却し、減圧下にて蒸発させた。残留物をクロロホルム(300mL)および

50

10%炭酸カリウム水溶液(200 mL)に溶解し、次いで、室温で20分間攪拌した。有機層を分取した後、水性層をクロロホルムで(100 mL × 5)抽出した。有機層を合わせ、乾燥させ(MgSO₄)、濾過した。濾液を減圧濃縮し、真空乾燥させて、エトキシ誘導体である副生成物および出発物質である4-メチルチオ-2,5-ジヒドロチアゾールを含む粗製チアゾリジン-4-イリデンアミン(5.5 g)を茶色の固体として得た。¹H-NMRにより、これら3種類の化合物の比率を、各々、61:34:5であると決定した。

¹H NMR (CDCl₃) 3.75 (t, 2H, J = 2.8 Hz)、4.97 (t, 2H, J = 2.9 Hz)。

【0184】

工程5: 7H-イミダゾ[1,2-c]チアゾール-2-カルボアルデヒド

室温にて粗製チアゾリジン-4-イリデンアミン(3.3 g)の乾燥アセトニトリル(326 mL)中溶液に2-ブロモ-3-イソプロポキシプロペナル(6.9 g)の乾燥アセトニトリル(326 mL)中溶液を添加した。該反応混合物を室温で19.5時間攪拌し、トリエチルアミン(4.9 mL)を添加し、次いで、2時間還流させた。該反応混合物を室温に冷却し、次いで、減圧下にて蒸発させた。残留物をジクロロメタン(300 mL)に溶解し、50%炭酸カリウム水溶液(20 g)で洗浄した。濾過および分取後、水性層をジクロロメタン(50 mL × 4)で抽出した。有機層を合わせ、乾燥させ(MgSO₄)、濾過した。濾液を減圧下にて蒸発させた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、CHCl₃-MeOH(100:3)で溶離して茶色の固体として粗製7H-イミダゾ[1,2-c]チアゾール-2-カルボアルデヒドを得た。0にて粗製生成物をCHCl₃-n-ヘキサン(1回目:30:5、2回目:30:60)から2回再結晶して所望のアルデヒドを薄茶色の結晶として得た(収量:1.84 g、15%)。

¹H NMR (CDCl₃) 4.09 (t, 2H, J = 1.3 Hz)、5.08 (t, 2H, J = 1.2 Hz)、7.63 (s, 1H)、9.81 (s, 1H)。

【0185】

工程6:(5R)(6Z)-6-(7H-イミダゾ[1,2-c]チアゾール-2-イルメチレン)-7-オキソ-4-チア-1-アザピシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩

窒素雰囲気下にて室温で無水MgBr₂(2.93 g)の乾燥アセトニトリル(116 mL)溶液に7H-イミダゾ[1,2-c]チアゾール-2-カルボアルデヒド(841 mg)を添加した。該混合物に(5R,6S)-6-ブロモ-7-オキソ-4-チア-1-アザピシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸4-ニトロベンジルエステル(濃度99.7%)(2.51 g)の乾燥THF溶液(116 mL)を添加し、-20に冷却し、Et₃N(2.20 mL)を一度に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を-20で4時間攪拌し、無水酢酸(1.26 mL)およびDMAP(160 mg)で一度に処理した。該反応混合物を0に加温し、0で15時間攪拌した。該混合物を酢酸エチルで希釈し、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム、水および食塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濾過した。濾液を減圧濃縮した。

残留物をTHF(53 mL)およびアセトニトリル(25 mL)に溶解した。該混合物に新しく活性化した亜鉛末(15.1 g)および0.5 Mリン酸緩衝液(pH 6.5、78 mL)を添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を室温で1.5時間強く攪拌した。該反応混合物をセライトパッドで濾過した。濾液を酢酸エチルで洗浄し、水性層を分取した。該水性層を3に冷却し、1 M NaOHを添加してpHを8.0に調整した。該混合物を35で真空濃縮した。該濃縮物をDiaion HP-21(321 mL、三菱化成工業株式会社)樹脂カラムクロマトグラフィー処理した。吸着後、該カラムをH₂O-MeCN(1/0~9/1)で溶離した。合わせたフラクションを35

で真空濃縮し、凍結乾燥させて黄色の非晶質固体として標記化合物を得た(1.1 g、51%、pH 7.5)。

融点145 (分解); ¹H NMR (D₂O) 3.85 (s, 2H)、4.88 (s,

10

20

30

40

50

2 H)、6.32 (s, 1H)、6.78 (s, 1H)、6.85 (s, 1H)、7.27 (s, 1H)。

【0186】

実施例14

(5R, 6Z) - 7 - オキソ - 6 - [(4 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ[5, 1 - c][1, 4]オキサジン - 2 - イル)メチレン] - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸の製造

工程1: 1 - (2 - {[tert - ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル) - 1H - ピラゾール - 3, 5 - ジカルボン酸ジエチル

窒素下にて、3, 5 - ピラゾールジカルボン酸ジエチル (2.17 g、10 mmol) のアセトニトリル (10 ml) 中溶液に炭酸カリウム (2.07 g、15 mmol) および2 - ブロモエトキシ - t - ブチルジメチルシラン (2.90 g、12 mmol) を添加した。該混合物を還流下にて18時間攪拌した。次いで、室温に冷却し、酢酸エチル (20 ml) で希釈し、Magne-solで濾過した。該フィルターパッドを酢酸エチル10 mlで2回溶離し、合わせた濾液を蒸発させた。残留物をヘキサンに溶解し、シリカゲル (70 g) のカラムに通した。ヘキサン (100 ml) で溶離した後、該カラムを酢酸エチルで溶離した。酢酸エチル溶出液を蒸発させて無色の油状物3.71 gを得た; MS m/e 371 (MH⁺)。 10

【0187】

工程2: 1 - (2 - {[tert - ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル) - 1H - ピラゾール - 3, 5 - ジメタノール 20

窒素下にて1 - (2 - {[tert - ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル) - 1H - ピラゾール - 3, 5 - ジカルボン酸ジエチル (0.74 g、2 mmol) の塩化メチレン (8 ml) 中溶液に0にて水素化アルミニウムジイソブチルの塩化メチレン中1.0 M溶液12 mlを添加した。0で0.5時間攪拌した後、該混合物を室温に0.5時間加温した。次いで、塩化アンモニウム飽和溶液15 mlでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて白色固体0.44 gを得た; 融点82 ~ 83; MS m/e 287 (MH⁺)。 20

【0188】

工程3: 1 - (2 - {[tert - ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル) - 1H - ピラゾール - 3, 5 - ジカルボアルデヒド 30

1 - (2 - {[tert - ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル) - 1H - ピラゾール - 3, 5 - ジメタノール (1.18 g、4 mmol) の塩化メチレン (20 ml) 中攪拌溶液に、4 - メチルモルホリン - N - オキシド (2.89 g、24 mmol) およびモレキュレーシーブ4A (4 g) を添加した。該反応混合物を室温で10分間攪拌した、次いで、テトラプロピルアンモニウムペルルテナート (0.15 g、0.4 mmol) で処理した。攪拌を2時間続けた。塩化メチレン溶液を濃縮し、エーテル (40 ml) で希釈した。該混合物をシリカゲル (40 g) のパッドで濾過し、フィルターパッドをエーテル20 mlで2回溶離した。合わせた溶出液を1N HClおよび食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて白色固体0.79 gを得た; 融点63 ~ 64; MS m/e 283 (MH⁺)。 40

【0189】

工程4: 4 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ[5, 1 - c][1, 4]オキサジン - 2 - カルボアルデヒド

1 - (2 - {[tert - ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル) - 1H - ピラゾール - 3, 5 - ジカルボアルデヒド (1.02 g、6.07 mmol) のTHF (30 ml) 中溶液に0のテトラブチルアンモニウムフルオリドのTHF中1.0 M溶液6.68 mlを添加した。1時間攪拌した後、該混合物を塩化アンモニウム飽和溶液10 mlで処理し、酢酸エチルで抽出した。有機溶液を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、Magne-solで濾過し、蒸発させた。粗製ガム状物をヘキサンで洗浄し、真空乾燥させ、次い 50

で、塩化メチレン (20 ml) に溶解した。この溶液に 4 - メチルモルホリン - N - オキシド (2.89 g、24 mmol) およびモレキュラーシーブ 4A (6 g) を添加した。該混合物を室温で 10 分間攪拌し、次いで、テトラプロピルアンモニウムペルルテナート (0.11 g、0.3 mmol) で処理した。攪拌を 2 時間続けた。該塩化メチレン溶液を濃縮し、酢酸エチル (40 ml) で希釈した。該混合物をシリカゲル (40 g) のパッドで濾過し、フィルターパッドを酢酸エチル 20 ml で 2 回溶離した。合わせた溶出液を 1 N HCl および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて白色固体 0.30 g を得た；融点 135 ~ 136 °C；MS m/e 167 (MH⁺)。

【0190】

工程 5：4 - ニトロベンジル(5R) - 6 - [(アセチルオキシ)(4 - オキソ - 6,7 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン - 2 - イル)メチル] - 6 - ブロモ - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボキシレート

窒素下にて MgBr₂ (0.46 g、2.52 mmol) のアセトニトリル (13 ml) 中溶液に室温で 4 - オキソ - 6,7 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン - 2 - カルボアルデヒド (0.14 g、0.84 mmol) を攪拌しながら添加した。次いで、(5R,6S) - 6 - ブロモ - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸 4 - ニトロベンジレステル (0.32 g、0.84 mmol) の THF (13 ml) 中溶液を添加し、該混合物を -20 °C に冷却した。トリエチルアミン (0.35 ml、2.52 mmol) を導入し、暗所にて該混合物を -20 °C で 4 時間攪拌した。次いで、無水酢酸 (0.2 ml、2.0 mmol)、および 4 - N,N - ジメチルアミノピリジン (12 mg、0.1 mmol) で処理し、0 °C で 18 時間保持した。該混合物を濃縮し、残留物を酢酸エチルにヨウ化いした。酢酸エチル溶液を 5 % クエン酸、炭酸水素ナトリウム飽和溶液、および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー処理 (EtOAc - CH₂Cl₂ / 1 : 5) して、オフホワイト色の固体 0.27 g を得た；融点 107 ~ 110 °C；MS m/e 595 (MH⁺)。

【0191】

工程 6：(5R,6Z) - 7 - オキソ - 6 - [(4 - オキソ - 6,7 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン - 2 - イル)メチレン] - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸

窒素下にて 4 - ニトロベンジル(5R) - 6 - [(アセチルオキシ)(4 - オキソ - 6,7 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン - 2 - イル)メチル] - 6 - ブロモ - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボキシレート (0.22 g、0.37 mmol) の THF (15 ml) 中溶液にリン酸緩衝溶液 (0.5 M、pH 6.5) 15 ml および 10 % Pd/C 80 mg を添加した。該混合物を 40 ~ 50 psi で 3 時間水素添加し、次いで、セライトで濾過した。フィルターパッドを THF で洗浄し、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させた。残留物をエーテルで洗浄して黄色固体 0.07 g を得た；MS m/e 320 (MH⁺)；¹H NMR (DMSO - d₆) 4.55 - 4.57 (m, 2H)、4.76 - 4.80 (m, 2H)、6.50 (s, 1H)、6.63 (s, 1H)、7.58 (s, 1H)、7.76 (s, 1H)。

【0192】

実施例 15

6 - (6,7 - ジヒドロ - 4H - チエノ[3,2-c]ピラン - 2 - イルメチレン) - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザ - ビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸の製造

工程 1：6,7 - ジヒドロ - 4H - チエノ[3,2-c]ピラン - 2 - カルボアルデヒドの製造

氷冷 DMF (3.85 ml、50 mmol) に POCl₃ (3.83 ml、50 mmol)

10

20

30

40

50

を3分間以内に滴下した。DCM (20 ml) を添加し、反応媒体がペースト状になった時に浴を取り外した。該反応を23 で2時間保持した。次いで、再度0 に冷却した。次いで、DCM 10 ml 中の4H - ピラン - 4 - オン (5 g、50 mmol) を3分間以内に滴下した。該反応を0 で2時間保持した。該混合物を氷および酢酸ナトリウム溶液上に注ぎ、DCM (2 × 200) で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥剤を濾去し、濃縮して生成物5.0 gを得た。該化合物をDCM (200 ml) に溶解し、2 - 6, 7 - ジヒドロ - 4H - チエノ[3, 2 - c]チオピラン - 2 - カルボアルデヒド - 酢酸エチル6.0 g およびTEA 10 ml を添加した。該混合物を18時間還流した。次いで、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。次いで、濾過し、濃縮し、ヘキサン中20%酢酸エチルを使用してフラッシュクロマトグラフィー処理した。回収した物質をTHF 100 ml に溶解し、LAH (150 ml、THF 中0.5 M) を注入し、23 で10分間放置した。次いで、18時間還流した。水、次いで、1N HCl を添加することにより23 でクエンチして該混合物を透明にした。酢酸エチル (2 × 200 ml) で抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過し、濃縮して生成物2.3 gを得た。粗製物質をDCM (300 ml) に溶解し、二酸化マンガン (15 g) を添加した。該反応を23 で0.5時間行った。次いで、半時間ごとにオキシダント15 gを2回添加した。次いで、該物質をセライトパッドで濾過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー処理して油状生成物1.206 gを得た (収率14%)。

H - NMR : 9.84 (s, 1H)、7.41 (s, 1H)、4.74 (s, 2H)、4.00 (t, 2H, J = 5.6 Hz)、2.96 (t, 2H, J = 5.6 Hz); MS : 169.1 (M + H)

【0193】

工程2 : 6 - (6, 7 - ジヒドロ - 4H - チエノ[3, 2 - c]ピラン - 2 - イルメチレン) - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザ - ビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸の製造

6, 7 - ジヒドロ - 4H - チエノ[3, 2 - c]ピラン - 2 - カルボアルデヒド (336 mg、2 mmol) をアセトニトリル20 ml に溶解し、次いで、臭化マグネシウム (516 mg、2 mmol) をN₂雰囲気下にて添加した。該混合物を23 で半時間撹拌した。次いで、THF 20 ml 中の6 - ブロモ - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザ - ビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸4 - ニトロ - ベンジルエステル (770 mg、2 mmol) を一度に全部注入し、該混合物をすぐに - 20 に冷却し、次いで、トリエチルアミン (1 ml) を注入し、該混合物を - 20 で3時間撹拌した。次いで、無水酢酸 (0.4 ml) を注入し、該混合物を0 で18時間撹拌した。次いで、反応媒体を酢酸エチル400 ml で希釈し、5%クエン酸100 ml、飽和炭酸水素ナトリウム100 ml、および食塩水100 ml で洗浄した。次いで、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。ヘキサン中20%酢酸エチルを使用してフラッシュカラムクロマトグラフィー処理して生成物491 mg (41%) を得た。次いで、この生成物をTHF 15 ml および水性リン酸緩衝液 (pH = 6.5) 15 ml に溶解した。次いで、該混合物を、10%パラジウム - 炭素0.5 gを用いて1時間45 psi 水素処理した。次いで、セライトパッドで濾過し、真空濃縮してTHF をほとんど除去した。該溶液を0 に冷却し、1N水酸化ナトリウムでpH = 8に塩基性化した。次いで、水2リットル、次いで、水中5%アセトニトリルを使用して逆相HPLCにより精製した。次いで、真空濃縮により水を除去し、生成物100 mg (38%) を回収した; 融点: > 250 ;

H - NMR : 7.36 (s, 1H)、7.15 (s, 1H)、6.55 (s, 1H)、6.44 (s, 1H)、4.61 (s, 2H)、3.88 (m, 2H)、2.86 (m, 2H)、2.27 (m, 2H)、1.43 (t, 3H)

MS : 320.3 (M - H)

【0194】

実施例16

10

20

30

40

50

6 - (6, 7 - ジヒドロ - 4 H - チエノ[3, 2 - c]チオピラン - 2 - イルメチレン) - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザ - ピシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸の製造

工程 1 : 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - チエノ[3, 2 - c]チオピラン - 2 - カルボアルデヒドの製造

P O C l₃ (4.02 ml、43 mmol) を氷冷 D M F (3.34 ml、43 mmol) に3分間以内に滴下した。D C M (20 ml) を添加し、反応媒体がペースト状になった時に浴を除去した。反応を 23 ° で2時間保持した。次いで、0 ° に冷却した。D C M 10 ml 中のテトラヒドロ - チオピラン - 4 - オン (5 g、43 mmol) を3分間以内に滴下した。該反応を 0 ° で2時間保持した。D C M (250 ml) で希釈し、次いで、氷冷飽和酢酸ナトリウム水溶液 200 ml で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾去し、濃縮し、ヘキサン中 10 % 酢酸エチルを使用してフラッシュクロマトグラフィー処理して生成物 1.3 g (8 mmol) を得た。該化合物を D C M (100 ml) に溶解し、2 - メルカプト - 酢酸エチル 1.2 ml (11 mmol) および T E A 1 ml を添加した。該混合物を 18 時間還流した。次いで、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過し、濃縮し、ヘキサン中 20 % 酢酸エチルを使用してフラッシュクロマトグラフィー処理して、生成物 1.1 g (収率 11 %) を得た。

H - NMR : 6.68 (s , 1 H)、4.73 (s , 2 H)、3.68 (s , 2 H)、3.04 (t , 2 H , J = 7.6 H z)、2.91 (t , 2 H , J = 7.6 H z)。 ; M S (E I) : 185.99 (M+)

6, 7 - ジヒドロ - 4 H - チエノ[3, 2 - c]チオピラン - 2 - カルボン酸エチルエステル 1.1 g (4.8 mmol) を T H F 100 ml に溶解し、L A H (40 ml、D M G 中 0.5 M) を注入し、該反応を 23 ° で10分間放置した。次いで、18 時間還流した。23 ° にて水 (10 ml) でクエンチした。有機層をデカントし、残存物を D C M 20 ml で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、濃縮し、10 ~ 20 % 酢酸エチルを用いてフラッシュクロマトグラフィー処理して粗製生成物 940 mg を得た。この粗製物質を D C M (40 ml) に溶解し、二酸化マンガン (2 g) を添加した。該反応は 23 ° で半時間行った。次いで、該物質をセライトパッドで濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー処理して生成物 320 mg (36 %) を得た。

H - NMR : 9.82 (s , 1 H)、7.46 (s , 1 H)、3.56 (s , 2 H)、3.15 (t , 2 H , J = 7.2 H z)、2.95 (t , 2 H , J = 7.2 H z)。 ; M S (E I) : 228.02 (M+)

【 0195 】

工程 2 : 6 - (6, 7 - ジヒドロ - 4 H - チエノ[3, 2 - c]チオピラン - 2 - イルメチレン) - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザ - ピシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸の製造

6, 7 - ジヒドロ - 4 H - チエノ[3, 2 - c]チオピラン - 2 - カルボアルデヒド (320 mg、1.72 mmol) をアセトニトリル 17 ml に溶解し、次いで、N₂ 雰囲気下にて臭化マグネシウムエーテラート (450 mg、1.74 mmol) を添加した。該混合物を 23 ° で半時間攪拌した。次いで、T H F 17 ml 中の 6 - ブロモ - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザ - ピシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸 4 - ニトロ - ベンジルエステル (660 mg、1.72 mmol) を一度に全部注入し、該混合物をすぐに - 20 ° に冷却し、次いで、トリエチルアミン (1 ml) を注入し、該混合物を - 20 ° で3時間攪拌した。次いで、無水酢酸 (0.4 ml) を注入し、該混合物を 0 ° で18 時間攪拌した。次いで、反応媒体を酢酸エチル 400 ml で希釈し、5 % クエン酸 100 ml、飽和炭酸水素ナトリウム 100 ml、および食塩水 100 ml で洗浄した。次いで、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。ヘキサン中 20 % 酢酸エチルを使用してフラッシュクロマトグラフィー処理して生成物 461 mg (44 %) を得た。次いで、この生成物を T H F 20 ml および水性リン酸緩衝液 (p H = 6 .

5) 20 ml に溶解した。次いで、該混合物を、10%パラジウム-炭素0.5 gを用いて1時間半40 psi 水素処理した。次いで、セライトパッドで濾過し、真空濃縮してTHFをほとんど除去した。次いで、該溶液を0 に冷却し、1 N水酸化ナトリウムでpH = 8に塩基性化した。次いで、水2リットル、次いで、水中5%アセトニトリルを使用して逆相HPLCにより精製した。次いで、真空濃縮により水を除去し、生成物21 mg (8.6%)を回収した。

融点: > 250

¹H-NMR: 7.34 (s, 1H)、7.18 (s, 1H)、6.59 (s, 1H)、6.44 (s, 1H)、3.71 (s, 2H)、2.93 (s, 2H)、2.50 (s, 2H)。
; MS: 338.0 (M+H)

10

【0196】

実施例17

6-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イルメチレン)-7-オキソ-4-チア-1-アザ-ビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸の製造

工程1: (5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-メタノールの製造

6,7-ジヒドロ-4H-チエノ[3,2-c]ピリジン-2,5-ジカルボン酸ジエチルエステル(46 g、163 mmol)をTHF 200 mlに溶解した。該溶液にLAH(1 M、THF) 300 mlを23 にて注入した。次いで、23 で18時間撹拌した。該反応を水10 mlでクエンチし、硫酸ナトリウムで直接乾燥させた。濾過し、濃縮して、粗製生成物29.3 g(160 mmol、98%)を得た。

20

¹H-NMR: 6.55 (s, 1H)、4.70 (s, 2H)、3.41 (s, 2H)、2.86 (t, 2H, J = 5.6 Hz)、2.73 (t, 2H, J = 5.6 Hz)、2.38 (s, 3H); MS: 184.0 (M+H)

【0197】

工程2: 5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルボアルデヒドの製造

CH₂Cl₂ 5 ml中のDMSO(1.7 ml、24 mmol)を-50-60 に冷却した。次いで、DCM 20 ml中の塩化オキサリル(1 ml、11 mmol)を50 で5分間以内に添加した。該混合物を-50 で5分間保持し、次いで、DCM 20 ml中の(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-メタノール1.67 g(9 mmol)を50 にて添加し、該混合物を50 でさらに15分間撹拌した。次いで、トリエチルアミン(7 ml)を-50 で添加し、5分後、浴を外し、該混合物を自然に23 まで加温した。水100 mlで洗浄し、酢酸エチル100 mlで抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過した。濃縮し、酢酸エチル中0-15%メタノールを使用してフラッシュカラムクロマトグラフィー処理して生成物736 mg(収率45%)を得た。

30

¹H-NMR: 9.81 (s, 1H)、7.42 (s, 1H)、3.56 (s, 2H)、3.00 (t, 2H, J = 5.6 Hz)、2.91 (t, 2H, J = 5.6 Hz)、2.51 (s, 3H); MS: 182.1 (M+H)

40

【0198】

工程3: 6-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イルメチレン)-7-オキソ-4-チア-1-アザ-ビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸の製造

2-ホルミル-6,7-ジヒドロ-4H-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル(724 mg、4 mmol)をアセトニトリル40 mlに溶解し、次いで、臭化マグネシウムエーテラート(1.2 g、4.65 mmol)をN₂雰囲気下にて添加した。該混合物を23 で半時間撹拌した。次いで、THF 40 ml中の6-ブromo-7-オキソ-4-チア-1-アザ-ビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン

50

酸 4 - ニトロ - ベンジルエステル (1.54 g、4 mmol) を一度に全部注入し、該混合物をすぐに - 20 °C に冷却した。次いで、トリエチルアミン (2 ml) を注入し、該混合物を - 20 °C で 3 時間撹拌した。次いで、無水酢酸 (0.66 ml) を注入し、該混合物を 0 °C で 48 時間撹拌した。次いで、反応媒体を酢酸エチル 500 ml で希釈し、5 % クエン酸 50 ml、飽和炭酸水素ナトリウム 50 ml、および食塩水 50 ml で洗浄した。さらに酢酸エチル 300 ml を使用して各水溶液を洗浄した。次いで、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、濃縮し、ヘキサン中 20 % 酢酸エチルを使用してフラッシュカラムクロマトグラフィー処理して生成物 1.56 g (収率 64 %) を得た。次いで、この生成物を THF 20 ml および水性リン酸緩衝液 (pH = 6.5) 20 ml に溶解した。次いで、該混合物を、10 % パラジウム - 炭素 0.5 g で 2 時間 40 psi 水素処理した。次いで、セライトパッドで濾過し、真空濃縮して THF をほとんど除去した。次いで、該溶液を 0 °C に冷却し、1 N 水酸化ナトリウムで pH = 8 に塩基性化した。次いで、水 2 リットル、次いで、水中 5 % アセトニトリルを使用して逆相 HPLC により精製した。次いで、真空濃縮により水を除去し、生成物 112 mg (13 %) を回収した。

融点 : > 250

¹H - NMR : 7.48 (s , 1 H)、7.37 (s , 1 H)、7.21 (s , 1 H)、7.10 (s , 1 H)、3.41 (s , 2 H)、2.88 (s , 2 H)、2.68 (s , 2 H)、2.37 (s , 3 H) ; MS : 335.0 (M + H)

【 0199 】

実施例 18

2 - (2 - カルボキシ - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザ - ビシクロ [3.2.0] ヘプタ - 2 - エン - 6 - イリデンメチル) - 6,7 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3,2 - c] ピリジン - 5 - カルボン酸エチルエステルの製造

2 - ホルミル - 6,7 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3,2 - c] ピリジン - 5 - カルボン酸エチルエステル (480 mg、2 mmol) をアセトニトリル 20 ml に溶解し、次いで、臭化マグネシウムエーテラート (516 mg、2 mmol) を N₂ 雰囲気下にて添加した。該混合物を 23 °C で半時間撹拌した。次いで、THF 20 ml 中の 6 - プロモ - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザ - ビシクロ [3.2.0] ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸 4 - ニトロ - ベンジルエステル (770 mg、2 mmol) を一度に全部注入し、該混合物をすぐに - 20 °C に冷却した。次いで、トリエチルアミン (1 ml) を注入し、該混合物を - 20 °C で 3 時間撹拌した。次いで、無水酢酸 (0.4 ml) を注入し、該混合物を 0 °C で 48 時間撹拌した。次いで、反応媒体を酢酸エチル 200 ml で希釈し、連続的に、5 % クエン酸 50 ml、飽和炭酸水素ナトリウム 50 ml、および食塩水 50 ml で洗浄した。次いで、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過し、濃縮し、ヘキサン中 20 % 酢酸エチルを使用してフラッシュカラムクロマトグラフィー処理して生成物 690 mg (収率 50 %) を得た。次いで、この生成物のフラクション (456 mg、0.69 mmol) を THF 15 ml および水性リン酸緩衝液 (pH = 6.5) 15 ml に溶解した。次いで、該混合物を 10 % パラジウム - 炭素 0.5 g で 2 時間 40 psi 水素処理した。次いで、セライトパッドで濾過し、真空濃縮して THF をほとんど除去した。次いで、該溶液を 0 °C に冷却し、1 N 水酸化ナトリウムで pH = 8 に塩基性化した。次いで、水 2 リットル、次いで、水中 5 % アセトニトリルを使用して逆相 HPLC により精製した。次いで、真空濃縮により水を除去し、生成物 18 mg (5 %) を回収した。

融点 : > 250

¹H - NMR : 7.35 (s , 1 H)、7.24 (s , 1 H)、6.61 (s , 1 H)、6.45 (s , 1 H)、4.48 (s , 2 H)、4.08 (四重項 , 2 H , J = 7.2 Hz)、3.68 (m , 2 H)、2.87 (m , 2 H)、1.20 (t , 3 H , J = 7.2 Hz) ; MS : 393.0 (M + H)

【 0200 】

実施例 19

7 - オキソ - 6 - (6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - イミダゾ[1, 2 - a]アゼピン - 2 - イルメチレン) - 4 - チア - 1 - アザ - ビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸の製造

工程 1 : 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - イミダゾ[1, 2 - a]アゼピン - 2 - カルボアルデヒドの製造

チオカプロラクタム (6.45 g、50 mmol) を CH_2Cl_2 400 ml に溶解し、次いで、ヨウ化メチル (16 ml、5 当量) を添加した。該混合物を窒素下にて 18 時間撹拌した。次いで、100 ml 炭酸カリウム (50%、水溶液) で処理した。次いで、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過し、濃縮した後、物質 7.3 g を得た。この物質をエタノール 300 ml に溶解し、塩化アンモニウム 2.83 g を添加した。該混合物を 1 時間還流した。次いで、溶媒を真空除去した。物質の半分をエタノール 200 ml に添加し、次いで、ナトリウムメトキシド 1.35 g (25 mmol) および 2 - ブロモ - 3 - イソプロポキシ - プロペナール 4.8 g (25 mmol) を添加し、該混合物を 23 で 2 時間撹拌した。次いで、溶媒を除去し、クロロホルム 200 ml をトリエチルアミン 10 ml と一緒に添加した。該混合物を 2 時間還流し、次いで、23 に冷却した。反応媒体を DCM 300 ml と 2×150 炭酸カリウム (50%) との間で分配させた。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過し、濃縮した後、油状生成物 2.1 g を得た。

^1H - NMR : 9.62 (s, 1H)、7.60 (s, 1H)、6.61 (s, 1H)、6.45 (s, 1H)、4.58 (s, 2H)、2.96 (2m, H)、1.90 (m, 2H)、1.72 (m, 2H); MS : 164.9 (M + H)

【0201】

工程 2 : 7 - オキソ - 6 - (6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - イミダゾ[1, 2 - a]アゼピン - 2 - イルメチレン) - 4 - チア - 1 - アザ - ビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸の製造

6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - イミダゾ[1, 2 - a]アゼピン - 2 - カルボアルデヒド (1.312 g、8 mmol) をアセトニトリル 80 ml に溶解し、次いで、臭化マグネシウムエーテラート (2.94 g、8 mmol) を N_2 雰囲気下にて添加した。該混合物を 23 で半時間撹拌した。次いで、THF 60 ml 中の 6 - ブロモ - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザ - ビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸 4 - ニトロ - ベンジルエステル (1.155 g、3 mmol) を一度に全部注入し、該混合物をすぐに - 20 に冷却した。次いで、トリエチルアミン (4 ml) を注入し、該混合物を - 20 で 4 時間撹拌した。次いで、無水酢酸 (1 ml) を注入し、該混合物を 0 で 20 時間撹拌した。次いで、反応媒体を酢酸エチル 500 ml で希釈し、5% クエン酸 100 ml、飽和炭酸水素ナトリウム 100 ml、および食塩水 100 ml で洗浄した。次いで、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、濃縮し、ヘキサン中 20% 酢酸エチルを使用してフラッシュククロマトグラフィー処理して、生成物 800 mg を得た。次いで、この生成物を THF 20 ml および水性リン酸緩衝液 (pH = 6.5) 20 ml に溶解した。次いで、該混合物を、10% パラジウム - 炭素 0.5 g を用いて 1 時間 40 psi 水素処理した。次いで、セライトパッドで濾過し、真空濃縮して THF のほとんどを除去した。次いで、該溶液を 0 に冷却し、1 N 水酸化ナトリウムで pH = 8 に塩基性化した。次いで、水 2 リットル、次いで、水中 5% アセトニトリルを使用して逆相 HPLC により精製した。次いで、真空濃縮により水を除去し、生成物 131 mg (31%) を回収した。

融点 : > 250

^1H - NMR : 7.78 (s, 1H)、7.02 (s, 1H)、6.94 (s, 1H)、6.36 (s, 1H)、3.92 (m, 2H)、2.80 (m, 2H)、1.78 (m, 2H)、1.61 (m, 2H)、1.54 (m, 2H); MS : 318.2 (M + H)。

【0202】

実施例 20

10

20

30

40

50

(5R),(6Z)-6-(7-ベンジル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イルメチレン)-7-オキソ-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩の製造

工程1: 7-ベンジル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-カルボン酸エチルエステル

室温にて5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-カルボン酸エチルエステル・塩酸塩(9.47g)のEtOH(81mL)溶液にEt₃N(6.27mL)、PhCHO(4.92mL)を連続的に添加し、窒素雰囲気下にて3時間撹拌した。次いで、該反応混合物にNaBH₃CN(2.97g)を添加し、19時間撹拌した。該混合物をセライトパッドで濾過し、CH₂Cl₂で希釈し、50%K₂CO₃水溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ(K₂CO₃)、濾過した。濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、次いで、該カラムをCHCl₃-アセトン(1/0~9/1)およびCHCl₃-MeOH(19/1~9/1)で溶離した。標記化合物を薄黄色結晶として得た(4.16g、36%)。

¹H NMR(CDCl₃) 1.36(t, 3H, J=7.1Hz)、2.87(t, 2H, J=5.2Hz)、3.71(s, 2H)、3.75(s, 2H)、4.01(m, 2H)、4.34(q, 2H, J=7.1Hz)、7.25-7.34(m, 5H)、7.51(s, 1H)。

【0203】

工程2: 7-ベンジル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-カルボアルデヒド

DIBALのトルエン中1.01M溶液(1mL+0.2mL+0.3mL)を7-ベンジル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-カルボン酸エチルエステル(283mg)の乾燥CH₂Cl₂(5mL)溶液に窒素雰囲気下にて-78にて添加し、1.5時間撹拌した。該混合物を1MHCl(5mL)でクエンチした。該反応混合物をセライトパッドで濾過した。濾液を50%K₂CO₃水溶液で洗浄し、水性層をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(K₂CO₃)、濾過した。濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、次いで、該カラムをCHCl₃-アセトン(9/1~4/1)およびCHCl₃-MeOH(19/1)で溶離した。標記化合物を無色結晶として得た(148mg、61%)。

¹H NMR(CDCl₃) 2.90(t, 2H, J=5.5Hz)、3.74(s, 2H)、3.76(s, 2H)、4.06(t, 2H, J=5.5Hz)、7.28~7.35(m, 5H)、7.53(s, 1H)、9.80(s, 1H)。

【0204】

工程3: (5R,6RS)-6-[(RS)-アセトキシ(7-ベンジル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イル)メチル]-6-プロモ-7-オキソ-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸4-ニトロベンジルエステル(ジアステレオ混合物)

7-ベンジル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-カルボアルデヒド(139mg)を無水MgBr₂(325mg)の乾燥アセトニトリル(8.7mL)溶液に窒素雰囲気下にて室温で添加した。(5R,6S)-6-プロモ-7-オキソ-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸4-ニトロベンジルエステル(223mg)の乾燥THF溶液(8.7mL)を該混合物に添加し、-20に冷却し、Et₃N(0.24mL)を一度に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を-20で5時間撹拌し、無水酢酸(0.11mL)およびDMAP(7mg)で一度に処理した。該反応混合物を0に加温し、0で15時間撹拌した。該混合物を酢酸エチルで希釈し、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム、水および食塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濾過した。濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、次いで、該カラムをn-ヘキサン-AcOEt(3/1~1/1)で溶離した。標記化合物を2つのジアステ

レオ混合物として得た (80/20、紫色の非晶質固体、233mg、61%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.99 (s, 0.8 × 3H)、2.23 (s, 0.2 × 3H)、2.83 ~ 2.89 (m, 2H)、3.68 (d, 2H, $J = 4.9 \text{ Hz}$)、3.71 (s, 2H)、3.94 ~ 4.13 (m, 2H)、5.27 (d, 1H, $J = 13.6 \text{ Hz}$)、5.41 (d, 0.2 × 1H, $J = 13.6 \text{ Hz}$)、5.45 (d, 0.8 × 1H, $J = 13.6 \text{ Hz}$)、6.05 (s, 0.2 × 1H)、6.28 (s, 0.8 × 1H)、6.31 (s, 0.8 × 1H)、6.790 (s, 0.2 × 1H)、6.793 (s, 0.2 × 1H)、7.01 (s, 0.8 × 1H)、7.27 ~ 7.36 (m, 5H)、7.42 (s, 0.2 × 1H)、7.46 (s, 0.8 × 1H)、7.61 (d, 2H, $J = 8.6 \text{ Hz}$)、8.22 (d, 2H, $J = 8.6 \text{ Hz}$)。

10

【0205】

工程4: (5R), (6Z) - 6 - (7 - ベンジル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a]ピラジン - 2 - イルメチレン) - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩

(5R, 6RS) - 6 - [(RS) - アセトキシ(7 - ベンジル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a]ピラジン - 2 - イル)メチル] - 6 - ブロモ - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸 4 - ニトロベンジルエステル (1.27g) を THF (55 mL) およびアセトニトリル (25 mL) に溶解した。新しく活性化した亜鉛末 (5.08g) を 0.5 M リン酸緩衝液 (pH 6.5、80 mL) と一緒に迅速に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を室温で2時間強く攪拌した。該反応混合物をセライトパッドで濾過した。濾液を酢酸エチルで洗浄し、水性層を分取した。水性層を3 に冷却し、1 M NaOH を添加して pH を 8.0 に調整した。該混合物を35 で真空濃縮した。該濃縮物を Diaion HP - 21 (79 mL、三菱化成工業株式会社) 樹脂カラムクロマトグラフィー処理した。吸着後、該カラムを $\text{H}_2\text{O} - \text{MeCN}$ (1/0 ~ 4/1) で溶離した。合わせたフラクションを35 で真空濃縮し、凍結乾燥させて黄色の非晶質固体として標記化合物を得た (390mg、49%、pH 7.7)。

20

融点 180 (分解); $^1\text{H NMR}$ (D_2O) 2.84 ~ 2.95 (m, 2H)、3.61 (d, 2H, $J = 7.2 \text{ Hz}$)、3.67 (s, 2H)、3.96 (t, 2H, $J = 5.7 \text{ Hz}$)、6.43 (s, 1H)、6.89 (s, 1H)、6.93 (s, 1H)、7.28 ~ 7.37 (m, 6H)。

30

【0206】

実施例 21

(5R, 6Z) - 7 - オキソ - 6 - {[5 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル]メチレン} - 7 オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸の製造

工程1: 2 - ホルミル[5 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ[3, 2 - c]ピリジン

2 - (ホルミル) - 6, 7 - ジヒドロチエノ[3, 2 - c] - 5(4H) - ピリジン (1.05g、5.2 mmol) の DMF (20 mL) 中攪拌溶液に 3 - ピコリルクロリド・塩酸塩 (0.852g、5.2 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (10 mL、過剰) を室温で添加した。該反応混合物を 24 時間攪拌し、水でクエンチした。該反応混合物をクロロホルムで抽出し; 水で十分に洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥させた。濾過し、濃縮した。該生成物を SiO_2 カラムクロマトグラフィー処理して酢酸エチルで溶離することにより精製した。薄黄色半固体。収量: 800mg、59%; $M + H$ 259。

40

【0207】

工程2: 4 - ニトロベンジル - 6 - [(アセチルオキシ)[5(ピリジン - 3 - イルメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル)メチル] - 6 - ブロモ - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボキシレート:

50

2 - ホルミル[5 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ][3, 2 - c]ピリジン (516 mg、2.0 mmol) および (5R, 6S) - 6 - プロモ - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザ - ビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸 4 - ニトロ - ベンジルエステル (772 mg、2.0 mmol) の乾燥 THF 溶液 (20 mL) を連続的に無水 $MgBr_2 \cdot O(Et)_2$ (390 mg、1.5 mmol) の乾燥アセトニトリル (15 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下にて室温で添加した。 - 20 に冷却した後、 Et_3N (2.0 mL) を一度に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を - 20 で 2 時間攪拌し、無水酢酸 (1.04 mL) で一度に処理した。該反応混合物を 0 に加温し、0 で 15 時間攪拌した。該混合物を酢酸エチルで希釈し、5 % クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム、および食塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ ($MgSO_4$)、セライトパッドで濾過した。該パッドを酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、次いで、該カラムを酢酸エチル : ヘキサン (1 : 1) で溶離した。回収したフラクションを減圧濃縮し、ジアステレオ異性体の混合物次工程に使用した。薄黄色の非晶質固体 ; 収量 : 700 mg、51 % ; $M + H$ 685 および 687。

【0208】

工程 3 : (5R, 6Z) - 6 - {[5 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ][3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル]メチレン} - 7 オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸

4 - ニトロベンジル - 6 - [(アセチルオキシ)[5 (ピリジン - 3 - イルメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ][3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル]メチル] - 6 - プロモ - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボキシレート (686 mg、1.0 mmol) を THF (20 mL) およびアセトニトリル (10 mL) に溶解した。新しく活性化した亜鉛末 (5.2 g) を 0.5 M リン酸緩衝液 (pH 6.5、28 mL) と一緒に迅速に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を室温で 2 時間強く攪拌した。該反応混合物を濾過し、3 に冷却し、0.1 M NaOH を添加して pH を 8.5 に調整した。濾液を酢酸エチルで洗浄し、水性層を分取した。該水性層を 35 で真空濃縮して黄色の沈殿物を得た。該生成物を HP 21 樹脂逆相カラムクロマトグラフィーにより精製した。最初に、該カラムを脱イオン水 (2 リットル) で溶離し、その後、10 % CAN : 水で溶離した。該生成物を含有するフラクションを回収し、室温で減圧濃縮した。黄色固体をアセトンで洗浄し、濾過した。乾燥させた。収量 : 50 mg、12 % ; 黄色結晶 ; 融点 134 - 136 ; ($M + H$) 412。

1H NMR ($DMSO - d_6$) δ 2.8 (m, 2H)、2.92 (bm, 2H)、3.6 (m, 2H)、3.86 (s, 2H)、6.3 (s, 1H)、6.41 (s, 1H)、7.17 (s, 1H)、7.29 (s, 1H)、7.35 (m, 1H)、7.7 (m, 1H)、8.48 (d, 1H)、8.54 (s, 1H)。

【0209】

実施例 22

(5R, 6Z) - 7 - オキソ - 6 - {[5 - (ピリジン - 3 - イルカルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ][3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル]メチレン} - 7 オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸の製造

工程 1 : 2 - ホルミル[5 - (ピリジン - 3 - イルカルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ][3, 2 - c]ピリジン

2 - (ホルミル) - 6, 7 - ジヒドロチエノ[3, 2 - c] - 5 (4H) - ピリジン (606 mg、3.0 mmol) の DMF (20 mL) 中攪拌溶液に、ニヒチノイルクロリド・塩酸塩 (531 mg、3.0 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (10 mL、過剰) を室温で添加した。該反応混合物を 24 時間攪拌し、水でクエンチした。該反応混合物をクロロホルムで抽出し ; 水で十分に洗浄し、無水 $MgSO_4$ で乾燥させた。濾過し、濃縮した。生成物を SiO_2 カラムクロマトグラフィー処理し、酢酸エチルで溶離することにより精製した。薄黄色半固体。収量 : 600 mg、73 % ; $M + H$ 273。

【0210】

工程2：4 - ニトロベンジル - 6 - [(アセチルオキシ)[5 (ピリジン - 3 - イルカルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル)カルボニル] - 6 - プロモ - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザピシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボキシレート

2 - ホルミル[5 - (ピリジン - 3 - イルカルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ][3, 2 - c]ピリジン (400 mg、1.4 mmol) および(5R, 6S) - 6 - プロモ - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザ - ピシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸4 - ニトロ - ベンジルエステル (772 mg、2.0 mmol) の乾燥THF溶液 (20 mL) を連続的に無水MgBr₂・O(Et)₂ (619 mg、2.4 mmol) の乾燥アセトニトリル (15 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下にて室温で添加した。 - 20 に冷却した後、Et₃N (2.0 mL) を一度に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を - 20 で2時間攪拌し、無水酢酸 (1.04 mL) で一度に処理した。該反応混合物を0 に加温し、0 で15時間攪拌した。該混合物を酢酸エチルで希釈し、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム、および食塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、セライトパッドで濾過した。該パッドを酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、次いで、該カラムを酢酸エチル：ヘキサン (1：1) で溶離した。回収したフラクションを減圧濃縮し、ジアステレオ異性体の混合物を次工程に使用した。薄黄色の非晶質固体；収量：300 mg、30%；融点71；M + H 701。

10

20

【0211】

工程3：(5R, 6Z) - 6 - {[5 - (ピリジン - 3 - イルカルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル]}メチレン} - 7 オキソ - 4 - チア - 1 - アザピシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩

4 - ニトロベンジル - 6 - [(アセチルオキシ)[5 (ピリジン - 3 - イルカルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル)メチル] - 6 - プロモ - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザピシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボキシレート (800 mg、1.14 mmol) をTHF (20 mL) およびアセトニトリル (10 mL) に溶解した。新しく活性化した亜鉛末 (5.2 g) を0.5 Mリン酸緩衝液 (pH 6.5、28 mL) と一緒に迅速に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を室温で2時間強く攪拌した。該反応混合物を濾過し、3 に冷却し、0.1 M NaOHを添加してpHを8.5に調整した。濾液を酢酸エチルで洗浄し、水性層を分取した。該水性層を35 で真空濃縮して黄色の沈殿物を得た。該生成物をHP21樹脂逆相カラムクロマトグラフィーにより精製した。最初に、該カラムを脱イオン水 (2リットル) で溶離し、その後、10%CAN：水で溶離した。該生成物を含有するフラクションを回収し、室温で減圧濃縮した。黄色固体をアセトンで洗浄し、濾過した。乾燥させた。収量：50 mg、12%；黄色結晶；融点195；(M + H) 426。

30

【0212】

実施例23

(5R, 6Z) - 7 - オキソ - 6 - {[5 - (フェニルアセチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル]}メチレン} - 7 オキソ - 4 - チア - 1 - アザピシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸の製造

40

工程1：2 - ホルミル[5 - (フェニルアセチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ][3, 2 - c]ピリジン：

2 - (ホルミル) - 6, 7 - ジヒドロチエノ[3, 2 - c] - 5(4H) - ピリジン (0.41 mg、2 mmol) のDMF (20 mL) 中攪拌溶液にフェニルアセチルクロリド (0.35 mg、2.2 mmol) およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン (10 mL、過剰) を室温で添加した。該反応混合物を24時間攪拌し、水でクエンチした。該反応混合物をクロロホルムで抽出し；水で十分に洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させた。濾過し、濃縮した。生成物をSiO₂カラムクロマトグラフィー処理し、それを酢酸エチルで溶離す

50

ることにより精製した。白色固体。収量：510mg、89%；M+H 286。

【0213】

工程2：4-ニトロベンジル-6-[(アセチルオキシ)[5(フェニルアセチル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)メチル]-6-プロモ-7-オキソ-4-チア-1-アザピシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボキシレート

2-ホルミル[5-(フェニルアセチル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン(340mg、1.2mmol)および(5R,6S)-6-プロモ-7-オキソ-4-チア-1-アザ-ピシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸4-ニトロ-ベンジルエステル(390mg、1.0mmol)の乾燥THF溶液(20mL)を連続的に無水MgBr₂・O(Et)₂(310mg、1.2mmol)の乾燥アセトニトリル(15mL)溶液にアルゴン雰囲気下にて室温で添加した。-20℃に冷却した後、Et₃N(2.0mL)を一度に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を-20℃で2時間攪拌し、無水酢酸(1.04mL)で一度に処理した。該反応混合物を0℃に加温し、0℃で15時間攪拌した。該混合物を酢酸エチルで希釈し、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム、および食塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、セライトパッドで濾過した。該パッドを酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、次いで、該カラムを酢酸エチル：ヘキサン(1：1)で溶離した。回収したフラクションを減圧濃縮し、ジアステレオ異性体の混合物次工程に使用した。薄黄色の非晶質固体；収量：360mg、50%；M+H 713。

【0214】

工程3：(5R,6Z)-6-{[5-(フェニルアセチル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル]}メチレン}-7オキソ-4-チア-1-アザピシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸

4-ニトロベンジル-6-[(アセチルオキシ)[5(フェニルアセチル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)メチル]-6-プロモ-7-オキソ-4-チア-1-アザピシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボキシレート(300mg、0.4mmol)をTHF(50mL)および0.5Mリン酸緩衝液(pH6.5、28mL)に溶解した。これを10%Pd/C(80mg)の存在下にて2時間、40psi圧で水素添加し、最後に、反応混合物をセライトパッドで濾過し、濃縮した。分取した黄色固体を酢酸エチルに溶解し、水で十分に洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮した。分取した黄色固体をジエチルエーテルと一緒にトリチュレートし、濾過した。黄色固体をジエチルエーテルで十分に洗浄した。それは、純度95%の化合物であることが判明した。収量：160mg、91%；黄色固体；融点166-169℃；(M+H)439。

【0215】

実施例24

(5R),(6Z)-6-(5,5-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-5⁶-ピラゾロ[5,1-c][1,4]チアジン-2-イルメチレン)-7-オキソ-4-チア-1-アザピシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩の製造

工程1：5,5-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-5⁶-ピラゾロ[5,1-c][1,4]チアジン-2-カルボアルデヒド

m-クロロ安息香酸(濃度69%)(6.36g)を6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]チアジン-2-カルボアルデヒド(1.86g)のCH₂Cl₂(111mL)溶液に0℃にて添加した。該反応混合物を同温度で0.5時間攪拌し、室温で18時間攪拌した。該反応混合物を減圧濃縮した。残留物をTHF10mLと一緒にトリチュレートし、濾過して結晶を得た。濾液を減圧濃縮した。残留物をTHF5mLと一緒にトリチュレートし、濾過して結晶を得た。合わせた結晶を減圧乾燥させて標記かごうつを無色結晶として得た(1.96g、89%)。

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ 3.60 (t, 2H, $J = 6.1\text{ Hz}$)、4.47 (s, 2H)、4.87 (t, 2H, $J = 6.1\text{ Hz}$)、6.71 (s, 1H)、9.94 (s, 1H)。

【0216】

工程2：(5R, 6RS) - 6 - [(RS) - アセトキシ - (5, 5 -ジオキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 5⁶ - ピラゾロ[5, 1 - c][1, 4]チアジン - 2 - イル) - メチル] - 6 - ブロモ - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸4 - ニトロベンジルエステル

5, 5 - ジオキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 5⁶ - ピラゾロ[5, 1 - c][1, 4]チアジン - 2 - カルボアルデヒド (1.95 g) を無水 MgBr_2 (濃度 98%) (5.48 g) の乾燥アセトニトリル (112 mL) 溶液に窒素雰囲気下にて室温で添加した。(5R, 6S) - 6 - ブロモ - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸4 - ニトロベンジルエステル (濃度 96.5%) (3.88 g) の乾燥 THF 溶液 (112 mL) を該混合物に添加し、-20 に冷却し、 Et_3N (濃度 99%) (3.79 mL) を一度に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を -20 で3時間攪拌し、無水酢酸 (濃度 97%) (3.79 mL) および DMAP (濃度 99%) (120 mg) で一度に処理した。該反応混合物を 0 に加温し、0 で16時間攪拌した。該反応混合物に無水酢酸 (濃度 97%) (0.95 mL) および DMAP (濃度 99%) (120 mg) を一度に添加した。該混合物を酢酸エチルで希釈し、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ (MgSO_4)、次いで、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl_3 : アセトン = 19:1~4:1) で精製して標記化合物を薄茶色の非晶質固体として得た (ジアステレオ混合物 (8:2)、1.35 g、22%)。

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ 2.07 (s, 3H \times 0.2)、2.25 (s, 3H \times 0.8)、3.45 - 3.60 (m, 2H)、4.39 (d, 1H, $J = 17.0\text{ Hz}$)、4.44 (d, 1H, $J = 17.0\text{ Hz}$)、4.65 - 4.78 (m, 2H)、5.28 (d, 1H, $J = 13.5\text{ Hz}$)、5.43 (d, 1H \times 0.8、 $J = 13.5\text{ Hz}$)、5.44 (d, 1H \times 0.2、 $J = 13.5\text{ Hz}$)、6.05 (s, 1H \times 0.8)、6.20 (s, 1H \times 0.8)、6.22 (s, 1H \times 0.2)、6.38 (s, 1H \times 0.2)、6.39 (s, 1H \times 0.2)、6.79 (s, 1H \times 0.8)、7.42 (s, 1H \times 0.8)、7.44 (s, 1H \times 0.2)、7.60 (d, 2H, $J = 8.7\text{ Hz}$)、8.24 (d, 2H, $J = 8.7\text{ Hz}$)。

【0217】

工程3：(5R), (6Z) - 6 - (5, 5 - ジオキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 5⁶ - ピラゾロ[5, 1 - c][1, 4]チアジン - 2 - イルメチレン) - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩

(5R, 6RS) - 6 - [(RS) - アセトキシ - (5, 5 -ジオキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 5⁶ - ピラゾロ[5, 1 - c][1, 4] - チアジン - 2 - イル) - メチル] - 6 - ブロモ - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸4 - ニトロベンジルエステル (1.33 g) を THF (19 mL) およびアセトニトリル (9 mL) に溶解した。新しく活性化した亜鉛末 (5.32 g) を 0.5 M リン酸緩衝液 (pH 6.5、27 mL) と一緒に迅速に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を室温で1.5時間強く攪拌した。不溶物質を濾去し、 H_2O (27 mL) で洗浄した。濾液に H_2O (27 mL) を添加し、酢酸エチル (27 mL) で洗浄し、水性層を 3 に冷却し、1 M HCl を添加して pH を 2.5 に調整した。該混合物を同温度で1日間攪拌し、 H_2O (55 mL) を添加し、次いで、同温度で4日間攪拌した。該混合物を室温で10時間攪拌した。得られた混合物を 3 に冷却し、1 M NaOH を添加して pH を 8 に調整した。該混合物を 35 で真空濃縮した。該濃縮物を Diaion HP - 21 (80 mL、三菱化成工業株式会社) 樹脂カラムクロマトグラフィー処理した。吸着後、該カラムを H_2O - MeCN (1/0 ~ 9/1) で溶離した。合わせたフ

ラクシオンを35 で真空濃縮し、凍結乾燥させて黄色の非晶質固体として標記化合物を得た(306 mg、38%、pH 7.4)。

融点180 (分解); ^1H NMR (D_2O) 3.83 (t, 2H, $J = 6.1 \text{ Hz}$)、4.68 (s, 2H)、4.72 (t, 2H, $J = 6.1 \text{ Hz}$)、6.37 (s, 1H)、6.40 (s, 1H)、6.95 (s, 1H)、6.98 (s, 1H)。

【0218】

実施例25

(5R),(6Z)-7-オキソ-6-(4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルメチレン)-4-チア-1-アザ-ピシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩の製造

ピペラジン-2-カルボン酸・二塩酸塩

M. T. Wu および共同研究者のBioorg. Med. Chem. Lett. 1993, 3, 2023-2028と同様にして標記化合物を製造した。

【0219】

工程1: ピペラジン-1,3-ジカルボン酸1-(4-ニトロベンジル)エステル

$\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (15.8 g)をピペラジン-2-カルボン酸・二塩酸塩(22.3 g)の H_2O (275 mL)溶液に添加し、次いで、該混合物を還流し、10分間攪拌した。不溶物質を濾去し、熱 H_2O (165 mL)で洗浄した。濾液を室温に冷却し、該暗青色溶液に NaHCO_3 (9.2 g)および1,4-ジオキサン(220 mL)を添加した。該混合物を0 に冷却し、 NaHCO_3 (18.5 g)およびクロロギ酸4-ニトロベンジルの1,4-ジオキサン(61.7 g)中50%溶液を該混合物に0.5時間添加した。0 でさらに1.5時間攪拌した後、沈殿物を濾過し、冷 H_2O (140 mL)、EtOH (100 mL)、アセトン(200 mL)および Et_2O (100 mL)で洗浄し、次いで、減圧乾燥させて薄青色の結晶を得た。該結晶をEDTA・2Na (20.5 g)の1 mol/L HCl (330 mL)溶液に30分間添加し、室温で2時間攪拌した。該懸濁液を濾過し、濾過した物質をEtOH- H_2O (7:3、550 mL)で希釈し、10分間還流した。該反応混合物を濾過して無色の結晶を得た。濾液からの再結晶を3時間行って、さらなる結晶を得た。合わせた結晶を減圧乾燥させて標記化合物を無色の結晶として得た(26.25 g、77%)。

^1H NMR (D_2O) 2.54-2.61 (m, 1H)、2.89 (dt, 2H, $J = 12.7, 3.4 \text{ Hz}$)、2.97 (br, 1H)、3.13 (br, 1H)、3.62-4.04 (m, 2H)、5.16 (s, 2H)、7.49 (d, 2H, $J = 8.6 \text{ Hz}$)、8.14 (d, 2H, $J = 8.6 \text{ Hz}$)。

【0220】

工程2: 5-(4-ニトロベンジロキシカルボニル)-3-オキソ-3a,4,6,7-テトラヒドロ-3H-2-オキサ-1,5-ジアザ-7a-アゾニインデン-3a-イド

NaNO_2 (濃度98.5%) (6.66 g)の H_2O (300 mL)溶液をピペラジン-1,3-ジカルボン酸1-(4-ニトロベンジル)エステル(26.72 g)の酢酸(864 mL)溶液に窒素雰囲気下にて0 で0.5時間添加し、1時間攪拌した。加えて、 NaNO_2 (濃度98.5%) (2.41 g)の H_2O (132 mL)溶液を該溶液に0 にて0.5時間添加し、1時間攪拌した。溶液を減圧濃縮し、 H_2O (500 mL)を該残留物に添加した。溶液をAcOEtで抽出し(5回)、有機層を食塩水で洗浄した。該混合物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して粗製4-ニトロソピペラジン-1,3-ジカルボン酸1-(4-ニトロベンジル)エステルを薄茶色非晶質として得た(27.83 g (グロス)、25.77 g (ネット)、88.2%)。

トリフルオロ無水酢酸(24.0 g)のTHF (10 mL)溶液を粗製4-ニトロソピペラジン-1,3-ジカルボン酸1-(4-ニトロベンジル)エステルのTHF (371 mL)溶液に窒素雰囲気下にて0 で15分間添加した。該溶液を0 で1.5時間攪拌し、次いで、室温で1時間攪拌した。トリフルオロ無水酢酸(8.0 g)のTHF (5 mL

10

20

30

40

50

溶液を該溶液に5分間添加し、室温で20時間攪拌した。該溶液にトリフルオロ無水酢酸(8.0g)を5分間添加し、該溶液を4時間攪拌した。該沈殿物を濾過し、THFおよびEt₂Oで洗浄した。濾液を減圧濃縮した。残留物をTHFと一緒にトリチュレートし、濾過し、Et₂Oで洗浄した。これらの物質を合わせ、減圧乾燥させて標記化合物を無色の結晶として得た(22.3g、91%)。

¹H NMR(CDCl₃) 4.06(t, 2H, J=5.4Hz)、4.37(t, 2H, J=5.4Hz)、4.63(s, 2H)、5.30(s, 2H)、7.54(d, 2H, J=8.7Hz)、8.25(d, 2H, J=8.7Hz)。

【0221】

工程3: 6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2,5-ジカルボン酸2-エチルエステル5-(4-ニトロベンジル)エステル

10

プロピオール酸エチル(濃度99%)(8.28g)を5-(4-ニトロベンジロキシカルボニル)-3-オキソ-3a,4,6,7-テトラヒドロ-3H-2-オキサ-1,5-ジアザ-7a-アゾニアインデン-3a-イド(22.3g)のo-キシレン(348mL)溶液に窒素雰囲気下にて添加し、16時間還流した。該溶液を減圧濃縮し、次いで、3回シリカゲルカラムクロマトグラフィー処理した(n-ヘキサン/AcOEt=2/1~1/3)。標記化合物を薄黄色固体として得た(16.78g、64%)。その上、6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3,5-ジカルボン酸3-エチルエステル5-(4-ニトロベンジル)エステルを薄黄色結晶として得た(6.18g、24%)

20

¹H NMR(CDCl₃) 1.39(t, 3H, J=7.1Hz)、4.01(t, 2H, J=5.5Hz)、4.31(t, 2H, J=5.5Hz)、4.40(q, 2H, J=7.1Hz)、4.79(s, 2H)、5.29(s, 2H)、6.64(s, 1H)、7.54(d, 2H, J=8.6Hz)、8.24(d, 2H, J=8.6Hz)。

【0222】

工程4: 2-ヒドロキシメチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5-カルボン酸4-ニトロベンジルエステル

LiBH₄(640mg)およびMeOH(1.2mL)を6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2,5-ジカルボン酸2-エチルエステル5-(4-ニトロベンジル)エステル(10g)のTHF(267mL)溶液に窒素雰囲気下にて室温で添加し、40℃で3時間攪拌した。さらなるLiBH₄(523mg)およびMeOH(1.0mL)を該溶液に添加し、40℃で1時間攪拌し、次いで、50℃で1時間攪拌した。該混合物を3mol/L HClでpH2に酸性化し、室温で1時間攪拌し、次いで、固体K₂CO₃を該溶液に添加してpHを8に調整した。不溶物質を濾去し、濾液をAcOEtで抽出した。有機層を乾燥させ(K₂CO₃)、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl₃/MeOH=49/1~19/1)により精製して、標記化合物を薄黄色結晶として得た(8.44g、95%)。

30

¹H NMR(CDCl₃) 1.69(br, 1H)、3.98(t, 2H, J=5.5Hz)、4.19(t, 2H, J=5.5Hz)、4.65(s, 2H)、4.75(s, 2H)、5.28(s, 2H)、6.08(s, 1H)、7.53(d, 2H, J=8.7Hz)、8.24(d, 2H, J=8.7Hz)。

40

【0223】

工程5: 2-ホルミル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5-カルボン酸4-ニトロベンジルエステル

MnO₂(活性化)(84.2g)を2-ヒドロキシメチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-5-カルボン酸4-ニトロベンジルエステル(8.42g)のCHCl₃-MeOH(95:5、253mL)溶液に添加し、該混合物を窒素雰囲気下にて1時間還流した。該反応混合物をセライトパッドで濾過した。シリカゲル(20g)を該濾液に添加し、溶媒を減圧除去して粗製反応物でコーティングするシリカゲルを得た。上記シリカゲルをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに吸着させ、該カラムをC

50

$\text{HCl}_3 - \text{MeOH}$ (49/1 ~ 19/1) で溶離した。標記化合物を黄色結晶として得た (2.82 g、34%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 4.05 (t, 2H, $J = 5.5 \text{ Hz}$)、4.32 (t, 2H, $J = 5.5 \text{ Hz}$)、4.81 (s, 2H)、5.29 (s, 2H)、6.62 (s, 1H)、7.54 (d, 2H, $J = 8.7 \text{ Hz}$)、8.24 (d, 2H, $J = 8.7 \text{ Hz}$)、9.93 (s, 1H)。

【0224】

工程6：2 - {(RS) - アセトキシ - [(5R, 6RS) - 6 - ブロモ - 2 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザピシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 6 - イル] - メチル} - 6, 7 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 5 - カルボン酸4 - ニトロベンジルエステル

2 - ホルミル - 6, 7 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 5 - カルボン酸4 - ニトロベンジルエステル (2.71 g) を無水 MgBr_2 (濃度98%) (6.17 g) の乾燥アセトニトリル (164 mL) 溶液に窒素雰囲気下にて室温で添加した。(5R, 6S) - 6 - ブロモ - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザピシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸4 - ニトロベンジルエステル (濃度96.5%) (3.27 g) の乾燥 THF 溶液 (164 mL) を該混合物に添加し、 -20°C に冷却し、 Et_3N (濃度99%) (9.24 mL) を一度に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を -20°C で1.5時間攪拌し、無水酢酸 (濃度97%) (3.19 mL) および DMA P (濃度99%) (203 mg) で一度に処理した。該反応混合物を 0°C に加温し、 0°C で1時間攪拌した。無水酢酸 (3.19 mL) を該溶液に添加し、 0°C で15時間攪拌した。該混合物を酢酸エチルで希釈し、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム、水および食塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ (MgSO_4)、次いで、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで3回 (n - ヘキサン - AcOEt (1/1 ~ 2/3)、 CHCl_3 - アセトン (29/1 ~ 19/1) および CHCl_3 - アセトン (29/1)) 処理して精製した。標記化合物を黄色非晶質として得た (ジアステレオ混合物 (64 : 36)、3.30 g、53%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 2.06 (s, 3H \times 0.36)、2.26 (s, 3H \times 0.64)、3.95 - 4.04 (m, 2H)、4.18 (s, 2H)、4.73 (d, 1H, $J = 18.2 \text{ Hz}$)、4.78 (d, 1H, $J = 18.2 \text{ Hz}$)、5.28 (d, 1H, $J = 13.5 \text{ Hz}$)、5.28 (s, 2H)、5.43 (d, 1H \times 0.64, $J = 13.5 \text{ Hz}$)、5.44 (d, 1H \times 0.36)、6.06 (s, 1H \times 0.64)、6.08 (s, 1H \times 0.64)、6.24 (s, 1H \times 0.36)、6.27 (s, 1H \times 0.36)、6.41 (s, 1H \times 0.36)、6.79 (s, 1H \times 0.64)、7.42 (s, 1H \times 0.64)、7.44 (s, 1H \times 0.36)、7.53 (d, 2H, $J = 8.6 \text{ Hz}$)、7.60 (d, 2H, $J = 8.8 \text{ Hz}$)、8.24 (d, 2H, $J = 8.8 \text{ Hz}$)、8.24 (d, 2H, $J = 8.6 \text{ Hz}$)。

【0225】

工程7：(5R), (6Z) - 7 - オキソ - 6 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 2 - イルメチレン) - 4 - チア - 1 - アザ - ピシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩

THF (43 mL) および 2 - {(RS) - アセトキシ - [(5R, 6RS) - 6 - ブロモ - 2 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザピシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 6 - イル] - メチル} - 6, 7 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 5 - カルボン酸4 - ニトロベンジルエステルのアセトニトリル (20 mL) 溶液に亜鉛末 (12.36 g) を0.5 M リン酸緩衝液 (pH 6.5、63 mL) と一緒に迅速に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を室温で1.5時間強く攪拌した。不溶物質を濾去し、 H_2O (63 mL) で洗浄した。濾液を酢酸エチルで洗浄し (63 mL)、水性層を 3°C に冷却し、1 M HCl を添加して pH を 2.5 に調整した。該混合物を同温度で4時間攪拌し、 H_2O (63 mL) および 1 M HCl を

添加してpHを2.5に調整し、次いで、同温度で17時間攪拌した。該混合物に1M NaOHを添加してpHを8に調整した。該混合物を35で真空濃縮した。該濃縮物をDiaion HP-21(124mL、三菱化成工業株式会社)樹脂カラムクロマトグラフィー処理した。吸着後、該カラムをH₂O-MeCN(1/0~95/5)で溶離した。合わせたフラクションを35で真空濃縮し、凍結乾燥させて標記化合物を黄色の非晶質固体として得た(288mg、22%、pH8.8)。

融点160(分解); ¹H NMR(D₂O) 2.94(t, 2H, J=5.6Hz)、3.67(d, 1H, J=17.2Hz)、3.70(d, 1H, J=17.2Hz)、3.82(t, 2H, J=5.6Hz)、5.84(s, 1H)、6.03(s, 1H)、6.65(s, 1H)、6.67(s, 1H)。

10

【0226】

実施例26

(5R)(6Z)-6-(5,5-ジメチル-4H-1,6a-ジアザペンタレン-2-イルメチレン)-7-オキソ-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩5,5-ジメチル-2-ピペリドンの製造

Nagasawa(J. Med. Chem., 20, 1176(1977))の方法で5-5-ジメチル-2-ピペラジノンを製造した。

【0227】

工程1: 3,3-ジクロロ-5,5-ジメチル-2-ピペリドン

5,5-ジメチル-2-ピペリドン(30.2g、0.24mol)のCHCl₃ 475mL中冷(0)攪拌溶液にPCl₅(57.1g、0.26mol)を、温度が絶対に7を超えないような速度で添加した。添加終了後、攪拌を10分間続けた。塩化スルフリル(96.6g、0.72mol)をゆっくり添加し、該混合物を還流下にて1時間加熱した。該溶液を減圧濃縮した。残留物を氷にて冷却し、氷-水250mLで希釈した。次いで、該生成物をCHCl₃(6×250mL)で抽出し、有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濾過した。濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、次いで、該カラムをCHCl₃-MeOH(50:1)で溶離した。標記化合物を白色固体として得た(41.3g、88.8%)。(J. Med. Chem., 20, 1176(1977))

20

¹H NMR(CDCl₃) 1.17(s, 6H)、2.76(s, 2H)、3.19(d, 2H, J=3.0Hz)、6.82(brs, 1H)。

30

【0228】

工程2: 3-クロロ-5,5-ジメチル-2-ピペリドン

AcOH 410mLに溶解した3,3-ジクロロ-5,5-ジメチル-2-ピペリドン40.8g(0.21mol)に10%Pd/C(50%wet、6.2g)およびNaOAc-3H₂O(62.4g、0.46mol)を添加し、該混合物を300kPaで20分間水素添加した。5分ごとに水素圧を300kPaに調整した。濾過により結晶を除去し、濾液を減圧濃縮した。CHCl₃(400mL)および水(300mL)を残留物に添加し、水性層を4mol/L NaOHで中和した。該混合物を分取し、該水性層をCHCl₃(5×300mL)で抽出し、有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濾過した。濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、次いで、該カラムをヘキサン-AcOEt(1:1)で溶離した。標記化合物を白色固体として得た(20.4g、59.9%)。(J. Med. Chem., 20, 1176(1977))

40

¹H NMR(CDCl₃) 1.10(s, 3H)、1.12(s, 3H)、2.02(dd, 1H, J=10.8、13.6Hz)、2.20(ddd, 1H, J=2.2、6.7、13.6Hz)、2.97(ddd, 1H, J=2.3、3.9、12.1Hz)、3.22(d, 1H, J=12.1Hz)、4.44(dd, 1H, J=6.8、10.7Hz)、6.66(brs, 1H)。

【0229】

工程3: 4,4-ジメチルピロリジン-2-カルボン酸

3-クロロ-5,5-ジメチル-2-ピペリドン20.4g(0.13mol)およびB

50

$a(OH)_3 \cdot 8H_2O$ 45.2 g (0.14 mol) の水 252 mL 中懸濁液を Parr 装置で 150 ° にて 6 時間加熱した。次いで、硫酸アンモニウム 18.6 g (0.14 mol) を添加した。該沈殿物を濾去し、該溶液を減圧下にて濃縮乾固させた。粗製 4,4 - ジメチルピロリジン - 2 - カルボン酸を白色固体として得た (37.5 g)。(J. Med. Chem., 20, 1176 (1977)、EP 0 447 704 A1、page 17)

1H NMR (D_2O) 1.10 (s, 3H)、1.11 (s, 3H)、1.88 (dd, 1H, J = 7.8、13.2 Hz)、2.21 (dd, 1H, J = 9.2、13.2 Hz)、3.12 (dd, 2H, J = 11.5、23.5 Hz)、4.22 (dd, 1H, J = 8.1、8.9 Hz)。

【0230】

工程 4: 5,5 - ジメチル - 3 - オキソ - 3a、4 - ジヒドロ - 3H、6H - 2 - オキサ - 5 - 1 - アザ - 6a - アゾニオ - 3a - ペンタレニド

粗製 4,4 - ジメチルピロリジン - 2 - カルボン酸 37.5 g の AcOH 420 mL 中懸濁液に $NaNO_2$ 13.3 g (0.19 mol) の水 210 mL 中溶液を室温で 15 分間にわたって添加し、3 時間攪拌した。該溶液を減圧濃縮した。アセトン (250 mL) を該残留物に添加し、沈殿物を濾去し、該溶液を減圧下にて濃縮乾固させて粗製 4,4 - ジメチル - 1 - ニトロソピロリジン - 2 - カルボン酸を茶色の油状物として得た。

粗製 4,4 - ジメチル - 1 - ニトロソピロリジン - 2 - カルボン酸の乾燥 THF 252 mL 中溶液にトリフルオロ無水酢酸 (81.3 g、0.39 mol) を窒素雰囲気下にて 0 ° で添加し、0 ° で 6 時間攪拌した。該溶液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、次いで、該カラムを n - ヘキサン - AcOEt (2:1) で溶離した。標記化合物を茶色の固体として得た (12.0 g、61.7%)。

1H NMR ($CDCl_3$) 1.38 (s, 6H)、2.71 (s, 2H)、4.12 (s, 2H)。

【0231】

工程 5: 5,5 - ジメチル - 5,6 - ジヒドロ - 4H - ピロロ[1,2 - b]ピラゾール - 2 - カルボン酸エチルエステル

5,5 - ジメチル - 3 - オキソ - 3a、4 - ジヒドロ - 3H、6H - 2 - オキサ - 5 - 1 - アザ - 6a - アゾニオ - 3a - ペンタレニド (10.8 g、0.07 mol) およびプロピオール酸エチル (10.8 mL、0.11 mol) の o - キシレン (350 mL) 中溶液を窒素雰囲気下にて 16 時間還流した。該溶液を室温に冷却し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、次いで、該カラムを n - ヘキサン - AcOEt (3:1) で溶離した。標記化合物を薄茶色の固体として得 (4.63 g、31.7%)、5,5 - ジメチル - 5,6 - ジヒドロ - 4H - ピロロ[1,2 - b]ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステルを黄色固体として得た (4.73 g、32.4%)。

5,5 - ジメチル - 5,6 - ジヒドロ - 4H - ピロロ[1,2 - b]ピラゾール - 2 - カルボン酸エチルエステル: 1H NMR ($CDCl_3$) 1.29 (s, 6H)、1.40 (t, 3H, J = 7.1 Hz)、2.71 (s, 2H)、3.93 (s, 2H)、4.39 (q, 2H, J = 7.1 Hz)、6.54 (s, 1H)。

5,5 - ジメチル - 5,6 - ジヒドロ - 4H - ピロロ[1,2 - b]ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル: 1H NMR ($CDCl_3$) 1.32 (s, 6H)、1.33 (t, 3H, J = 7.1 Hz)、2.89 (s, 2H)、3.90 (s, 2H)、4.26 (q, 2H, J = 7.1 Hz)、7.90 (s, 1H)。

【0232】

工程 6: 5,5 - ジメチル - 5,6 - ジヒドロ - 4H - ピロロ[1,2 - b]ピラゾール - 2 - カルボアルデヒド

乾燥 THF 222 mL 中の 5,5 - ジメチル - 5,6 - ジヒドロ - 4H - ピロロ[1,2 - b]ピラゾール - 2 - カルボン酸エチルエステル 4.63 g (22.2 mmol) に $LiAlH_4$ (0.85 g、22.3 mmol) を窒素雰囲気下にて 0 ° で添加し、次いで、1 時間攪拌した。該混合物を水 (5.0 mL) でクエンチし、沈殿物をセライトパッドで濾

10

20

30

40

50

過し、該パッドを水(50 mL)およびTHF(150 mL)で洗浄した。濾液を減圧濃縮し、次いで、水(50 mL)を添加した。水性層をCHCl₃(5 × 100 mL)で抽出した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濾過した。濾液を減圧濃縮し、粗製5,5-ジメチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-2-イル)メタノールを黄色固体として得た(3.19 g)。

CHCl₃ 222 mL中の粗製(5,5-ジメチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-2-イル)メタノール3.19 gに活性MnO₂(18.5 g)を窒素雰囲気下にて室温で添加し、次いで、1時間還流した。該混合物をセライトパッドで濾過し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、次いで、該カラムをヘキサン-AcOEt(3:1)で溶離した。標記化合物を茶色の固体として得た(2.48 g、エステルから68.0%)。

¹H NMR(CDCl₃) 1.32(s, 6H)、2.73(s, 2H)、3.95(s, 2H)、6.52(s, 1H)、9.90(s, 1H)。

【0233】

工程7:(5R)(6Z)-6-(5,5-ジメチル-4H-1,6a-ジアザペンタレン-2-イル)メチレン)-7-オキソ-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩

5,5-ジメチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-2-カルボアルデヒド(2.48 g、15.1 mmol)の乾燥アセトニトリル(16 mL)溶液をMgBr₂(3.07 g、16.4 mmol)の乾燥アセトニトリル(90 mL)溶液に窒素雰囲気下にて室温で添加し、次いで、該混合物を15分間撹拌した。p-ニトロベンジル(5R,6S)-6-プロモペネム-3-カルボキシレート(5.30 g、13.8 mmol)の乾燥THF(106 mL)溶液を添加し、該混合物を-20℃に冷却し、次いで、トリエチルアミン(4.6 mL、33.0 mmol)を一度に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を-20℃で3時間撹拌し、4-ジメチルアミノピリジン(172 mg、1.4 mmol)および無水酢酸(2.6 mL、27.6 mmol)で一度に処理した。該反応混合物を0℃に加温し、0℃で16時間撹拌した。酢酸エチル(420 mL)および1 mol/Lクエン酸水溶液(210 mL)を該反応混合物に添加し、分取した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過した。濾液を減圧濃縮し、粗製(5R)-6-[アセトキシ-(5,5-ジメチル-4H-1,6a-ジアザペンタレン-2-イル)メチル]-6-プロモ-7-オキソ-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸p-ニトロベンジルエステルの茶色の非晶質として得た。

粗製(5R)-6-[アセトキシ-(5,5-ジメチル-4H-1,6a-ジアザペンタレン-2-イル)メチル]-6-プロモ-7-オキソ-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸p-ニトロベンジルエステルのTHF(114 mL)およびアセトニトリル(53 mL)溶液に新しく活性化した亜鉛末(32.0 g)を0.5 mol/Lリン酸緩衝液(pH 6.5、167 mL)と一緒に迅速に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を室温で1.5時間強く撹拌した。反応溶液を0℃で冷却し、次いで、pHを8.0に調整した。酢酸エチル(85 mL)を該混合物に添加し、セライトパッドで濾過した。該パッドを水(120 mL)で洗浄した。水性層を分取し、次いで、有機層を0.5 mol/Lリン酸緩衝液(pH 6.5、2 × 50 mL)で抽出した。合わせた水性層を0℃で冷却し、次いで、pHを8.5に調整した。該混合物を325 gに濃縮し、次いで、Diaion HP-21樹脂(240 mL、三菱化成工業株式会社)カラムクロマトグラフィー処理した。吸着後、該カラムを水(480 mL)で溶離し、次いで、アセトニトリル水溶液(10%; 480 mL、20%; 720 mL)で溶離した。合わせた活性フラクションを35℃で真空濃縮し、凍結乾燥させて標記化合物を黄色の非晶質固体として得た(2.00 g、42.8%、pH 7.16)。

融点150℃(分解); ¹H NMR(D₂O) 1.19(s, 6H)、2.67(s, 2H)、3.85(s, 2H)、6.15(s, 1H)、6.45(s, 1H)、6.96(s, 1H)

10

20

30

40

50

s, 1H)、7.03 (s, 1H); IR (KBr) 3422、1752、1683、1598、1557 cm^{-1} ; $\text{max}(\text{H}_2\text{O})$ 296、198 nm。

【0234】

実施例27

(5R),(6Z)-6-(5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]フラン-2-イルメチレン)-7-オキソ-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩の製造

工程1; 5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]フラン-2-カルボン酸メチルエステル

Tim Johnson および共同研究者の方法 (Synlett 2001, 5, 646-648) に従って標記化合物を製造した。

10

【0235】

工程2: (5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]フラン-2-イル)メタノール5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]フラン-2-カルボン酸メチルエステル(2.24 g)をLiAlH₄(511 mg)のTHF(59 mL)溶液に窒素雰囲気下にて0 で添加し、0 で1時間撹拌した。該混合物を水10 mLでクエンチし、濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた水溶液をCHCl₃で抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して標記化合物を黄色油状物として得た(1.86 g、定量的)。

¹H NMR (CDCl₃) 1.66 (t, 1H, J = 5.9 Hz)、2.38 - 2.46 (m, 2H)、2.50 - 2.55 (m, 2H)、2.65 - 2.70 (m, 2H)、4.54 (d, 2H, J = 5.9 Hz)、6.15 (s, 1H)。

20

【0236】

工程3: 5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]フラン-2-カルボアルデヒド活性MnO₂(9.3 g)を(5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]フラン-2-イル)メタノール(1.86 g)のCHCl₃(135 mL)溶液に添加し、窒素雰囲気下にて1時間還流した。該反応混合物をセライトパッドで濾過した。濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、次いで、該カラムをn-ヘキサン-AcOEt(9/1~7/1)で溶離した。標記化合物を黄色結晶として得た(1.51 g、77%)。

30

¹H NMR (CDCl₃) 2.47 - 2.57 (m, 2H)、2.63 (t, 2H, J = 6.8 Hz)、2.78 (t, 2H, J = 7.3 Hz)、7.06 (s, 1H)、9.44 (s, 1H)。

【0237】

工程4: (5R,6RS)-6-[(RS)-アセトキシ(5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]フラン-2-イル)メチル]-6-プロモ-7-オキソ-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸4-ニトロベンジルエステル

5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]フラン-2-カルボアルデヒド(1.33 g)のアセトニトリル溶液(50 mL)を無水MgBr₂(濃度98%)(5.52 g)の乾燥アセトニトリル(101 mL)溶液に窒素雰囲気下にて室温で添加した。(5R,6S)-6-プロモ-7-オキソ-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸4-ニトロベンジルエステル(濃度96.5%)(3.91 g)の乾燥THF溶液(151 mL)を該混合物に添加し、-20 に冷却し、Et₃N(濃度99%)(8.28 mL)を一度に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を-20 で2時間撹拌し、無水酢酸(濃度97%)(4.13 mL)およびDMAP(濃度99%)(121 mg)で一度に処理した。該反応混合物を0 に加温し、0 で16時間撹拌した。該混合物を酢酸エチルで希釈し、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、次いで、濾過した。濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン: AcOEt = 4:1~3:1)により精製して標記化合物を茶色の非晶質固体として得た

40

50

(3.34 g、61%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 2.21 (s , 3 H)、2.40 - 2.48 (m , 2 H)、2.53 (t , 2 H , $J = 7.0 \text{ Hz}$)、2.69 (t , 2 H , $J = 7.0 \text{ Hz}$)、5.28 (d , 1 H , $J = 13.5 \text{ Hz}$)、5.43 (d , 1 H , $J = 13.5 \text{ Hz}$)、6.00 (s , 1 H)、6.37 (s , 1 H)、6.71 (s , 1 H)、7.41 (s , 1 H)、7.60 (d , 2 H , $J = 8.1 \text{ Hz}$)、8.24 (d , 2 H , $J = 8.1 \text{ Hz}$)。

【 0238 】

工程 5 : (5 R) , (6 Z) - 6 - (5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - シクロペンタ [b] フラン - 2 - イルメチレン) - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ [3.2.0] ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩

(5 R , 6 R S) - 6 - [(R S) - アセトキシ (5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - シクロペンタ [b] フラン - 2 - イル) メチル] - 6 - ブロモ - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ [3.2.0] ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸 4 - ニトロベンジルエステル (3.28 g) を THF (46 mL) およびアセトニトリル (21 mL) に溶解した。新しく活性化した亜鉛末 (13.12 g) を 0.5 M リン酸緩衝液 (pH 6.5、67 mL) と一緒に迅速に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を室温で 1.25 時間強く攪拌した。該反応混合物をセライトパッドで濾過した。濾液を酢酸エチルで洗浄し、水性層を分取した。水性層を 3 に冷却し、1 M NaOH を添加して pH を 8.0 に調整した。該混合物を 35 で真空濃縮した。該濃縮物を Diaion HP - 21 (181 mL、三菱化成工業株式会社) 樹脂カラムクロマトグラフィー処理した。吸着後、該カラムを $\text{H}_2\text{O} - \text{MeCN}$ (1 / 0 ~ 85 / 15) で溶離した。合わせたフラクションを 35 で真空濃縮し、凍結乾燥させて標記粗製生成物を得た (288 mg)。これを Diaion HP - 21 (100 mL、三菱化成工業株式会社) 樹脂カラムクロマトグラフィーにより精製した。吸着後、該カラムを $\text{H}_2\text{O} - \text{MeCN}$ (1 / 0 ~ 85 / 15) で溶離した。合わせたフラクションを 35 で真空濃縮し、凍結乾燥させて標記化合物を黄色の非晶質固体として得た (185 mg、10%、 pH 7.2)。

融点 170 (分解) ; $^1\text{H NMR}$ (D_2O) 2.24 - 2.30 (m , 2 H)、2.37 (t , 2 H , $J = 6.5 \text{ Hz}$)、2.52 - 2.57 (t , 2 H , $J = 7.1 \text{ Hz}$)、6.32 (s , 1 H)、6.55 (s , 1 H)、6.73 (s , 1 H)、6.86 (s , 1 H)。

【 0239 】

実施例 28

(5 R) (6 Z) - 6 - (4 , 5 - ジヒドロ - 6 - チア - 1 , 7 a - ジアザインデン - 2 - イルメチレン) - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ [3.2.0] ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩の製造

工程 1 : DL - テトラヒドロ - 1 , 3 - チアジン - 4 - カルボン酸・塩酸塩

Lewis の方法 (J. Med. Chem. , 21 , 1070 (1978)) に従って、DL - テトラヒドロ - 1 , 3 - チアジン - 4 - カルボン酸・塩酸塩を製造した。

【 0240 】

工程 2 : 4 , 5 - ジヒドロ - 3 a H , 7 H - 2 - オキサ - 3 - オキソ - 6 - チア - 1 - アザ - 7 a - アゾニオインデン

DL - テトラヒドロ - 1 , 3 - チアジン - 4 - カルボン酸・塩酸塩 (48.6 g、0.26 mol) の AcOH 666 mL 中懸濁液を NaNO_2 27.4 g (0.40 mol) の水 333 mL 中溶液に室温で 16 分間にわたって添加し、3 時間攪拌した。該溶液を減圧濃縮した。アセトン (300 mL) を該残留物に添加し、沈殿物を濾去した。濾液を減圧下にて濃縮乾固させ、粗製 3 - ニトロソ [1 , 3] チアジナン - 4 - カルボン酸を茶色の非晶質固体として得た。

粗製 3 - ニトロソ [1 , 3] チアジナン - 4 - カルボン酸の乾燥 THF 530 mL 中溶液にトリフルオロ無水酢酸 (168.4 g、0.80 mol) を窒素雰囲気下にて 0 で 60 分間にわたって添加し、0 で 5 時間攪拌した。該溶液を減圧濃縮した。残留物をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー処理し、次いで、該カラムを n -ヘキサン - $AcOEt$ (1 : 2) で溶離した。標記化合物を茶色の粉末として得た (28.0 g、67.0%)。

1H NMR ($CDCl_3$) 3.00 (t, 2H, $J = 5.7$ Hz)、3.07 (t, 2H, $J = 5.7$ Hz)、5.16 (s, 2H)。

【0241】

工程3：4,5 - ジヒドロ - 6 - チア - 1,7 a - ジアザインデン - 2 - カルボン酸エチルエステル

4,5 - ジヒドロ - 3 a H,7 H - 2 - オキサ - 3 - オキソ - 6 - チア - 1 - アザ - 7 a - アゾニオインデン (28.0 g、0.18 mol) およびプロピオル酸エチル (27.0 mL、0.27 mol) の o -キシレン (590 mL) 中溶液を窒素雰囲気下にて16時間還流した。該溶液を室温に冷却し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、次いで、該カラムを n -ヘキサン - $AcOEt$ (3 : 1) で溶離した。標記化合物を薄茶色針状物として得 (22.1 g、58.7%)、4,5 - ジヒドロ - 6 - チア - 1,7 a - ジアザインデン - 3 - カルボン酸エチルエステルを薄茶色の結晶として得た (12.7 g、33.9%)。

4,5 - ジヒドロ - 6 - チア - 1,7 a - ジアザインデン - 2 - カルボン酸エチルエステル： 1H NMR ($CDCl_3$) 1.39 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz)、2.98 (t, 2H, $J = 6.1$ Hz)、3.21 (t, 2H, $J = 6.1$ Hz)、4.40 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz)、5.17 (s, 2H)、6.60 (s, 1H)。

4,5 - ジヒドロ - 6 - チア - 1,7 a - ジアザインデン - 3 - カルボン酸エチルエステル： 1H NMR ($CDCl_3$) 1.34 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz)、2.99 (t, 2H, $J = 6.1$ Hz)、3.45 (t, 2H, $J = 6.1$ Hz)、4.28 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz)、5.11 (s, 2H)、7.85 (s, 1H)。

【0242】

工程4：4,5 - ジヒドロ - 6 - チア - 1,7 a - ジアザインデン - 2 - カルボアルデヒド

乾燥 THF 520 mL 中の4,5 - ジヒドロ - 6 - チア - 1,7 a - ジアザインデン - 2 - カルボン酸エチルエステル 22.1 g (0.10 mol) に $LiAlH_4$ (3.95 g、0.10 mol) を窒素雰囲気下にて0 で添加し、次いで、45分間撹拌した。該混合物を水 (20 mL) でクエンチし、沈殿物をセライトパッドで濾過し、該パッドを水 (100 mL) および THF (250 mL) で洗浄した。濾液を減圧濃縮し、次いで、水 (300 mL) を添加した。水性層を CH_2Cl_2 (6 x 500 mL) で抽出した。有機層を乾燥させ ($MgSO_4$)、濾過した。濾液を減圧濃縮し、粗製物を薄黄色結晶として得た (17.2 g)。

$CHCl_3$ 520 mL 中の粗製 (4,5 - ジヒドロ - 6 - チア - 1,7 a - ジアザインデン - 2 - イル)メタノール 17.2 g に活性 MnO_2 (88.0 g) を窒素雰囲気下にて室温で添加し、次いで、2時間還流させた。該混合物をセライトパッドで濾過し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、次いで、該カラムを n -ヘキサン - $AcOEt$ (2 : 1) で溶離した。標記化合物を黄色結晶として得た (13.0 g、74.5%)

1H NMR ($CDCl_3$) 3.00 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz)、3.23 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz)、5.18 (s, 2H)、6.58 (s, 1H)、9.92 (s, 1H)。

【0243】

工程5：(5R)(6Z) - 6 - (4,5 - ジヒドロ - 6 - チア - 1,7 a - ジアザインデン - 2 - イルメチレン) - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩

4,5 - ジヒドロ - 6 - チア - 1,7 a - ジアザインデン - 2 - カルボアルデヒド (1.70 g、10.1 mmol) の乾燥アセトニトリル (11 mL) 溶液を $MgBr_2$ (2.03 g、11.0 mmol) の乾燥アセトニトリル (60 mL) 溶液に窒素雰囲気下にて室

10

20

30

40

50

温で添加し、次いで、該混合物を10分間撹拌した。p - ニトロベンジル(5 R, 6 S) - 6 - プロモペナム - 3 - カルボキシレート(3.55 g、9.2 mmol)の乾燥THF(71 mL)溶液を添加し、該混合物を-20℃に冷却し、次いで、トリエチルアミン(3.1 mL、22.2 mmol)を一度に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を-20℃で3時間撹拌し、4 - ジメチルアミノピリジン(0.11 g、0.9 mmol)および無水酢酸(1.8 mL、18.6 mmol)で一度に処理した。該反応混合物を0℃に加温し、0℃で15時間撹拌した。酢酸エチル(280 mL)および1 mol/Lクエン酸水溶液(140 mL)を該反応混合物に添加し、分取した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過した。濾液を減圧濃縮し、粗製(5 R) - 6 - [アセトキシ - (4, 5 - ジヒドロ - 6 - チア - 1, 7 a - ジアザインデン - 2 - イル)メチル] - 6 - プロモ - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルを茶色の非晶質固体として得た。

10

粗製(5 R) - 6 - [アセトキシ - (4, 5 - ジヒドロ - 6 - チア - 1, 7 a - ジアザインデン - 2 - イル)メチル] - 6 - プロモ - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルのTHF(76 mL)およびアセトニトリル(36 mL)溶液に新しく活性化した亜鉛末(21.4 g)を0.5 mol/Lリン酸緩衝液(pH 6.5、112 mL)と一緒に迅速に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を室温で1.5時間強く撹拌した。反応溶液を0℃で冷却し、次いで、pHを8.0に調整した。酢酸エチル(56 mL)を該混合物に添加し、セライトパッドで濾過した。該パッドを水(150 mL)で洗浄した。水性層を分取し、次いで、有機層を0.5 mol/Lリン酸緩衝液(pH 6.5、2 × 30 mL)で抽出した。合わせた水性層を0℃で冷却し、次いで、pHを8.0に調整した。該混合物を236 gに濃縮し、次いで、Diaion HP - 21樹脂(480 mL、三菱化成工業株式会社)カラムクロマトグラフィー処理した。吸着後、該カラムを水(960 mL)で溶離し、次いで、アセトニトリル水溶液(5%; 960 mL、10%; 960 mL、20%; 960 mL)で溶離した。合わせた活性フラクションを35℃で真空濃縮し、凍結乾燥させて標記化合物を黄色の非晶質固体として得た(1.28 g、40.5%、pH 7.45)。

20

融点200℃(分解); ¹H NMR(D₂O) 2.95(t, 2H, J = 6.1 Hz)、3.12(t, 2H, J = 6.1 Hz)、5.08(s, 2H)、6.23(s, 1H)、6.46(s, 1H)、6.97(s, 1H)、7.01(s, 1H); IR(KBr) 3382、1752、1684、1597、1554 cm⁻¹; ^{max}(H₂O) 366、292、197 nm。

30

【0244】

実施例29

(5 R), (6 Z) - 6 - (6, 6 - ジメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - イルメチレン) - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩の製造

工程1: 5, 5 - ジメチル - 2 - ピペリドンの製造

40

Nagasawa (J. Med. Chem., 23, 1176 (1977))の方法で5 - 5 - ジメチル - 2 - ピペラジノン(1)を製造した。

【0245】

工程2: 3, 3 - ジメチル - 6 - メトキシ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジンの製造
トリメチルオキソニウムテトラフルオロボレート(97%、11.9 g、78 mmol)を5, 5 - ジメチル - 2 - ピペリドン(9.93 g、78 mmol)の乾燥ジクロロメタン(156 mL)溶液に室温で添加し、14時間撹拌した。該反応混合物10%炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機層を分取した。水性層を酢酸エチル(3 × 120 mL)で抽出し、次いで、合わせた有機層を10%炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濾過した。濾液を減圧濃縮し、標記化合物を

50

薄黄色油状物として得た (9.0 g、82.0%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 0.92 (s, 6H)、1.49 (t, 2H, $J = 7.0 \text{ Hz}$)、2.18 (t, 2H, $J = 7.0 \text{ Hz}$)、3.19 (s, 2H)、3.63 (s, 3H)。

【0246】

工程3: 5,5 - ジメチルピペリジン - 2 - イリデンアミン・一塩酸塩

3,3 - ジメチル - 6 - メトキシ - 2,3,4,5 - テトラヒドロピリジン (9.0 g、64 mmol) および塩化アンモニウム (3.4 g、64 mmol) の乾燥エタノール (160 mL) 中混合物を2時間加熱還流した。次いで、該反応混合物を減圧濃縮し、標記化合物を白色固体として得た (9.9 g、94.6%)。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) 0.95 (s, 6H)、1.52 (t, 2H, $J = 6.9 \text{ Hz}$)、2.55 (t, 2H, $J = 6.9 \text{ Hz}$)、2.99 (d, 2H, $J = 2.1 \text{ Hz}$)。

【0247】

工程4: 6,6 - ジメチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン - 2 - カルボアルデヒドおよび6,6 - ジメチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン - 3 - カルボアルデヒド

2 - プロモ - 3 - ヒドロキシプロペナル (10.1 g、67 mmol)、p - トルエンスルホン酸・一水和物 (0.13 g、0.6 mmol) および2 - プロパノール (12.6 mL、165 mmol) のシクロヘキサン (100 mL) 中混合物を、蒸気温度が80を超えるまで共沸した。該反応混合物を減圧濃縮した。残留物を乾燥EtOH (200 mL) に溶解した。5,5 - ジメチルピペリジン - 2 - イリデンアミン・一塩酸塩 (9.9 g、61 mmol) の乾燥EtOH (350 mL) 溶液およびNaOMe (28%、11.7 g、61 mmol) の乾燥EtOH (50 mL) 溶液を室温で添加した。該反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、反応溶液真空除去した。残留物を CHCl_3 (300 mL) に溶解し、トリエチルアミン (8.5 mL、61 mmol) を添加し、次いで、該反応混合物を2時間加熱還流した。該反応混合物を室温に冷却し、次いで、反応溶液を真空除去した。残留物を CH_2Hl_2 (600 mL) に溶解し、50% K_2CO_3 水溶液 (2 x 200 mL) で洗浄した。合わせた水溶液を CH_2Cl_2 (2 x 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (MgSO_4)、濾過した。濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、 CHCl_3 - メタノール (50:1) で溶離し、標記化合物6,6 - ジメチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン - 2 - カルボアルデヒド (茶色の固体、4.4 g、40.7%) および6,6 - ジメチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン - 3 - カルボアルデヒド (橙色の固体、1.7 g、15.8%) を得た。

6,6 - ジメチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン - 2 - カルボアルデヒド: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.10 (s, 6H)、1.78 (t, 2H, $J = 6.9 \text{ Hz}$)、2.95 (t, 2H, $J = 6.9 \text{ Hz}$)、3.71 (s, 2H)、7.46 (s, 1H)、9.83 (s, 1H)。

6,6 - ジメチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン - 3 - カルボアルデヒド: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.09 (s, 6H)、1.74 (t, 2H, $J = 6.8 \text{ Hz}$)、2.97 (t, 2H, $J = 6.8 \text{ Hz}$)、4.05 (s, 2H)、7.74 (s, 1H)、9.64 (s, 1H)。

【0248】

工程5: (5R),(6Z) - 6 - (6,6 - ジメチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン - 2 - イルメチレン) - 7 - オキシ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩

6,6 - ジメチル - 5,6,7,8 - テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン - 2 - カルボアルデヒド (4.55 g、26 mmol) の乾燥アセトニトリル (28 mL) 溶液を MgBr_2 (5.22 g、28 mmol) の乾燥アセトニトリル (152 mL) 溶液に窒素

10

20

30

40

50

雰囲気下にて室温で添加し、次いで、該混合物を10分間撹拌した。p-ニトロベンジル(5R, 6S)-6-プロモペナム-3-カルボキシレート(8.94g、23mmol)の乾燥THF(180mL)溶液を添加し、該混合物を-20℃に冷却し、次いで、トリエチルアミン(7.8mL、56mmol)を一度に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を-20℃で3時間撹拌し、4-ジメチルアミノピリジン(0.29g、2.4mmol)および無水酢酸(4.4mL、47mmol)で一度に処理した。該反応混合物を0℃に加温し、0℃で16時間撹拌した。酢酸エチル(715mL)を該反応混合物に添加し、次いで、有機層を1mol/Lクエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濾過した。濾液を減圧濃縮し、粗製(5R)-6-[アセトキシ-(6,6-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-6-プロモ-7-オキソ-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸p-ニトロベンジルエステルを茶色の非晶質固体として得た。

10

(5R)-6-[アセトキシ-(6,6-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル]-6-プロモ-7-オキソ-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸p-ニトロベンジルエステルのTHF(192mL)およびアセトニトリル(90mL)溶液に新しく活性化した亜鉛末(53.6g)を0.5mol/Lリン酸緩衝液(pH6.5、282mL)と一緒に迅速に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を室温で1.5時間強く撹拌した。該反応混合物を0℃で冷却し、次いで、pHを7.6に調整した。酢酸エチル(140mL)を該反応混合物に添加し、次いで、該混合物をセライトパッドで濾過し、該パッドを水(200mL)で洗浄した。水性層を分取し、次いで、有機層を0.5mol/Lリン酸緩衝液(pH6.5、2x50mL)で抽出した。合わせた水性層のpHを8.1に調整し、該混合物を584gに濃縮した。1mol/L NaOHを添加してpHを8.2に調整し、Diaion HP-21樹脂(420mL、三菱化成工業株式会社)カラムクロマトグラフィー処理した。吸着後、該カラムを2.5%(2ベッド容量)、5%(2ベッド容量)、10%(1ベッド容量)および20%アセトニトリル水溶液で溶離した。合わせた活性フラクションを35℃で真空濃縮し、凍結乾燥させて粗製(5R),(6Z)-6-(6,6-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルメチレン)-7-オキソ-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩を黄色の非晶質固体として得た(1.19g)。

20

30

粗製(5R),(6Z)-6-(6,6-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルメチレン)-7-オキソ-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩を分取HPLC(Mightysil RP-18 GP(5μm)、Kanto Chemical Co. Inc.、35x250mm、0.05mol/Lリン酸緩衝液(pH7.2):CH₃CN=70:30、20mL/分)により精製した。精製した生成物をDiaion HP-21樹脂(50mL)カラムクロマトグラフィーにより脱塩し、黄色の非晶質固体として標記化合物230mg(2.8%)を得た。

融点210℃(分解); ¹H NMR(D₂O) δ; 0.91(s, 3H)、0.93(s, 3H)、1.63(t, 2H, J=6.8Hz)、2.72(t, 2H, J=6.8Hz)、3.60(s, 2H)、6.44(s, 1H)、6.90(s, 1H)、6.91(s, 1H)、7.19(s, 1H)。

40

【0249】

実施例30

(5R),(6Z)-6-(5,6-ジヒドロ-8-H-イミダゾ[2,1-c][1,4]チアジン-3-イルメチレン)-7-オキソ-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸の製造

5,6-ジヒドロ-8-H-イミダゾ[2,1-c][1,4]チアジン-3-カルボアルデヒド(813mg)の乾燥アセトニトリル(40mL)溶液をMgBr₂(2.2g)の乾燥

50

アセトニトリル (40 mL) 溶液に窒素雰囲気下にて室温で添加し、次いで、該混合物を 10 分間攪拌した。p - ニトロベンジル (5 R, 6 S) - 6 - プロモペナム - 3 - カルボキシレート (2.1 g) の乾燥 THF (80 mL) 溶液を添加し、該混合物を - 20 に冷却し、次いで、トリエチルアミン (1.7 mL) を一度に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を - 20 で 3.5 時間攪拌し、4, 4 - ジメチルアミノピリジン (64 mg) および無水酢酸 (0.9 mL) で一度に処理した。該反応混合物を 0 に加温し、0 で 14 時間攪拌した。10 % クエン酸水溶液 (500 mL) を該反応混合物に添加し、水性層を酢酸エチル (3 × 200 mL) で抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過した。濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、CH₂Cl₂ - アセトン (20 : 1) で溶離して粗製 (5 R) - 6 - [アセトキシ - (5, 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [2, 1 - c] [1, 4] チアジン - 3 - イル) メチル] - 6 - プロモ - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザピシクロ [3.2.0] ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルを茶色の固体として得た。

上記クロマトグラフィーにより得られた固体を THF (11 mL) に溶解した。新しく活性化した亜鉛末 (1.4 g) を 0.5 mol / L リン酸緩衝液 (pH 6.5, 11 mL) と一緒に迅速に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を室温で 2 時間強く攪拌した。反応溶液をセライトパッドで濾過し、該パッドを水 (26 mL) および n - ブタノール (26 mL) で洗浄した。水性層を分取し、次いで、有機層を 0.5 mol / L リン酸緩衝液 (pH 6.5, 2 × 5 mL) で抽出した。合わせた水性層を 18 g に濃縮し、1 mol / L NaOH を添加して pH を 7.3 に調整し、Diaion HP - 21 樹脂 (20 mL、三菱化成工業株式会社) カラムクロマトグラフィー処理した。吸着後、該カラムを水で溶離し、次いで、5 % アセトニトリル水溶液で溶離した。合わせた活性フラクションを 35 で真空濃縮し、凍結乾燥させて標記化合物を黄色の非晶質固体として得た (81 mg)。

融点 145 (分解); ¹H NMR (D₂O) 3.05 - 3.08 (m, 1H)、3.83 (s, 1H)、4.13 - 4.16 (m, 1H)、6.37 (s, 1H)、6.91 (s, 1H)、7.01 (s, 1H)、7.04 (s, 1H); IR (KBr) 3371、1770、1672、1613 cm⁻¹; ^{max} (H₂O) 314 nm。

【0250】

実施例 31

(5 R)(6 Z) - 7 - オキソ - 6 - (4 H - 5 - チア - 1, 6 a - ジアザペンタレン - 2 - イルメチレン) - 4 - チア - 1 - アザピシクロ [3.2.0] ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩の製造

工程 1 : 3 - オキソ - 3 a、4 - ジヒドロ - 3 H、6 H - 2 - オキサ - 5 - チア - 1 - アザ - 6 a - アゾニオ - 3 a - ペンタレニドの製造

濃 HCl (15 mL) および NaNO₂ (16.6 g) を L - チオプロリン (24.3 g) の H₂O (166 mL) 溶液に窒素雰囲気下にて 0 で添加し、2 時間攪拌した。該溶液を CH₂Cl₂ で抽出し、有機層を MgSO₄ で乾燥させ、減圧濃縮して粗製 N - ニトロソ化合物を黄色固体として得た。

トリフルオロ無水酢酸 (5.0 mL) を粗製 N - ニトロソチオプロリンの THF (350 mL) 溶液に窒素雰囲気下にて 0 で添加し、0 で 5 時間攪拌した。該溶液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、次いで、該カラムを n - ヘキサン - AcOEt (1 : 1) で溶離した。標記化合物を薄茶色の固体として得た (4.0 g, 15.1%)。

¹H NMR (CDCl₃) 4.04 (t, 2H, J = 1.7 Hz)、5.40 (t, 2H, J = 1.7 Hz)。

【0251】

工程 2 : 4 H - 5 - チア - 1, 6 a - ジアザペンタレン - 2 - カルボン酸エチルエステルの製造

プロピオール酸エチル (3.1 mL) を 3 - オキソ - 3 a、4 - ジヒドロ - 3 H、6 H - 2 - オキサ - 5 - チア - 1 - アザ - 6 a - アゾニオ - 3 a - ペンタレニド (4.0 g) の o - キシレン (130 mL) 溶液に窒素雰囲気下にて添加し、19 時間還流した。該溶液を室温に冷却し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、次いで、該カラムを n - ヘキサン - AcOEt (4 : 1) で溶離した。標記化合物を黄色固体として得 (2.7 g、49.3%)、4 H - 5 - チア - 1, 6 a - ジアザペンタレン - 3 - カルボン酸エチルエステルを薄黄色結晶として得た (1.2 g、21.7%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.40 (t, 3 H, $J = 7.1 \text{ Hz}$)、4.11 (d, 2 H, $J = 2.1 \text{ Hz}$)、4.40 (q, 2 H, $J = 7.1 \text{ Hz}$)、5.24 (t, 2 H, $J = 1.6 \text{ Hz}$)、6.61 (s, 1 H)。

10

【0252】

工程 3 : (4 H - 5 - チア - 1, 6 a - ジアザペンタレン - 2 - イル)メタノールの製造
LiBH₄ (濃度 90%) (459 mg) を 4 H - 5 - チア - 1, 6 a - ジアザペンタレン - 2 - カルボン酸エチルエステル (2.5 g) のエーテル (126 mL) 溶液および MeOH (0.77 mL) に窒素雰囲気下にて室温で添加し、次いで、1.5 時間還流した。該混合物を 1 mol/L HCl (25 mL) でクエンチし、室温で 1 時間攪拌し。該混合物を炭酸水素ナトリウム飽和溶液により中和し、分取した。水性層をジクロロメタン (10 × 25 mL) で抽出した。有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濾過した。濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、次いで、該カラムを AcOEt で溶離し。標記化合物を薄黄色固体として得た (1.7 g、87.9%)。

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 2.95 (t, 1 H, $J = 5.6 \text{ Hz}$)、4.07 (s, 2 H)、4.62 (d, 2 H, $J = 5.1 \text{ Hz}$)、5.13 (t, 1 H, $J = 1.6 \text{ Hz}$)、6.04 (s, 1 H)。

【0253】

工程 4 : 4 H - 5 - チア - 1, 6 a - ジアザペンタレン - 2 - カルボアルデヒドの製造
ジメチルスルホキシド (2.2 mL) の乾燥ジクロロメタン (8 mL) 溶液を塩化オキサリル (2.0 mL) の乾燥ジクロロメタン (110 mL) 溶液に - 78 で滴下した。該反応混合物を同温度で 15 分間攪拌した。(4 H - 5 - チア - 1, 6 a - ジアザペンタレン - 2 - イル)メタノール (1.7 g) の乾燥ジクロロメタン (40 mL) 溶液を該反応混合物に - 78 で滴下し、攪拌をさらに 15 分間続けた。該反応混合物を - 45 に加温し、1 時間攪拌した。トリエチルアミン (11.3 mL) を滴下し、該反応混合物を 0 に加温した。20 分後、塩化アンモニウム飽和溶液 (50 mL) および水 (100 mL) を添加し、分取した。水性層を AcOEt (3 × 150 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (200 mL) および食塩水 (200 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過した。濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、次いで、該カラムをヘキサン - AcOEt (1 : 1) で溶離した。標記化合物を黄色固体として得た (1.7 g、定量的)。

30

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 4.13 (s, 2 H)、5.26 (d, 2 H, $J = 1.4 \text{ Hz}$)、6.59 (s, 1 H)、9.90 (s, 1 H)。

【0254】

40

工程 5 : (5 R)(6 Z) - 7 - オキソ - 6 - (4 H - 5 - チア - 1, 6 a - ジアザペンタレン - 2 - イルメチレン) - 4 - チア - 1 - アザピシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩の製造

4 H - 5 - チア - 1, 6 a - ジアザペンタレン - 2 - カルボアルデヒド (1.7 g) の乾燥アセトニトリル (92 mL) 溶液を MgBr₂ (5.0 g) の乾燥アセトニトリル (92 mL) 溶液に窒素雰囲気下にて室温で添加し、次いで、該混合物を 10 分間攪拌した。p - ニトロベンジル (5 R, 6 S) - 6 - プロモベネム - 3 - カルボキシレート (4.3 g) の乾燥 THF (184 mL) 溶液を添加し、該混合物を - 20 に冷却し、次いで、トリエチルアミン (7.4 mL) を一度に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を - 20 で 3 時間攪拌し、4 - ジメチルアミノピリジン (138 mg) および

50

無水酢酸 (2.1 mL) で一度に処理した。該反応混合物を 0 に加温し、0 で 15 時間攪拌した。1 mol/L クエン酸水溶液 (1000 mL) を該反応混合物に添加し、水性層を酢酸エチル (3 × 400 mL) で抽出した。合わせた有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過した。濾液を減圧濃縮し、粗製 (5R) - 6 - [アセトキシ - (4H - 5 - チア - 1, 6a - ジアザペンタレン - 2 - イル)メチル] - 6 - ブロモ - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザピシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルを茶色の非晶質として得た。

粗製 (5R) - 6 - [アセトキシ - (4H - 5 - チア - 1, 6a - ジアザペンタレン - 2 - イル)メチル] - 6 - ブロモ - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザピシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルの THF (100 mL) 溶液に新しく活性化した亜鉛末 (19.3 g) を 0.5 mol/L リン酸緩衝液 (pH 6.5、100 mL) と一緒に迅速に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を室温で 2.5 時間強く攪拌した。反応溶液をセライトパッドで濾過し、該パッドを水 (200 mL) および n - ブタノール (200 mL) で洗浄した。水性層を分取し、次いで、有機層を 0.5 mol/L リン酸緩衝液 (pH 6.5、2 × 50 mL) で抽出した。合わせた水性層を 90 g に濃縮し、1 mol/L NaOH を添加して pH を 8.0 に調整し、Diaion HP - 21 樹脂 (180 mL、三菱化成工業株式会社) カラムクロマトグラフィー処理した。吸着後、該カラムを水で溶離し、次いで、15% アセトニトリル水溶液で溶離した。合わせた活性フラクションを 35 で真空濃縮し、凍結乾燥させて標記化合物を黄色の非晶質固体として得た (634 mg、17.4%、pH 7.25)。

融点 150 (分解); ¹H NMR (D₂O) 4.00 (s, 2H)、5.09 (s, 2H)、6.14 (s, 1H)、6.36 (s, 1H)、6.91 (s, 1H)、6.92 (s, 1H); IR (KBr) 3381、1752、1683、1600、1558 cm⁻¹; ^{max} (H₂O) 292、196 nm。

【0255】

実施例 32

(5R)(6Z) - 6 - (2,3 - ジヒドロピラゾロ[5,1 - b]チアゾール - 6 - イルメチレン) - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザピシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩の製造

工程 1: 3 - オキソ - 3a、4 - ジヒドロ - 3H、6H - 2 - オキサ - 4 - チア - 1 - アザ - 6a - アゾニオ - 3a - ペンタレニドの製造

チアゾリジン - 2 - カルボン酸 (39.9 g、0.30 mol) の酢酸 1,000 mL 中懸濁液に亜硝酸ナトリウム 31.0 g (0.45 mol) の水 500 mL 中溶液を室温で 13 分間にわたって添加し、5 時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮した。アセトン (500 mL) を該残留物に添加し、沈殿物をセライトパッドで濾過した。該パッドをアセトン (500 mL) で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮乾固させ、粗製 3 - ニトロソチアゾリジン - 2 - カルボン酸を黄色固体として得た。

粗製 3 - ニトロソチアゾリジン - 2 - カルボン酸の乾燥テトラヒドロフラン 600 mL 中溶液にトリフルオロ無水酢酸 (189.6 g、0.90 mol) を窒素雰囲気下にて 0 で 20 分間にわたって添加し、0 で 19 時間攪拌した。該溶液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、次いで、該カラムを n - ヘキサン - 酢酸エチル (1:1) で溶離した。標記化合物を薄茶色結晶として得た (19.2 g、44.5%)。

¹H NMR (CDCl₃) 3.98 (t, 2H, J = 7.7 Hz)、4.65 (t, 2H, J = 7.7 Hz)。

【0256】

工程 2: 2,3 - ジヒドロピラゾロ[5,1 - b]チアゾール - 6 - カルボン酸エチルエステルおよび 2,3 - ジヒドロピラゾロ[5,1 - b]チアゾール - 7 - カルボン酸エチルエステルの製造

プロピオール酸エチル (20.3 mL、0.20 mol) を 3 - オキソ - 3a、4 - ジヒド

ロ - 3 H、6 H - 2 - オキサ - 4 - チア - 1 - アザ - 6 a - アゾニオ - 3 a - ペンタレニド (19.2 g、0.13 mol) の o - キシレン (600 ml) 溶液に窒素雰囲気下にて添加し、21 時間還流した。該溶液を室温に冷却し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、次いで、該カラムを n - ヘキサン - 酢酸エチル (2 : 21 ~ 1 : 1) で溶離した。2,3 - ジヒドロピラゾロ [5,1 - b] チアゾール - 6 - カルボン酸エチルエステルおよび 2,3 - ジヒドロピラゾロ [5,1 - b] チアゾール - 7 - カルボン酸エチルエステルの混合物を各々 1 : 1.5 の割合で茶色の油状物として得た (21.2 g、収量 : 80.0%)。

2,3 - ジヒドロピラゾロ [5,1 - b] チアゾール - 6 - カルボン酸エチルエステル ; ^1H NMR (CDCl₃) 1.39 (t, 3 H, J = 7.1 Hz)、3.82 (t, 2 H, J = 7.5 Hz)、4.39 (q, 2 H, J = 7.1 Hz)、4.42 (t, 2 H, J = 7.5 Hz)、6.52 (s, 1 H)。

10

2,3 - ジヒドロピラゾロ [5,1 - b] チアゾール - 7 - カルボン酸エチルエステル ; ^1H NMR (CDCl₃) 1.34 (t, 3 H, J = 7.1 Hz)、3.85 (t, 2 H, J = 7.8 Hz)、4.28 (q, 2 H, J = 7.1 Hz)、4.39 (t, 2 H, J = 7.8 Hz)、7.87 (s, 1 H)。

【0257】

工程 3 : 2,3 - ジヒドロピラゾロ [5,1 - b] チアゾール - 6 - カルボアルデヒドおよび 2,3 - ジヒドロ - ピラゾロ [5,1 - b] チアゾール - 7 - カルボアルデヒド

乾燥テトラヒドロフラン 540 ml 中の 2,3 - ジヒドロピラゾロ [5,1 - b] チアゾール - 6 - カルボン酸エチルエステルおよび 2,3 - ジヒドロピラゾロ [5,1 - b] チアゾール - 7 - カルボン酸エチルエステルの混合物 [21.2 g (0.11 mol)] に LiAlH₄ (4.05 g、0.11 mol) を窒素雰囲気下にて 0 で添加し、次いで、室温で 2.5 時間撹拌した。該混合物を水 (15 ml) でクエンチし、沈殿物をセライトパッドで濾過した。該パッドを水 (100 ml) およびテトラヒドロフラン (500 ml) で洗浄した。濾液を減圧濃縮し、次いで、水 (150 ml) を添加した。水性層をジクロロメタン (15 x 250 ml) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濾過した。濾液を減圧濃縮し、(2,3 - ジヒドロピラゾロ [5,1 - b] チアゾール - 6 - イル) メタノールおよび (2,3 - ジヒドロピラゾロ [5,1 - b] チアゾール - 7 - イル) メタノールの混合物を薄茶色油状物として得た (15.5 g)。

20

クロロホルム 500 ml 中の (2,3 - ジヒドロピラゾロ [5,1 - b] チアゾール - 6 - イル) メタノールおよび (2,3 - ジヒドロピラゾロ [5,1 - b] チアゾール - 7 - イル) メタノールの混合物 [15.5 g (0.10 mol)] に活性 MnO₂ (77.7 g) を窒素雰囲気下にて室温で添加し、次いで、3 時間還流した。該混合物をセライトパッドで濾過し、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、次いで、該カラムをヘキサン - 酢酸エチル (2 : 1 ~ 1 : 1) で溶離した。標記化合物 2,3 - ジヒドロピラゾロ [5,1 - b] チアゾール - 6 - カルボアルデヒドを黄色結晶として得 (2.50 g、15.2%)、2,3 - ジヒドロ - ピラゾロ [5,1 - b] チアゾール - 7 - カルボアルデヒドを薄茶色の固体として得た (5.57 g、33.8%)。

30

2,3 - ジヒドロピラゾロ [5,1 - b] チアゾール - 6 - カルボアルデヒド ; ^1H NMR (CDCl₃) 3.86 (t, 2 H, J = 7.5 Hz)、4.45 (t, 2 H, J = 7.5 Hz)、6.50 (s, 1 H)、9.83 (s, 1 H)。

40

2,3 - ジヒドロ - ピラゾロ [5,1 - b] チアゾール - 7 - カルボアルデヒド ; ^1H NMR (CDCl₃) 3.92 (t, 2 H, J = 7.9 Hz)、4.40 (t, 2 H, J = 7.9 Hz)、7.91 (s, 1 H)、9.76 (s, 1 H)。

【0258】

工程 4 : (5R)(6Z) - 6 - (2,3 - ジヒドロピラゾロ [5,1 - b] チアゾール - 6 - イルメチレン) - 7 - オキサ - 4 - チア - 1 - アザピシクロ [3.2.0] ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩の製造

2,3 - ジヒドロピラゾロ [5,1 - b] チアゾール - 6 - カルボアルデヒド (2.50 g

50

、16.2 mmol)の乾燥アセトニトリル(19 ml)溶液をMgBr₂(3.67 g、19.9 mmol)の乾燥アセトニトリル(106 ml)溶液に窒素雰囲気下にて室温で添加し、次いで、該混合物を10分間撹拌した。p-ニトロベンジル(5R,6S)-6-プロモペナム-3-カルボキシレート(6.23 g、16.2 mmol)の乾燥テトラヒドロフラン(125 ml)溶液を添加し、該混合物を-20℃に冷却し、次いで、トリエチルアミン(5.4 ml、38.7 mmol)を一度に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を-20℃で3時間撹拌し、4-ジメチルアミノピリジン(198 mg、1.62 mmol)および無水酢酸(3.1 ml、32.9 mmol)で一度に処理した。該反応混合物を0℃に加温し、0℃で16時間撹拌した。酢酸エチル(500 ml)を該反応混合物に添加し、次いで、有機層を1 mol/lクエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濾過した。濾液を減圧濃縮し、粗製(5R)-6-[アセトキシ-(2,3-ジヒドロピラゾロ[5,1-b]チアゾール-6-イル)メチル]-6-プロモ-7-オキソ-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸p-ニトロベンジレステルを茶色の非晶質固体として得た。

10

(5R)-6-[アセトキシ-(2,3-ジヒドロピラゾロ[5,1-b]チアゾール-6-イル)メチル]-6-プロモ-7-オキソ-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸p-ニトロベンジレステルのテトラヒドロフラン(134 ml)およびアセトニトリル(62 ml)溶液に新しく活性化した亜鉛末(37.4 g)を0.5 mol/lリン酸緩衝液(pH 6.5、196 ml)と一緒に迅速に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を室温で1.5時間強く撹拌した。該反応混合物を0℃で冷却し、次いで、pHを8.0に調整した。酢酸エチル(100 ml)を該反応混合物に添加した。該混合物をセライトパッドで濾過し、該パッドを水(300 ml)で洗浄した。水性層を分取し、次いで、有機層を0.5 mol/lリン酸緩衝液(pH 6.5、2×50 ml)で抽出した。合わせた水性層のpHを8.0に調整し、該混合物を426 gに濃縮した。該濃縮物をpH 8.0に調整し、Diaion HP-21樹脂(540 ml、三菱化成工業株式会社)カラムクロマトグラフィー処理した。吸着後、該カラムを水(1ベッド容量)で溶離し、次いで、5%(2ベッド容量)、10%(2ベッド容量)および20%アセトニトリル水溶液で溶離した。合わせた活性フラクションを35℃で真空濃縮し、凍結乾燥させて標記化合物を橙色の非晶質固体として得た(2.09 g、39.2%、pH 7.10)。

20

30

融点150℃(分解); ¹H NMR(D₂O) 3.75(t, 2H, J=7.5 Hz)、4.27(t, 2H, J=7.5 Hz)、6.00(s, 1H)、6.34(s, 1H)、6.85(s, 1H)、6.94(s, 1H); IR(KBr) 3392、1755、1596、1554 cm⁻¹; ^{max}(H₂O) 290、223 nm。

【0259】

実施例33

(5R)(6Z)-6-(2,3-ジヒドロピラゾロ[5,1-b]オキサゾール-6-イルメチレン)-7-オキソ-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩の製造

40

工程1: 2,3-ジヒドロピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサゾール-6-カルボン酸エチルの製造

5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル(10.34 g、0.66 mol)および炭酸カリウム36.62 gのアセトニトリル500 ml中撹拌懸濁液に1,2-ジプロモエタン13.68 gを添加し、16時間還流した。該反応混合物を室温に冷却し、次いで、濾過し、固体をアセトニトリルで洗浄した。濾液を油状物に濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、水で抽出した。有機相をMgSO₄で乾燥させ、蒸発乾固させた。所望の生成物5.80 gを得た(48%)。

【0260】

工程2: 2,3-ジヒドロピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサゾール-6-メタノール

50

の製造

2,3-ジヒドロピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサゾール-6-カルボン酸エチル(5.47 g、35 mmol)のTHF 100 mL中攪拌溶液に水素化ホウ素リチウム1.05 gおよびメタノール1.54 gを添加した。該溶液を40 で2.5時間加熱した。該反応を1N HClによりクエンチし、pH 1.3に調整し、室温で1時間攪拌した。該反応混合物をK₂CO₃でpH 8に調整した。該反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、油状物に濃縮し、カラムクロマトグラフィー処理して所望の生成物2.68 gを得た(65%)。

【0261】

工程3：2,3-ジヒドロピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサゾール-6-カルボアルデヒドの製造

2,3-ジヒドロピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサゾール-6-メタノール(2.60 g、18.5 mmol)のCH₃Cl 60 mL中攪拌溶液にMnO₂ 12.9 gを添加した。該懸濁液を窒素雰囲気下にて1.5時間還流した。該反応混合物をセライトパッドで濾過した。濾液を濃縮して黄色油状物を得た。該生成物をクロマトグラフィーにより精製した。生成物2.15 gを得た(84.3%)。

【0262】

工程4：4-ニトロベンジル(5R)-6-[(アセチルオキシ)(2,3-ジヒドロピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサゾール-6-イル)-メチル]-6-ブromo-7-オキソ-4-チア-1-アザピシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボキシレート

2,3-ジヒドロピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサゾール-6-カルボアルデヒド(607 mg、4.3 mmol)および(5R,6S)-6-ブromo-7-オキソ-4-チア-1-アザピシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸4-ニトロベンジルエステル(1.54 g、4.6 mmol)の乾燥THF溶液(20 mL)を連続的に無水MgBr₂・O(Et)₂(2.21 g、8.5 mmol)の乾燥アセトニトリル(15 mL)溶液にアルゴン雰囲気下にて室温で添加した。-20 に冷却した後、Et₃N(2.0 mL)を一度に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を-20 で2時間攪拌し、無水酢酸(1.04 mL)で一度に処理した。該反応混合物を0 に加温し、0 で15時間攪拌した。該混合物を酢酸エチルで希釈し、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム、および食塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、セライトパッドで濾過した。該パッドを酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、次いで、該カラムを酢酸エチル：ヘキサン(1：1)で溶離した。回収したフラクションを減圧濃縮し、ジアステレオ異性体の混合物次工程に使用した。薄黄色の非晶質固体；収量：1.9 g、81%；M+H 566。H-NMR(CDCl₃) 8.24(2H, d, J=6.6 Hz)、7.60(2H, d, J=6.6 Hz)、7.44(1H, s)、6.34(1H, s)、6.23(1H, s)、5.56(1H, s)、5.44(1H, d, J=10.2 Hz)、5.27(1HH, d, J=10.2 Hz)、5.04(2H, m)、4.30(2H, m)、2.10(3H, s)。

C₂₁H₁₇BrN₄O₈Sについての分析：計算値：C, 44.61、H, 3.03、N, 9.91

測定値：C, 45.00、H, 3.14、N, 9.53

【0263】

工程5：(5R,6Z)-6-(2,3-ジヒドロピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサゾール-6-イルメチレン)-7オキソ-4-チア-1-アザピシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩

4-ニトロベンジル-6-[(アセチルオキシ)(2,3-ジヒドロピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサゾール-6-イル)-メチル]-6-ブromo-7-オキソ-4-チア-1-アザピシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボキシレート(700 mg、1.2 mmol)をTHF(20 mL)、アセトニトリル(10 mL)および0.5 Mリン酸緩衝液(pH 6.5、28 mL)に溶解し、40 psi圧にて10% Pd/Cで水素添加し

10

20

30

40

50

た。4時間後、該反応混合物を濾過し、3 に冷却し、0.1 M NaOHを添加してpHを8.5に調整した。濾液を酢酸エチルで洗浄し、水性層を分取した。該水性層を35で真空濃縮して黄色の沈殿物を得た。該生成物をHP21樹脂逆相カラムクロマトグラフィーにより精製した。最初に、該カラムを脱イオン水(2リットル)で溶離し、その後、10%アセトニトリル：水で溶離した。該生成物を含有するフラクションを回収し、室温で減圧濃縮した。黄色固体をアセトンで洗浄し、濾過した。乾燥させた。収量：276 mg、73%；黄色非晶質固体；(M+H+N_a)⁺ 314。

¹H-NMR(D₂O)； 6.97(1H, s)、6.95(1H, s)、6.46(1H, s)、5.56(1H, s) 5.07(2H, d, J=6.3 Hz)、4.30(2H, t, J=6.3 Hz)。

10

【0264】

実施例34

(5R,6Z)-6-[(5-アセチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)メチレン]-オキソ-4-チア-1-アザピシクロ[3.2.0.]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸(E+Z異性体混合物、ナトリウム塩)の製造

工程1：5-アセチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルボアルデヒド

N₂雰囲気乾燥条件下にて4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルボアルデヒド・塩酸塩1.5 g(7.4 mmol)の塩化メチレン50 mL中冷(0)懸濁液にトリエチルアミン2.6 mL(2.5当量)を攪拌しながら滴下した。RMを0で30分間攪拌し、塩化アセチル0.7 g(8.1 mmol、1.1当量)の塩化メチレン15 mL中溶液を滴下し、RMをRTに到達させ、3時間攪拌した。セライトパッドで濾過し、濾液を水50 mLで3回洗浄し、乾燥させ、蒸発させて、粘稠油状物として標記化合物1.1 g(71.4%)を得た。(M+H)⁺ 210.3。

20

【0265】

工程2：4-ニトロベンジル(5R)-6-[(アセチルオキシ)(5-アセチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)メチレン]-6-ブromo-7-オキソ-4-チア-1-アザピシクロ[3.2.0.]ヘプタ-2-エン-2カルボキシレート
の製造

5-アセチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルボアルデヒド(540 mg、2.57 mmol)および(5R,6S)-6-ブromo-7-オキソ-4-チア-1-アザ-ピシクロ[3.2.0.]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸4-ニトロ-ベンジルエステル(950 mg、2.5 mmol)の乾燥THF溶液(20 mL)を連続的に無水MgBr₂・O(Et)₂(2.21 g、8.5 mmol)の乾燥アセトニトリル(15 mL)溶液にアルゴン雰囲気下にて室温で添加した。-20 に冷却した後、Et₃N(2.0 mL)を一度に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を-20 で2時間攪拌し、無水酢酸(1.04 mL)で一度に処理した。該反応混合物を0 に加温し、0 で15時間攪拌した。該混合物を酢酸エチルで希釈し、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム、および食塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、セライトパッドで濾過した。該パッドを酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、次いで、該カラムを酢酸エチル：ヘキサン(1：1)で溶離した。回収したフラクションを減圧濃縮し、ジアステレオ異性体の混合物を次工程に使用した。薄黄色の非晶質固体；収量：870 mg、53%；融点46~48 ；(M+H)⁺ 637.6。

30

¹H NMR(CDCl₃)： 2.15(t, 6H)；2.8-3.0(m, 2H)；3.7-3.9(m, 2H)；4.58-4.68(m, 2H)；5.30-5.45(dd, 2H)；5.85(d, 1H)；6.71(s, 1H)；6.95(s, 1H)；7.35-7.45(d, 1H)；7.60(dd, 2H)；8.25(dd, 2H)。

40

【0266】

工程3：(5R,6Z)-6-[(5-アセチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2

50

- c]ピリジン - 2 - イル)メチレン] - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0.]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸 (E + Z 異性体混合物、ナトリウム塩)

4 - ニトロベンジル(5R) - 6 - [(アセチルオキシ)(5 - アセチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル)メチル] - 6 - プロモ - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0.]ヘプタ - 2 - エン - 2 カルボキシレート 0.77 g (1.21 mmol) の THF 40 mL およびリン酸緩衝溶液 (pH = 6.36) 40 mL 中溶液をパラジウム - 炭素 10% 触媒 0.4 g の存在下にて 40 psi で 3 時間水素添加した。反応混合物をセライトで濾過し、濾液を pH = 8.0 に調整し、真空濃縮し、残留物を、溶媒として 5%..10% ACN / 水混合物を使用して逆相カラム (アンパーライト) により精製して、標記化合物 0.107 g (23%) を得た。赤色がかった結晶、融点 362.4、(M + H)⁺ 409.5。

10

¹H NMR: 2.08 (s, 3H); 2.80 - 2.95 (m, 1H); 3.74 (m, 2H); 3.98 - 4.06 (d, 2H) 6.32 - 6.42 (s, 1H); 6.50 - 6.60 (s, 1H); 6.98 - 7.20 (s, 1H); 7.30 - 7.40 (s, 1H)。

【0267】

実施例 35

(5R, 6Z) - 6 - (6, 7 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ[5, 1 - c][1, 4]オキサジン - 2 - イルメチレン) - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0.]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸の製造

工程 1: 4 - ニトロソモルホリン - 3 - カルボン酸

20

窒素下にて 0 でのモルホリン - 3 - カルボン酸 (6.96 g、52 mmol) の水 (20 mL) 中溶液に濃塩酸 (4 mL) を添加し、次いで、亜硝酸ナトリウム (5.0 g、72 mmol) を少量に分けて添加した。該混合物を 0 で 1 時間攪拌し、次いで、30 ~ 35 で真空濃縮した。残留物をアセトン 200 mL と一緒に攪拌し、濾過した。濾液を蒸発させ、残留物を THF 50 mL で処理し、濃縮した。該方法を THF 50 mL を用いて 2 回繰り返して淡黄色泡沫体 11.87 g を得た; MS (ESI) m/z 159.2 (M - H)。

【0268】

工程 2: 6, 7 - ジヒドロ - 4H - [1, 2, 3]オキサジアゾロ[4, 3 - c][1, 4]オキサジン - 8 - イウム - 3 - オレート

30

工程 1 からの粗製 4 - ニトロソモルホリン - 3 - カルボン酸 (11.0 g) を THF (250 mL) に溶解し、0 に冷却した。トリフルオロ無水酢酸 (7.4 mL、52 mmol) の THF (20 mL) 中溶液を攪拌しながら 10 分間添加した。得られた混合物を 0 で 5 時間攪拌し、室温に 16 時間加温した。溶媒を蒸発させ、残留物を酢酸エチル 250 mL で希釈し、無水炭酸カリウム 30 g と一緒に攪拌した。該混合物をシリカゲルパッドで濾過し、濾液を蒸発させた。残留物を酢酸エチル - エーテル混合液で洗浄して白色固体 3.80 g を得た; 融点 132 ~ 133; MS (ESI) m/z 143.1 (M + H)。

【0269】

工程 3: 6, 7 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ[5, 1 - c][1, 4]オキサジン - 2 - カルボン酸エチル

40

6, 7 - ジヒドロ - 4H - [1, 2, 3]オキサジアゾロ[4, 3 - c][1, 4]オキサジン - 8 - イウム - 3 - オレート (3.41 g、24 mmol) の o - キシレン (80 mL) 中部分溶液にプロピオール酸エチル (2.7 mL、26 mmol) を添加した。該混合物を 140 で 3 時間攪拌した。次いで、さらなるプロピオール酸エチル 2.0 mL (19 mmol) を添加し、該混合物を還流下にて 18 時間攪拌した。最終溶液を真空蒸発させ、残留物を塩化メチレンおよびヘキサンの混合液 (1:5) に溶解した。該溶液をシリカゲルパッドに通し、フィルターパッドを塩化メチレン - ヘキサンで溶離し、次いで、酢酸エチルで溶離した。酢酸エチル溶出液を蒸発させ、残留物をヘキサンで洗浄して白色固体 4.10 g を得た; 融点 63; MS (ESI) m/z 197.1 (M + H)。

50

【0270】

工程4：6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-イルメタノール

6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-カルボン酸エチル(1.57g、8.0mmol)の塩化メチレン(30ml)中溶液に水素化アルミニウムジイソブチルの塩化メチレン中1.0M溶液24mlを室温にて0℃で添加した。0℃で0.5時間攪拌した後、該混合物を室温に2時間加温した。次いで、塩化アンモニウム飽和溶液30mlで処理し、酢酸エチルで抽出した。有機溶液を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて無色油状物1.27gを得た；MS(E SI)m/z 155.3(M+H)。

10

【0271】

工程5：6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-カルボアルデヒド

6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-イルメタノール(1.08g、7.0mmol)の1,2-ジクロロエタン(30ml)中溶液に活性二酸化マンガン5.4gを室温で攪拌しながら添加した。該混合物を60℃で1時間加熱し、次いで、室温で16時間攪拌した。最終混合物を、上部にセライトを加えたシリカゲルカラムで濾過した。フィルターパッドを塩化メチレンで溶離し、次いで、酢酸エチルで溶離した。酢酸エチル溶出液を蒸発させ、残留物をトリチュレートして白色固体0.81gを得た；融点91℃；MS(E SI)m/z 153.2(M+H)。

20

【0272】

工程6：4-ニトロベンジル(5R)-6-[(アセチルオキシ)(6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-イル)メチル]-6-プロモ-7-オキソ-4-チア-1-アザピシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボキシレート

室温下でのMgBr₂(0.94g、5.1mmol)のアセトニトリル(25ml)中溶液に6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-カルボアルデヒド(0.26g、1.7mmol)を室温で攪拌しながら添加した。次いで、(5R,6S)-6-プロモ-7-オキソ-4-チア-1-アザピシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸4-ニトロベンジルエステル(0.58g、1.5mmol)のTHF(25ml)中溶液を添加し、該混合物を-20℃に冷却した。トリエチルアミン(0.71ml、5.1mmol)を導入し、該混合物を暗所にて-20℃で5時間攪拌した。次いで、無水酢酸(0.6ml、6.0mmol)、および4-N,N-ジメチルアミノピリジン(24mg、0.2mmol)で処理し、0℃で18時間保持した。該混合物を濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解した。酢酸エチル溶液を5%クエン酸、炭酸水素ナトリウム飽和溶液、および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc-CH₂Cl₂/1:5)処理して、白色泡沫体0.77gを得た；MS(E SI)m/z 578.9(M+H)。

30

【0273】

工程7：(5R,6Z)-6-[(6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-イル)メチル]-6-プロモ-7-オキソ-4-チア-1-アザピシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸

40

室温下にて4-ニトロベンジル(5R)-6-[(アセチルオキシ)(6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-イル)メチル]-6-プロモ-7-オキソ-4-チア-1-アザピシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボキシレート(0.35g、0.6mmol)のTHF(20ml)中溶液にリン酸緩衝溶液(0.5M、pH6.5)20mlおよび10%Pd/C120mgを添加した。該混合物を40~50psiで3時間水素添加し、次いで、セライトで濾過した。フィルターパッドをTHFで洗浄し、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させた。残留物をエーテルで洗浄して黄色固体0.09gを得た；HRMS：C₁₃H₁₁N₃O₄Sの計算値：305.0470；測定値(E SI+)：306.05434；¹H

50

NMR (DMSO - d_6) 4.07 - 4.09 (t, 2H)、4.13 - 4.17 (t, 2H)、4.82 (s, 2H)、6.36 (s, 1H)、6.55 (s, 1H)、7.17 (s, 1H)、7.55 (s, 1H)、12.80 (bs, 1H)。

【0274】

実施例36

の製造(5R)(6Z)-6-(6,7-5H-ジヒドロピラゾロ[5,1-b]オキサジン-2-イルメチレン)-7-オキソ-4-チア-1-アザピシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩

工程1: 6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボン酸エチル

5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル(10.34g、0.66mol)および炭酸カリウム36.62gのアセトニトリル500ml中攪拌懸濁液に1,3-ジプロモプロパン14.7gを添加し、16時間還流した。該反応混合物を室温に冷却し、次いで、濾過し、固体をアセトニトリルで洗浄した。濾液を油状物に濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、水で抽出した。有機相を $MgSO_4$ で乾燥させ、蒸発乾固させた。所望の生成物8.80gを得た(68%)。融点44~46 (M+H)⁺ 197.1。

【0275】

工程2: 2,3-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-イル-メタノールの製造

6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボキシレート(4.0g、20mmol)のTHF 100ml中攪拌溶液に水素化ホウ素リチウム0.71gおよびメタノール1.03gを添加した。該溶液を40℃で2.5時間加熱した。該反応を1N HClによりクエンチし、pH1.3に調整し、室温で1時間攪拌した。該反応混合物を K_2CO_3 でpH8に調整した。該反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、油状物に濃縮し、カラムクロマトグラフィー処理して所望の生成物2.08gを得た(67%)；(M+H) 155。

【0276】

工程3: 6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボアルデヒドの製造

2,3-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-イル-メタノール(2.08g、13.5mmol)の CH_3Cl 60ml中攪拌溶液に MnO_2 9.38gを添加した。該懸濁液を窒素雰囲気下にて2時間還流させた。該反応混合物をセライトパッドで濾過した。濾液を濃縮して黄色油状物を得た。生成物をクロマトグラフィーにより精製した。生成物2.15gを得た(78%)。

【0277】

工程4: 4-ニトロベンジル(5R)-6-[(アセチルオキシ)(6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-イル)メチル]-6-プロモ-7-オキソ-4-チア-1-アザピシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボキシレート

6,7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[5,1-b][1,3]オキサジン-2-カルボアルデヒド(330mg、2mmol)および(5R,6S)-6-プロモ-7-オキソ-4-チア-1-アザピシクロ[3.2.0]ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸4-ニトロベンジルエステル(0.794g、2.2mmol)の乾燥THF溶液(20mL)を連続的に無水 $MgBr_2 \cdot O(Et)_2$ (1.2g)の乾燥アセトニトリル(15mL)溶液にアルゴン雰囲気下にて室温で添加した。-20℃に冷却した後、 Et_3N (2.0mL)を一度に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を-20℃で2時間攪拌し、無水酢酸(1.04mL)で一度に処理した。該反応混合物を0℃に加温し、0℃で15時間攪拌した。該混合物を酢酸エチルで希釈し、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム、および食塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ($MgSO_4$)、セライトパッドで濾過した。該パッドを酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲ

10

20

30

40

50

ルカラムクロマトグラフィー処理し、次いで、該カラムを酢酸エチル：ヘキサン（１：１）で溶離した。回収したフラクションを減圧濃縮し、ジアステレオ異性体の混合物次工程に使用した。薄黄色の非晶質固体；収量：０．７６ｇ、６５％； $M + H$ ５７９。

【０２７８】

工程５：（５Ｒ）（６Ｚ）－６－（６，７－５Ｈ－ジヒドロピラゾロ〔５，１－ｂ〕オキサジン－２－イルメチレン）－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ〔３．２．０〕ヘプタ－２－エン－２－カルボン酸ナトリウム塩

４－ニトロベンジル（５Ｒ）－６－〔（アセチルオキシ）（６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ〔５，１－ｂ〕〔１，３〕オキサジン－２－イル）メチル〕－６－プロモ－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ〔３．２．０〕ヘプタ－２－エン－２－カルボキシレート（３５０ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２０ｍＬ）、アセトニトリル（１０ｍＬ）および０．５Ｍリン酸緩衝液（ｐＨ６．５、２８ｍＬ）に溶解し、４０ｐｓｉ圧にて１０％Ｐｄ／Ｃで水素添加した。４時間後、該反応混合物を濾過し、３に冷却し、０．１ＭＮａＯＨを添加してｐＨを８．５に調整した。濾液を酢酸エチルで洗浄し、水性層を分取した。該水性層を３５で真空濃縮して黄色の沈殿物を得た。該生成物をＨＰ２１樹脂逆相カラムクロマトグラフィーにより精製した。最初に、該カラムを脱イオン水（２リットル）で溶離し、その後、１０％アセトニトリル：水で溶離した。該生成物を含有するフラクションを回収し、室温で減圧濃縮した。黄色固体をアセトンで洗浄し、濾過した。乾燥させた。収量：１０３ｍｇ、５２％；黄色非晶質固体；（ $M + H + Na$ ）３２７。

1H -NMR（ D_2O ）； ６．９７（１Ｈ，ｓ）、６．９３（１Ｈ，ｓ）、６．４７（１Ｈ，ｓ）、５．６５（１Ｈ，ｓ）４．２８（２Ｈ，ｍ）、４．１０（２Ｈ，ｍ）、２．２１（２Ｈ，ｍ）。

【０２７９】

実施例３７

（５Ｒ），（６Ｚ）－６－〔５－（３－カルボキシプロピオニル）－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ〔１，５－ａ〕ピラジン－２－イルメチレン〕－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ〔３．２．０〕ヘプタ－２－エン－カルボン酸二ナトリウム塩の製造

上記実施例に概略記載した方法により上記化合物を製造した。（５Ｒ），（６Ｚ）－６－〔５－〔３－（４－ニトロベンジルオキシカルボニル）プロピオニル〕－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ〔１，５－ａ〕ピラジン－２－イルメチレン〕－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ〔３．２．０〕ヘプタ－２－エン－２－カルボン酸ナトリウム塩（４６７ｍｇ）から出発し、Ｐｄ／Ｃ（１０％）で水素添加し、（５Ｒ），（６Ｚ）－６－〔５－（３－カルボキシプロピオニル）－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ〔１，５－ａ〕ピラジン－２－イルメチレン〕－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ〔３．２．０〕ヘプタ－２－エン－カルボン酸二ナトリウム塩２７６ｍｇ（７４％）を黄色非晶質固体として単離した。融点１８０（分解）； 1H NMR（ D_2O ） ２．４１（ｔ，２Ｈ）、２．４２（ｔ，２Ｈ）、２．６７（ｔ，２Ｈ）、２．７２（ｔ，２Ｈ）、３．９５－４．０９（ｍ，２Ｈ）、４．１８（ｔ，２Ｈ）、４．２８（ｔ，２Ｈ）、４．７５（ｓ，２Ｈ）、４．８７（ｓ，２Ｈ）、６．３３（ｓ，１Ｈ）、６．３４（ｓ，１Ｈ）、６．５３（ｓ，１Ｈ）、７．００（ｓ，１Ｈ）、７．０９（ｓ，１Ｈ）。

【０２８０】

実施例３８

（５Ｒ），（６Ｚ）－６－〔５－（２－メトキシアセチル）－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ〔１，５－ａ〕ピラジン－２－イルメチレン〕－７－オキソ－４－チア－１－アザビシクロ〔３．２．０〕ヘプタ－２－エン－カルボン酸ナトリウム塩の製造

（５Ｒ），（６Ｚ）－７－オキソ－６－（４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ〔１，５－ａ〕ピラジン－２－イルメチレン）－４－チア－１－アザビシクロ〔３．２．０〕ヘプタ－２－エン－２－カルボン酸ナトリウム塩（実施例２５）

（５Ｒ），（６Ｚ）－７－オキソ－６－（４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ〔１，５－ａ〕ピラジン－２－イルメチレン）－４－チア－１－アザビシクロ〔３．２．０〕ヘプタ－２－エ

ン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩 (実施例 25) (638 mg) の THF (64 mL) および H₂O (64 mL) 溶液に 0.1 M NaOH 水溶液を 0 でゆっくり添加して pH を 12.5 に調整した。該混合物にメトキシアセチル - クロリド (0.28 mL) を 5 分間にわたって添加した。該混合物を 0 で 0.5 時間攪拌し、メトキシアセチルクロリド (0.09 mL) を該混合物に添加した。該混合物を同温度で 0.5 時間攪拌した後、0.1 M NaOH 水溶液を添加して pH を 8.05 に調整した。該混合物を 35 で真空濃縮した。該濃縮物を Diaion HP - 21 (78 mL、三菱化成工業株式会社) 樹脂カラムクロマトグラフィー処理した。吸着後、該カラムを H₂O - MeCN (1 : 0 ~ 9 : 1) で溶離した。合わせたフラクションを 35 で真空濃縮し、凍結乾燥させて標記化合物を黄色の非晶質固体として得た (509 mg、65%、pH 7.58)。

10

融点 170 (分解) ; ¹H NMR (D₂O) 3.28 (s , 3 H × 1 / 2)、3.29 (s , 3 H × 1 / 2)、3.78 (t , 2 H × 1 / 2 , J = 5.4 Hz)、3.89 - 3.93 (m , 2 H × 1 / 2)、4.09 (t , 2 H × 1 / 2 , J = 5.4 Hz)、4.14 (t , 2 H × 1 / 2 , J = 5.4 Hz)、4.20 (s , 2 H × 1 / 2)、4.25 (s , 2 H × 1 / 2)、4.61 (s , 2 H × 1 / 2)、4.66 (s , 2 H × 1 / 2)、6.19 (s , 1 H × 1 / 2)、6.22 (s , 1 H × 1 / 2)、6.37 (s , 1 H × 1 / 2)、6.372 (s , 1 H × 1 / 2)、6.87 (s , 1 H)、6.93 (s , 1 H)

【 0281 】

実施例 39

(5 R), (6 Z) - 6 - [5 - (4,5 - ジヒドロチアゾール - 2 - イル) - 4,5,6,7 - テトラヒドロピラゾロ [1,5 - a] ピラジン - 2 - イルメチレン] - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ [3.2.0] ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸の製造

20

(4,5,6,7 - テトラヒドロピラゾロ [1,5 - a] ピラジン - 2 - イル) - メタノール
メタノール (150 mL) を 2 - ヒドロキシメチル - 6,7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [1,5 - a] ピラジン - 5 - カルボン酸 4 - ニトロベンジルエステル (実施例 25) (2.38 g) および 10% Pd - C (50% wet、1.19 g) の混合物に添加した。該反応混合物を水素雰囲気下にて 2 時間攪拌した。該混合物を濾過し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、次いで、該カラムをクロロホルム中 50% メタノールで溶離した。標記化合物を白色固体として得た (1.08 g、98%)。

¹H NMR (400 MHz , CD₃OD) 3.22 - 3.25 (m , 2 H)、3.99 (s , 2 H)、4.03 - 4.06 (m , 2 H)、4.52 (s , 2 H)、6.06 (s , 1 H)。

30

【 0282 】

[5 - (4,5 - ジヒドロチアゾール - 2 - イル) - 4,5,6,7 - テトラヒドロピラゾロ [1,5 - a] ピラジン - 2 - イル] -
メタノール

ジエチルエーテル (0.7 mL) 中塩化水素 (2 mol / L) 溶液を (4,5,6,7 - テトラヒドロピラゾロ [1,5 - a] ピラジン - 2 - イル) - メタノール (1.08 g) および 2 - メチルスルファニル - 4,5 - ジヒドロチアゾール (1.03 g) のメタノール (20 mL) 溶液に添加した。該反応混合物を 4 日間還流した。該混合物を少量の飽和炭酸カリウム溶液でクエンチし、乾燥させ (MgSO₄)、濾過した。濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、次いで、該カラムをクロロホルム中 10% メタノールで溶離した。標記化合物を白色固体として得た (1.49 g、89%)。

40

¹H NMR (400 MHz , CDCl₃) 2.04 (br s , 1 H)、3.39 (t , 2 H , J = 7.5 Hz)、3.90 (t , 2 H , J = 5.3 Hz)、4.06 (t , 2 H , J = 7.5 Hz)、4.21 (t , 2 H , J = 5.3 Hz)、4.66 (s , 2 H)、4.69 (s , 2 H)、6.07 (s , 1 H)。

【 0283 】

(5 R), (6 Z) - 6 - [5 - (4,5 - ジヒドロチアゾール - 2 - イル) - 4,5,6,7 - テトラヒドロピラゾロ [1,5 - a] ピラジン - 2 - イルメチレン] - 7 - オキソ - 4 - チア -

50

1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩

活性酸化マンガン(IV) (16.75 g) を[5 - (4, 5 - ジヒドロチアゾール - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 2 - イル] - メタノール (3.35 g) のクロロホルム (180 ml) 溶液の混合物に室温で添加した。該反応混合物を1時間還流した。還流後、該混合物をセライトパッドで濾過し、濾液を減圧濃縮した。残留物を真空乾燥させ、粗製5 - (4, 5 - ジヒドロチアゾール - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 2 - カルボアルデヒドを無色の固体として得た。このようにして得た粗製アルデヒド (2.56 g) を $MgBr_2$ (7.36 g) の乾燥アセトニトリル (200 ml) 溶液に窒素雰囲気下にて室温で添加し、次いで、該混合物を10分間撹拌した。W L J 20, 014 (4.16 g) の乾燥THF (200 ml) 溶液を添加し、該混合物を - 20 に冷却した。次いで、トリエチルアミン (11.3 ml) を一度に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を - 20 で1.5時間撹拌し、4 - ジメチルアミノピリジン (132 mg) および無水酢酸 (4.2 ml) で一度に処理した。該反応混合物を0 で加温し、0 で20時間撹拌した。該混合物を酢酸エチルで希釈し、5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム、および食塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ ($MgSO_4$)、濾過した。濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー処理し、次いで、n - ヘキサン - AcOEt (1:2) およびクロロホルム - メタノール (9:1) で溶離した。(5R, 6RS) - 6 - {(RS) - アセトキシ - [5 - (4, 5 - ジヒドロチアゾール - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 2 - イル] - メチル} - 6 - ブロモ - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸4 - ニトロベンジルエステルを得た (5.41 g, 75.4%)。

(5R, 6RS) - 6 - {(RS) - アセトキシ - [5 - (4, 5 - ジヒドロチアゾール - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピラジン - 2 - イル] - メチル} - 6 - ブロモ - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸4 - ニトロベンジルエステル (5.41 g) をTHF (76 ml) およびアセトニトリル (35 ml) に溶解した。新しく活性化した亜鉛末 (21.6 g) および0.5 mol/lリン酸緩衝液 (pH 6.5, 111 ml) を該混合物に添加した。反応容器をホイルで覆って遮光した。該反応混合物を35 で2時間強く撹拌した。該反応混合物を0 に冷却し、次いで、pHを7.6に調整した。酢酸エチルを該反応混合物に添加し、セライトパッドで濾過した。該パッドを水で洗浄し、水性層を分取した。該水性層を35 で真空濃縮した。該濃縮物をDiaion HP - 21 (170 ml、三菱化成工業株式会社) 樹脂カラムクロマトグラフィー処理した。吸着後、該カラムを水で溶離し、次いで、5% ~ 15%アセトニトリル水溶液で溶離した。合わせた活性フラクションを35 で真空濃縮し、凍結乾燥させて標記化合物を粗製黄色非晶質固体として得た (1.60 g)。

該粗製化合物を分取HPLC (Mightysil RP - 18 GP、KANTO CHEMICAL CO., INC.、35 x 250 mm、0.05 mol/lリン酸緩衝液 (pH 7.1) : アセトニトリル = 80:20、25 ml/分) により精製し、次いで、Diaion HP - 21 樹脂 (150 ml、三菱化成工業株式会社) にて脱塩して標記化合物を黄色の非晶質固体として得た (1.06 g、収率31.5%、pH 8.33)。

融点100 (分解); 1H NMR (D_2O) 3.18 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz)、3.60 (t, 2H, $J = 5.3$ Hz)、3.73 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz)、3.94 (t, 2H, $J = 5.3$ Hz)、4.37 (s, 2H)、6.01 (s, 1H)、6.21 (s, 1H)、6.77 (s, 1H)、6.78 (s, 1H); IR (KBr) 3381、1752、1606 cm^{-1} ; λ_{max} (H_2O) 369、291、208 nm。

【0284】

実施例40

(5R, 6Z) - 6 - {[6 - (エトキシカルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロフロ[2, 3 - c]ピリジン - 2 - イル]メチレン} - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.

2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸の製造

2 - [(アセチルオキシ)((5R) - 6 - ブロモ - 2 - {(4 - ニトロベンジル)オキシ}カルボニル} - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 6 - イル)メチル] - 4,7 - ジヒドロフロ[2,3 - c]ピリジン - 6(5H) - カルボン酸エチルの製造

2 - ホルミル - 4,7 - ジヒドロフロ[2,3 - c]ピリジン - 6(5H) - カルボン酸メチル 0.669 g および 4 - ニトロベンジル(5R) - 6 - ブロモ - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボキシレート 1.155 g から標記化合物を製造して生成物 1.65 g を得 (84%)、それを直接次工程に使用した。
MS : 652.2 (M + H)

10

【0285】

(5R,6Z) - 6 - {[6 - (エトキシカルボニル) - 4,5,6,7 - テトラヒドロフロ[2,3 - c]ピリジン - 2 - イル]メチレン} - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボン酸

2 - [(アセチルオキシ)((5R) - 6 - ブロモ - 2 - {(4 - ニトロベンジル)オキシ}カルボニル} - 7 - オキソ - 4 - チア - 1 - アザビシクロ[3.2.0]ヘプタ - 2 - エン - 6 - イル)メチル] - 4,7 - ジヒドロフロ[2,3 - c]ピリジン - 6(5H) - カルボン酸エチル 1.65 g から標記化合物を製造して、生成物 0.386 g を得た (41%)。融点 : 175 で分解。MS : 375.0 (M - H)。H - NMR (D₂O) : 6.91 (s, 1H)、6.84 (s, 1H)、6.62 (s, 1H)、6.39 (s, 1H)、4.41 (b, 2H)、4.04 (q, 2H, J = 5 Hz)、3.52 (b, 2H)、2.42 (b, 2H)、1.14 (t, 3H, J = 5 Hz)

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/437 (2006.01)		A 6 1 K 31/4985
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)		A 6 1 K 31/5383
A 6 1 K 31/5383 (2006.01)		A 6 1 K 31/542
A 6 1 K 31/542 (2006.01)		A 6 1 P 31/04
A 6 1 P 31/04 (2006.01)		A 6 1 P 43/00 1 2 1
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		C 0 7 D 519/00 3 6 1
C 0 7 D 519/06 (2006.01)		

- (72)発明者 アラナバカム・ムドゥンバイ・ベンカテサン
アメリカ合衆国 1 1 3 7 4 ニューヨーク州レゴ・パーク、6 3 ロード・ナンバー 9 ケイ、9 7 - 0 7 番
- (72)発明者 タレック・スハイル・マンサワー
アメリカ合衆国 1 0 9 5 6 ニューヨーク州ニュー・シティ、オーバーLOOK・ロード 5 番
- (72)発明者 阿部 隆夫
埼玉県坂戸市仲町 2 6 - 1 7
- (72)発明者 山村 一記
埼玉県和光市本町 1 4 - 2 3
- (72)発明者 高崎 毅
埼玉県朝霞市三原 1 - 2 5 - 1 7
- (72)発明者 アトゥル・アガルワル
アメリカ合衆国 0 6 5 1 8 コネチカット州ハムデン、ニコラス・コート 7 5 番
- (72)発明者 オスバルド・ドス・サントス
アメリカ合衆国 1 1 3 6 7 ニューヨーク州キュー・ガーデン、アパートメント 3 9 0 エイ、メルボルン・アベニュー 1 4 9 - 4 0 番
- (72)発明者 フク・ワー・スム
アメリカ合衆国 1 0 9 7 0 ニューヨーク州ボモナ、チェンバレン・コート 1 6 番
- (72)発明者 ヤン・イ・リン
アメリカ合衆国 1 0 9 8 3 ニューヨーク州タッパン、コンスティテューション・ドライブ 3 5 番

審査官 福井 悟

- (56)参考文献 特表平 0 8 - 5 0 2 5 0 4 (J P , A)
国際公開第 8 7 / 0 0 0 5 2 5 (W O , A 1)
特表 2 0 0 5 - 5 2 3 9 3 7 (J P , A)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
C07D 498/00-521/00
A61K 31/33-33/44
CA/REGISTRY(STN)