

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6285960号
(P6285960)

(45) 発行日 平成30年2月28日 (2018. 2. 28)

(24) 登録日 平成30年2月9日 (2018. 2. 9)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 498/22 (2006. 01)

C O 7 D 498/22 C S P

A 6 1 K 31/5383 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5383

A 6 1 P 31/04 (2006. 01)

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 1 2 N 9/90 (2006. 01)

C 1 2 N 9/90 Z N A

請求項の数 13 (全 231 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-554245 (P2015-554245)
 (86) (22) 出願日 平成26年1月22日 (2014. 1. 22)
 (65) 公表番号 特表2016-506922 (P2016-506922A)
 (43) 公表日 平成28年3月7日 (2016. 3. 7)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2014/050164
 (87) 国際公開番号 W02014/114929
 (87) 国際公開日 平成26年7月31日 (2014. 7. 31)
 審査請求日 平成29年1月19日 (2017. 1. 19)
 (31) 優先権主張番号 61/755, 537
 (32) 優先日 平成25年1月23日 (2013. 1. 23)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/859, 910
 (32) 優先日 平成25年7月30日 (2013. 7. 30)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 515201279
 エンタシス・セラピューティックス・リミ
 テッド
 イギリス国ロンドン ダブリュー2・6ビ
 ーディー, キングダム・ストリート 2
 (74) 代理人 100140109
 弁理士 小野 新次郎
 (74) 代理人 100075270
 弁理士 小林 泰
 (74) 代理人 100101373
 弁理士 竹内 茂雄
 (74) 代理人 100118902
 弁理士 山本 修
 (74) 代理人 100135415
 弁理士 中濱 明子

最終頁に続く

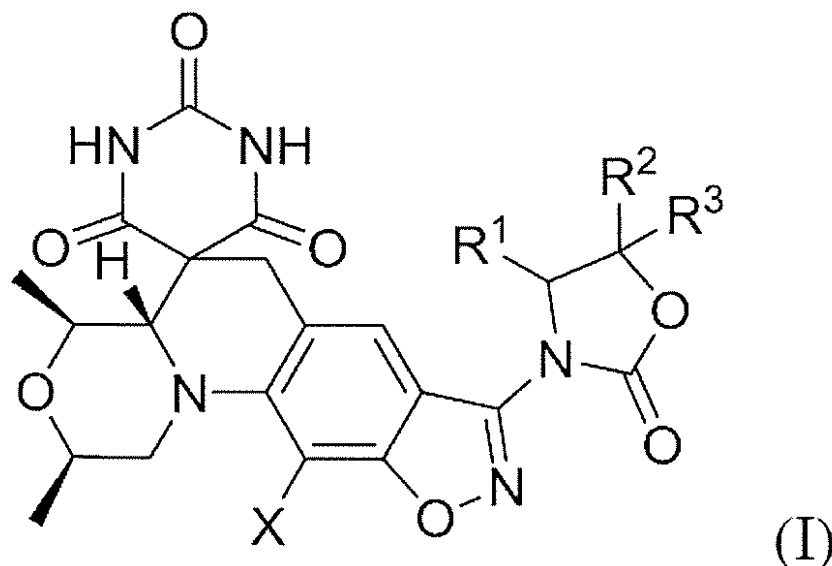
(54) 【発明の名称】 細菌感染症を治療する化合物及びその方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化合物が式 (I) :

【化 1】



の構造を有する化合物またはその薬学的に許容できる塩であって、

式中、

Xはフッ素または塩素であり；

R¹は水素、フェニル、-C≡N、テトラヒドロピラニル、N-メチル-1, 2, 4-トリアゾリル、ピリミジニル、ピリジニル、ピラジニル、シクロプロピル、-C≡CH、-CH=CH₂及びC₁-C₃アルキルから成る群より選択され、C₁-C₃アルキルは任意に1つ以上の-OR¹⁰、ハロゲン、-C≡N、-N₃、-SO₂CH₃、-SCH₃、-CH=CH₂、-CH=NOR¹¹及びフェニルで置換されており；

R²は水素、-C≡N、ピリジニル、C₁-C₃アルキルから成る群より選択され、C₁-C₃アルキルは任意に1つ以上のハロゲン、-OR²⁰及びCH=NOR²¹で置換されており；

R³は水素またはC₁-C₃アルキルであり；

R¹⁰はそれぞれ独立して水素、C₁-C₄アルキル及び(CH₂)₂OCH₃から成る群より選択され；ならびに

R¹¹、R²⁰及びR²¹はそれぞれ独立して水素またはC₁-C₄アルキルである前記化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項2】

R¹⁰が水素、メチル、エチルまたは-(CH₂)₂OCH₃である請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項3】

R¹¹が水素またはメチルである請求項1または2に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項4】

R²⁰が水素、メチルまたはエチルである請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項5】

R²¹が水素またはメチルである請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項6】

R¹が水素、メチル、エチル、フェニル、-CH₂-フェニル、-CH₂F、-CH₂OCH₃、-CH₂CH=CH₂、テトラヒドロピラニル、-(CH₂)₃OH、-(CH₂)₃F、-(CH₂)₃OH、-(CH₂)₃F、-CH=CH₂、-C≡N、-CH=NOCH₃、-CH₂SCH₃、-CH₂SO₂CH₃、-CH₂N₃、-CH₂OCH₂CH₃、-CH₂O(CH₂)₂OCH₃、シクロプロピル、ピリジニル、-CH(CH₃)OCH₃、ピリミジニル、ピラジニル、-C≡CH、N-メチル-1, 2, 4-トリアゾリル、-CH(OH)CH₃、-CH=NOH及びCH₂OHから成る群より選択される請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項7】

R²が水素、メチル、エチル、-CH₂F、-CH₂OCH₃、-CH₂OH、-CH=NOH、ピリジニル、-C≡N及びCH=NHOCCH₃から成る群より選択される請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項8】

R³が水素またはメチルである請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項9】

前記化合物が、

(2R, 4S, 4aS)-11-フルオロ-2, 4-ジメチル-8-(2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル)-1, 2, 4, 4a-テトラヒドロ-2'H, 6H-スピロ[1, 4-オキサジノ[4, 3-a][1, 2]オキサゾロ[4, 5-g]キノリン-5, 5'-ピリミジン]-2', 4', 6'(1'H, 3'H)-トリオン；

(2 R, 4 S, 4 a S) - 1 1 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - [(4 R) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 1, 2, 4, 4 a - テトラヒドロ - 2 ' H, 6 H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5 ' - ピリミジン] - 2 ', 4 ', 6 ' (1 ' H, 3 ' H) - トリオン;

(2 R, 4 S, 4 a S) - 1 1 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - [(5 S) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 1, 2, 4, 4 a - テトラヒドロ - 2 ' H, 6 H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5 ' - ピリミジン] - 2 ', 4 ', 6 ' (1 ' H, 3 ' H) - トリオン;

10

(2 R, 4 S, 4 a S) - 1 1 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - [(5 R) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 1, 2, 4, 4 a - テトラヒドロ - 2 ' H, 6 H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5 ' - ピリミジン] - 2 ', 4 ', 6 ' (1 ' H, 3 ' H) - トリオン;

(2 R, 4 S, 4 a S) - 1 1 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - [(4 S) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 1, 2, 4, 4 a - テトラヒドロ - 2 ' H, 6 H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5 ' - ピリミジン] - 2 ', 4 ', 6 ' (1 ' H, 3 ' H) - トリオン;

20

(2 R, 4 S, 4 a S) - 8 - [(4 S) - 4 - エチル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 1 1 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4 a - テトラヒドロ - 2 ' H, 6 H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5 ' - ピリミジン] - 2 ', 4 ', 6 ' (1 ' H, 3 ' H) - トリオン;

(2 R, 4 S, 4 a S) - 8 - [(4 R) - 4 - エチル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 1 1 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4 a - テトラヒドロ - 2 ' H, 6 H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5 ' - ピリミジン] - 2 ', 4 ', 6 ' (1 ' H, 3 ' H) - トリオン);

30

(2 R, 4 S, 4 a S) - 1 1 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - [(4 R) - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 1, 2, 4, 4 a - テトラヒドロ - 2 ' H, 6 H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5 ' - ピリミジン] - 2 ', 4 ', 6 ' (1 ' H, 3 ' H) - トリオン;

(2 R, 4 S, 4 a S) - 1 1 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - [(4 S) - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 1, 2, 4, 4 a - テトラヒドロ - 2 ' H, 6 H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5 ' - ピリミジン] - 2 ', 4 ', 6 ' (1 ' H, 3 ' H) - トリオン;

40

(2 R, 4 S, 4 a S) - 8 - [(4 R) - 4 - ベンジル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 1 1 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4 a - テトラヒドロ - 2 ' H, 6 H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5 ' - ピリミジン] - 2 ', 4 ', 6 ' (1 ' H, 3 ' H) - トリオン;

(2 R, 4 S, 4 a S) - 8 - [(4 S) - 4 - ベンジル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 1 1 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4 a - テトラヒドロ - 2 ' H, 6 H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5 ' - ピリミジン] - 2 ', 4 ', 6 ' (1 ' H, 3 ' H) - トリオン;

50

(2 R, 4 S, 4 a S) - 8 - (5, 5 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4 a - テトラヒドロ - 2' H, 6 H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン;

(2 R, 4 S, 4 a S) - 8 - [(5 S) - 5 - エチル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4 a - テトラヒドロ - 2' H, 6 H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン;

10

(2 R, 4 S, 4 a S) - 8 - [(5 R) - 5 - エチル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4 a - テトラヒドロ - 2' H, 6 H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン;

(2 R, 4 S, 4 a S) - 11 - フルオロ - 8 - [(4 R) - 4 - (フルオロメチル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4 a - テトラヒドロ - 2' H, 6 H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン;

20

(2 R, 4 S, 4 a S) - 11 - フルオロ - 8 - [(4 S) - 4 - (フルオロメチル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4 a - テトラヒドロ - 2' H, 6 H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン;

(2 R, 4 S, 4 a S) - 11 - フルオロ - 8 - [(4 S) - 4 - (メトキシメチル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4 a - テトラヒドロ - 2' H, 6 H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン;

30

(2 R, 4 S, 4 a S) - 11 - フルオロ - 8 - [(4 R) - 4 - (メトキシメチル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4 a - テトラヒドロ - 2' H, 6 H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン;

(2 R, 4 S, 4 a S) - 11 - フルオロ - 8 - ((S) - 5 - (フルオロメチル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4 - ジメチル - 2, 4, 4 a, 6 - テトラヒドロ - 1 H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン;

40

(2 R, 4 S, 4 a S) - 11 - クロロ - 8 - [(5 S) - 4 - (メトキシメチル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4 a - テトラヒドロ - 2' H, 6 H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン;

(2 R, 4 S, 4 a S) - 11 - クロロ - 8 - [(5 R) - 4 - (メトキシメチル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4 a - テトラヒドロ - 2' H, 6 H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン;

50

((2R, 4S, 4aS) - 11 - クロロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - ((R) - 5 - メチル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン;

((2R, 4S, 4aS) - 8 - ((4S, 5R) - 4, 5 - ジメチル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン;

((2R, 4S, 4aS) - 8 - ((4R, 5S) - 4, 5 - ジメチル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン;

10

((2R, 4S, 4aS) - 8 - ((S) - 4 - アリル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン;

((2R, 4S, 4aS) - 11 - フルオロ - 8 - ((S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4 - ジメチル - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン;

20

((2R, 4S, 4aS) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - [(4R - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル) - 1, 2, 4, 4a - テトラヒドロ - 2' H, 6H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン];

((2R, 4S, 4aS) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - [(4S - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル) - 1, 2, 4, 4a - テトラヒドロ - 2' H, 6H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン];

30

((2R, 4S, 4aS) - 11 - フルオロ - 8 - ((S) - 4 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4 - ジメチル - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン;

((2R, 4S, 4aS) - 11 - フルオロ - 8 - ((S) - 4 - (3 - フルオロプロピル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4 - ジメチル - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン;

40

((2R, 4S, 4aS) - 11 - フルオロ - 8 - ((S) - 4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4 - ジメチル - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン;

((2R, 4S, 4aS) - 11 - クロロ - 8 - ((S) - 5 - (フルオロメチル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4 - ジメチル - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒ

50

ドロ - 1H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン ;

(2R, 4S, 4aS) - 11 - クロロ - 8 - ((S) - 4 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4 - ジメチル - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン ;

(2R, 4S, 4aS) - 11 - クロロ - 8 - ((S) - 4 - (3 - フルオロプロピル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4 - ジメチル - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン ;

10

(2R, 4S, 4aS) - 11 - フルオロ - 8 - [(5S) - 4 - (メトキシメチル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4a - テトラヒドロ - 2' H, 6H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン ;

(2R, 4S, 4aS) - 11 - フルオロ - 8 - [(5R) - 4 - (メトキシメチル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4a - テトラヒドロ - 2' H, 6H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン ;

20

(2R, 4S, 4aS) - 11 - フルオロ - 8 - [(5R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4a - テトラヒドロ - 2' H, 6H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン ;

(2R, 4S, 4aS) - 11 - フルオロ - 8 - [(5R) - 5 - (フルオロメチル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4a - テトラヒドロ - 2' H, 6H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン ;

30

(2R, 4S, 4aS) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - ((S) - 2 - オキソ - 4 - ビニルオキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン ;

(2R, 4S, 4aS) - 11 - フルオロ - 8 - {(5R) - 5 - [(ヒドロキシイミノ)メチル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル} - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4a - テトラヒドロ - 2' H, 6H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン ;

40

(4S) - 3 - [(2R, 4S, 4aS) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 2', 4', 6' - トリオキソ - 1, 1', 2, 3', 4, 4', 4a, 6' - オクタヒドロ - 2' H, 6H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 8 - イル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 4 - カルボニトリル ;

(2R, 4S, 4aS) - 11 - フルオロ - 8 - {(4S) - 4 - [(メトキシイミノ)メチル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル} - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4a - テトラヒドロ - 2' H, 6H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 -

50

a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン;

(2 R, 4 S, 4 a S) - 11 - フルオロ - 8 - { (5 R) - 5 - (メトキシイミノ) メチル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル} - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4 a - テトラヒドロ - 2' H, 6 H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン;

(2 R, 4 S, 4 a S) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - ((R) - 4 - (メチルチオ) メチル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4, 4 a, 6 - テトラヒドロ - 1 H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン;

10

(2 R, 4 S, 4 a S) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - ((R) - 4 - (メチルスルホニル) メチル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4, 4 a, 6 - テトラヒドロ - 1 H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン;

(2 R, 4 S, 4 a S) - 8 - ((R) - 4 - (アジドメチル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 2, 4, 4 a, 6 - テトラヒドロ - 1 H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン;

20

(2 R, 4 S, 4 a S) - 8 - ((S) - 4 - (アジドメチル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 2, 4, 4 a, 6 - テトラヒドロ - 1 H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン;

(2 R, 4 S, 4 a S) - 8 - [(4 S) - 4 - (エトキシメチル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4 a - テトラヒドロ - 2' H, 6 H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン;

30

(2 R, 4 S, 4 a S) - 11 - フルオロ - 8 - { (4 S) - 4 - [(2 - メトキシエトキシ) メチル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル} - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4 a - テトラヒドロ - 2' H, 6 H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン;

(2 R, 4 S, 4 a S) - 8 - ((R) - 4 - (ジフルオロメチル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 2, 4, 4 a, 6 - テトラヒドロ - 1 H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン;

40

(2 R, 4 S, 4 a S) - 8 - ((S) - 4 - シクロプロピル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 2, 4, 4 a, 6 - テトラヒドロ - 1 H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン;

(2 R, 4 S, 4 a S) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - ((R) - 2 - オキソ - 5 - (ピリジン - 2 - イル) オキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4, 4 a, 6 - テトラヒドロ - 1 H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - ト

50

リオン；

(2R, 4S, 4aS) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - ((S) - 2 - オキソ - 5 - (ピリジン - 2 - イル) オキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン；

(2R, 4S, 4aS) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - ((R) - 2 - オキソ - 4 - (ピリジン - 2 - イル) オキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン；

10

(2R, 4S, 4aS) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - ((S) - 2 - オキソ - 4 - (ピリジン - 2 - イル) オキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン；

(2R, 4S, 4aS) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - ((R) - 2 - オキソ - 4 - (ピリジン - 4 - イル) オキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン；

20

(2R, 4S, 4aS) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - ((S) - 2 - オキソ - 4 - (ピリジン - 4 - イル) オキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン；

(2R, 4S, 4aS) - 11 - フルオロ - 8 - ((R) - 4 - ((R) - 1 - メトキシエチル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4 - ジメチル - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン；

30

(2R, 4S, 4aS) - 11 - フルオロ - 8 - ((R) - 4 - ((S) - 1 - メトキシエチル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4 - ジメチル - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン；

(2R, 4S, 4aS) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - ((R) - 2 - オキソ - 4 - (ピラジン - 2 - イル) オキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン；

40

(2R, 4S, 4aS) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - ((S) - 2 - オキソ - 4 - (ピラジン - 2 - イル) オキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン；

(2R, 4S, 4aS) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - ((R) - 2 - オキソ - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) オキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) -

50

トリオン；

(2 R, 4 S, 4 a S) - 1 1 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - ((S) - 2 - オキソ - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) オキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4, 4 a, 6 - テトラヒドロ - 1 H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン；

(2 R, 4 S, 4 a S) - 8 - ((S) - 4 - エチニル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 1 1 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 2, 4, 4 a, 6 - テトラヒドロ - 1 H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン；

10

(2 R, 4 S, 4 a S) - 1 1 - クロロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - ((S) - 4 - メチル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4, 4 a, 6 - テトラヒドロ - 1 H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン；

(2 R, 4 S, 4 a S) - 1 1 - フルオロ - 8 - [(4 S) - 4 - (メトキシメチル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4 a - テトラヒドロ - 2' H, 6 H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン；

(2 R, 4 S, 4 a S) - 1 1 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - ((S) - 4 - (1 - メチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4, 4 a, 6 - テトラヒドロ - 1 H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン；

20

(2 R, 4 S, 4 a S) - 1 1 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - ((R) - 4 - (1 - メチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4, 4 a, 6 - テトラヒドロ - 1 H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン；

(2 R, 4 S, 4 a S) - 1 1 - フルオロ - 8 - ((R) - 4 - ((S) - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4 - ジメチル - 2, 4, 4 a, 6 - テトラヒドロ - 1 H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン；

30

{(4 S) - 3 - [(2 R, 4 S, 4 a S) - 1 1 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 2', 4', 6' - トリオキソ - 1, 1', 2, 3', 4, 4', 4 a, 6' - オクタヒドロ - 2' H, 6 H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 8 - イル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 4 - イル} アセトニトリル；

(2 R, 4 S, 4 a S) - 8 - ((R) - 4 - ((R) - 1, 2 - ジヒドロキシエチル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 1 1 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 2, 4, 4 a, 6 - テトラヒドロ - 1 H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン；

40

(2 R, 4 S, 4 a S) - 8 - ((R) - 4 - ((S) - 1, 2 - ジヒドロキシエチル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 1 1 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 2, 4, 4 a, 6 - テトラヒドロ - 1 H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン；

(2 R, 4 S, 4 a S) - 1 1 - フルオロ - 8 - {(4 S) - 4 - [(ヒドロキシイミ

50

ノ) メチル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル} - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4a - テトラヒドロ - 2' H, 6H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン;

(5R) - 3 - [(2R, 4S, 4aS) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 2', 4', 6' - トリオキソ - 1, 1', 2, 3', 4, 4', 4a, 6' - オクタヒドロ - 2' H, 6H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 8 - イル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - カルボニトリル; 及び

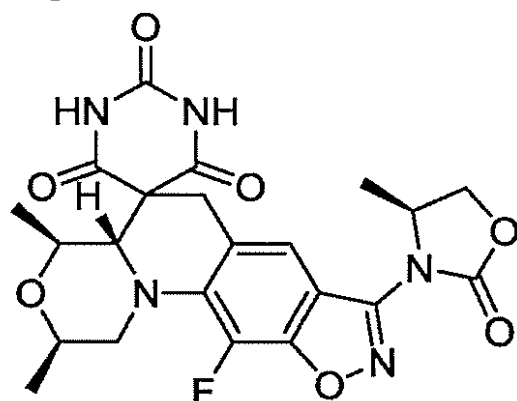
(5S) - 3 - [(2R, 4S, 4aS) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 2', 4', 6' - トリオキソ - 1, 1', 2, 3', 4, 4', 4a, 6' - オクタヒドロ - 2' H, 6H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 8 - イル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - カルボニトリル

からなる群より選択される請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 10】

化合物が以下の構造式:

【化 2】



で表される、請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 11】

請求項 1 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる賦形剤または希釈剤を含む医薬組成物。

【請求項 12】

請求項 1 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩を含む、細菌感染症治療用または細菌の DNA ジャイレース阻害用の、医薬組成物。

【請求項 13】

淋菌、黄色ブドウ球菌、肺炎球菌、化膿性連鎖球菌、ストレプトコッカス・アガラクチア、ブドウ球菌、凝固酵素（コアグラゼ）陰性ブドウ球菌、インフルエンザ菌、レジオネラ・ニューモフィラ、またはバークホルデルシア属菌種により細菌感染症が引き起こされる、請求項 12 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【関連出願】

【0001】

本出願は、米国特許法第 119 条 (e) の下、2013 年 7 月 30 日に提出した米国仮特許出願第 61/859,910 号及び 2013 年 1 月 23 日に提出した米国仮特許出願第 61/755,537 号に基づく優先権を主張する。該仮出願のそれぞれの内容は、参照によりその全体が本明細書に取り込まれる。

【0002】

配列表

本出願は、A S C I I形式で電子的に提出した配列表を含有する。該配列表は、参照によりその全体が本明細書に取り込まれる。2014年1月6日に作成した該A S C I I複製物は200070-WO-PC T _ S L . t x tという名称であり、772バイトのサイズである。

【背景技術】

【0003】

抗菌耐性及び抗菌抵抗性は、多くの一般的な細菌感染症の治療にとって重篤な驚異となっている。実際に、米国感染症学会によると、肺炎腫、H I V / A I D S、パーキンソン病及び殺人を合わせた数よりも多くの米国人が、メチシリン抵抗性黄色ブドウ球菌（MR S A）により毎年亡くなっている。フェシウム菌、黄色ブドウ球菌、肺炎桿菌、アシネトバクター・バウマンニ、緑膿菌、結核菌及びエンテロバクター種等の一般的な感染性グラム陽性及び陰性病原菌における多剤抵抗性の上昇だけでなく、サルモネラ菌及びクロストリジウム・ディフィシルにおいて抵抗性の証拠が見られ、ならびに淋菌において抵抗性の証拠が増加して見られてい（Gerard D. Wright, "Antibiotics: A New Hope," 19 (2012) 3-10）。この抵抗性の増加に起因し、新しい抗菌薬の開発が重大な医学的要求となっている。

10

【発明の概要】

【0004】

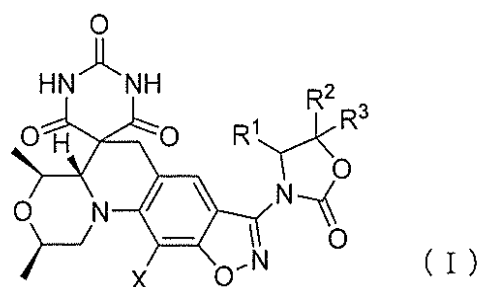
細菌感染症を治療する新しい治療法への要求が依然としてある。本発明は、細菌感染症を治療する新規化合物及びその使用方法を提供する。

20

【0005】

一態様においては、本発明は式（I）の化合物またはその薬剂的に許容できる塩を提供する。

【化1】



30

式中、

Xはフッ素または塩素であり；

R¹は水素、フェニル、-C≡N、テトラヒドロピラニル、N-メチル-1,2,4-トリアゾリル、ピリミジニル、ピリジニル、ピラジニル、シクロプロピル、-C≡CH、-CH=CH₂及びC₁-C₃アルキルから成る群より選択され、C₁-C₃アルキルは任意に1つ以上の-OR¹⁰、ハロゲン、-C≡N、-N₃、-SO₂CH₃、-SCH₃、-CH=CH₂、-CH=NOR¹¹及びフェニルで置換されており；

40

R²は水素、-C≡N、ピリジニル、C₁-C₃アルキルから成る群より選択され、C₁-C₃アルキルは任意に1つ以上のハロゲン、-OR²⁰及び-CH=NOR²¹で置換されており；

R³は水素またはC₁-C₃アルキルであり；

R¹⁰はそれぞれ独立して水素、C₁-C₄アルキル及び-(CH₂)₂OCH₃から成る群より選択され；ならびに

R¹¹、R²⁰及びR²¹はそれぞれ独立して水素またはC₁-C₄アルキルである。

【0006】

一態様においては、本発明は式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩及び薬

50

学的に許容できる賦形剤または希釈剤を含む医薬組成物を提供する。

【0007】

一態様においては、本発明は、有効量の式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩を被験体に投与することを含む、必要とする被験体において細菌感染症を治療する方法を提供する。

【0008】

一態様においては、本発明は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩の細菌感染症治療用の用途を提供する。

【0009】

一態様においては、本発明は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩の、細菌感染症治療用薬剤の製造における用途を提供する。

10

【0010】

一態様においては、本発明は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩を含む、細菌感染症治療用医薬組成物を提供する。

【0011】

一態様においては、本発明は、有効量の式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩を投与することを含む、必要とする被験体において細菌のDNAジャイレースを阻害する方法を提供する。

【0012】

一態様においては、本発明は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩の、細菌のDNAジャイレース阻害用の用途を提供する。

20

【0013】

一態様においては、本発明は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩の、細菌のDNAジャイレース阻害用薬剤の製造における用途を提供する。

【0014】

一態様においては、本発明は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩を含む、細菌のDNAジャイレース阻害用医薬組成物を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】図1は、好中球減少性CD1マウスにおいて黄色ブドウ球菌USA100により誘発した大腿病変モデルにおける実施例5の有効性を示すグラフである。

30

【図2】図2は、好中球減少性マウスにおいて化膿性連鎖球菌ATCC12384により誘発した大腿病変モデルにおける実施例5の有効性を示すグラフである。

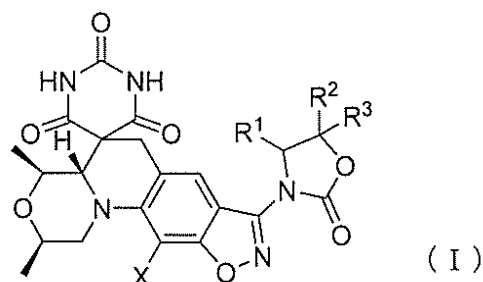
【発明を実施するための形態】

【0016】

化合物

本発明は、少なくとも部分的には、式（I）の化合物及びその薬学的に許容できる塩を提供する。

【化2】



40

式中、

Xはフッ素または塩素であり；

R¹は水素、フェニル、-C≡N、テトラヒドロピラニル、N-メチル-1, 2, 4-

50

トリアゾリル、ピリミジニル、ピリジニル、ピラジニル、シクロプロピル、 $-C\equiv CH$ 、 $-CH=CH_2$ 及び $C_1 - C_3$ アルキルから成る群より選択され、 $C_1 - C_3$ アルキルは任意に1つ以上の $-OR^{10}$ 、ハロゲン、 $-C\equiv N$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH=NOR^{11}$ 及びフェニルで置換されており；

R^2 は水素、 $-C\equiv N$ 、ピリジニル、 $C_1 - C_3$ アルキルから成る群より選択され、 $C_1 - C_3$ アルキルは任意に1つ以上のハロゲン、 $-OR^{20}$ 及び $-CH=NOR^{21}$ で置換されており；

R^3 は水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；

R^{10} はそれぞれ独立して水素、 $C_1 - C_4$ アルキル及び $-(CH_2)_2OCH_3$ から成る群より選択され；ならびに

R^{11} 、 R^{20} 及び R^{21} はそれぞれ独立して水素または $C_1 - C_4$ アルキルである。

【0017】

一態様においては、 R^1 は水素、メチル、エチル、フェニル、 $-CH_2$ -フェニル、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH=CH_2$ 、テトラヒドロピラニル $(CH_2)_3OH$ 、 $-(CH_2)_3F$ 、 $-(CH_2)_3OH$ 、 $-(CH_2)_3F$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-C\equiv N$ 、 $-CH=NOCH_3$ 、 $-CH_2SCH_3$ 、 $-CH_2SO_2CH_3$ 、 $-CH_2N_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2O(CH_2)_2OCH_3$ 、シクロプロピル、ピリジニル、 $-CH(CH_3)OCH_3$ 、ピリミジニル、ピラジニル、 $-C\equiv CH$ 、 N -メチル-1, 2, 4-トリアゾリル、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-CH=NOH$ または $-CH_2OH$ である。

【0018】

一態様においては、 R^2 は水素、メチル、エチル、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH=NOH$ 、 $-CH_2N_3$ 、ピリジニル、 $-C\equiv N$ または $-CH=NH$ OCH_3 である。

【0019】

一態様においては、 R^3 は水素またはメチルである。

【0020】

一態様においては、 R^{10} は水素、メチル、エチルまたは $-(CH_2)_2OCH_3$ である。

【0021】

一態様においては、 R^{11} は水素またはメチルである。

【0022】

一態様においては、 R^{20} は水素、メチルまたはエチルである。

【0023】

一態様においては、 R^{21} は水素またはメチルである。

【0024】

一態様においては、式 (I) の化合物において X はフッ素であり、 R^1 、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素である。

【0025】

一態様においては、式 (I) の化合物において X はフッ素であり、 R^1 はメチルであり、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素である。

【0026】

一態様においては、式 (I) の化合物において X はフッ素であり、 R^1 及び R^3 はそれぞれ水素であり、 R^2 はメチルである。

【0027】

一態様においては、式 (I) の化合物において X はフッ素であり、 R^1 はエチルであり、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素である。

【0028】

一態様においては、式 (I) の化合物において X はフッ素であり、 R^1 はフェニルであり、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素である。

10

20

30

40

50

【0029】

一態様においては、式（I）の化合物においてXはフッ素であり、 R^1 は $-CH_2-$ フェニルであり、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素である。

【0030】

一態様においては、式（I）の化合物においてXはフッ素であり、 R^1 は水素であり、 R^2 及び R^3 はそれぞれメチルである。

【0031】

一態様においては、式（I）の化合物においてXはフッ素であり、 R^1 及び R^3 はそれぞれ水素であり、 R^2 はエチルである。

【0032】

一態様においては、式（I）の化合物においてXはフッ素であり、 R^1 は $-CH_2F$ であり、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素である。

10

【0033】

一態様においては、式（I）の化合物においてXはフッ素であり、 R^1 は $-CH_2OCH_3$ であり、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素である。

【0034】

一態様においては、式（I）の化合物においてXはフッ素であり、 R^1 及び R^3 はそれぞれ水素であり、 R^2 は $-CH_2F$ である。

【0035】

一態様においては、式（I）の化合物においてXは塩素であり、 R^1 及び R^3 はそれぞれ水素であり、 R^2 は $-CH_2OCH_3$ である。

20

【0036】

一態様においては、式（I）の化合物においてXは塩素であり、 R^1 及び R^3 はそれぞれ水素であり、 R^2 はメチルである。

【0037】

一態様においては、式（I）の化合物においてXはフッ素であり、 R^1 及び R^2 はそれぞれメチルであり、 R^3 は水素である。

【0038】

一態様においては、式（I）の化合物においてXはフッ素であり、 R^1 は $-CH_2CH=CH_2$ であり、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素である。

30

【0039】

一態様においては、式（I）の化合物においてXはフッ素であり、 R^1 及び R^3 はそれぞれ水素であり、 R^2 は $-CH_2OH$ である。

【0040】

一態様においては、式（I）の化合物においてXはフッ素であり、 R^1 はテトラヒドロピラニルであり、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素である。

【0041】

一態様においては、式（I）の化合物においてXはフッ素であり、 R^1 は $-(CH_2)_3OH$ であり、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素である。

【0042】

一態様においては、式（I）の化合物においてXはフッ素であり、 R^1 は $-(CH_2)_3F$ であり、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素である。

40

【0043】

一態様においては、式（I）の化合物においてXは塩素であり、 R^1 及び R^3 はそれぞれ水素であり、 R^2 は $-CH_2F$ である。

【0044】

一態様においては、式（I）の化合物においてXは塩素であり、 R^1 は $-(CH_2)_3OH$ であり、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素である。

【0045】

一態様においては、式（I）の化合物においてXは塩素であり、 R^1 は $-(CH_2)_3$

50

Fであり、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素である。

【0046】

一態様においては、式 (I) の化合物においてXはフッ素であり、 R^1 及び R^3 はそれぞれ水素であり、 R^2 は $-CH_2OCH_3$ である。

【0047】

一態様においては、式 (I) の化合物においてXはフッ素であり、 R^1 は $-CH=CH_2$ であり、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素である。

【0048】

一態様においては、式 (I) の化合物においてXはフッ素であり、 R^1 及び R^3 はそれぞれ水素であり、 R^2 は $-CH=NOH$ である。

10

【0049】

一態様においては、式 (I) の化合物においてXはフッ素であり、 R^1 は $-C\equiv N$ であり、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素である。

【0050】

一態様においては、式 (I) の化合物においてXはフッ素であり、 R^1 は $-CH=NOCH_3$ であり、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素である。

【0051】

一態様においては、式 (I) の化合物においてXはフッ素であり、 R^1 及び R^3 はそれぞれ水素であり、 R^2 は $-CH=NH OCH_3$ である。

【0052】

20

一態様においては、式 (I) の化合物においてXはフッ素であり、 R^1 及び R^3 はそれぞれ水素であり、 R^2 は $-CH_2N_3$ である。

【0053】

一態様においては、式 (I) の化合物においてXはフッ素であり、 R^1 は $-CH_2SCH_3$ であり、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素である。

【0054】

一態様においては、式 (I) の化合物においてXはフッ素であり、 R^1 は $-CH_2SO_2CH_3$ であり、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素である。

【0055】

一態様においては、式 (I) の化合物においてXはフッ素であり、 R^1 は $-CH_2N_3$ であり、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素である。

30

【0056】

一態様においては、式 (I) の化合物においてXはフッ素であり、 R^1 は $-CH_2OCH_2CH_3$ であり、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素である。

【0057】

一態様においては、式 (I) の化合物においてXはフッ素であり、 R^1 は $-CH_2O(CH_2)_2OCH_3$ であり、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素である。

【0058】

一態様においては、式 (I) の化合物においてXはフッ素であり、 R^1 は $-CHF_2$ であり、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素である。

40

【0059】

一態様においては、式 (I) の化合物においてXはフッ素であり、 R^1 はシクロプロピルであり、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素である。

【0060】

一態様においては、式 (I) の化合物においてXはフッ素であり、 R^1 及び R^3 はそれぞれ水素であり、 R^2 はピリジニルである。

【0061】

一態様においては、式 (I) の化合物においてXはフッ素であり、 R^1 はピリジニルであり、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素である。

【0062】

50

一態様においては、式（I）の化合物においてXはフッ素であり、 R^1 は $-CH(CH_3)OCH_3$ であり、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素である。

【0063】

一態様においては、式（I）の化合物においてXはフッ素であり、 R^1 はピリミジニルであり、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素である。

【0064】

一態様においては、式（I）の化合物においてXはフッ素であり、 R^1 はピラジニルであり、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素である。

【0065】

一態様においては、式（I）の化合物においてXはフッ素であり、 R^1 は $-C\equiv CH$ であり、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素である。 10

【0066】

一態様においては、式（I）の化合物においてXは塩素であり、 R^1 はメチルであり、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素である。

【0067】

一態様においては、式（I）の化合物においてXはフッ素であり、 R^1 はN-メチル-1, 2, 4-トリアゾリルであり、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素である。

【0068】

一態様においては、式（I）の化合物においてXはフッ素であり、 R^1 は $-CH(OH)CH_3$ であり、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素である。 20

【0069】

一態様においては、式（I）の化合物においてXはフッ素であり、 R^1 は $-CH(OH)CH_2OH$ であり、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素である。

【0070】

一態様においては、式（I）の化合物においてXはフッ素であり、 R^1 は $-CH=NOH$ であり、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素である。

【0071】

一態様においては、式（I）の化合物においてXはフッ素であり、 R^1 及び R^3 はそれぞれ水素であり、 R^2 は $-C\equiv N$ である。

【0072】

一態様においては、式（I）の化合物においてXはフッ素であり、 R^1 は $-CH_2OCH_3$ であり、 R^2 はメチルであり、 R^3 は水素である。 30

【0073】

一態様においては、式（I）の化合物においてXはフッ素であり、 R^1 は $-CH_2F$ であり、 R^2 はメチルであり、 R^3 は水素である。

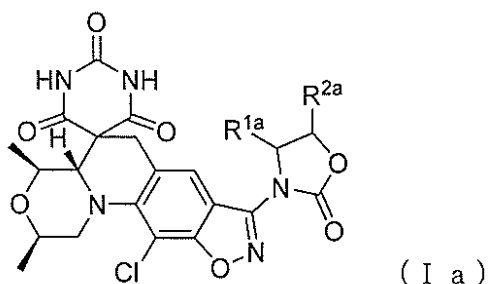
【0074】

一態様においては、式（I）の化合物においてXはフッ素であり、 R^1 は $-CH_2OH$ であり、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素である。

【0075】

いくつかの実施形態においては、式（I）の化合物は式（Ia）の構造を有するか、またはその薬学的に許容できる塩である。 40

【化3】



式中、

R^{1a} は水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり、 $C_1 - C_3$ アルキルは任意にハロゲンまたは OR^{11a} で置換されており；

R^{2a} は水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり、 $C_1 - C_3$ アルキルは任意にハロゲンまたは OR^{21a} で置換されており；ならびに

R^{11a} 及び R^{21a} はそれぞれ独立して水素または $C_1 - C_4$ アルキルである。

【0076】

一態様においては、 R^{1a} は水素、 $-(CH_2)_3OH$ 、 $-(CH_2)_3F$ またはメチルである。

【0077】

一態様においては、 R^{2a} は $-CH_2OCH_3$ 、メチル、 $-CH_2F$ または水素である。

【0078】

一態様においては、 R^{11a} は水素またはメチルである。

【0079】

一態様においては、 R^{21a} は水素またはメチルである。

【0080】

一態様においては、式 (I a) の化合物において R^{1a} は水素であり、 R^{2a} は $-CH_2OCH_3$ である。

【0081】

一態様においては、式 (I a) の化合物において R^{1a} は水素であり、 R^{2a} はメチルである。

【0082】

一態様においては、式 (I a) の化合物において R^{1a} は水素であり、 R^{2a} は $-CH_2F$ である。

【0083】

一態様においては、式 (I a) の化合物において R^{1a} は $-(CH_2)_3OH$ であり、 R^{2a} は水素である。

【0084】

一態様においては、式 (I a) の化合物において R^{1a} は $-(CH_2)_3F$ であり、 R^{2a} は水素である。

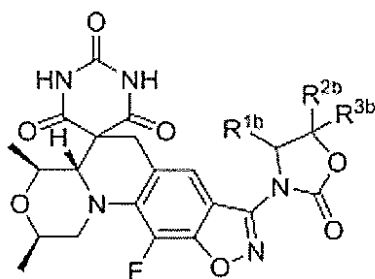
【0085】

一態様においては、式 (I a) の化合物において R^{1a} はメチルであり、 R^{2a} は水素である。

【0086】

いくつかの実施形態においては、式 (I) の化合物は式 (I b) の構造を有する。

【化4】



(I b)

式中、

R^{1b} は水素、フェニル、 $-C\equiv N$ 、テトラヒドロピラニル、1, 2, 4 - トリアゾリル、ピリミジニル、ピリジニル、ピラジニル、シクロプロピル、 $-C\equiv CH$ 、 $-CH=CH_2$ 及び $C_1 - C_3$ アルキルから成る群より選択され、 $C_1 - C_3$ アルキルは任意に1つ

10

20

30

40

50

以上の $-OR^{10b}$ 、ハロゲン、 $-C\equiv N$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH=NO R^{11b}$ 及びフェニルで置換されており；

R^{2b} は水素、 $-C\equiv N$ 、 $C_1 - C_3$ アルキルから成る群より選択され、 $C_1 - C_3$ アルキルは任意に 1 つ以上のハロゲン、 OR^{20b} 及び $CH=NO R^{21b}$ で置換されており；

R^{3b} は水素または $C_1 - C_4$ アルキルであり；

R^{10b} はそれぞれ独立して水素、 $C_1 - C_4$ アルキル及び $-(CH_2)_2OCH_3$ から成る群より選択され；ならびに

R^{11b} 、 R^{20b} 及び R^{21b} はそれぞれ独立して水素または $C_1 - C_4$ アルキルである。

10

【0087】

一態様においては、 R^{1b} は水素、メチル、エチル、フェニル、 $-CH_2$ -フェニル、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH=CH_2$ 、テトラヒドロピラニル $(CH_2)_3OH$ 、 $-(CH_2)_3F$ 、 $-(CH_2)_3OH$ 、 $-(CH_2)_3F$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-C\equiv N$ 、 $-CH=NOCH_3$ 、 $-CH_2SCH_3$ 、 $-CH_2SO_2CH_3$ 、 $-CH_2N_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2O(CH_2)_2OCH_3$ 、シクロプロピル、ピリジニル、 $-CH(CH_3)OCH_3$ 、ピリミジニル、ピラジニル、 $-C\equiv CH$ 、 N -メチル-1, 2, 4-トリアゾリル、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-CH=NOH$ または $-CH_2OH$ である。

【0088】

20

一態様においては、 R^{2b} は水素、メチル、エチル、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH=NOH$ 、 $-CH_2N_3$ 、ピリジニル、 $-C\equiv N$ または $-CH=NHOCH_3$ である。

【0089】

一態様においては、 R^{3b} は水素またはメチルである。

【0090】

一態様においては、 R^{10b} は水素、メチル、エチルまたは $-(CH_2)_2OCH_3$ である。

【0091】

一態様においては、 R^{11b} は水素またはメチルである。

【0092】

30

一態様においては、 R^{20b} は水素、メチルまたはエチルである。

【0093】

一態様においては、 R^{21b} は水素またはメチルである。

【0094】

一態様においては、式 (I b) の化合物において R^{1b} はメチルであり、 R^{2b} 及び R^{3b} はそれぞれ水素である。

【0095】

一態様においては、式 (I b) の化合物において R^{1b} 及び R^{3b} はそれぞれ水素であり、 R^{2b} はメチルである。

【0096】

40

一態様においては、式 (I b) の化合物において R^{1b} はエチルであり、 R^{2b} 及び R^{3b} はそれぞれ水素である。

【0097】

一態様においては、式 (I b) の化合物において R^{1b} はフェニルであり、 R^{2b} 及び R^{3b} はそれぞれ水素である。

【0098】

一態様においては、式 (I b) の化合物において R^{1b} は $-CH_2$ -フェニルであり、 R^{2b} 及び R^{3b} はそれぞれ水素である。

【0099】

一態様においては、式 (I b) の化合物において R^{1b} は水素であり、 R^{2b} 及び R^{3b}

50

^b はそれぞれメチルである。

【0100】

一態様においては、式 (I b) の化合物において R^1 ^b 及び R^3 ^b はそれぞれ水素であり、 R^2 ^b はエチルである。

【0101】

一態様においては、式 (I b) の化合物において R^1 ^b は $-CH_2F$ であり、 R^2 ^b 及び R^3 ^b はそれぞれ水素である。

【0102】

一態様においては、式 (I b) の化合物において R^1 ^b は $-CH_2OCH_3$ であり、 R^2 ^b 及び R^3 ^b はそれぞれ水素である。

10

【0103】

一態様においては、式 (I b) の化合物において R^1 ^b 及び R^3 ^b はそれぞれ水素であり、 R^2 ^b は $-CH_2F$ である。

【0104】

一態様においては、式 (I b) の化合物において R^1 ^b 及び R^2 ^b はそれぞれメチルであり、 R^3 ^b は水素である。

【0105】

一態様においては、式 (I b) の化合物において R^1 ^b は $-CH_2CH=CH_2$ であり、 R^2 ^b 及び R^3 ^b はそれぞれ水素である。

【0106】

20

一態様においては、式 (I b) の化合物において R^1 ^b 及び R^3 ^b はそれぞれ水素であり、 R^2 ^b は $-CH_2OH$ である。

【0107】

一態様においては、式 (I b) の化合物において R^1 ^b はテトラヒドロピラニルであり、 R^2 ^b 及び R^3 ^b はそれぞれ水素である。

【0108】

一態様においては、式 (I b) の化合物において R^1 ^b は $-(CH_2)_3OH$ であり、 R^2 ^b 及び R^3 ^b はそれぞれ水素である。

【0109】

一態様においては、式 (I b) の化合物において R^1 ^b は $-(CH_2)_3F$ であり、 R^2 ^b 及び R^3 ^b はそれぞれ水素である。

30

【0110】

一態様においては、式 (I b) の化合物において R^1 ^b 及び R^3 ^b はそれぞれ水素であり、 R^2 ^b は $-CH_2OCH_3$ である。

【0111】

一態様においては、式 (I b) の化合物において R^1 ^b は $-CH=CH_2$ であり、 R^2 ^b 及び R^3 ^b はそれぞれ水素である。

【0112】

一態様においては、式 (I b) の化合物において R^1 ^b 及び R^3 ^b はそれぞれ水素であり、 R^2 ^b は $-CH=NOH$ である。

40

【0113】

一態様においては、式 (I b) の化合物において R^1 ^b は $-C\equiv N$ であり、 R^2 ^b 及び R^3 ^b はそれぞれ水素である。

【0114】

一態様においては、式 (I b) の化合物において R^1 ^b は $-CH=NOCH_3$ であり、 R^2 ^b 及び R^3 ^b はそれぞれ水素である。

【0115】

一態様においては、式 (I b) の化合物において R^1 ^b 及び R^3 ^b はそれぞれ水素であり、 R^2 ^b は $-CH=NHCH_3$ である。

【0116】

50

一態様においては、式 (I b) の化合物において R^1 は $-CH_2N_3$ であり、 R^2 は $-CH_2N_3$ であり、 R^3 はそれぞれ水素である。

【0117】

一態様においては、式 (I b) の化合物において R^1 は $-CH_2SCH_3$ であり、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素である。

【0118】

一態様においては、式 (I b) の化合物において R^1 は $-CH_2SO_2CH_3$ であり、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素である。

【0119】

一態様においては、式 (I b) の化合物において R^1 は $-CH_2N_3$ であり、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素である。 10

【0120】

一態様においては、式 (I b) の化合物において R^1 は $-CH_2OCH_2CH_3$ であり、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素である。

【0121】

一態様においては、式 (I b) の化合物において R^1 は $-CH_2O(CH_2)_2OCH_3$ であり、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素である。

【0122】

一態様においては、式 (I b) の化合物において R^1 は $-CHF_2$ であり、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素である。 20

【0123】

一態様においては、式 (I b) の化合物において R^1 はシクロプロピルであり、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素である。

【0124】

一態様においては、式 (I) の化合物において R^1 及び R^3 はそれぞれ水素であり、 R^2 はピリジニルである。

【0125】

一態様においては、式 (I) の化合物において R^1 はピリジニルであり、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素である。

【0126】

一態様においては、式 (I b) の化合物において R^1 は $-CH(CH_3)OCH_3$ であり、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素である。 30

【0127】

一態様においては、式 (I b) の化合物において R^1 はピリミジニルであり、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素である。

【0128】

一態様においては、式 (I b) の化合物において R^1 はピラジニルであり、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素である。

【0129】

一態様においては、式 (I b) の化合物において R^1 は $-C\equiv CH$ であり、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素である。 40

【0130】

一態様においては、式 (I b) の化合物において R^1 は N - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾリルであり、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素である。

【0131】

一態様においては、式 (I b) の化合物において R^1 は $-CH(OH)CH_3$ であり、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素である。

【0132】

一態様においては、式 (I b) の化合物において R^1 は $-CH(OH)CH_2OH$ であり、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素である。 50

【0133】

一態様においては、式 (I b) の化合物において R^{1b} は $-CH=NOH$ であり、 R^{2b} 及び R^{3b} はそれぞれ水素である。

【0134】

一態様においては、式 (I b) の化合物において R^{1b} 及び R^{3b} はそれぞれ水素であり、 R^{2b} は $-C \equiv N$ である。

【0135】

一態様においては、式 (I b) の化合物において R^{1b} は $-CH_2OCH_3$ であり、 R^{2b} はメチルであり、 R^{3b} は水素である。

【0136】

一態様においては、式 (I b) の化合物において R^{1b} は $-CH_2F$ であり、 R^{2b} はメチルであり、 R^{3b} は水素である。

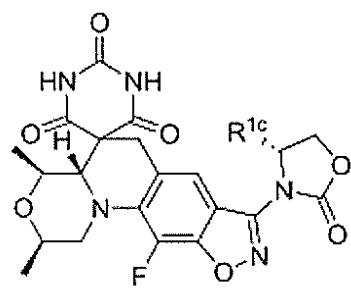
【0137】

一態様においては、式 (I b) の化合物において R^{1b} は $-CH_2OH$ であり、 R^{2b} 及び R^{3b} はそれぞれ水素である。

【0138】

いくつかの実施形態においては、式 (I) の化合物は式 (I c) の構造を有するか、またはその薬学的に許容できる塩である。

【化5】



式中、

R^{1c} はフェニル、N - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾリル、テトラヒドロピラニル、ピリジニル、ピリジニル、ピラジニルまたは $C_1 - C_3$ アルキルであり、 $C_1 - C_3$ アルキルは任意に1つ以上のフェニル、ハロゲン、 $-N_3$ または OR^{10c} で置換されており；ならびに

R^{10c} はそれぞれ独立して水素または $C_1 - C_4$ アルキルである。

【0139】

一態様においては、 R^{1c} はメチル、エチル、フェニル、 $-CH_2$ - フェニル、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、テトラヒドロピラニル、 $-CH_2N_3$ 、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、 $-CH(CH_3)OCH_3$ 、N - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾリルまたは $-CH_2OH$ である。

【0140】

一態様においては、 R^{10c} は水素またはメチルである。

【0141】

一態様においては、式 (I c) の化合物において R^{1c} はメチルである。

【0142】

一態様においては、式 (I c) の化合物において R^{1c} はエチルである。

【0143】

一態様においては、式 (I c) の化合物において R^{1c} はフェニルである。

【0144】

一態様においては、式 (I c) の化合物において R^{1c} は $-CH_2$ - フェニルである。

【0145】

一態様においては、式 (I c) の化合物において R^{1c} は $-CH_2F$ である。

【0146】

一態様においては、式 (I c) の化合物において R^{1c} は $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ である。

【0147】

一態様においては、式 (I c) の化合物において R^{1c} はテトラヒドロピラニルである。

【0148】

一態様においては、式 (I c) の化合物において R^{1c} は $-\text{CH}_2\text{N}_3$ である。

【0149】

一態様においては、式 (I c) の化合物において R^{1c} はピリジニルである。

【0150】

一態様においては、式 (I c) の化合物において R^{1c} はピリミジニルである。

【0151】

一態様においては、式 (I c) の化合物において R^{1c} はピラジニルである。

【0152】

一態様においては、式 (I c) の化合物において R^{1c} は $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ である。

【0153】

一態様においては、式 (I c) の化合物において R^{1c} は N - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾリルである。

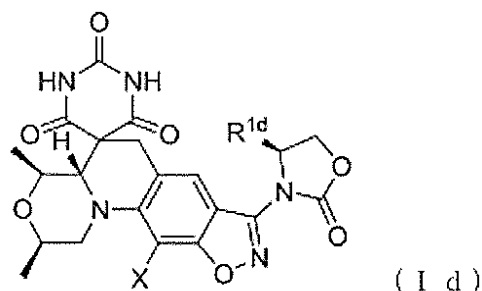
【0154】

一態様においては、式 (I c) の化合物において R^{1c} は $-\text{CH}_2\text{OH}$ である。

【0155】

いくつかの実施形態においては、式 (I) の化合物は式 (I d) の構造を有するか、またはその薬学的に許容できる塩である。

【化6】



式中、

X は塩素またはフッ素であり；

R^{1d} は水素、フェニル、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、テトラヒドロピラニル、N - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾリル、ピリミジニル、ピリジニル、ピラジニル、シクロプロピル、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 及び $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキルから成る群より選択され、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキルは任意に1つ以上の $-\text{OR}^{10d}$ 、ハロゲン、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{NOR}^{11d}$ 及びフェニルで置換されており；

R^{10d} はそれぞれ独立して水素、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル及び $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ から成る群より選択され；ならびに

R^{11d} はそれぞれ独立して水素または $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルである。

【0156】

一態様においては、 R^{1d} はメチル、エチル、フェニル、 $-\text{CH}_2$ - フェニル、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、テトラヒドロピラニル $(\text{CH}_2)_3\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{F}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{CH}=\text{NOCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、ピリジニル、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ 、ピリミジニル、ピラジニル、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、N - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾリル、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}$

10

20

30

40

50

(OH)CH₂OHまたは -CH=NOHである。

【0157】

一態様においては、R^{10d}は水素、メチルまたはエチルである。

【0158】

一態様においては、R^{10d}は水素またはメチルである。

【0159】

一態様においては、式(I d)の化合物においてXはフッ素であり、R^{1d}はメチルである。

【0160】

一態様においては、式(I d)の化合物においてXはフッ素であり、R^{1d}はエチルである。 10

【0161】

一態様においては、式(I d)の化合物においてXはフッ素であり、R^{1d}はフェニルである。

【0162】

一態様においては、式(I d)の化合物においてXはフッ素であり、R^{1d}は -CH₂-フェニルである。

【0163】

一態様においては、式(I d)の化合物においてXはフッ素であり、R^{1d}は -CH₂Fである。 20

【0164】

一態様においては、式(I d)の化合物においてXはフッ素であり、R^{1d}は -CH₂OCH₃である。

【0165】

一態様においては、式(I d)の化合物においてXはフッ素であり、R^{1d}は -CH₂CH=CH₂である。

【0166】

一態様においては、式(I d)の化合物においてXはフッ素であり、R^{1d}はテトラヒドロピラニルである。

【0167】

一態様においては、式(I d)の化合物においてXはフッ素であり、R^{1d}は -(CH₂)₃OHである。 30

【0168】

一態様においては、式(I d)の化合物においてXはフッ素であり、R^{1d}は -(CH₂)₂Fである。

【0169】

一態様においては、式(I d)の化合物においてXは塩素であり、R^{1d}は -(CH₂)₃OHである。

【0170】

一態様においては、式(I d)の化合物においてXは塩素であり、R^{1d}は -(CH₂)₃Fである。 40

【0171】

一態様においては、式(I d)の化合物においてXはフッ素であり、R^{1d}は -(CH₂)₃OHである。

【0172】

一態様においては、式(I d)の化合物においてXはフッ素であり、R^{1d}は -CH=CH₂である。

【0173】

一態様においては、式(I d)の化合物においてXはフッ素であり、R^{1d}は -(CH₂)₃OHである。 50

【0174】

一態様においては、式 (I d) の化合物において X はフッ素であり、 R^{1d} は $-C \equiv N$ である。

【0175】

一態様においては、式 (I d) の化合物において X はフッ素であり、 R^{1d} は $-CH = NOCH_3$ である。

【0176】

一態様においては、式 (I d) の化合物において X はフッ素であり、 R^{1d} は $-CH_2SCH_3$ である。

【0177】

一態様においては、式 (I d) の化合物において X はフッ素であり、 R^{1d} は $-CH_2SO_2CH_3$ である。

【0178】

一態様においては、式 (I d) の化合物において X はフッ素であり、 R^{1d} は $-CH_2N_3$ である。

【0179】

一態様においては、式 (I d) の化合物において X はフッ素であり、 R^{1d} は $-CH_2OCH_2CH_3$ である。

【0180】

一態様においては、式 (I d) の化合物において X はフッ素であり、 R^{1d} は $-CH_2O(CH_2)_2OCH_3$ である。

【0181】

一態様においては、式 (I d) の化合物において X はフッ素であり、 R^{1d} は $-CHF_2$ である。

【0182】

一態様においては、式 (I d) の化合物において X はフッ素であり、 R^{1d} はピリジニルである。

【0183】

一態様においては、式 (I d) の化合物において X はフッ素であり、 R^{1d} は $-CH(CH_3)OCH_3$ である。

【0184】

一態様においては、式 (I d) の化合物において X はフッ素であり、 R^{1d} はピリミジニルである。

【0185】

一態様においては、式 (I d) の化合物において X はフッ素であり、 R^{1d} はピラジニルである。

【0186】

一態様においては、式 (I d) の化合物において X はフッ素であり、 R^{1d} は $-C \equiv CH$ である。

【0187】

一態様においては、式 (I d) の化合物において X は塩素であり、 R^{1d} はメチルである。

【0188】

一態様においては、式 (I d) の化合物において X はフッ素であり、 R^{1d} は N - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾリルである。

【0189】

一態様においては、式 (I d) の化合物において X はフッ素であり、 R^{1d} は $-CH(OH)CH_3$ である。

【0190】

一態様においては、式 (I d) の化合物において X はフッ素であり、 R^{1d} は $-CH$ (

10

20

30

40

50

OH) CH₂OHである。

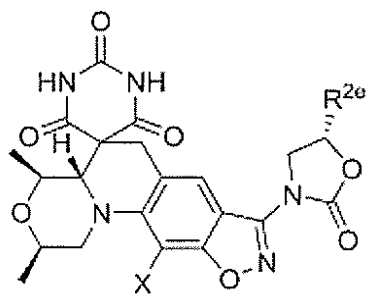
【0191】

一態様においては、式(I d)の化合物においてXはフッ素であり、R^{1 d}は-CH=NOHである。

【0192】

いくつかの実施形態においては、式(I)の化合物は式(I e)の構造を有するか、またはその薬学的に許容できる塩である。

【化7】



10

式中、

Xは塩素またはフッ素であり；

R^{2 e}はピリジニル、-C≡NまたはC₁-C₃アルキルから成る群より選択され、C₁-C₃アルキルは任意に1つ以上のOR^{2 0 e}、ハロゲン、アジド及びCH=NO R^{2 1 e}で置換されており；ならびに

R^{2 0 e}及びR^{2 1 e}はそれぞれ独立して水素またはC₁-C₄アルキルである。

【0193】

一態様においては、R^{2 e}はメチル、エチル、-CH₂OCH₃、-CH₂OH、-CH₂F、-CH₂N₃、ピリジニル、-CH=NOHまたは-CH=NOCH₃である。

【0194】

一態様においては、R^{2 0 e}は水素またはメチルである。

【0195】

一態様においては、R^{2 1 e}は水素またはメチルである。

【0196】

一態様においては、式(I e)の化合物においてXはフッ素であり、R^{2 e}はメチルである。

【0197】

一態様においては、式(I e)の化合物においてXはフッ素であり、R^{2 e}はエチルである。

【0198】

一態様においては、式(I e)の化合物においてXは塩素であり、R^{2 e}は-CH₂OCH₃である。

【0199】

一態様においては、式(I e)の化合物においてXは塩素であり、R^{2 e}はメチルである。

【0200】

一態様においては、式(I e)の化合物においてXはフッ素であり、R^{2 e}は-CH₂OCH₃である。

【0201】

一態様においては、式(I e)の化合物においてXはフッ素であり、R^{2 e}は-CH₂OHである。

【0202】

一態様においては、式(I e)の化合物においてXはフッ素であり、R^{2 e}は-CH₂Fである。

50

【0203】

一態様においては、式（I e）の化合物においてXはフッ素であり、 R^{2e} は $-CH_2N_3$ である。

【0204】

一態様においては、式（I e）の化合物においてXはフッ素であり、 R^{2e} はピリジニルである。

【0205】

一態様においては、式（I e）の化合物においてXはフッ素であり、 R^{2e} は $-CH=NOH$ である。

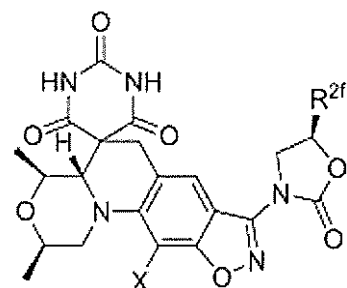
【0206】

一態様においては、式（I e）の化合物においてXはフッ素であり、 R^{2e} は $-CH=NOCH_3$ である。

【0207】

いくつかの実施形態においては、式（I）の化合物は式（I f）の構造を有するか、またはその薬学的に許容できる塩である。

【化8】



(I f)

式中、

Xは塩素またはフッ素であり；

R^{2f} はピリジニルまたは $C_1 - C_3$ アルキルであり、 $C_1 - C_3$ アルキルは任意に1つ以上のハロゲンまたは OR^{20f} で置換されており；ならびに

R^{20f} はそれぞれ独立して水素または $C_1 - C_4$ アルキルである。

【0208】

一態様においては、 R^{2f} はメチル、エチル、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2OCH_3$ または $-CH_2OH$ である。

【0209】

一態様においては、 R^{20f} は水素またはメチルである。

【0210】

一態様においては、式（I f）の化合物においてXはフッ素であり、 R^{2f} はメチルである。

【0211】

一態様においては、式（I f）の化合物においてXはフッ素であり、 R^{2f} はエチルである。

【0212】

一態様においては、式（I f）の化合物においてXはフッ素であり、 R^{2f} は $-CH_2F$ である。

【0213】

一態様においては、式（I f）の化合物においてXは塩素であり、 R^{2f} は $-CH_2OCH_3$ である。

【0214】

一態様においては、式（I f）の化合物においてXは塩素であり、 R^{2f} はメチルである。

【0215】

一態様においては、式（I f）の化合物においてXはフッ素であり、 R^{2f} は $-CH_2OH$ である。

【0216】

一態様においては、式（I f）の化合物においてXは塩素であり、 R^{2f} は $-CH_2F$ である。

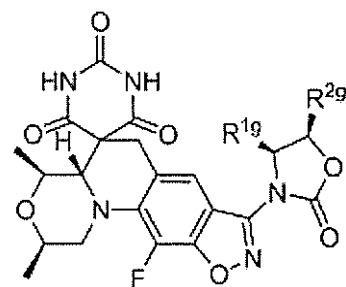
【0217】

一態様においては、式（I f）の化合物においてXはフッ素であり、 R^{2f} は $-CH_2OCH_3$ である。

【0218】

いくつかの実施形態においては、式（I）の化合物は式（I g）の構造を有するか、またはその薬学的に許容できる塩である。

【化9】



(I g)

式中、

R^{1g} は、任意に1つ以上のハロゲンまたは OR^{10g} で置換された $C_1 - C_3$ アルキルであり；

R^{2g} は $C_1 - C_3$ アルキルであり；及び

R^{10g} はそれぞれ独立して水素または $C_1 - C_4$ アルキルである。

【0219】

一態様においては、 R^{1g} はメチル、 $-CH_2OCH_3$ または $-CH_2F$ である。

【0220】

一態様においては、 R^{2g} はメチルである。

【0221】

一態様においては、 R^{10g} は水素またはメチルである。

【0222】

一態様においては、式（I g）の化合物においてXはフッ素であり、 R^{1g} 及び R^{2d} はそれぞれメチルである。

【0223】

一態様においては、式（I g）の化合物においてXはフッ素であり、 R^{1g} は $-CH_2OCH_3$ であり、 R^{2d} はメチルである。

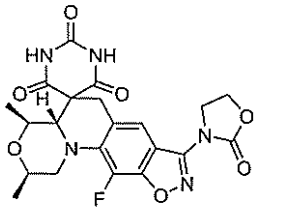
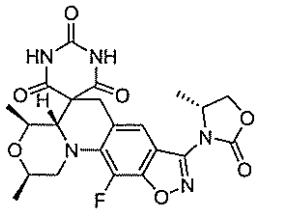
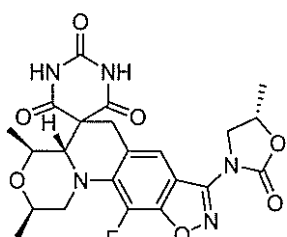
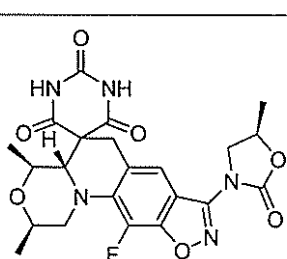
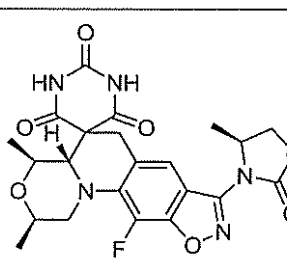
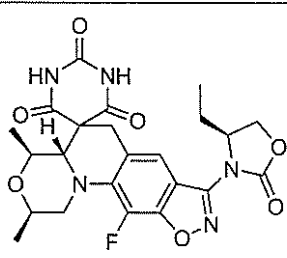
【0224】

一態様においては、式（I g）の化合物においてXはフッ素であり、 R^{1g} は $-CH_2F$ であり、 R^{2d} はメチルである。

【0225】

一態様においては、本発明は、少なくとも部分的には、以下の化合物またはそれらの薬学的に許容できる塩を提供する。

【表 1】

	(2R, 4S, 4a S) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - (2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル) - 1, 2, 4, 4a - テトラヒドロ - 2' H, 6H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン
	(2R, 4S, 4a S) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - [(4R) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 1, 2, 4, 4a - テトラヒドロ - 2' H, 6H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン
	(2R, 4S, 4a S) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - [(5S) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 1, 2, 4, 4a - テトラヒドロ - 2' H, 6H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン
	(2R, 4S, 4a S) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - [(5R) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 1, 2, 4, 4a - テトラヒドロ - 2' H, 6H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン
	(2R, 4S, 4a S) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - [(4S) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 1, 2, 4, 4a - テトラヒドロ - 2' H, 6H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン
	(2R, 4S, 4a S) - 8 - [(4S) - 4 - エチル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4a - テトラヒドロ - 2' H, 6H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン

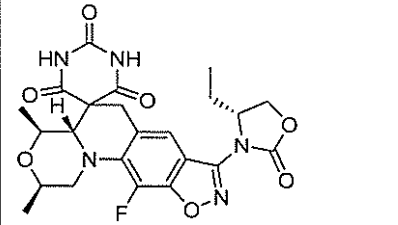
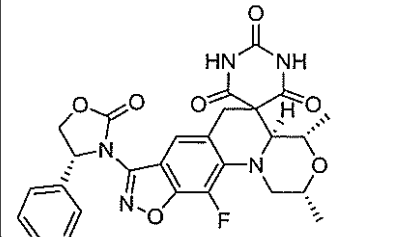
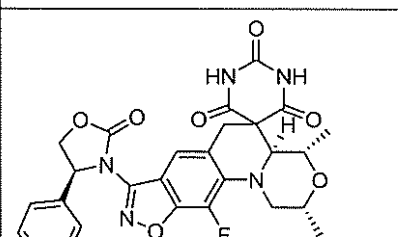
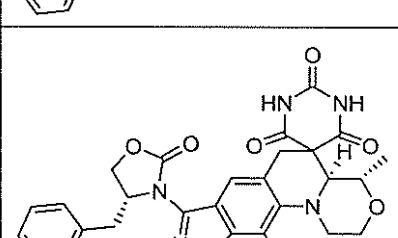
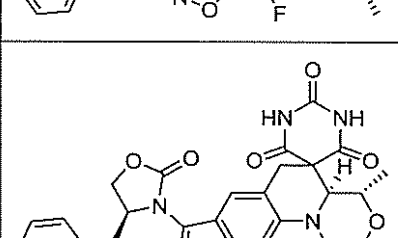
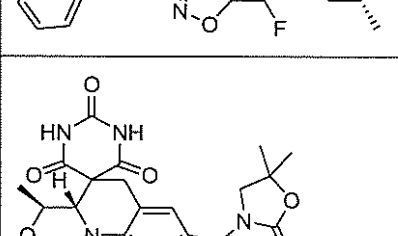
10

20

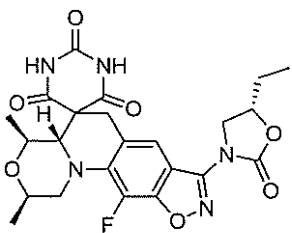
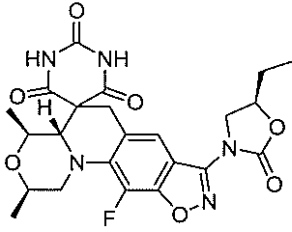
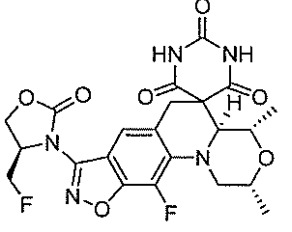
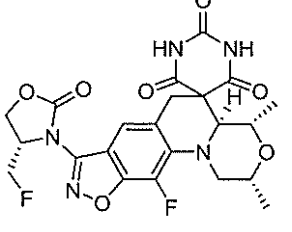
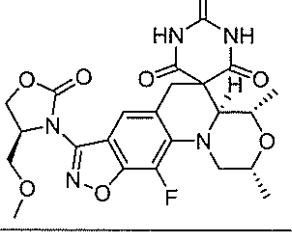
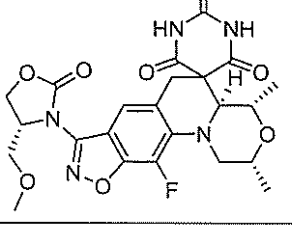
30

40

【表 2】

	(2R, 4S, 4aS) - 8 - [(4R) - 4 - エチル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4a - テトラヒドロ - 2' H, 6H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン
	(2R, 4S, 4aS) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - [(4R) - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 1, 2, 4, 4a - テトラヒドロ - 2' H, 6H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン
	(2R, 4S, 4aS) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - [(4S) - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 1, 2, 4, 4a - テトラヒドロ - 2' H, 6H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン
	(2R, 4S, 4aS) - 8 - [(4R) - 4 - ベンジル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4a - テトラヒドロ - 2' H, 6H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン
	(2R, 4S, 4aS) - 8 - [(4S) - 4 - ベンジル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4a - テトラヒドロ - 2' H, 6H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン
	(2R, 4S, 4aS) - 8 - (5, 5 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4a - テトラヒドロ - 2' H, 6H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン

【表 3】

	(2R, 4S, 4aS) - 8 - [(5S) - 5 - エチル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4a - テトラヒドロ - 2' H, 6 H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン
	(2R, 4S, 4aS) - 8 - [(5R) - 5 - エチル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4a - テトラヒドロ - 2' H, 6 H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン
	(2R, 4S, 4aS) - 11 - フルオロ - 8 - [(4R) - 4 - (フルオロメチル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4a - テトラヒドロ - 2' H, 6 H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン
	(2R, 4S, 4aS) - 11 - フルオロ - 8 - [(4S) - 4 - (フルオロメチル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4a - テトラヒドロ - 2' H, 6 H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン
	(2R, 4S, 4aS) - 11 - フルオロ - 8 - [(4S) - 4 - (メトキシメチル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4a - テトラヒドロ - 2' H, 6 H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン
	(2R, 4S, 4aS) - 11 - フルオロ - 8 - [(4R) - 4 - (メトキシメチル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4a - テトラヒドロ - 2' H, 6 H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン

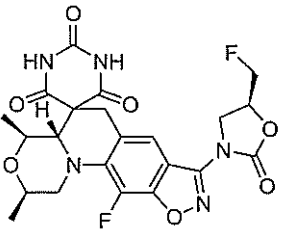
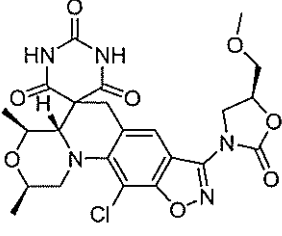
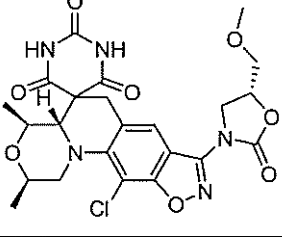
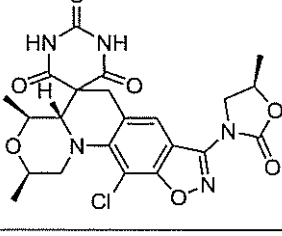
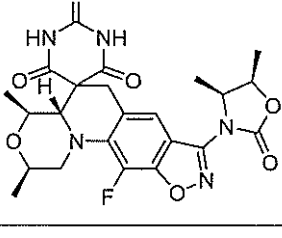
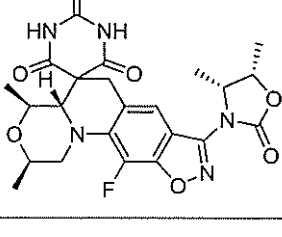
10

20

30

40

【表 4】

	(2R, 4S, 4a S) - 11 - フルオロ - 8 - ((S) - 5 - (フルオロメチル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4 - ジメチル - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン
	(2R, 4S, 4a S) - 11 - クロロ - 8 - [(5S) - 4 - (メトキシメチル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4a - テトラヒドロ - 2' H, 6 H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン
	(2R, 4S, 4a S) - 11 - クロロ - 8 - [(5R) - 4 - (メトキシメチル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4a - テトラヒドロ - 2' H, 6 H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン
	((2R, 4S, 4a S) - 11 - クロロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - ((R) - 5 - メチル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン
	(2R, 4S, 4a S) - 8 - ((4S, 5R) - 4, 5 - ジメチル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン
	(2R, 4S, 4a S) - 8 - ((4R, 5S) - 4, 5 - ジメチル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン

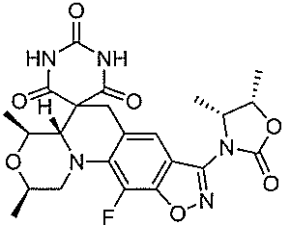
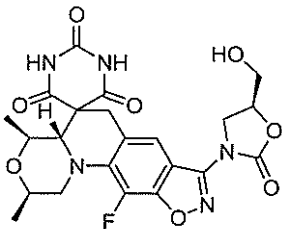
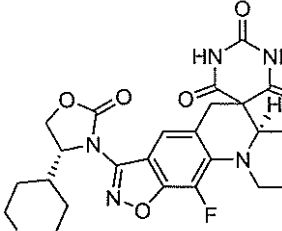
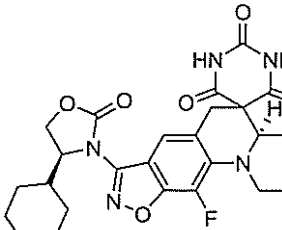
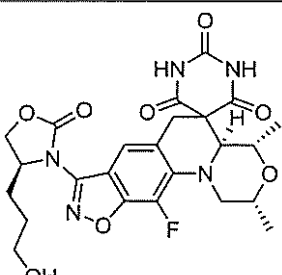
10

20

30

40

【表 5】

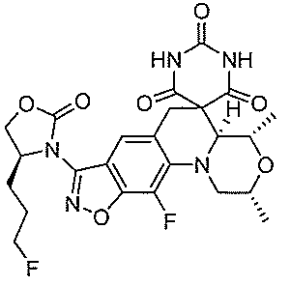
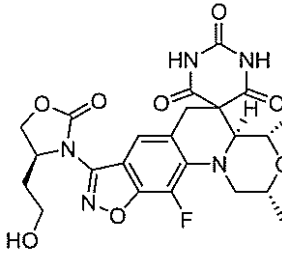
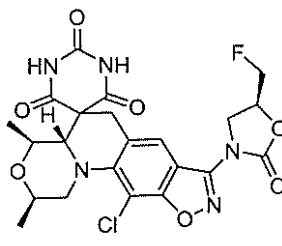
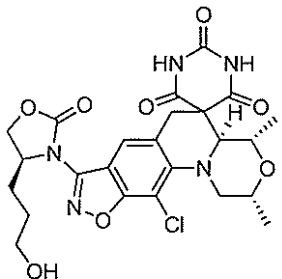
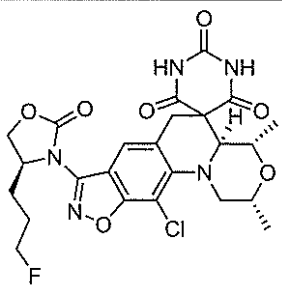
	(2R, 4S, 4a S) - 8 - ((S) - 4 - アリル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン
	(2R, 4S, 4a S) - 11 - フルオロ - 8 - ((S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4 - ジメチル - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン
	((2R, 4S, 4a S) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - [(4R - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル) - 1, 2, 4, 4a - テトラヒドロ - 2' H, 6H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン
	(2R, 4S, 4a S) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - [(4S - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル) - 1, 2, 4, 4a - テトラヒドロ - 2' H, 6H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン
	(2R, 4S, 4a S) - 11 - フルオロ - 8 - ((S) - 4 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4 - ジメチル - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン

10

20

30

【表 6】

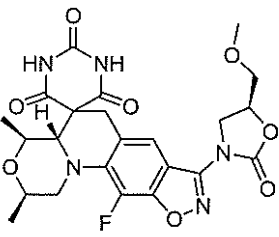
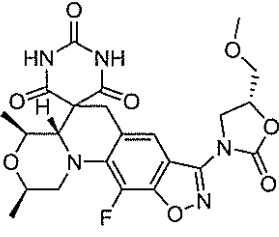
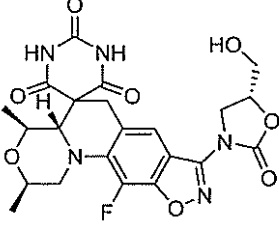
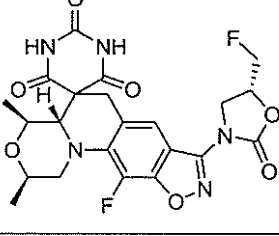
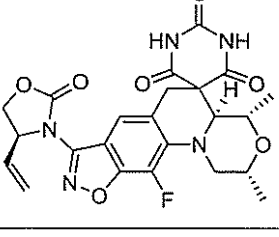
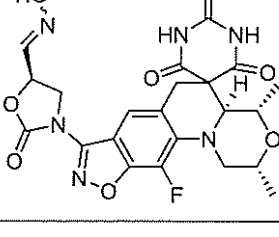
	(2R, 4S, 4a S) - 11 - フルオロ - 8 - ((S) - 4 - (3 - フルオロプロピル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4 - ジメチル - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン
	(2R, 4S, 4a S) - 11 - フルオロ - 8 - ((S) - 4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4 - ジメチル - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン
	(2R, 4S, 4a S) - 11 - クロロ - 8 - ((S) - 5 - (フルオロメチル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4 - ジメチル - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン
	(2R, 4S, 4a S) - 11 - クロロ - 8 - ((S) - 4 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4 - ジメチル - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン
	(2R, 4S, 4a S) - 11 - クロロ - 8 - ((S) - 4 - (3 - フルオロプロピル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4 - ジメチル - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン

10

20

30

【表 7】

	(2R, 4S, 4a S) - 11 - フルオロ - 8 - [(5S) - 4 - (メトキシメチル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4a - テトラヒドロ - 2' H, 6 H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン
	(2R, 4S, 4a S) - 11 - フルオロ - 8 - [(5R) - 4 - (メトキシメチル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4a - テトラヒドロ - 2' H, 6 H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン
	(2R, 4S, 4a S) - 11 - フルオロ - 8 - [(5R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4a - テトラヒドロ - 2' H, 6 H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン
	(2R, 4S, 4a S) - 11 - フルオロ - 8 - [(5R) - 5 - (フルオロメチル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4a - テトラヒドロ - 2' H, 6 H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン
	(2R, 4S, 4a S) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - ((S) - 2 - オキソ - 4 - ビニル オキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1 H, 1' H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン
	(2R, 4S, 4a S) - 11 - フルオロ - 8 - {(5R) - 5 - [(ヒドロキシイミノ) メチル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル} - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4a - テトラヒドロ - 2' H, 6 H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン

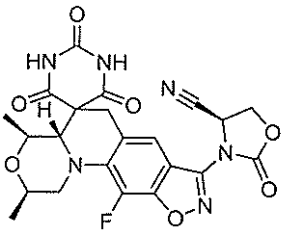
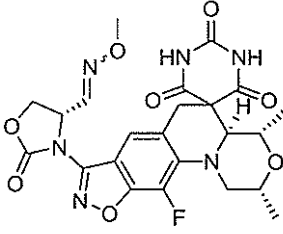
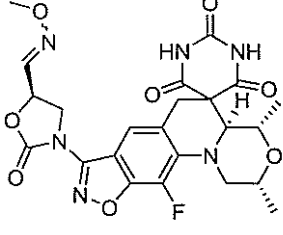
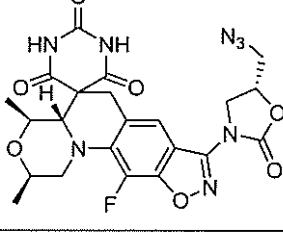
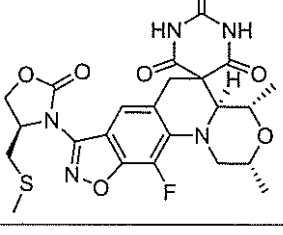
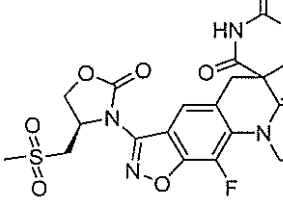
10

20

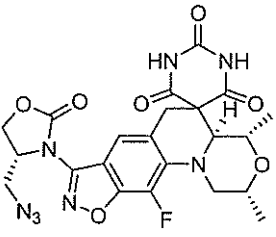
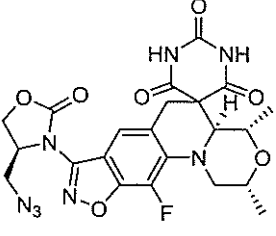
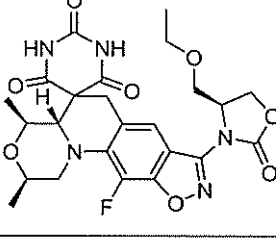
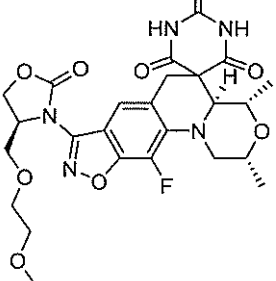
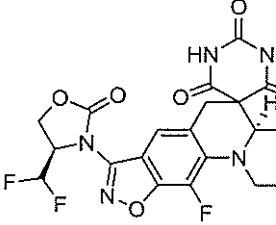
30

40

【表 8】

	(4 S) - 3 - [(2 R, 4 S, 4 a S) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 2', 4', 6' - トリオキソ - 1, 1', 2, 3', 4, 4', 4 a, 6' - オクタヒドロ - 2' H, 6 H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 8 - イル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 4 - カルボニトリル
	(2 R, 4 S, 4 a S) - 11 - フルオロ - 8 - {(4 S) - 4 - [(メトキシイミノ) メチル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル} - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4 a - テトラヒドロ - 2' H, 6 H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン
	(2 R, 4 S, 4 a S) - 11 - フルオロ - 8 - {(5 R) - 5 - (メトキシイミノ) メチル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル} - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4 a - テトラヒドロ - 2' H, 6 H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン
	(2 R, 4 S, 4 a S) - 8 - [(5 R) - 5 - (アジドメチル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4 a - テトラヒドロ - 2' H, 6 H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン
	(2 R, 4 S, 4 a S) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - ((R) - 4 - ((メチルチオ) メチル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4, 4 a, 6 - テトラヒドロ - 1 H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン
	(2 R, 4 S, 4 a S) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - ((R) - 4 - ((メチルスルホニル) メチル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4, 4 a, 6 - テトラヒドロ - 1 H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン

【表 9】

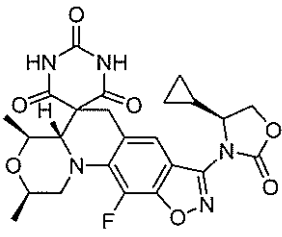
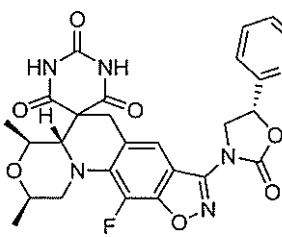
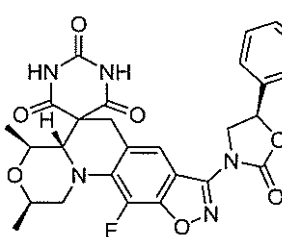
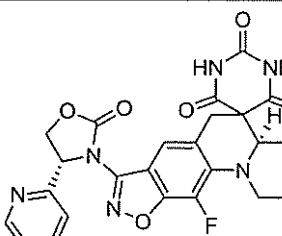
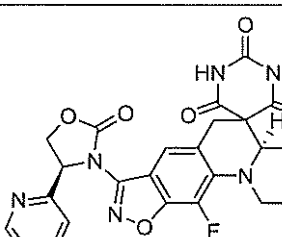
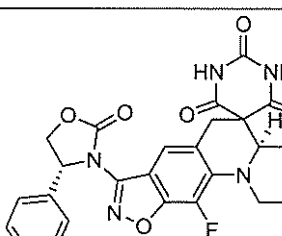
	(2R, 4S, 4aS) - 8 - ((R) - 4 - (アジドメチル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン
	(2R, 4S, 4aS) - 8 - ((S) - 4 - (アジドメチル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン
	(2R, 4S, 4aS) - 8 - [(4S) - 4 - (エトキシメチル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4a - テトラヒドロ - 2' H, 6H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン
	(2R, 4S, 4aS) - 11 - フルオロ - 8 - {(4S) - 4 - [(2 - メトキシエトキシ) メチル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル} - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4a - テトラヒドロ - 2' H, 6H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン
	(2R, 4S, 4aS) - 8 - ((R) - 4 - (ジフルオロメチル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン

10

20

30

【表 10】

	(2R, 4S, 4a S) - 8 - ((S) - 4 - シクロ プロピル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 2, 4, 4 a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピロ [イ ソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン
	(2R, 4S, 4a S) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - ((R) - 2 - オキソ - 5 - (ピリ ジン - 2 - イル) オキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4, 4 a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピ ロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサ ジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジ ン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン
	(2R, 4S, 4a S) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - ((S) - 2 - オキソ - 5 - (ピリ ジン - 2 - イル) オキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4, 4 a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピ ロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサ ジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジ ン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン
	(2R, 4S, 4a S) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - ((R) - 2 - オキソ - 4 - (ピリ ジン - 2 - イル) オキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4, 4 a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピ ロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサ ジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジ ン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン
	(2R, 4S, 4a S) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - ((S) - 2 - オキソ - 4 - (ピリ ジン - 2 - イル) オキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4, 4 a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピ ロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサ ジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジ ン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン
	(2R, 4S, 4a S) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - ((R) - 2 - オキソ - 4 - (ピリ ジン - 4 - イル) オキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4, 4 a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピ ロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサ ジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジ ン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン

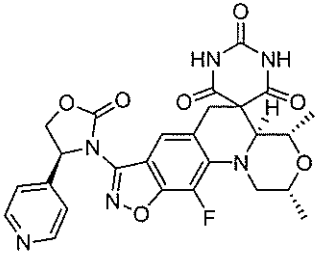
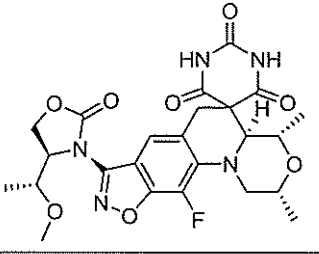
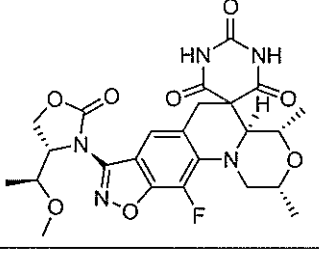
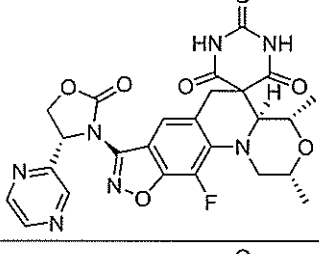
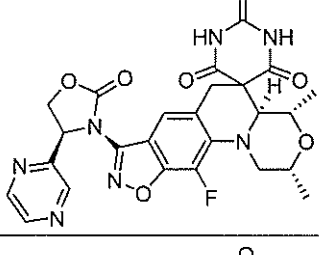
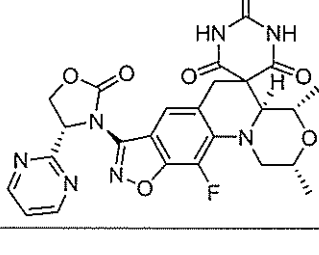
10

20

30

40

【表 1 1】

	(2R, 4S, 4aS) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - ((S) - 2 - オキソ - 4 - (ピリジン - 4 - イル) オキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン
	(2R, 4S, 4aS) - 11 - フルオロ - 8 - ((R) - 4 - ((R) - 1 - メトキシエチル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4 - ジメチル - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン
	(2R, 4S, 4aS) - 11 - フルオロ - 8 - ((R) - 4 - ((S) - 1 - メトキシエチル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4 - ジメチル - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン
	(2R, 4S, 4aS) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - ((R) - 2 - オキソ - 4 - (ピラジン - 2 - イル) オキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン
	(2R, 4S, 4aS) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - ((S) - 2 - オキソ - 4 - (ピラジン - 2 - イル) オキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン
	(2R, 4S, 4aS) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - ((R) - 2 - オキソ - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) オキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン

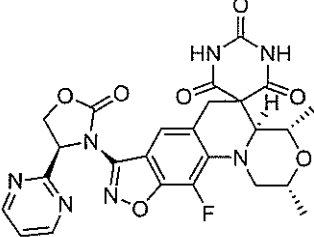
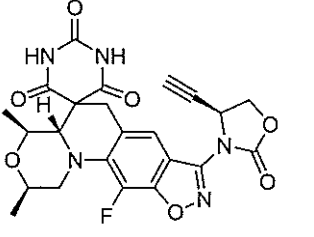
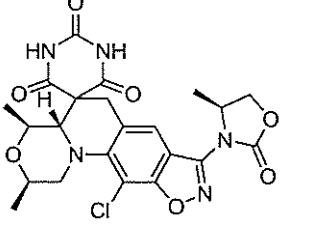
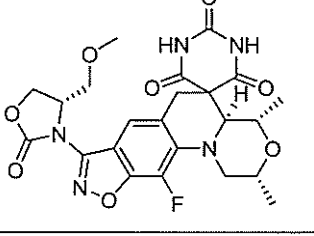
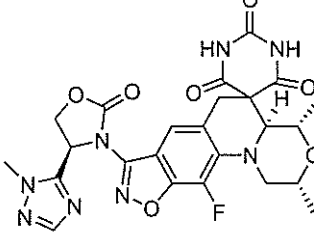
10

20

30

40

【表 1 2】

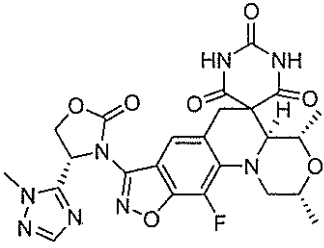
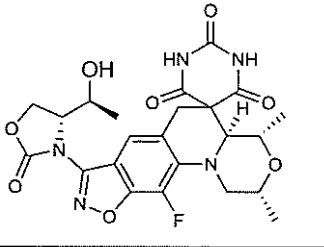
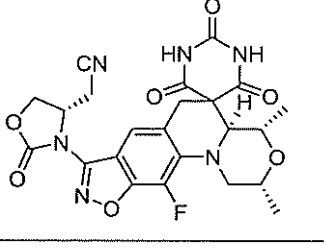
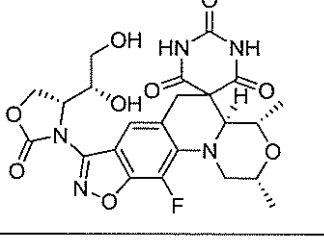
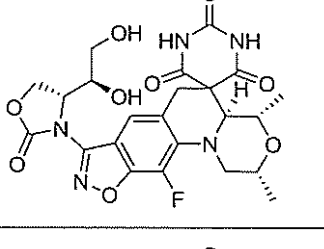
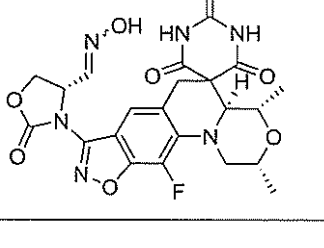
	(2R, 4S, 4a S) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - ((S) - 2 - オキソ - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) オキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン
	(2R, 4S, 4a S) - 8 - ((S) - 4 - エチニル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン
	(2R, 4S, 4a S) - 11 - クロロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - ((S) - 4 - メチル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン
	(2R, 4S, 4a S) - 11 - フルオロ - 8 - [(4S) - 4 - (メトキシメチル) - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4a - テトラヒドロ - 2' H, 6 H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン
	(2R, 4S, 4a S) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - ((S) - 4 - (1 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン

10

20

30

【表 13】

	(2R, 4S, 4a S) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - ((R) - 4 - (1 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン
	(2R, 4S, 4a S) - 11 - フルオロ - 8 - ((R) - 4 - ((S) - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2, 4 - ジメチル - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン
	{(4S) - 3 - [(2R, 4S, 4a S) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 2', 4', 6' - トリオキソ - 1, 1', 2, 3', 4, 4', 4a, 6' - オクタヒドロ - 2' H, 6H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 8 - イル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 4 - イル} アセトニトリル
	(2R, 4S, 4a S) - 8 - ((R) - 4 - ((R) - 1, 2 - ジヒドロキシエチル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン
	(2R, 4S, 4a S) - 8 - ((R) - 4 - ((S) - 1, 2 - ジヒドロキシエチル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' H - スピロ [イソオキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン
	(2R, 4S, 4a S) - 11 - フルオロ - 8 - {(4S) - 4 - [(ヒドロキシイミノ) メチル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル} - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4a - テトラヒドロ - 2' H, 6H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン

10

20

30

40

【表 1 4】

	(5R) - 3 - [(2R, 4S, 4a S) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 2', 4', 6' - トリオキソ - 1, 1', 2, 3', 4, 4', 4a, 6' - オクタヒドロ - 2' H, 6H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 8 - イル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - カルボニトリル
	(5S) - 3 - [(2R, 4S, 4a S) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 2', 4', 6' - トリオキソ - 1, 1', 2, 3', 4, 4', 4a, 6' - オクタヒドロ - 2' H, 6H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 8 - イル] - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - カルボニトリル

10

【0 2 2 6】

一態様においては、本発明は、本発明の実施例において記載される任意の方法により得ることができる生成物に関する。

20

【0 2 2 7】

「アルキル」という用語には、特定の数の炭素原子を有する直鎖及び分岐鎖の飽和炭化水素ラジカルが含まれる。例えば、「C₁ - C₃ アルキル」には 1 ～ 3 個の炭素原子を有するアルキル基が含まれ、例えばメチル、エチル、n - プロピル及びイソプロピル基である。同様に、「C₁ - C₄ アルキル」という用語には、1 ～ 4 個の炭素原子を有するアルキル基が含まれ、例えばメチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル及びtert - ブチル基である。

【0 2 2 8】

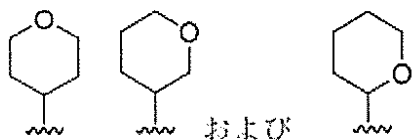
「ハロゲン」という用語には、塩素、フッ素、臭素及びヨウ素が含まれる。

30

【0 2 2 9】

「テトラヒドロピラニル」という用語には以下のものが含まれる。

【化 1 0】

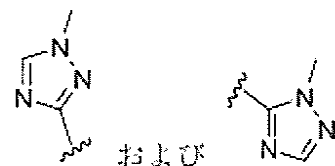


【0 2 3 0】

「N - メチル - 1, 2, 4 - トリアゾリル」という用語には以下のものが含まれる。

40

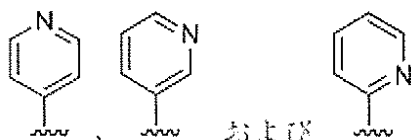
【化 1 1】



【0 2 3 1】

「ピリジニル」という用語には以下のものが含まれる。

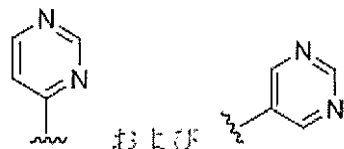
【化 1 2】



【0 2 3 2】

「ピリミジニル」という用語には以下のものが含まれる。

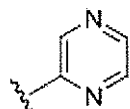
【化 1 3】



【0 2 3 3】

「ピラジニル」という用語には以下のものが含まれる。

【化 1 4】



【0 2 3 4】

「薬学的に許容できる塩」という用語には、本発明の化合物の生物学的効果及び生物学的特性を保持する酸付加塩または塩基塩が含まれ、それらは通常、生物学的にまたはその他の点で望ましくないものではない。多くの場合においては、本発明の化合物は、アミノ基及び／またはカルボキシル基、又はそれらと類似の基の存在により、酸塩及び／または塩基塩を形成することができる。

【0 2 3 5】

薬学的に許容できる酸付加塩は無機酸及び有機酸を用いて形成することができ、例えば、酢酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、臭化物塩／臭化水素酸塩、炭酸水素塩／炭酸塩、亜硫酸水素塩／硫酸塩、カンファースルホン酸塩、塩化物塩／塩酸塩、クロロテオフィリン酸塩、クエン酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、馬尿酸塩、ヨウ化水素酸塩／ヨウ化物塩、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフトエ酸塩、ナプシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オクタデカン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩／リン酸水素塩／リン酸二水素塩、ポリガラクトツロ酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、次サリチル酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩及びトリフルオロ酢酸塩である。塩を誘導することができる無機酸には、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸及びリン酸等が含まれる。塩を誘導することができる有機酸には、例えば酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸及びスルホサリチル酸等が含まれる。薬学的に許容できる塩基付加塩は、無機塩基及び有機塩基を用いて形成することができる。

【0 2 3 6】

塩を誘導することができる無機塩基には、例えばアンモニウム塩、及び周期表の第Ⅰ～ⅩⅠⅠ列からの金属が含まれる。特定の実施形態においては、塩をナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、銀、亜鉛及び銅から誘導する。特に好適な塩にはアンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩及びマグネシウム塩が含まれる。塩を誘導することができる有機塩基には、例えば第一級、第二級及び第三級アミン、天然置換アミンを含む置換アミン、環状アミンならびに塩基性イオン交換樹脂

10

20

30

40

50

等が含まれる。特定の有機アミンには、イソプロピルアミン、ベンザチン、コリネート、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、リジン、メグルミン、ピペラジン及びトロメタミンが含まれる。

【0237】

本発明の薬学的に許容できる塩は、従来の化学的方法により、塩基性または酸性部から合成することができる。一般的にこのような塩は、遊離酸形態のこれらの化合物を、化学量論量の適切な塩基 (Na^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} もしくは K^+ の水酸化物、炭酸塩もしくは炭酸水素塩等) と反応させることにより調製するか、または遊離塩基形態のこれらの化合物を、化学量論量の適切な酸と反応させることによって調製することができる。このような反応を通常、水中もしくは有機溶媒中、またはこれら2つの混合物中で行う。一般的に、使用可能であれば、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルのような非水性媒体を使用することが望ましい。さらなる好適な塩の一覧を、例えば「Remington's Pharmaceutical Science」、第20版、Mack Publishing Company、Easton、Pa.、(1985年)；ならびにStahl及びWermuth著「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use」(Wiley-VCH、Weinheim、ドイツ、2002年)において見出すことができる。

【0238】

本明細書において与えられる式はいずれも、式(I)の化合物の同位体標識体及び非標識体を表すことも意図される。同位体標識化合物は本明細書において与えられる式により示される構造を有するが、選択された原子質量または質量数を有する原子によって1個以上の原子が置換されている。式(I)の化合物中に取り込まれうる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素及び塩素の同位体が挙げられ、例えば ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{16}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 及び ^{125}I 等である。本発明には、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 及び ^{14}C 等の放射性同位体が化合物中に存在する、様々な同位体標識した式(I)の化合物が含まれる。一般的に、同位体標識した式(I)の化合物は、当業者に公知の従来技術により調製するか、または以前に使用した非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用して、添付の実施例において記載の方法と類似の方法により調製することができる。

【0239】

式(I)の化合物は異なる異性体を有してもよい。「光学異性体」または「立体異性体」という用語は、本発明の所定の化合物で存在してもよい様々な立体異性配置のいずれかを指す。キラル中心の炭素原子において置換基が結合してもよく、したがって本発明には化合物の鏡像異性体、ジアステレオマー及びラセミ体が含まれることがわかる。「鏡像異性体」という用語には、重ね合わせることができない互いの鏡像である立体異性体の対が含まれる。鏡像異性体の対の1:1混合物は、ラセミ混合物である。この用語は、適切な場合には、ラセミ混合物を示すために使用される。「ジアステレオマー」または「ジアステレオ異性体」という用語には、2個以上の不斉原子を有するが互いに鏡像ではない立体異性体が含まれる。Cahn-Ingold-Prelog R-S方式に従って、絶対立体化学を特定する。化合物が純粋な鏡像異性体である場合、各キラル中心での立体化学をRまたはSのいずれかによって特定してもよい。絶対配置が未知の分割された化合物を、ナトリウムD線の波長で平面偏光を回転させる方向(右旋性または左旋性)により、(+)または(-)で示すことができる。本明細書において記載される特定の化合物は、1つ以上の不斉中心または不斉軸を含有し、したがって絶対立体化学により(R)-または(S)-と定義してもよい鏡像異性体、ジアステレオマーまたは他の立体異性体を生じてもよい。本発明は、ラセミ混合物、光学的に純粋な形態及び中間混合物を含むこのような可能な全ての異性体を含むことが意図される。キラルシントンもしくはキラル試薬を使用して光学活性(R)-異性体及び(S)-異性体を調製するか、またはキラルHPLC等の当業者に公知の従来技術を使用して光学活性(R)-異性体及び(S)-異性体を分割

してもよい。

【0240】

医薬組成物

いくつかの実施形態においては、本発明は式（I）の化合物及び薬学的に許容できる賦形剤または希釈剤を含む医薬組成物を提供する。

【0241】

「薬学的に許容できる賦形剤または希釈剤」という用語には、正しい医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激作用、アレルギー反応または他の問題もしくは他の合併症を伴わず、妥当に利点／危険性比が釣り合った、ヒト及び動物の組織と接触した使用に好適な化合物、物質、組成物及び／または投与形態が含まれる。

10

【0242】

本発明の組成物は、経口使用に好適な形態（例えば錠剤、薬用ドロップ、硬質もしくは軟質カプセル、水性もしくは油性懸濁液、エマルジョン、分散性粉末もしくは顆粒、シロップまたはエリキシル剤として）、外用に好適な形態（例えばクリーム、軟膏、ゲルまたは水性もしくは油性の溶液もしくは懸濁液として）、吸入による投与に好適な形態（例えば細かく分割した粉末または液体エアロゾルとして）、吹入れによる投与に好適な形態（例えば細かく分割した粉末としてとして）、非経口投与に好適な形態（例えば静脈内、皮下、筋肉内もしくは筋肉内投与用無菌水性溶液もしくは無菌油性溶液として、または直腸投与用座薬として）、または眼内投与に好適な形態であってもよい。

【0243】

本発明の組成物を、当業者に公知の従来の医薬賦形剤を使用して、従来方法により得てもよい。したがって、経口使用を意図した組成物は、例えば1つ以上の着色剤、甘味料、香味料及び／または防腐剤を含有してもよい。

20

【0244】

錠剤製剤に好適な薬学的に許容できる賦形剤には、例えばラクトース、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウムまたは炭酸カルシウム等の不活性希釈剤；コーンスターチまたはアルギン酸等の造粒剤及び崩壊剤；デンプン等の結合剤；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルク等の滑沢剤；p-ヒドロキシ安息香酸エチルまたはp-ヒドロキシ安息香酸プロピルなどの防腐剤；ならびにアスコルビン酸等の酸化剤が含まれる。錠剤製剤を被覆しなくてもよく、または当業者に公知の従来の被覆剤及び被覆方法を使用して被覆して、消化管内で活性成分の崩壊及びそれに続く吸収を遅らせるか、もしくは錠剤製剤の安定性及び／または外観を改善してもよい。

30

【0245】

経口用組成物は、活性成分がカプセル内で例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムもしくはカオリン等の不活性固体希釈剤と混合される硬質ゼラチンカプセルの形態であってもよく、または活性成分がカプセル内で例えば水、もしくはラッカセイ油、液体パラフィンもしくはオリーブ油等の油と混合される軟質ゼラチンカプセル剤としての形態であってもよい。

【0246】

水性懸濁液は一般的に、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム及びアラビアゴム等の1つ以上の懸濁剤；レシチン、または脂肪酸とアルキレンオキシドの縮合生成物（例えばステアリン酸ポリオキシエチレン）、または長鎖脂肪アルコールとエチレンオキシドの縮合生成物（例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール）、または脂肪酸及びヘキシトールから誘導される部分エステルとエチレンオキシドの縮合生成物（例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトール）、または長鎖脂肪アルコールとエチレンオキシドの縮合生成物（例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール）、または脂肪酸及びヘキシトールから誘導される部分エステルとエチレンオキシドの縮合生成物（例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトール）、または脂肪酸及び無水ヘキシトール無水物から誘導される部分エステルとエチレンオキシドの縮合生

40

50

成物（例えばモノオレイン酸ポリエチレンソルビタン）等の1つ以上の分散剤または湿潤剤と共に、微粉末形態またはナノ粒子もしくはマイクロ粒子形態で活性成分を含有する。水性懸濁液は、p - ヒドロキシ安息香酸エチルもしくはp - ヒドロキシ安息香酸プロピル等の1つ以上の防腐剤；アスコルビン酸等の1つ以上の抗酸化剤；1つ以上の着色剤；1つ以上の香味料；及び／またはスクロース、サッカリンもしくはアスパルテーム等の1つ以上の甘味料も含有してよい。

【0247】

ラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油もしくはヤシ油等の植物油中で、または液体パラフィン等の鉱物油中で活性成分を懸濁させることにより、油性懸濁液を製剤してもよい。油性懸濁液は、蜜蝋、硬質パラフィンまたはセチルアルコール等の増粘剤も含有してよい。上記の甘味料等の甘味料及び香味料を添加して、美味の経口製剤を提供してもよい。アスコルビン酸等の抗酸化剤を添加することにより、これらの組成物を保存加工してもよい。

10

【0248】

水の添加による水性懸濁液の製剤に好適な分散性粉末及び顆粒は、一般的に分散剤または湿潤剤、懸濁剤及び1つ以上の防腐剤を含有する。好適な分散剤または湿潤剤及び懸濁剤の例としては、既に上記したものが挙げられる。甘味料、香味料及び着色剤等のさらなる賦形剤も存在してよい。

【0249】

本発明の医薬組成物は、水中油型エマルションの形態であってもよい。油相は、オリーブ油もしくはラッカセイ油等の植物油、または例えば液体パラフィン等の鉱物油、またはこれらの混合物であってもよい。好適な乳化剤は、例えばアラビアゴムまたはトラガントゴム等の天然ゴム、ダイズ、レシチン等の天然リン脂質、脂肪酸及び無水ヘキシトールから誘導されるエステルまたは部分エステル（例えばモノオレイン酸ソルビタン）、ならびにエチレンオキシドと当該部分エステルの縮合生成物（例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン）であってもよい。エマルションは、甘味料、香味料及び防腐剤も含有してよい。

20

【0250】

シロップ及びエリキシル剤を、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール、アスパルテームまたはスクロース等の甘味料と共に製剤してもよく、粘滑薬、防腐剤、香味料及び／または着色剤も含有してよい。

30

【0251】

医薬組成物は無菌注射用水性懸濁液または油性懸濁液の形態であってもよく、1つ以上の適切な上記分散剤または湿潤剤及び懸濁剤を使用して、公知方法に従って製剤してもよい。無菌注射用製剤は、無毒性の経口的に許容できる希釈剤または溶媒中の無菌注射用溶液または懸濁液であってもよく、例えば1，3 - ブタンジオール中の溶液である。

【0252】

吸入による投与用の組成物は、細かく分割された固体を含有するエアロゾルまたは液滴のいずれかとして活性成分を投与するよう準備した、従来の加圧エアロゾルの形態であってもよい。揮発性フッ素化炭化水素または炭化水素等の従来のエアロゾル噴霧剤を使用してもよく、定量の活性成分を投与するようエアロゾル装置を好都合に準備する。

40

【0253】

さらなる製剤の情報については、読者は、Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; 編集委員長)、Pergamon Press 1990年の第5巻、25. 2章を参照のこと。

【0254】

単一投与形態を作製するため1つ以上の賦形剤と混合する活性成分の量は、治療するホストや特定の投与経路に応じて必然的に変化するであろう。投与経路及び投与計画のさらなる情報については、読者は、Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; 編集委員長)、Pergamon Press 1990年の第5巻、25. 3章を参照のこと。

50

【0255】

いくつかの実施形態においては、被験体に投与する式（I）の化合物の総量は、400mg～10g、400mg～4g、400～4000mg、400～2000mg、500～1900mg、600～1800mg、700～1700mgまたは800～1600mgであってもよく、例えば800mg、825mg、875mg、900mg、925mg、950mg、975mg、1000mg、1025mg、1050mg、1075mg、1100mg、1125mg、1150mg、1175mg、1200mg、1225mg、1250mg、1275mg、1300mg、1325mg、1350mg、1375mg、1400mg、1425mg、1450mg、1475mg、1500mg、1525mg、1550mg、1575mgまたは1600mgである。いくつかの実施形態においては、被験体に投与する式（I）の化合物の総量は、400～500mg、500～600mg、600～700mg、700～800mg、800～900mg、900～1000mg、1000～1100mg、1100～1200mg、1200～1300mg、1300～1400mg、1400～1500mg、1500～1600mg、1600～1700mg、1700～1800mg、1800～1900mgまたは1900～2000mgであってもよい。

10

【0256】

式（I）の化合物を、1日1回、2回、3回投与してもよく、または24時間周期で医学的に必要な回数投与してもよい。当業者は、被験体に基づき、個々の投与量を容易に決定することができるであろう。いくつかの実施形態においては、式（I）の化合物を1つの投与形態で投与する。いくつかの実施形態においては、式（I）の化合物を複数の投与形態で投与する。

20

【0257】

使用方法

一態様においては、本発明は、有効量の式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩を投与することを含む、必要とする被験体において細菌感染症を治療する方法を提供する。

【0258】

一態様においては、本発明は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩の細菌感染症治療用の用途を提供する。

30

【0259】

一態様においては、本発明は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩の、細菌感染症治療用薬剤の製造における用途を提供する。

【0260】

一態様においては、本発明は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩を含む、細菌感染症治療用医薬組成物を提供する。

【0261】

「細菌感染症」という用語には、1つ以上のグラム陰性、グラム陽性または非定型細菌種により引き起こされる感染症が含まれる。

【0262】

いくつかの実施形態においては、細菌感染症は、黄色ブドウ球菌、化膿性連鎖球菌、肺炎球菌、ストレプトコッカス・アガラクチア、炭疽菌、セレウス菌及び枯草菌等のグラム陽性細菌により引き起こされる。

40

【0263】

いくつかの実施形態においては、感染症は、インフルエンザ菌、アシネトバクター・バウマンニ、シトロバクター・フロインデイ、大腸菌、エンテロバクター・クロアカ、緑膿菌、肺炎桿菌及び淋菌等のグラム陰性細菌により引き起こされる。

【0264】

いくつかの実施形態においては、感染症は、結核菌、マイコバクテリウム・アビウム・イントラセルラーレ、マイコバクテリウム・マリヌム、マイコバクテリウム・ウルセラン

50

ス及びカンサシ菌等のマイコバクテリア科により引き起こされる。

【0265】

いくつかの実施形態においては、感染症は、肺炎マイコプラズマ、肺炎クラミジア及びレジオネラ・ニューモフィラ等の非定型細菌により引き起こされる。

【0266】

いくつかの実施形態においては、細菌は、本明細書において記載される式（I）の化合物以外の1つ以上の抗菌薬に抵抗性である。「抵抗性」及び「抗菌薬抵抗性」という用語は、1つ以上の抗菌薬へ曝露に耐える細菌を指す。いくつかの実施形態においては、抗菌薬抵抗性細菌には、化膿性連鎖球菌、ストレプトコッカス・アガラクチア、肺炎球菌（ペニシリン抵抗性肺炎球菌を含む）、黄色ブドウ球菌（バンコマイシン抵抗性黄色ブドウ球菌（V R S A）を含む）、メチシリン抵抗性黄色ブドウ球菌（M R S A）（院内M R S A、市中M R S A及び凝固酵素陰性ブドウ球菌性を含む）ならびに淋菌（例えば染色体媒介性ペニシリン抵抗性淋菌（C M R N G）及びペニシリナーゼ媒介性抵抗性淋菌（P P N G）等のペニシリン抵抗性淋菌、例えばセフトリアキソン抵抗性淋菌及びセフィキシム抵抗性淋菌等のセファロスポリン抵抗性淋菌、例えばシプロフロキサシン抵抗性淋菌等のキノロン抵抗性淋菌（Q R N G）、例えば染色体媒介性テトラサイクリン抵抗性淋菌及びプラスミド媒介性ペニシリン抵抗性淋菌等のテトラサイクリン抵抗性淋菌、コトリモキサゾール抵抗性淋菌、ならびに例えばカナマイシン抵抗性淋菌及びゲンタマイシン抵抗性淋菌等のアミノグリコシド抵抗性淋菌、スルホンアミド抵抗性淋菌、ならびに例えばアジスロマイシン抵抗性淋菌等のマクロライド抵抗性淋菌を含む）が含まれる。

10

20

【0267】

いくつかの実施形態においては、淋菌は多剤抵抗性淋菌（M D R N G）である。「多剤抵抗性淋菌」という用語には、例えばテトラサイクリン、ペニシリン、セファロスポリン（例えばセフトリアゾンまたはセフィキシム）、キノロン（例えばノルフロキサシン、シプロフロキサシンまたはオフロキサシン）、コトリモキサゾール、スルホンアミド、アミノグリコシド（例えばカナマイシンまたはゲンタマイシン）及びマクロライド（例えばアジスロマイシン）等の、淋菌感染症に通常使用される2つ以上の抗菌薬に抵抗性である淋菌が含まれる。

【0268】

一態様においては、本発明は、有効量の式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩を投与することを含む、必要とする被験体においてグラム陽性細菌感染症を治療する方法を提供する。

30

【0269】

一態様においては、本発明は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩の、グラム陽性細菌感染症治療用の用途を提供する。

【0270】

一態様においては、本発明は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩の、グラム陽性細菌感染症治療用薬剤の製造における用途を提供する。

【0271】

一態様においては、本発明は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩を含む、グラム陽性細菌感染症治療用医薬組成物を提供する。

40

【0272】

一態様においては、本発明は、有効量の式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩を投与することを含む、必要とする被験体において皮膚及び皮膚組織合併感染症を治療する方法を提供する。

【0273】

一態様においては、本発明は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩の、皮膚及び皮膚組織合併感染症治療用の用途を提供する。

【0274】

一態様においては、本発明は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩の、

50

皮膚及び皮膚組織合併感染症治療用薬剤の製造における用途を提供する。

【0275】

一態様においては、本発明は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩を含む、皮膚及び皮膚組織合併感染症治療用医薬組成物を提供する。

【0276】

「皮膚及び皮膚組織合併感染症」という用語には、例えば感染した潰瘍、熱傷または大膿瘍を含む重大な外科的処置を必要としてもよい皮膚及び周りの軟部組織の感染症が含まれる。いくつかの実施形態においては、皮膚及び皮膚組織合併感染症は、化膿性連鎖球菌、ストレプトコッカス・アガラクチア、またはMRSA及び／もしくはVISAを含む黄色ブドウ球菌により引き起こされる。

10

【0277】

一態様においては、本発明は、有効量の式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩を投与することを含む、必要とする被験体において肺炎を治療する方法を提供する。

【0278】

一態様においては、本発明は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩の、肺炎治療用の用途を提供する。

【0279】

一態様においては、本発明は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩の、肺炎治療用薬剤の製造における用途を提供する。

【0280】

20

一態様においては、本発明は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩を含む、肺炎治療用医薬組成物を提供する。

【0281】

「肺炎」という用語には、細菌感染症により引き起こされる肺の炎症状態を指す。いくつかの実施形態においては、肺炎は肺炎球菌または黄色ブドウ球菌感染症により引き起こされる。いくつかの実施形態においては、肺炎は院内（nosocomial）肺炎（例えば院内（hospital-acquired）肺炎）、または市中肺炎である。いくつかの実施形態においては、肺炎はペニシリン抵抗性肺炎球菌により引き起こされる。

【0282】

一態様においては、本発明は、有効量の式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩を投与することを含む、必要とする被験体においてグラム陰性細菌感染症を治療する方法を提供する。

30

【0283】

一態様においては、本発明は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩の、グラム陰性細菌感染症治療用の用途を提供する。

【0284】

一態様においては、本発明は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩の、グラム陰性細菌感染症治療用薬剤の製造における用途を提供する。

【0285】

一態様においては、本発明は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩を含む、グラム陰性細菌感染症治療用医薬組成物を提供する。

40

【0286】

一態様においては、本発明は、有効量の式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩を投与することを含む、必要とする被験体において非定型細菌感染症を治療する方法を提供する。

【0287】

一態様においては、本発明は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩の、非定型細菌感染症治療用の用途を提供する。

【0288】

一態様においては、本発明は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩の、

50

非定型細菌感染症治療用薬剤の製造における用途を提供する。

【0289】

一態様においては、本発明は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩を含む、非定型細菌感染症治療用医薬組成物を提供する。

【0290】

一態様においては、本発明は、有効量の式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩を投与することを含む、必要とする被験体において細菌のDNAジャイレースを阻害する方法を提供する。

【0291】

一態様においては、本発明は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩の、細菌のDNAジャイレース阻害用の用途を提供する。

10

【0292】

一態様においては、本発明は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩の、細菌のDNAジャイレース阻害用薬剤の製造における用途を提供する。

【0293】

一態様においては、本発明は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩を含む、細菌のDNAジャイレース阻害用医薬組成物を提供する。

【0294】

「細菌のDNAジャイレース」という用語は、DNAに負の超らせんを導入する細菌のII型トポイソメラーゼを指す。

20

【0295】

「有効量」という用語には、例えば細菌のDNAジャイレースもしくは細菌感染症に関する酵素もしくはタンパク質活性の減少もしくは阻害、細菌感染症の症候の寛解、または細菌感染症の進行を遅くすることもしくは遅延させること等の、被験体の生物学的反応または医学的反応を誘発するであろう式（I）の化合物の量が含まれる。いくつかの実施形態においては、「有効量」という用語には、被験体に投与した際、細菌感染症を少なくとも部分的に軽減、阻害及び／もしくは寛解するか、または細菌のDNAジャイレースを阻害するか、ならびに／または被験体において細菌の増殖、複製もしくは細菌の量を減少もしくは阻害するのに有効な量である、式（I）の化合物の量が含まれる。

【0296】

30

一態様においては、本発明は、有効量の式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩を投与することを含む、必要とする被験体において淋菌感染症を治療する方法を提供する。

【0297】

一態様においては、本発明は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩の、淋菌感染症治療用の用途を提供する。

【0298】

一態様においては、本発明は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩の、淋菌感染症治療用薬剤の製造における用途を提供する。

【0299】

40

一態様においては、本発明は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩を含む、淋菌感染症治療用医薬組成物を提供する。

【0300】

「被験体」という用語には、例えば霊長類、雌ウシ、ブタ、ヒツジ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット及びマウス等の温血哺乳動物が含まれる。いくつかの実施形態においては、被験体は霊長類であり、例えばヒトである。いくつかの実施形態においては、被験体はグラム陽性細菌感染症を患っている。いくつかの実施形態においては、被験体は治療を必要としてい（例えば、被験体は治療により生物学的または医学的に恩恵を被る）。いくつかの実施形態においては、被験体は、例えば糖尿病等の細菌感染症治療への反応を複雑化する重大な潜在的疾患状態を患っている。

50

【0301】

「阻害する」、「阻害」または「阻害すること」という用語には、生物学的活性または生物学的過程のベースライン活性における減少が含まれる。

【0302】

「治療する」、「治療すること」及び「治療」という用語には、被験体における細菌感染症もしくは細菌のDNAジャイレースに関する酵素もしくはタンパク質活性の減少もしくは阻害、被験体における1つ以上の細菌感染症の症候の寛解、または被験体における細菌感染症の進行を遅くすることもしくは遅延させることが含まれる。「治療する」、「治療すること」及び「治療」という用語には、被験体における細菌の増殖、複製の減少もしくは阻害、または細菌量の減少もしくは阻害も含まれる。

10

【実施例】

【0303】

本発明の実施例

これより本発明を以下の実施例により説明するが、これらに限定されるものではない。

合成方法

特に明記しない限り：

(i) 蒸発は回転式蒸発によって真空中で行われ、ワークアップ手順は濾過による残渣固体の除去の後に行った；

(ii) 温度は℃として引用される；特に明記しない限り、または当業者が他の方法で不活性雰囲気下で作業しない限り、操作は典型的には18～26℃である室温で、空気を排除することなしに行った；

20

(iii) カラムクロマトグラフィー（フラッシュ法による）は、化合物を精製するために使用され、特に明記しない限り（Art. 9385）メルクキーゼルゲルシリカ上で行った。

(iv) 一般に、反応の経過はTLC、HPLC、またはLC/MSによって追跡し、反応時間は例示のみのために与えられる；収率は、例示のためだけに与えられ、必ずしも達成可能な最大値ではない；

(v) 本発明の最終生成物の構造は、一般に、NMRおよび質量スペクトル技術によって確認される。プロトン磁気共鳴スペクトル（¹H NMR）は、一般に、それぞれ300 MHzの、または400メガヘルツの電界強度で動作するBruker DRX 300分光計またはBruker DRX-400分光計を用いて測定した。NMRスペクトルが複雑である場合には、診断信号のみを報告する。化学シフトは、外部標準（δスケール）としてテトラメチルシランからのダウンフィールド百万分率で報告され、ピーク多重度は、このように示されている：s、シングレット；D、ダブルット；DD、ダブルットのダブルット；DT、トリプレットのダブルット；DM、マルチプレットのダブルット；T、トリプレット；m、マルチプレット；br、ブロード。化学シフトは、±0.1 ppmでのエラーで報告される。高速原子衝撃（FAB）質量スペクトルデータは一般に、エレクトロスプレーして実行されるプラットフォーム分光計（Micromass社により供給される）を用いて得られ、必要に応じて、いずれかの正イオンデータまたは負イオンデータを集めるか、またはSEDEX 75 ELS Dを備えるAgilent 1100シリーズLC/MSを用い、及び必要に応じて、いずれかの正イオンデータまたは負イオンデータを集めた。最低質量の主要イオンは、同位体分裂が複数のマススペクトルピークをもたらす（例えば、塩素が存在する場合）分子について報告されている。逆相HPLCを、Agilent機器にYMCパックODS AQ（100 x 20 mm ID、5 μm粒子サイズ、12 nmの細孔サイズ）を用いて行った；及び

30

(vi) 各中間体を、次の段階のために必要な標準に精製し、割り当てられた構造が正しかったことを確認するために十分に詳細に特徴づけた；純度は、HPLC（高圧液体クロマトグラフィー）、TLCまたはNMRによって評価し、同一性は、適宜、赤外分光法（IR）、質量分析（MS）またはNMR分光法によって決定した。

40

50

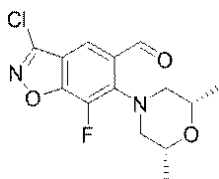
(vii) 化合物は、(製品バージョン12.01の12.00をリリース) ACD/名称を用いて命名した。

【0304】

中間体1

3-クロロ-6-[(2R, 6S)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]-7-フルオロ-1, 2-ベンゾオキサゾール-5-カルバルデヒド

【化15】



10

無水アセトニトリル (50 ml) 中の3-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1, 2-ベンゾオキサゾール-5-カルバルデヒド (International Application Publication No. WO 2010/043893に記載の手順に従い調製、5.0 g, 23.0 mmol) の氷冷溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (5.9 g, 45.9 mmol)、続いてcis-2, 6-ジメチルモルホリン (2.6 g, 23.0 mmol) を加え、混合物を封管にて85℃で12時間熱した。溶液を室温に冷却し、揮発成分を真空下で除去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、水、続いて塩水で洗浄し、次いで無水Na₂SO₄で乾燥した。真空下での溶媒の除去により粗生成物を得、石油エーテル中の酢酸エチルの勾配を使用するシリカゲルカラムにより精製し、標題化合物を固体として得た。収率：6.0 g (84%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.0 (d, 6H), 2.9 (t, 2H), 3.1 (d, 2H), 3.8 (m, 2H), 7.7 (s, 1H), 10.2 (s, 1H)。MS (ES) MH⁺: C₁₄H₁₄ClFN₂O₃につき313。

20

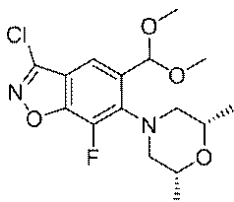
【0305】

中間体2

3-クロロ-5-(ジメトキシメチル)-6-[(2R, 6S)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]-7-フルオロ-1, 2-ベンゾオキサゾール

30

【化16】



2, 2'-ジメトキシプロパン (15 mL) 中の中間体1 (3.0 g, 9.6 mmol) の溶液及びp-トルエンスルホン酸のピンチを60℃で3時間熱した。水 (10 mL) を室温で反応混合物に加えた。酢酸エチルでの抽出 (3回、10 mL)、合一した有機層の乾燥 (Na₂SO₄)、及び真空下での溶媒の除去、続いて冷ジエチルエーテル (15 mL) による摩砕により、粗生成物を黄色い固体として得た。収率：2.7 g (80%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.1 (d, 6H), 2.8 (t, 2H), 3.0 (d, 2H), 3.3 (s, 6H), 3.8 (m, 2H), 5.7 (s, 1H), 7.6 (s, 1H)。

40

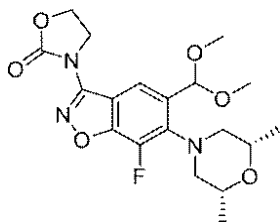
【0306】

中間体3

50

3- {5- (ジメトキシメチル) -6- [(2R, 6S) -2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル] -7-フルオロ-1, 2-ベンゾオキサゾール-3-イル} -1, 3-オキサゾリジン-2-オン

【化17】



10

ジメチルホルムアミド (1 mL) 中の2-オキサゾリジノン (0.18 g, 2.1 mmol) の溶液をジメチルホルムアミド (1 mL) 中のNaH (0.06 g, 2.5 mmol) の攪拌懸濁液に0℃でゆっくりと加えた。混合物を室温で30分間攪拌し、ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の中間体2 (0.25 g, 0.7 mmol) の溶液を同じ温度で加えた。該混合物を60℃で16時間熱し、氷冷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した (2回、20 mL)。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を真空下で除去した。粗生成物を石油エーテル中の酢酸エチルの勾配を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を得た。収率: 37 mg (13%)。MS (ES) MH⁺: C₁₉H₂₄FN₃O₆につき410.4。

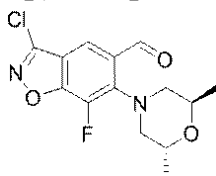
20

【0307】

中間体4

3-クロロ-6- [(2R, 6R) -2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル] -7-フルオロ-1, 2-ベンゾオキサゾール-5-カルバルデヒド

【化18】



30

無水アセトニトリル (50 mL) 中の3-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1, 2-ベンゾオキサゾール-5-カルバルデヒド (International Application Publication No. WO 2010/043893に記載の手順に従い調製、10.0 g, 46.0 mmol) の氷冷溶液にジイソプロピルエチルアミン (11.9 g, 91.9 mmol)、次いで(2R, 6R) -2, 6-ジメチルモルホリン (5.2 g, 46.0 mmol) を加え、混合物を封管にて85℃で12時間熱した。室温に冷却した後、揮発成分を真空下で除去した。残渣を酢酸エチル (50 mL) に溶解し、水で洗浄し (2回、15 mL)、続いて塩水で洗浄し、次いで無水Na₂SO₄で乾燥した。真空下での溶媒の除去により粗生成物を得、石油エーテル中の酢酸エチルの勾配を使用するシリカゲルカラムにより精製し、標題化合物を固体として得た。収率: 11.0 g (76%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.2 (d, 6H), 3.0 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 4.1 (m, 2H), 8.0 (s, 1H), 10.3 (s, 1H)。ES MH⁺: C₁₄H₁₄ClFN₂O₃につき313.3。

40

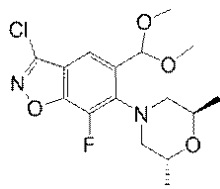
【0308】

中間体5

3-クロロ-5- (ジメトキシメチル) -6- ((2R, 6R) -2, 6-ジメチルモルホリン) -7-フルオロベンゾ[d]イソオキサゾール

50

【化 19】



中間体 4 (14.42 g, 46.10 mmol)、2, 2-ジメトキシプロパン (57.4 ml, 461.00 mmol)、及び p-トルエンスルホン酸 (0.088 g, 0.46 mmol) の混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応を飽和 NaHCO_3 水溶液の添加でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。濾液を真空下で濃縮し、標題化合物 (15.35 g, 90 %) を得た。MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClFN}_2\text{O}_4$ につき 359。

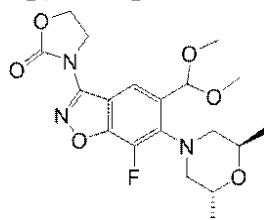
10

【0309】

中間体 6

3-(5-(ジメトキシメチル)-6-((2R, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリン)-7-フルオロベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル) オキサゾリジン-2-オン

【化 20】



20

ジメチルホルムアミド (1 mL) 中のオキサゾリジン-2-オン (Sigma-Aldrich より購入, 728 mg, 8.36 mmol) をジメチルホルムアミド (1 mL) 中の NaH (290 mg, 7.25 mmol, 鉱油中 60 %) の懸濁液に加え、混合物を 10 分間室温で攪拌した。ジメチルホルムアミド (2 mL) 中の中間体 5 (2.0 g, 5.57 mmol) をゆっくりと加えた。得られた混合物を冷却前に 80 °C で 5 時間熱し、に注ぎ 氷水性 NH_4Cl , 酢酸エチルで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、乾燥した (Na_2SO_4)。周囲温度で濃縮した後、残渣をシリカゲルカラム (CHCl_3 中 20-50 % 酢酸エチル溶出) 上で精製し、標題化合物 (800 mg, 35 %) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.2 (br s, 6 H) 2.7-2.9 (m, 2 H) 3.06 - 3.35 (m, 8 H) 3.9-4.25 (m, 4 H) 4.45 - 4.7 (m, 2 H) 5.7 (s, 1 H) 8.35 (s, 1 H). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_6$ につき 410。

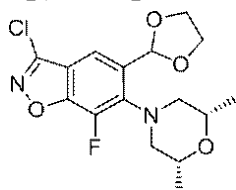
30

【0310】

中間体 7

3-クロロ-6-[(2R, 6S)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]-5-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-7-フルオロ-1, 2-ベンゾオキサゾール

【化 21】



40

50

トルエン (300 mL) 中の中間体 1 (16.3 g, 52.2 mmol)、エチレングリコール (8.1 g, 130.6 mmol) 及び p-トルエンスルホン酸ピリジニウム (1.31 g, 5.2 mmol) の溶液をディーン・スターク装置で 16 時間加熱還流した。溶媒を真空下で除去し、残渣をジエチルエーテル (75 mL) に溶解し、水 (3 回、25 mL) 及び水性塩水 (25 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過した。真空下での溶媒の除去により標題化合物を得、熱ヘキサンによる摩砕によりさらに精製した。収率: 18.0 g (80%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.1 (d, 6H), 2.8 (t, 2H), 3.0 (d, 2H), 3.3 (m, 4H), 3.8 (m, 2H), 5.7 (s, 1H), 7.6 (s, 1H)。

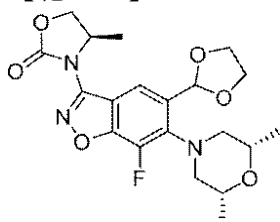
10

【0311】

中間体 8

(4R)-3-{6-[(2R, 6S)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]-5-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-7-フルオロ-1, 2-ベンゾオキサゾール-3-イル}-4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

【化22】



20

ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の NaH (0.24 g, 9.9 mmol) の攪拌溶液に、ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の (4R)-4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (Nishiyama, T.; Matsui, Shigeki; Yamada, F. J. Het. Chem. (1986), 23 (5), 1427-9) に記載の順に従い合成 (1.0 g, 9.9 mmol) の溶液を 0°C で 10 分間にわたりゆっくりと加えた。混合物を室温で 30 分間攪拌し、ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の中間体 7 (1.1 g, 3.1 mmol) の溶液を同じ温度で加えた。該混合物を 80°C で 12 時間熱し、氷冷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した (2 回、20 mL)。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を真空下で除去した。石油エーテル中の酢酸エチルの勾配を使用するシリカゲルカラム クロマトグラフィーにより粗生成物を精製した。収率: 0.15 g (12%)。MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_6$ につき 422.4。

30

【0312】

中間体 8 の合成に記載の方法と同様の方法を用い、中間体 7 及び示されたオキサゾリジン出発物質から中間体 9 及び中間体 10 を調製した。

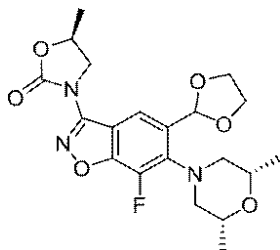
【0313】

中間体 9

(5S)-3-{6-[(2R, 6S)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]-5-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-7-フルオロ-1, 2-ベンゾオキサゾール-3-イル}-5-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

40

【化 2 3】



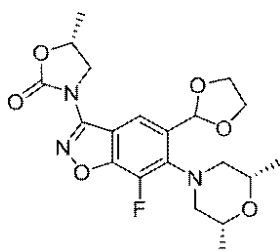
出発物質： (5S)-5-メチル-1,3-オキサゾリジン-2-オン (Rein, K.; Goicoechea-Pappas, M.; Anklekar, T. V.; Hart, G. C.; Smith, G. A.; Gawley, R. E. JACS (1989), 111(6), 2211-17に記載の手順に従い合成した)。 MS (ES) MH^+ : $C_{20}H_{24}FN_3O_6$ につき 422.4。 10

【0314】

中間体 10

(5R)-3-{6-[(2R, 6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-7-フルオロ-1,2-ベンゾオキサゾール-3-イル}-5-メチル-1,3-オキサゾリジン-2-オン 20

【化 2 4】



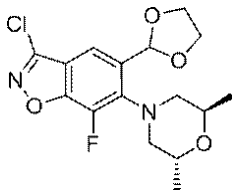
出発物質： (5R)-5-メチル-1,3-オキサゾリジン-2-オン (Chouhan, G.; Alper, H. J. Org. Chem. (2009), 74(16), 6181-6189に記載の手順に従い合成した)。 MS (ES) MH^+ : $C_{20}H_{24}FN_3O_6$ につき 422.4。 30

【0315】

中間体 11

3-クロロ-6-[(2R, 6R)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-7-フルオロ-1,2-ベンゾオキサゾール

【化 2 5】



トルエン中の中間体 4 (11.0 g, 35.3 mmol)、エチレングリコール (5.7 g, 91.9 mmol) 及び p-トルエンスルホン酸ピリジニウム (0.92 g, 3.7 mmol) の溶液をディーン・スターク装置で 16 時間加熱還流した。溶媒を真空下で除去し、残渣をジエチルエーテル (75 mL) に溶解し、水 (3 回、25 mL)、続いて塩水で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過した。真空下での溶媒の除去により標題化合物を得、熱ヘキサンでの摩砕によりさらに精製し 40 50

た。収率： 9.0 g (72 %)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.2 (d, 6H), 2.9 (m, 2H), 3.2 (d, 2H), 4.05 (m, 4H), 4.15 (m, 2H), 6.2 (s, 1H), 7.7 (s, 1H)。 MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClFN}_2\text{O}_4$ につき 357.3。

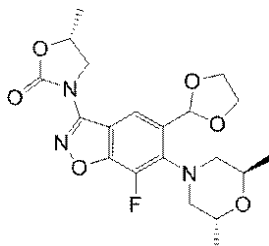
【0316】

中間体 12

(R)-3-(6-((2R, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ)-5-(1, 3-ジオキサラン-2-イル)-7-フルオロベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)-5-メチルオキサゾリジン-2-オン

10

【化26】



ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の (R)-5-メチルオキサゾリジン-2-オン (1.134 g, 11.21 mmol, Chouhan, G.; Alper, H. J. Org. Chem. (2009), 74(16), 6181-6189 に記載の手順に従い合成した) をジメチルホルムアミド (10 mL) 中の NaH (0.448 g, 11.21 mmol, 鉱油中 60%) の懸濁液に加えた。混合物を 30 分間室温で攪拌した。ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の中間体 11 (4 g, 11.2 mmol) をゆっくりと加え、得られた混合物を 80℃ で 2 時間熱した。反応を冷却し、氷冷水性 NH_4Cl に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、乾燥した。周囲温度で濃縮した後の粗生成物をシリカゲルカラム (ヘキサン類中溶出 40-50% 酢酸エチル) 上で精製し、標題化合物を得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.2 (d, 6H), 1.5 (d, 3H), 2.8-3.3 (m, 4H), 3.7-4.3 (m, 8H), 4.9-5.1 (m, 1H), 6.2 (s, 1H), 8.4 (s, 1H)。 MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_6$ につき 422。

20

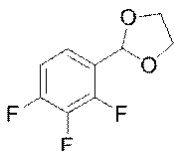
30

【0317】

中間体 13

2-(2, 3, 4-トリフルオロフェニル)-1, 3-ジオキサラン

【化27】



40

エチレングリコール (348.7 g, 5.62 mol) をトルエン (4.5 L) 中の 2, 3, 4-トリフルオロベンズアルデヒド (300.0 g, 1.87 mol) 及び p-トルエンスルホン酸 1 水和物 (35.6 g, 0.18 mol) の攪拌混合物に 1 部周囲温度で加えた。得られた混合物をディーン・スターク装置を使用し水の共沸除去で加熱還流した。水を随時 (3 時間の間隔) 除去した。24 時間後、トルエンを除去し、残渣を酢酸エチル (1.5 L) で希釈し、飽和水性 NaHCO_3 (2 回、750 mL)、水 (2 回、500 mL) 及び塩水溶液 (500 mL) で洗浄

50

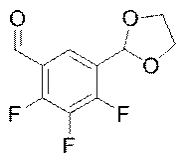
した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を真空下で除去した。粗生成物を高真空（0.1 mmのHg）中60–70℃で蒸留にさらし、出発物質及び不純物を除去した。75–85℃（0.1 mmのHg）で得た画分は標題化合物に一致する。収率：300.0 g（78%）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ：3.9–4.1（m, 4H）, 6.0（s, 1H）, 7.3–7.4（m, 2H）。

【0318】

中間体14

5-（1, 3-ジオキソラン-2-イル）-2, 3, 4-トリフルオロベンズアルデヒド

【化28】



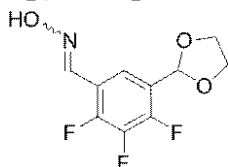
n-ブチルリチウム（ヘキサン中2.5 M溶液、300 mL, 0.75 mol）をテトラヒドロフラン（2.3 L）中の中間体13（118.0 g, 0.57 mol）の溶液に-70℃で45分間かけて滴下し、混合物を1時間その温度で攪拌した。ジメチルホルムアミド（236 mL, 3.27 mol）を-70℃で攪拌しながら30分間わたり滴下し、0℃で飽和水性NH₄Cl溶液でクエンチする前に、同じ温度で1時間攪拌し続けた。混合物を酢酸エチルで抽出し（2回、500 mL）、有機層を水（2回、500 mL）、塩水（500 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。粗生成物を石油エーテル中の10%酢酸エチルの勾配を利用するシリカゲル（60–120 mesh）フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。収率：125.0 g（93%）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ：4.0–4.1（m, 4H）, 6.05（s, 1H）, 7.8（m, 1H）, 10.1（s, 1H）。

【0319】

中間体15

1-〔5-（1, 3-ジオキソラン-2-イル）-2, 3, 4-トリフルオロフェニル〕-N-ヒドロキシメタンイミン

【化29】



ピリジン（95.3 g, 1.2 mol）及び塩酸ヒドロキシルアミン（62.8 g, 0.90 mol）を、エタノール（1500 mL）中の中間体14（140.0 g, 0.60 mol）の攪拌溶液に0℃で順次加えた。混合物を室温で18時間攪拌した。揮発成分を真空下で除去し、残渣を酢酸エチル（2.0 L）で希釈し、水（2回、500 mL）、塩水（2回、500 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去し、粗生成物を得、ジエチルエーテル及びヘプタン（1：9）の混合物で洗浄することにより精製した。収率：100.0 g（第1クロップ）。20 gの生成物も第1クロップから得られる母液の石油エーテル中の酢酸エチルの勾配を使用するシリカゲルカラム精製により得た。全収率：120.0 g（80%）。

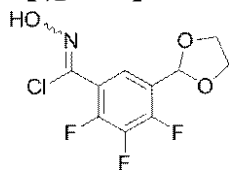
¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ：3.95–4.1（m, 4H）, 6.0（s, 1H）, 7.6（m, 1H）, 8.2（s, 1H）, 11.8（s, 1H）。

【0320】

中間体16

5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2,3,4-トリフルオロ-N-ヒドロキシベンズイミドイルクロリド

【化30】



10

ジメチルホルムアミド (360 mL) 中の中間体15 (70.0 g, 0.28 mol) の攪拌溶液に、N-クロロスクシンイミド (49.0 g, 0.36 mol) を周囲温度で窒素雰囲気下で一部加えた。4時間攪拌した後、窒素を前に30分間反応混合物により泡立て、混合物を氷水 (2 L) に注いだ。得られた混合物を1時間攪拌し、固体を濾過し、水 (2回、250 mL) で洗浄した。固体をトルエン (300 mL) 中で30分間攪拌し、濾過し、第1クロップとして53.0 g得た。トルエン濾液を、濾過し、追加のヘプタン (50 mL) で洗浄した、追加の固体を沈殿するヘプタン (400 mL) で処置し、第2クロップとして7 g得た。全収率: 60.0 g (76%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.95-4.1 (m, 4H), 6.0 (s, 1H), 7.6 (m, 1H), 12.8 (s, 1H)。

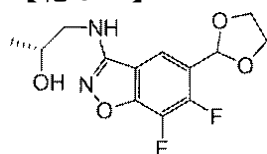
20

【0321】

中間体17

(2R)-1-[[5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-6,7-ジフルオロ-1,2-ベンゾオキサゾール-3-イル]アミノ]プロパン-2-オール

【化31】



30

ジメチルホルムアミド (30 mL) 中の中間体16 (2.22 g, 7.88 mmol) の溶液に、(R)-1-アミノプロパン-2-オール (1.3 mL, 16.6 mmol) を周囲温度で加えた。

反応について、遅い発熱があった。10分間攪拌した後、LC-MSは、新規中間体物質 (MH⁺ = 321) を有する出発物質の消費を示した。もう30分攪拌した後、カリウムtert-ブトキシド (1.77 g, 15.8 mmol) を全て一度に加えた。遅い発熱は続いて起こった。1時間攪拌した後、LC-MSは、残りの一貫したいくつかの中間物質 (MH⁺ = 321) と共に標題化合物 (MH⁺ = 301) と一致する物質への変換を示した。追加のカリウムtert-ブトキシドを加え (400 mg,

40

3.6 mmol)、混合物を室温で1時間攪拌した。LC-MSは、MH⁺ = 321 を有する材料への完全な変換を示した。混合物を水性NH₄Clでクエンチし、溶媒を真空中で除去した。固体塊を破壊する間に固体残渣を水 (50 mL) に取り出し、混合物を周囲温度で一晩攪拌した。固体を濾過し、真空中で乾燥する前に水ですすぎ、標題化合物と一致する物質を得た。収率 2.24 g (95%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.1 (d, 3H) 3.2 (t, 2H) 3.8-4.0 (m, 1H) 4.0-4.1 (m, 4H) 4.8 (d, 1H) 6.1 (s, 1H) 7.3 (t, 1H) 8.0 (dd, 1H)。ES MH⁺: C₁₃H₁₄F₂N₂O₄につき301。

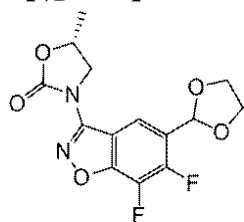
50

【0322】

中間体18

(R)-3-(5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-6,7-ジフルオロベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)-5-メチルオキサゾリジン-2-オン

【化32】



10

テトラヒドロフラン (10 mL) 中の中間体17 (500 mg, 1.67 mmol)、ジ(1H-イミダゾール-1-イル)メタノン (405 mg, 2.50 mmol)、及びジメチルアミノピリジン (102 mg, 0.83 mmol) の混合物を一晩 (21時間) 加熱還流した。溶媒を除去し、油状残渣を得た。残渣を1N HClに取り出し、混合物を90分間周囲温度で攪拌し、固体を得た。固体を濾過し、真空中で乾燥する前にへらでそれらを破壊し、水でよくすすいだ。物質は対応するアルデヒドへの加水分解に起因する約5%の不純物を有する標題化合物と一致する。収率 407 mg (75%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.5 (d, 3H) 3.8 (dd, 1H) 4.0-4.1 (m, 4H) 4.3 (t, 1H) 5.0 (m, 1H) 6.1 (s, 1H) 8.45 (d, 1H)。ES MH⁺: C₁₄H₁₂F₂N₂O₅につき327;

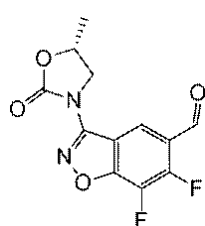
20

【0323】

中間体19

(R)-6,7-ジフルオロ-3-(5-メチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)ベンゾ[d]イソキサゾール-5-カルバルデヒド

【化33】



30

HCl (水中1.0M) (10 mL, 10.00 mmol) 中の中間体18 (404 mg, 1.24 mmol) の溶液及びテトラヒドロフラン (10 mL) を室温で3日間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出し、各抽出を塩水で洗浄した。有機層を合一し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、蒸発させ、物質を標題化合物と一致する灰白色の固体として得た。収率 350 mg (100%)。

40

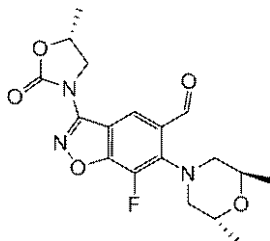
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.6 (d, 3H) 3.8 (dd, 1H) 4.3 (dd, 1H) 4.9 (m, 1H) 8.9 (dd, 1H) 10.2 (s, 1H)。ES MH⁺: C₁₂H₈F₂N₂O₄につき283。

【0324】

中間体20

6-((2R,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-7-フルオロ-3-((R)-5-メチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)ベンゾ[d]イソキサゾール-5-カルバルデヒド

【化 3 4】



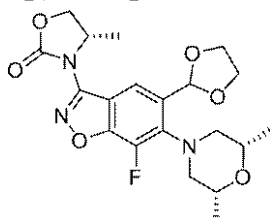
ブチロニトリル (3 mL) 中の中間体 19 (92 mg, 0.33 mmol) , (2R, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリン (45.1 mg, 0.39 mmol) 及び K_2CO_3 の混合物及び水 (0.5 mL) をマイクロ波反応容器で 100 °C で熱した。溶媒を除去し、残和を水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した、各抽出を塩水で洗浄した。有機層を合一し、 $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、蒸発させ、物質を得、その物質をシリカゲル (CH_2CH_2 中 50 % ヘキサン類に続き、100 % CH_2CH_2 への勾配溶出) でクロマトグラフし、標題化合物と一致する黄色い固体を得た。収率 100 mg (81%) . ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.2 (d, 6H) 1.5 (d, 3H) 2.9 - 3.0 (m, 2H) 3.4 (dt, 2H) 3.7 (dd, 1H) 4.1 - 4.3 (m, 3H) 4.8 - 5.0 (m, 1H) 8.7 (d, 1H) 10.3 (s, 1H) . MS (ES) MH^+ : $C_{18}H_{20}FN_3O_5$ につき 378 .

【0325】

中間体 21

(4S) - 3 - { 6 - [(2R, 6S) - 2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] - 5 - (1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 7 - フルオロ - 1, 2 - ベンゾオキサゾール - 3 - イル } - 4 - メチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

【化 3 5】



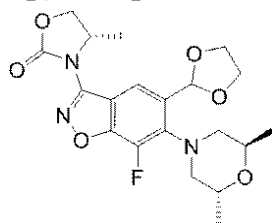
中間体 8 の合成に記載の方法と同様の方法で、(4S) - 4 - メチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (Nishiyama, T. ; Matsui, Shigeki ; Yamada, F. J. Het. Chem. (1986), 23 (5), 1427 - 9 に記載の手順に従い合成した) を使用し、中間体 21 を中間体 7 から調製した。MS (ES) MH^+ : $C_{20}H_{24}FN_3O_6$ につき 422 . 4 .

【0326】

中間体 22

(S) - 3 - (6 - ((2R, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリン) - 5 - (1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 7 - フルオロベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) - 4 - メチルオキサゾリジン - 2 - オン

【化 3 6】



中間体 12 の合成に記載の方法と同様の方法を使用し、中間体 22 を中間体 11 及び (4S)-4-メチル-1,3-オキサゾリジン-2-オン (Nishiyama, T.; Matsui, Shigeki; Yamada, F. J. Het. Chem. (1986), 23(5), 1427-9 に記載の手順に従い合成した) から調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.2 (d, 6H), 1.35-1.5 (m, 3H), 2.8-3.3 (m, 4H), 3.9-4.3 (m, 7H), 4.6-4.8 (m, 2H), 6.0-6.3 (m, 1H), 6.2 (s, 1H), 8.2 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: C₂₀H₂₄FN₃O₆ につき 422。

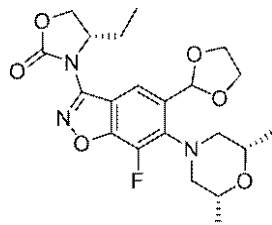
中間体 8 の合成に記載の方法と同様の方法を使用し、中間体 23~29 を中間体 7 及び示されたオキサゾリジノン出発物質から調製した。

【0327】

中間体 23

(4S)-3-{6-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-7-フルオロ-1,2-ベンゾオキサゾール-3-イル}-4-エチル-1,3-オキサゾリジン-2-オン

【化 3 7】



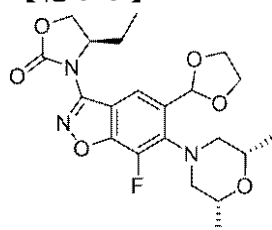
出発物質: (4S)-4-エチル-1,3-オキサゾリジン-2-オン (Begis, G.; Cladingboel, D. E.; Jerome, L.; Motherwell, W. B.; Sheppard, T. D. Eur. J. Org. Chem. (2009), (10), 1532-1548 に記載の手順に従い合成した)。MS (ES) MH⁺: C₂₁H₂₆FN₃O₆ につき 436.4。

【0328】

中間体 24

(4R)-3-{6-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-7-フルオロ-1,2-ベンゾオキサゾール-3-イル}-4-エチル-1,3-オキサゾリジン-2-オン

【化 3 8】



出発物質： (4R)-4-エチル-1,3-オキサゾリジン-2-オン-(5R)-5-メチル-1,3-オキサゾリジン-2-オン (Chouhan, G.; Alper, H. J. Org. Chem. (2009), 74(16), 6181-6189に記載の順に従い合成した)。MS (ES) MH^+ : $C_{21}H_{26}FN_3O_6$ につき436.4。

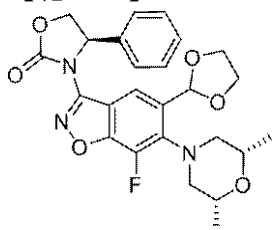
【0329】

中間体25

(4R)-3-{6-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-7-フルオロ-1,2-ベンゾオキサゾール-3-イル}-4-フェニル-1,3-オキサゾリジン-2-オン

10

【化39】



出発物質： (4R)-4-フェニル-1,3-オキサゾリジン-2-オン (Begis, G.; Cladingboel, D. E.; Jerome, L.; Motherwell, W. B.; Sheppard, T. D. Eur. J. Org. Chem. (2009), (10), 1532-1548に記載の順に従い合成した)。MS (ES) MH^+ : $C_{25}H_{26}FN_3O_6$ につき484.5。

20

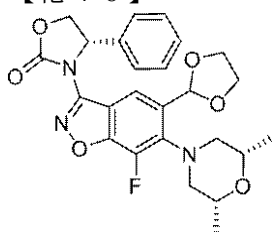
【0330】

中間体26

(4S)-3-{6-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-7-フルオロ-1,2-ベンゾオキサゾール-3-イル}-4-フェニル-1,3-オキサゾリジン-2-オン

30

【化40】



出発物質： (4S)-4-フェニル-1,3-オキサゾリジン-2-オン (MacNevin, C. J.; Moore, R. L.; Liotta, D. C. J. Org. Chem. (2008), 73(4), 1264-1269に記載の順に従い合成した)。MS (ES) MH^+ : $C_{25}H_{26}FN_3O_6$ につき484.5。

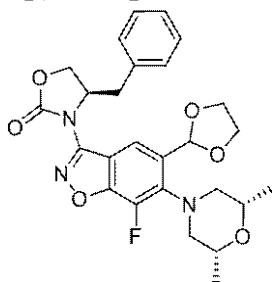
40

【0331】

中間体27

(4R)-4-ベンジル-3-{6-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-7-フルオロ-1,2-ベンゾオキサゾール-3-イル}-1,3-オキサゾリジン-2-オン

【化 4 1】



10

出発物質： (4R)-4-ベンジル-1,3-オキサゾリジン-2-オン (Paz, J.; Perez-Balado, C.; Iglesias, B.; Munoz, L. J. Org. Chem. (2010), 75(9), 3037-3046に記載の手順に従い合成した)。MS (ES) MH^+ : $C_{26}H_{28}FN_3O_6$ につき 498.5。

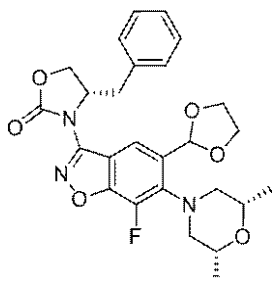
【0332】

中間体 28

(4S)-4-ベンジル-3-{6-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-7-フルオロ-1,2-ベンゾオキサゾール-3-イル}-1,3-オキサゾリジン-2-オン

20

【化 4 2】



30

出発物質： (4S)-4-ベンジル-1,3-オキサゾリジン-2-オン (Begis, G.; Cladingboel, D. E.; Jerome, L.; Mot herwell, W. B.; Sheppard, T. D. Eur. J. Org. Chem. (2009), (10), 1532-1548に記載の手順に従い合成した)。MS (ES) MH^+ : $C_{26}H_{28}FN_3O_6$ につき 498.5。

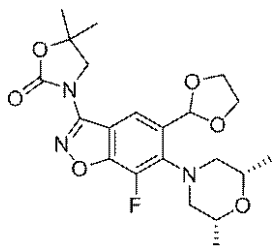
【0333】

中間体 29

3-{6-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-7-フルオロ-1,2-ベンゾオキサゾール-3-イル}-5,5-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-2-オン

40

【化 4 3】



50

出発物質： 5, 5-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (Jones, S.; Smanmoo, C. Tet. Lett. (2004), 45 (8), 1585-1588に記載の手順に従い合成した)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.1 (d, 6H), 1.5 (s, 6H), 2.8 (t, 2H), 3.1 (d, 2H), 3.8 (m, 2H), 4.0 (m, 4H), 4.1 (m, 2H), 6.1 (s, 1H), 8.4 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: C₂₁H₂₆FN₃O₆につき436.4。

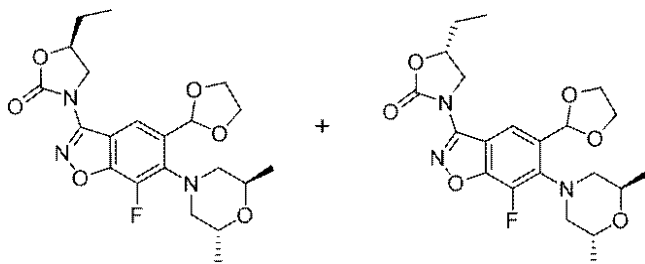
【0334】

中間体30及び31の混合物

10

(5R)-3-{6-[(2R, 6S)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]-5-(1, 3-ジオキサラン-2-イル)-7-フルオロ-1, 2-ベンゾオキサゾール-3-イル}-5-エチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン及び(5S)-3-{6-[(2R, 6S)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]-5-(1, 3-ジオキサラン-2-イル)-7-フルオロ-1, 2-ベンゾオキサゾール-3-イル}-5-エチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

【化44】



20

中間体12の合成に記載の方法と同様の方法を使用し、中間体30及び31を中間体11及び5-エチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (European Patent Application Publication No. EP 244810に記載の手順に従い合成した) から調製した。Chiralpak IC (250 x 4.6) mm (ヘキサン:エタノール, 80:20, 1.0 ml/分)を使用したHPLCを用いジアステレオマーを分離した。

30

【0335】

中間体30 ((5R)-3-{6-[(2R, 6S)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]-5-(1, 3-ジオキサラン-2-イル)-7-フルオロ-1, 2-ベンゾオキサゾール-3-イル}-5-エチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン) は第1溶出ジアステレオマーである。R_T = 16.2分; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.0 (t, 3H), 0.95-1.0 (m, 6H), 1.8 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.8 (dd, 1H), 4.0 (m, 2H), 4.0-4.05 (m, 4H), 4.2 (t, 1H), 6.2 (s, 1H), 8.4 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: C₂₁H₂₆FN₃O₆につき436.4。

40

【0336】

中間体31 ((5S)-3-{6-[(2R, 6S)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]-5-(1, 3-ジオキサラン-2-イル)-7-フルオロ-1, 2-ベンゾオキサゾール-3-イル}-5-エチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン) は第2溶出ジアステレオマー。R_T = 18.9分; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.0 (t, 3H), 0.95-1.0 (m, 6H), 1.8 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.8 (dd, 1H), 4.0 (m, 2H), 4.0-4.05 (

50

m, 4 H), 4.2 (t, 1 H), 6.2 (s, 1 H), 8.4 (s, 1 H). MS (ES) MH^+ : $C_{21}H_{26}FN_3O_6$ につき 436.4.

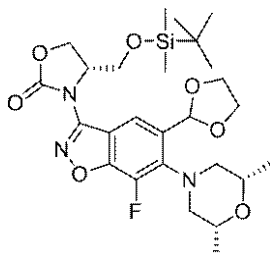
【0337】

中間体 32

(4R)-4-(tert-butyl(ジメチル)シリル)オキシ}-メチル)-3-{6-[(2R, 6S)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]-5-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-7-フルオロ-1, 2-ベンゾオキサゾール-3-イル}-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

【化45】

10



ジメチルホルムアミド (15 mL) 中の (4R)-4-(tert-butyl(ジフェニル)シリル)オキシ}-メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (Berkowitz, D. B.; Sloss, D. G. J. Org. Chem. (1995), 60 (21), 7047-50 に記載の手順に従い合成した) の溶液をジメチルホルムアミド (10 mL) 中の NaH (0.83 g, 34.6 mmol) の攪拌溶液に 10 分間にわたり 0 °C で加えた。混合物を室温で 30 分間攪拌し、ジメチルホルムアミド (25 mL) 中の中間体 7 (6.17 g, 17.3 mmol) の溶液を同じ温度で加えた。該混合物を 60 °C で 2 時間熱し、氷冷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した (2 回、20 mL) 有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を真空下で除去した。粗生成物を石油エーテル中の酢酸エチルの勾配を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。収率: 1.2 g (13%). ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : -0.2 (s, 3 H), -0.1 (s, 3 H), 0.75 (s, 9 H), 1.1 (d, 6 H), 2.8 (t, 2 H), 3.1 (d, 2 H), 3.7 (m, 3 H), 4.0 (m, 2 H), 4.0-4.1 (m, 2 H), 4.1 (d, 1 H), 4.4 (d, 1 H), 4.7 (d, 2 H), 6.1 (s, 1 H), 8.3 (s, 1 H). MS (ES) MH^+ : $C_{26}H_{38}FN_3O_7Si$ につき 552.6.

20

30

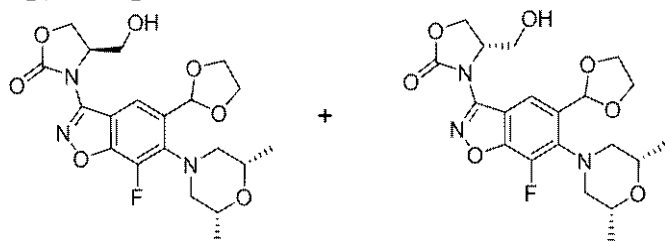
【0338】

中間体 33 及び 34 の混合物

(4S)-3-{6-[(2R, 6S)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]-5-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-7-フルオロ-1, 2-ベンゾオキサゾール-3-イル}-4-(ヒドロキシメチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン及び (4R)-3-{6-[(2R, 6S)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]-5-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-7-フルオロ-1, 2-ベンゾオキサゾール-3-イル}-4-(ヒドロキシメチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

40

【化 4 6】



テトラヒドロフラン（50 mL）の中間体 32（1.5 g, 2.7 mmol）の攪拌溶液に、テトラヒドロフラン（1.4 g, 5.4 mmol）中のテトラブチルアンモニウムフルオリドの 1 M 溶液を 0℃で加え、混合物を室温で 10 分間攪拌した。水（3 mL）を反応混合物に加え、有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。真空下での溶媒の蒸発により、キラル HPLC 分析による鏡像異性体の 68% + 27% 混合物である固体を得た。収率：1.1 g（92%）。 ^1H NMR（400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ：1.1（d, 6H），2.8（t, 2H），3.1（d, 2H），3.5–3.6（m, 1H），3.7–3.8（m, 2H），3.9–4.0（m, 3H），4.05–4.1（m, 2H），4.5（dd, 1H），4.6–4.65（m, 2H），5.2（t, 1H），6.1（s, 1H），8.3（s, 1H）。MS（ES） MH^+ ： $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_7$ につき 438.4。

【0339】

中間体 33 及び 34 の混合物の R 及び S 鏡像異性体を Chiralpak IC（250 x 4.6 mm）カラム（ヘキサン：エタノール（80：20）1.0 mL/分）；を使用したキラル HPLC により分離し、中間体 33 を主要成分、中間体 34 を微量成分として 2 つの成分を得た。

【0340】

中間体 33（（4S）-3-〔6-〔（2R, 6S）-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル〕-5-（1, 3-ジオキソラン-2-イル）-7-フルオロ-1, 2-ベンゾオキサゾール-3-イル〕-4-（ヒドロキシメチル）-1, 3-オキサゾリジン-2-オン）は第 1 溶出鏡像異性体である。 $R_T = 10.86$ 分；収率：550 mg。MS（ES） MH^+ ： $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_7$ につき 438.4。

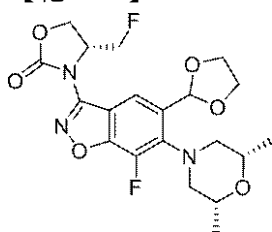
【0341】

中間体 34（（4R）-3-〔6-〔（2R, 6S）-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル〕-5-（1, 3-ジオキソラン-2-イル）-7-フルオロ-1, 2-ベンゾオキサゾール-3-イル〕-4-（ヒドロキシメチル）-1, 3-オキサゾリジン-2-オン）は第 2 溶出鏡像異性体である。 $R_T = 14.99$ 分；収率：420 mg。MS（ES） MH^+ ： $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_7$ につき 438.4。

【0342】

中間体 35（（4R）-3-〔6-〔（2R, 6S）-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル〕-5-（1, 3-ジオキソラン-2-イル）-7-フルオロ-1, 2-ベンゾオキサゾール-3-イル〕-4-（フルオロメチル）-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

【化 4 7】



テトラヒドロフラン (25 mL) 中の中間体 33 (0.55 g, 1.25 mmol) の攪拌溶液にジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (1.0 g, 6.3 mmol) を -78°C で加え、1 時間室温に暖める前に混合物を 1 時間攪拌した。メタノール (1 mL) を加え、室温に冷却した後、揮発成分を真空下で除去した。残渣を酢酸エチル (15 mL) に溶解し、飽和 NaHCO_3 (5 mL)、水 (10 mL) 及び水性塩水で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を真空下で除去し、標題化合物を固体として得た。収率: 0.44 g (80%)。MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6$ につき 440.4。

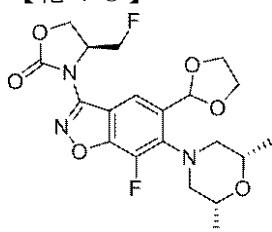
【0343】

10

中間体 36

(4S)-3-{6-[(2R, 6S)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]-5-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-7-フルオロ-1, 2-ベンゾオキサゾール-3-イル}-4-(フルオロメチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

【化48】



20

中間体 35 の合成に記載の方法と同様の方法を用い、中間体 34 から中間体 36 を調製した。MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6$ につき 440.4。

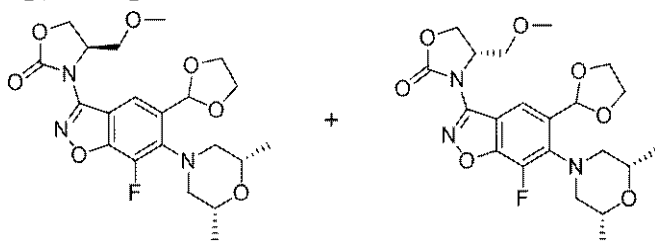
【0344】

中間体 37 及び 38 の混合物

(4R)-3-{6-[(2R, 6S)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]-5-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-7-フルオロ-1, 2-ベンゾオキサゾール-3-イル}-4-(メトキシメチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン及び (4S)-3-{6-[(2R, 6S)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]-5-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-7-フルオロ-1, 2-ベンゾオキサゾール-3-イル}-4-(メトキシメチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

30

【化49】



40

ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の NaH (0.06 g, 2.5 mmol) の攪拌混合物に中間体 33 及び 34 (0.55 g, 1.3 mmol) の混合物及びヨウ化メチル (0.54 g, 3.8 mmol) を 0°C で加え、得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を飽和水性 NH_4Cl (5 mL) でクエンチし、酢酸エチルで抽出した (3 回、10 mL)。合一した有機層を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。真空下での溶媒の蒸発により粗標題化合物を得、石油エーテル中の酢酸エチルの勾配を使用するフラッシュカラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。収率: 0.4 g (70%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.1 (d, 6H), 2.8 (t, 2H), 3.1 (d, 2H

50

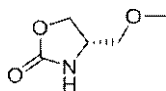
), 3.2 (s, 3H), 3.5 (dd, 1H), 3.7-3.75 (m, 2H), 3.9 (d, 1H), 3.9-3.95 (m, 2H), 4.0-4.1 (m, 2H), 4.4 (dd, 1H), 4.6-4.7 (m, 2H), 6.1 (s, 1H), 8.3 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : $C_{21}H_{26}FN_3O_7$ につき 452.4.

【0345】

中間体 39

(4S)-4-(メトキシメチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン

【化50】



10

テトラヒドロフラン (100 mL) 中の tert-ブチル [(2R)-1-ヒドロキシ-3-メトキシプロパン-2-イル] カルバメート (Sowinski, J. A.; Toogood, P. L. J. Org. Chem. (1996), 61(22), 7671-7676 に記載の順に従い合成した) (8.3 g, 40.4 mmol) の攪拌溶液に、テトラヒドロフラン (80.9 mL, 80.9 mmol) 中の 1M カリウム t-ブトキシドの溶液を 0℃ で滴下し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。水 (20 mL) を反応混合物に加え、酢酸エチルで抽出した (3 回、50 mL)。合一した有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。収率: 5.0 g (94%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.3 (s, 3H), 3.3 (m, 2H), 3.9 (m, 1H), 4.0 (dd, 1H), 4.3 (t, 1H), 7.7 (d, 1H). $[a]_D^{25} = -5.876$.

20

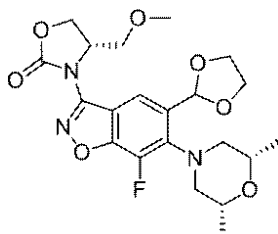
【0346】

中間体 40

(4S)-3-{6-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-7-フルオロ-1,2-ベンゾオキサゾール-3-イル}-4-(メトキシメチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン

30

【化51】



中間体 32 の合成に記載の方法と同様の方法を用い、中間体 39 及び中間体 7 から中間体 40 を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.1 (d, 6H), 2.8 (t, 2H), 3.1 (d, 2H), 3.2 (s, 3H), 3.5 (dd, 1H), 3.7-3.75 (m, 2H), 3.9 (d, 1H), 3.95-4.0 (m, 2H), 4.0-4.1 (m, 2H), 4.4 (dd, 1H), 4.45-4.7 (m, 2H), 6.1 (s, 1H), 8.3 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : $C_{21}H_{26}FN_3O_7$ につき 452.4.

40

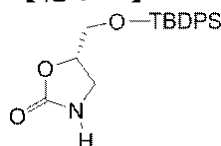
【0347】

中間体 41

(S)-5-((tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル)オキサゾリジン-2-オン

50

【化 5 2】



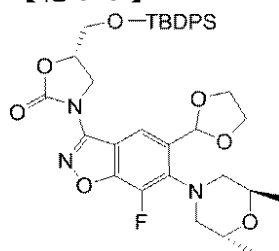
(S)-5-(ヒドロキシメチル)オキサゾリジン-2-オン (570 mg, 4.87 mmol, Danielmeier, K.; Steckhan, E. Tet. Asymmetry, 6 (5), 1995, 1181に記載された通り) 及びイミダゾール (331 mg, 4.87 mmol) をジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解し、0℃に冷却した。tert-ブチルジフェニルクロロシラン (1.34 g, 4.87 mmol) を0℃で滴下した。反応混合物を室温に暖め、5時間攪拌した。混合物を0.5 N HCl (50 mL) に注ぎ、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。層を分離し、有機相を飽和重炭酸ナトリウム、水及び塩水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去し、粗物質を得、シリカゲルカラム (ヘキサン類中50%酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (1.28 g, 74.0%) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.0 (s, 9 H) 3.3-3.6 (m, 2 H) 3.6-3.9 (m, 2 H) 4.6-4.8 (m, 1 H) 7.3-7.8 (m, 11 H). MS (ES) (M+23)⁺: C₂₀H₂₅NO₃SiのNa⁺付加物につき278

【0348】

中間体 4 2

(S)-5-((tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル)-3-(6-((2R, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ)-5-(1, 3-ジオキサラン-2-イル)-7-フルオロベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)オキサゾリジン-2-オン

【化 5 3】



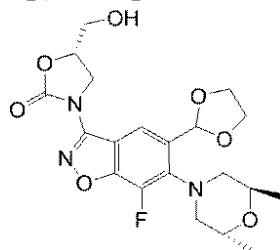
中間体 3 2 の合成に記載の方法と同様の方法を用い、中間体 4 1 及び中間体 1 1 から中間体 4 2 を調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.9 (s, 9 H) 1.2 (d, 6 H) 2.9 (dd, 2 H) 3.2-3.3 (m, 2 H) 3.8-4.1 (m, 9 H) 4.3 (t, 1 H) 4.95-5.1 (m, 1 H) 6.2 (s, 1 H) 7.3-7.7 (m, 10 H) 8.5 (s, 1 H). MS (ES) MH⁺: C₃₆H₄₂FN₃O₇Siにつき676。

【0349】

中間体 4 3

(S)-3-(6-((2R, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ)-5-(1, 3-ジオキサラン-2-イル)-7-フルオロベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)-5-(ヒドロキシメチル)オキサゾリジン-2-オン

【化 5 4】



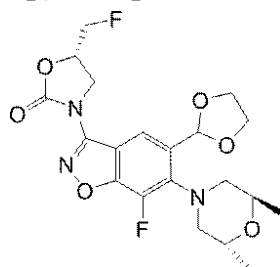
酢酸 (0.89 mL, 15.5 mmol) 及びテトラヒドロフラン中の 1 M
 テトラブチルアンモニウムフルオリド (3.1 mL, 3.1 mmol) の溶液
 を 15 mL のテトラヒドロフランに溶解した中間体 42 (2.1 g, 3.11 m
 mol) の溶液に順次加えた。混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈
 し、酢酸エチルで抽出し、濃縮し、粗物質を得、シリカゲルカラム (50–70% 酢
 酸エチル 勾配 in ヘキサン類) で精製し、標題化合物 (1.33 g, 98%
 収率) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.2
 (d, 6 H) 2.8–3.3 (m, 4 H) 3.5–3.8 (m, 2
 H) 3.9–4.3 (m, 8 H) 4.7–5.05 (m, 1 H) 6
 .2 (s, 1 H) 8.4 (s, 1 H). MS (ES) MH⁺: C
 20H₂₄FN₃O₇ につき 438。

【0350】

中間体 44

(S)-3-(6-((2R, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ)-5-(1, 3-
 ジオキソラン-2-イル)-7-フルオロベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)-
 5-(フルオロメチル)オキサゾリジン-2-オン

【化 5 5】



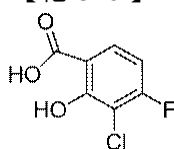
中間体 35 の合成に記載の方法と同様の方法を用い、中間体 43 から中間体 44 を調製
 した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.3 (d, 6
 H) 3.0 (dd, 2 H) 4.0–4.2 (m, 8 H) 4.3 (t
 , 1 H) 4.55–4.9 (m, 3 H) 5.0–5.25 (m, 1
 H) 6.3 (s, 1 H) 8.5 (s, 1 H). MS (ES) M
 H⁺: C₂₀H₂₃F₂N₃O₆ につき 440。

【0351】

中間体 45

3-クロロ-4-フルオロ-2-ヒドロキシ安息香酸

【化 5 6】



1, 3-ジメチル イミダゾリジン-2-one (1 L) 中の 3-クロロ-2, 4-

ジフルオロ安息香酸 (200 g, 1.04 mol) の攪拌溶液に水酸化ナトリウム (208 g, 5.21 mol) を一部加え、混合物を2時間140℃で熱した。反応混合物を室温に冷却し、濾過により捕集した白い固体を沈殿する氷冷 2N HCl (350 mL) で中和した。濾過した固体をメチルtertブチルエーテル (500 mL) に溶解し、飽和塩水溶液 (150 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。真空下での溶媒の除去により標題化合物を灰白色の固体として得た。収率: 180 g (91%)。 ¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ: 6.8 (t, 1H), 7.90 (dd, 1H), 11.3 (s, 1H)。 MS (ES) MH⁻: C₇H₄ClFO₃ につき189。

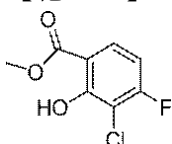
【0352】

10

中間体46

3-クロロ-4-フルオロ-2-ヒドロキシ安息香酸メチル

【化57】



オギザリクロライド (75.9 g, 0.60 mol) 及びジメチルホルムアミド (1 mL) を乾燥ジクロロメタン (570 mL) 中の中間体45 (57.0 g, 0.29 mol) の氷冷及び攪拌溶液に順次加え、混合物を室温で16時間攪拌した。揮発成分を真空下で除去し、黄色い固体を得、メタノール (350 mL) に0℃で加え、得られた混合物を1時間同じ温度で攪拌した。反応混合物を濾過により捕集した固体を沈殿する2N HCl (1.0 L) の氷冷溶液にゆっくりと注いだ。該湿潤固体をジエチルエーテル (1.5 L) に溶解し、分離し、Na₂SO₄ で乾燥した。真空下での溶媒の除去により標題化合物を白い固体として得た。収率: 58.0 g (95%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.9 (s, 3H), 7.0 (t, 1H), 7.8 (dd, 1H), 11.3 (s, 1H)。

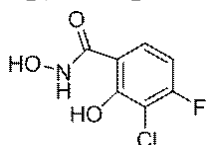
【0353】

30

中間体47

3-クロロ-4-フルオロ-N, 2-ジヒドロキシベンズアミド

【化58】



塩酸ヒドロキシルアミン (43.3 g, 0.62 mol) 及びKOH ペレット (73.2 g, 1.30 mol) をメタノール (580 mL) 中の中間体46 (58.0 g, 0.28 mol) の溶液に0℃で順次加え、混合物を16時間還流した。反応混合物を10℃に冷却し、白い固体を沈殿するように、1.5N HCl (3.0 L) の氷浴冷却溶液の追加により、溶液のpHを2に調整した。固体を濾過し、真空下でよく乾燥した。次いで固体を酢酸エチル (500 mL) に溶解し、1.5N 塩酸 (200 mL)、塩水溶液 (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒の除去により標題生成物を白い固体として得た。収率: 55.0 g (94%)。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.0 (t, 1H), 7.7 (dt, 1H), 9.6 (br s, 1H), 11.9 (s, 1H), 13.9 (s, 1H)。 MS (ES) MH⁺: C₇H₅ClFNO₃ につき206。

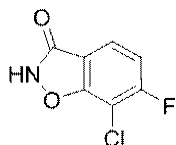
50

【0354】

中間体48

7-クロロ-6-フルオロベンゾ[d]イソオキサゾール-3(2H)-オン

【化59】



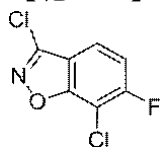
乾燥テトラヒドロフラン(100 mL)中のカルボニルジイミダゾール(86.75 g, 0.54 mol)を乾燥テトラヒドロフラン(550 mL)中の中間体47(55.0 g, 0.27 mol)の攪拌溶液に70℃で1時間以上滴下し、反応混合物をさらに1時間同じ温度で攪拌した。溶媒を真空下で除去し、得られた半固体を氷冷2N塩酸(500 mL)で10分間激しく攪拌した。得られた白い固体を濾過し、酢酸エチル(500 mL)に溶解し、塩水溶液(150 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。溶媒の除去により標題化合物を白い固体として得た。収率：47.0 g (94%)。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.0 (t, 1H), 8.4 (dd, 1H), 13.5 (br s, 1H)。 MS (ES) MH⁻: C₇H₃ClFNO₂につき186。

【0355】

中間体49

3,7-ジクロロ6-フルオロベンゾ[d]イソオキサゾール

【化60】



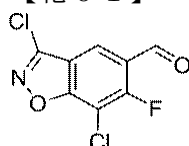
中間体48(47.0 g, 0.25 mol)の氷冷混合物に、オキシ塩化リン(114.3 g, 0.75 mol)及びトリエチルアミン(25.36 g, 0.25 mol)を加え、混合物を封管にて140℃で6時間熱した。反応生成量を室温に冷却し、次いで氷冷水を激しく攪拌しながらゆっくりと加えた。得た固体を濾過し、飽和重炭酸ナトリウム溶液(200 mL)及び氷冷水で洗浄した。次いで湿潤固体をジエチルエーテル(2.0 L)に溶解し、Na₂SO₄で乾燥した。35℃での溶媒の除去により標題化合物を薄い茶色い固体として得た。収率：32.0 g (62%)。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.6 (t, 1H), 7.9 (dd, 1H)。 MS (ES) MH⁻: C₇H₂Cl₂FNOにつき206.0。

【0356】

中間体50

3,7-ジクロロ6-フルオロベンゾ[d]イソオキサゾール-5-カルバルデヒド

【化61】



ヘキサン類中のn-ブチルリチウム(194.17 mL, 0.31 mol)の1.6 M 溶液をテトラヒドロフラン(160 mL)中のテトラメチルピペリジン(48.26 g, 0.34 mol)の溶液に-10℃で滴下し、溶液を40分

間攪拌した。反応混合物を -78°C に冷却し、テトラヒドロフラン (160 mL) 中の中間体 49 (32.0 g, 0.16 mol) をこれに加えた。 -78°C で2時間攪拌した後、ジメチルホルムアミド (22.69 g, 0.31 mol) を加え、 -78°C で攪拌を1時間続けた。反応を酢酸 (46.6 g, 0.78 mol) の添加によりクエンチし、室温に暖めた。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した (2回、250 mL)。合一した有機層を水及び塩水で洗浄した。次いで無水 Na_2SO_4 で乾燥した。真空下での溶媒の除去により粗生成物を得、石油エーテル中の2% 酢酸エチルの勾配を使用するシリカゲルカラム (230–400 mesh) により精製した。収率: 27.5 g (76%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.4 (d, 1H), 10.2 (s, 1H)。MS (ES) MH^+ : $\text{C}_8\text{H}_2\text{Cl}_2\text{FNO}_2$ につき 233。

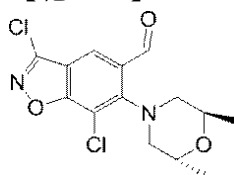
10

【0357】

中間体 51

3, 7-ジクロロ6-((2R, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ)ベンゾ[d]イソキサゾール-5-カルバルデヒド

【化62】



20

ブチロニトリル (80 mL) 中の中間体 50 (15 g, 64.10 mmol)、(2R, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリン (7.38 g, 64.10 mmol)、及び K_2CO_3 (13.29 g, 96.15 mmol) の混合物及び水 (8 mL) を加熱還流した。溶媒を除去した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び塩水で洗浄した。合一した水層を酢酸エチルで抽出し、水及び塩水で洗浄した。合一した酢酸エチル抽出を乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮し、標題化合物 (21.2 g, 100%) と一致する薄い黄色い固体を得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.2 (d, 6H) 3.0 (dd, 2H) 3.5 (dd, 2H) 4.1 – 4.2 (m, 2H) 8.1 (s, 1H) 10.3 (s, 1H)。MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$ につき 329。

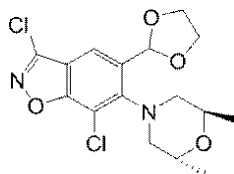
30

【0358】

中間体 52

3, 7-ジクロロ6-((2R, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ)-5-(1, 3-ジオキサラン-2-イル)ベンゾ[d]イソキサゾール

【化63】



40

200 mL のトルエンに溶解した中間体 51 (21 g, 63.8 mmol) の溶液に、エタン-1, 2-ジオール (15.8 g, 255 mmol) 及び4-メチルベンゼンスルホン酸 (0.55 g, 3.19 mmol) を加えた。混合物を水の共沸除去で4時間加熱還流した。反応を冷却し、エーテルで希釈し、水、水性 NaHCO_3 、及び水で洗浄した。乾燥 (MgSO_4) 及び溶媒の除去により残渣を得、シリカゲル (ヘキサン類中25% 酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (21.35 g, 90 %

50

)を得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.2 (br. s., 3 H) 1.3 (br. s., 3 H) 2.7 – 3.2 (m, 3 H) 3.5 – 3.75 (m, 1 H) 3.9 – 4.25 (m, 6 H) 6.2 (s, 1 H) 7.9 (s, 1 H). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$ につき 373。

【0359】

中間体 42 の合成に記載の方法と同様の方法を使用し、示された出発物質から次の3つの中間体を調製した。

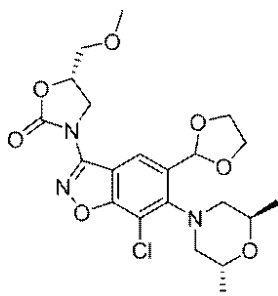
【0360】

. 中間体 53

10

(S) – 3 – (6 – ((2R, 6R) – 2, 6 – ジメチルモルホリノ) – 5 – (1, 3 – ジオキサラン – 2 – イル) – 7 – クロロベンゾ[d]イソオキサゾール – 3 – イル) – 5 – (メトキシメチル) オキサゾリジン – 2 – オン

【化64】



20

出発物質: (S) – 5 – (メトキシメチル) オキサゾリジン – 2 – オン (Sanyo Co., LTDより購入) 及び中間体 52。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.0 – 1.3 (m, 3 H), 1.3 – 1.6 (m, 3 H), 2.8 (d, 1 H), 2.9 (s, 1 H), 3.0 (s, 1 H), 3.05 (d, 1 H), 3.2 (d, 1 H) 3.4 – 3.5 (m, 3 H), 3.7 (qd, 2 H), 3.8 – 4.0 (m, 1 H), 4.1 – 4.35 (m, 6 H), 4.9 (ddd, 1 H), 6.35 (s, 1 H), 8.7 (s, 1 H). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_7$ につき 468。

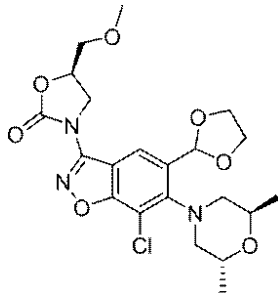
30

【0361】

中間体 54

(R) – 3 – (6 – ((2R, 6R) – 2, 6 – ジメチルモルホリノ) – 5 – (1, 3 – ジオキサラン – 2 – イル) – 7 – フルオロベンゾ[d]イソオキサゾール – 3 – イル) – 5 – (メトキシメチル) オキサゾリジン – 2 – オン

【化65】



40

出発物質: (R) – 5 – (メトキシメチル) オキサゾリジン – 2 – オン (Sanyo Co., LTDより購入) 及び中間体 52。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.2 (m, 3 H), 1.45 (m, 3 H) 2.8

50

(d, 1 H), 3.1 (d, 1 H), 3.2–3.4 (m, 2 H), 3.4–3.5 (m, 3 H), 3.7 (qd, 2 H), 3.85 (d, 2 H), 3.9–4.3 (m, 6 H), 4.8–5.0 (m, 1 H) 6.35 (s, 1 H) 8.7 (s, 1 H). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_7$ につき 468。

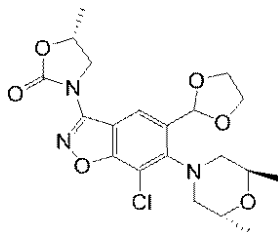
【0362】

中間体 55

(R)–3–(7–クロロ–6–((2R, 6R)–2, 6–ジメチルモルホリノ)–5–(1, 3–ジオキサラン–2–イル)ベンゾ[d]イソキサゾール–3–イル)–5–メチルオキサゾリジン–2–オン

10

【化66】



出発物質: (R)–5–メチルオキサゾリジン–2–オン (Chouhan, G. ; Alper, H. J. Org. Chem. (2009), 74 (16), 6181–6189 に記載の順に従い合成した) 及び中間体 52。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.1 (s, 3 H) 1.3 (s, 3 H) 1.5 (d, 3 H) 2.7–3.2 (m, 3 H) 3.5–4.3 (m, 9 H) 4.9–5.2 (m, 1 H) 6.2 (s, 1 H) 8.6 (s, 1 H). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_6$ につき 438。

20

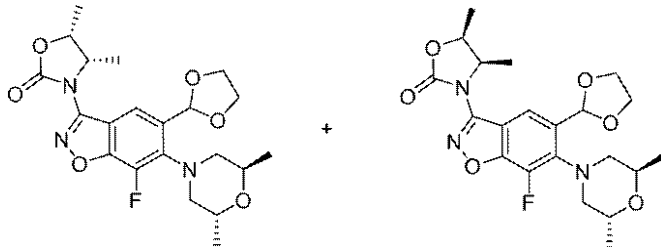
【0363】

中間体 56 及び 57

(4S, 5R)–3–[6–[(2R, 6R)–2, 6–ジメチルモルホリン–4–イル]–5–(1, 3–ジオキサラン–2–イル)–7–フルオロ–1, 2–ベンゾオキサゾール–3–イル]–4, 5–ジメチル–オキサゾリジン–2–オン及び (4R, 5S)–3–[6–[(2R, 6R)–2, 6–ジメチルモルホリン–4–イル]–5–(1, 3–ジオキサラン–2–イル)–7–フルオロ–1, 2–ベンゾオキサゾール–3–イル]–4, 5–ジメチル–オキサゾリジン–2–オン

30

【化67】



40

10 mL ジメチルホルムアミド中の NaH の懸濁液を 50 mL のジメチルホルムアミド中の 4, 5–ジメチルオキサゾリジン–2–オン (2.7 g, 18.8 mmol, Chouhan, Gagan; C. J. O. C., 2009, 74, pg 6181 に記載の順に従い合成した) の溶液に室温でゆっくりと加えた。10 分間攪拌した後、中間体 11 (6.7 g, 18.8 mmol) を加え、混合物をマイクロ波中で 100 °C で 1 時間熱した。得られた混合物を冷却し、氷冷水性 NH_4Cl に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、乾燥した (Na_2SO_4)

50

。周囲温度で濃縮した後、残渣をシリカゲルカラム（ CHCl_3 中 0～5% メタノールを溶出）で精製し、固体をジアステレオマーの混合物として得た。ジアステレオマーを Chiralpak IC（250 x 4.6 mm）カラム（ヘキサン：メタノール：エタノール（70：15：15） 1.0 ml/分）を使用するキラル HPLC により分離し、中間体 56 を第 1 溶出異性体、中間体 57 を第 2 溶出異性体として、2 つの成分を得た。

【0364】

中間体 56 は第 1 溶出異性体である。収率： 840 mg（10%）。 ^1H NMR（300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ : 1.2（d, 6 H）, 1.3（d, 3 H）, 1.4（d, 3 H）, 2.9（s, 2 H）, 3.2（d, 2 H）, 3.9 – 4.2（m, 6 H）, 4.7（s, 1 H）, 5.1（s, 1 H）, 6.2（s, 1 H）, 8.3（s, 1 H）。MS（ES） MH^+ : $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_6$ につき 436。

【0365】

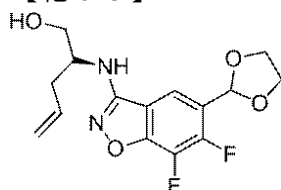
中間体 57 は第 2 溶出異性体である。収率： 920 mg（11%）。 ^1H NMR（300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ : 1.2（d, 6 H）, 1.3（d, 3 H）, 1.4（d, 3 H）, 2.9（dd, 2 H）, 3.2（d, 2 H）, 3.9 – 4.2（m, 6 H）, 4.5 – 4.9（m, 1 H）, 4.9 – 5.2（m, 1 H）, 6.2（s, 1 H）, 8.3（s, 1 H）。MS（ES） MH^+ : $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_6$ につき 436。

【0366】

中間体 58

（S）-2-（5-（1,3-ジオキソラン-2-イル）-6,7-ジフルオロベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イルアミノ）ペント-4-エン-1-オール

【化68】



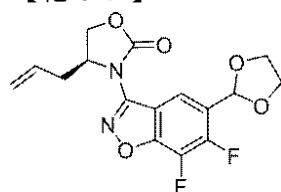
中間体 58 を中間体 17 の合成に記載の方法を用い中間体 16 及び（S）-2-アミノペント-4-エン-1-オールから調製した。 ^1H NMR（300 MHz, CDCl_3 ） δ : 1.6（br. s, 1 H）, 2.5（t, 2 H）, 3.7–4.0（m, 3 H）, 4.0–4.35（m, 4 H）, 4.5（d, 1 H）, 5.0–5.3（m, 2 H）, 5.7–6.0（m, 1 H）, 6.1（s, 1 H）, 7.5（dd, 1 H）。MS（ES） MH^+ : $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$ につき 327。

【0367】

中間体 59

（S）-3-（5-（1,3-ジオキソラン-2-イル）-6,7-ジフルオロベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル）-4-アリルオキサゾリジン-2-オン

【化69】



中間体 59 を中間体 18 の合成に記載の方法を用い中間体 58 から調製した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.5–2.7 (m, 1 H), 2.7–2.9 (m, 1 H), 4.0–4.3 (m, 4 H), 4.4 (dd, 1 H), 4.6 (t, 1 H), 4.7–4.9 (m, 1 H), 5.1–5.3 (m, 2 H), 5.6–5.9 (m, 1 H), 6.1 (s, 1 H), 8.4 (dd, 1 H). MS (ES) MH⁺: C₁₆H₁₄F₂N₂O₅につき353。

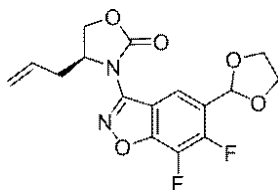
【0368】

中間体 60

10

(S)–3–(4–アリル–2–オキソオキサゾリジン–3–イル)–6, 7–ジフルオロベンゾ[d]イソオキサゾール–5–カルバルデヒド

【化70】



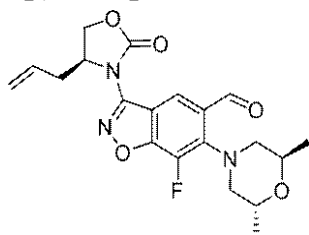
中間体 60 を中間体 19 の合成に記載の方法を用い中間体 59 から調製した。MS (ES) MH⁺: C₁₄H₁₀F₂N₂O₄につき309。

【0369】

中間体 61

3–((S)–4–アリル–2–オキソオキサゾリジン–3–イル)–6–((2R, 6R)–2, 6–ジメチルモルホリノ)–7–フルオロベンゾ[d]イソオキサゾール–5–カルバルデヒド

【化71】



30

中間体 61 を中間体 20 の合成に記載の方法を用い中間体 60 から調製した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.2–1.4 (m, 6 H), 2.5–2.7 (m, 1 H), 2.7–2.9 (m, 1 H), 2.9–3.1 (m, 2 H), 3.4 (dt, 2 H), 3.9–4.3 (m, 2 H), 4.3–4.5 (m, 1 H), 4.5–4.8 (m, 2 H), 5.0–5.4 (m, 2 H), 5.5–5.9 (m, 1 H), 8.7 (s, 1 H), 10.4 (s, 1 H). MS (ES) MH⁺: C₂₀H₂₂FN₃O₅につき404。

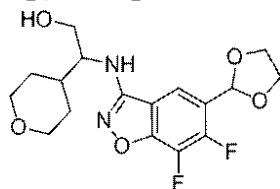
40

【0370】

中間体 62

2–(5–(1, 3–ジオキサラン–2–イル)–6, 7–ジフルオロベンゾ[d]イソオキサゾール–3–イルアミノ)–2–(テトラヒドロ–2H–ピラン–4–イル)エタノール

【化 7 2】



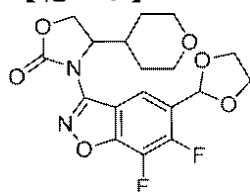
中間体 6 2 を中間体 1 7 の合成に記載の方法を用い中間体 1 6 及び 4-（テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル）オキサゾリジン-2-オン（Pharmacore, Inc. より購入）から調製した。MS（ES） MH^+ ： $C_{17}H_{20}F_2N_2O_5$ につき 371。

【0371】

中間体 6 3

3-（5-（1,3-ジオキサラン-2-イル）-6,7-ジフルオロベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル）-4-（テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル）オキサゾリジン-2-オン

【化 7 3】



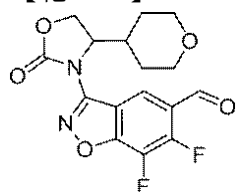
中間体 6 3 を中間体 1 8 の合成に記載の方法を用い中間体 6 2 から調製した。 ^1H NMR（300 MHz, $CDCl_3$ ） δ ：0.7-1.0（m, 2 H）, 1.4-1.6（m, 5 H）, 2.6（d, 1 H）, 3.15-3.5（m, 2 H）, 3.9-4.2（m, 6 H）, 4.35-4.7（m, 3 H）, 5.1-5.5（m, 2 H）, 6.1（s, 1 H）, 8.4（dd, 1 H）。MS（ES） MH^+ ： $C_{18}H_{18}F_2N_2O_6$ につき 397。

【0372】

中間体 6 4

6,7-ジフルオロ-3-（2-オキソ-4-（テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル）オキサゾリジン-3-イル）ベンゾ[d]イソキサゾール-5-カルバルデヒド

【化 7 4】



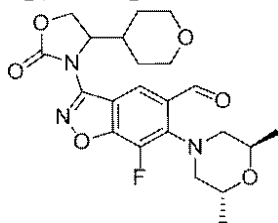
中間体 6 4 を中間体 1 9 の合成に記載の方法を用い中間体 6 3 から調製した。MS（ES） MH^+ ： $C_{16}H_{14}F_2N_2O_5$ につき 353。

【0373】

中間体 6 5

6-（（2 R, 6 R）-2,6-ジメチルモルホリノ）-7-フルオロ-3-（（2-オキソ-4-（テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル）-2-オキサゾリジン-3-イル）ベンゾ[d]イソキサゾール-5-カルバルデヒド

【化 7 5】



中間体 6 5 を中間体 2 0 の合成に記載の方法を用い中間体 6 4 から調製した。MS (ES) MH^+ : $C_{22}H_{26}FN_3O_6$ につき 448。

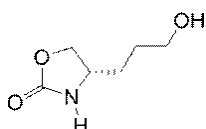
10

【0374】

中間体 6 6

(S)-4-(3-ヒドロキシプロピル)オキサゾリジン-2-オン

【化 7 6】



NaH (0.365 g, 9.12 mmol, 60% 分散) を一部 10 mL のテトラヒドロフランに溶解した (S)-tert-ブチル 1,5-ジヒドロキシペンタン-2-イルカルバメート (1 g, 4.56 mmol) の氷浴冷却混合物に加えた。混合物を 2.5 時間 60℃ に暖めた。室温に冷却した後、溶液を 10% HCl で酸性にし、濃縮した。残渣をメタノールで希釈し、いかなる不溶性物質を濾過した。濾液を濃縮し、粗オキサゾリジノンを得、いかなるさらなる精製をせずに次の工程で使

20

した。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.1-1.2 (m, 3 H) 3.4 (d, 2 H) 3.5 (q, 2 H) 3.8-4.0 (m, 1 H) 4.0-4.1 (m, 1 H) 4.2-4.4 (m, 1 H) 4.6-4.7 (m, 2 H) 7.7 (br. s, 1 H)。

【0375】

30

中間体 6 7

(S)-4-(3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)プロピル)オキサゾリジン-2-オン

【化 7 7】



中間体 6 7 を中間体 4 1 の合成と同様の方法を使用し中間体 6 6 から調製した。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.0 (s, 9 H) 1.45-1.7 (m, 4 H) 3.6-3.8 (m, 3 H) 3.9 (dd, 1 H) 4.3 (t, 1 H) 7.4-7.5 (m, 6 H) 7.6-7.7 (m, 4 H) 7.7 (s, 1 H)。

40

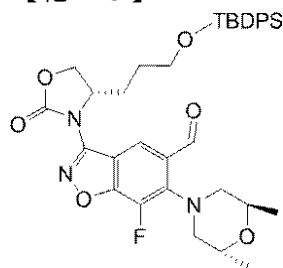
【0376】

中間体 6 8

(S)-4-(3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)プロピル)-3-(6-((2R,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-7-フルオロベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)オキサゾリジン-2-オン

50

【化 7 8】



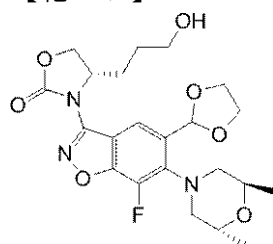
中間体 4 2 の合成に記載の方法と同様の方法を用い、中間体 6 8 を中間体 6 7 及び中間体 1 1 から調製した。MS (ES) MH^+ : $C_{38}H_{46}FN_3O_7Si$ につき 704。

【0377】

中間体 6 9

(S)-3-(6-((2R, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリン)-5-(1, 3-ジオキサラン-2-イル)-7-フルオロベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)オキサゾリジン-2-オン

【化 7 9】



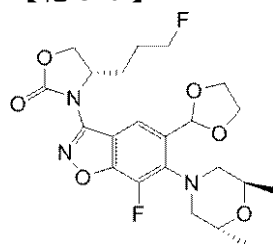
中間体 6 9 を中間体 4 3 の合成に記載の方法を用い中間体 6 8 から調製した。 ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 1.2 (d, 5 H) 1.3-1.5 (m, 2 H) 1.7-2.0 (m, 2 H) 2.9 (dd, 2 H) 3.2-3.4 (m, 4 H) 3.95-4.1 (m, 6 H) 4.3-4.5 (m, 2 H) 4.6-4.8 (m, 2 H) 6.2 (s, 1 H) 8.25 (s, 1 H). MS (ES) MH^+ : $C_{22}H_{28}FN_3O_7$ につき 466。

【0378】

中間体 7 0

(S)-3-(6-((2R, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリン)-5-(1, 3-ジオキサラン-2-イル)-7-フルオロベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)-4-(3-フルオロプロピル)オキサゾリジン-2-オン

【化 8 0】



ビス(2-メトキシエチル)アミノ-硫黄トリフルオリド(0.149 ml, テトラヒドロフラン中50%, 0.40 mmol)の溶液を10 mL CH_2Cl_2 中の中間体 6 9 (125 mg, 0.27 mmol)の氷浴冷却溶液に加えた。溶液を

18時間攪拌しながら室温に暖めた。水性 NaHCO_3 でクエンチした後、混合物を CH_2Cl_2 で抽出した。溶媒を有機抽出物から除去し、残渣をシリカゲル（ヘキサン類中50%酢酸エチル）でクロマトグラフし、83mg（66%収率）の標題化合物を得た。 ^1H NMR（300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ : 1.2（d, 6 H）1.5–2.1（m, 4 H）2.9（dd, 2 H）3.2–3.3（m, 2 H）3.9–4.1（m, 6 H）4.3–4.6（m, 3 H）4.6–4.8（m, 2 H）6.2（s, 1 H）8.25（s, 1 H）。MS（ES） MH^+ : $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6$ につき468。

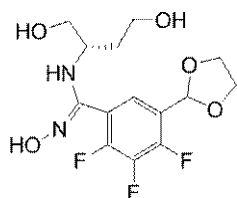
【0379】

10

中間体 71

N-（1, 4-ジヒドロキシブタン-2-イル）-5-（1, 3-ジオキソラン-2-イル）-2, 3, 4-トリフルオロN'-ヒドロキシベンズアミジン

【化81】



20

中間体16（2.07 g, 7.34 mmol）及び（S）-2-アミノブタン-1, 4-ジオール（1.3 g, 9.18 mmol）を、氷水浴で冷却しながら、50 mLのジメチルホルムアミド中で攪拌した。トリエチルアミン（7.68 mL, 55.09 mmol）を約10分間にわたりゆっくりと加え、反応を18時間攪拌しながら室温に暖めた。溶媒を除去し、残渣を4 mLの水及び5 mLの酢酸エチルに溶解した。濃溶液を酢酸エチルの溶出を伴うシリカゲルチューブ（10 mL 容量）で濾過した。溶離液を濃縮し、3.45 g（100% 収率）を得た。 ^1H NMR（300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ : 1.4–1.7（m, 2 H）3.3（t, 2 H）3.3–3.5（m, 3 H）3.9–4.1（m, 6 H）4.3（t, 1 H）4.6（t, 1 H）5.7（d, 1 H）5.9–6.1（m, 1 H）7.3（td, 1 H）9.9（s, 1 H）。MS（ES） MH^+ : $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$ につき351。

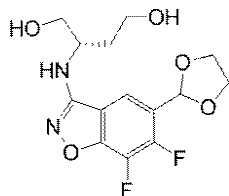
30

【0380】

中間体 72

（S）-2-（5-（1, 3-ジオキソラン-2-イル）-6, 7-ジフルオロベンゾ[d]イソキサゾール-3-イルアミノ）ブタン-1, 4-ジオール

【化82】



40

中間体 71（3.2 g, 9.14 mmol）及び CsCO_3 （5.95 g, 18.27 mmol）の混合物をジメチルホルムアミド（50 mL）に溶解し、一晚室温で攪拌した。溶液を固体塩から静かに移し、濾過した。固体を3回エーテルで洗浄し、濾過した。合一した濾液を濃縮し、残渣を水と酢酸エチルとの間に分配させた。酢酸エチルを分離し、水層を酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和水性 NaCl で3回洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濃縮し、油を得た。油を酢酸エチル中 CH_2Cl_2 か

50

ら10% CH_2Cl_2 の勾配を使用するシリカゲルカラムにより精製し、標題化合物を得た。収率 1.0 g, 33%. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.6–1.9 (m, 2 H) 3.4–3.6 (m, 4 H) 3.7 (td, 1 H) 3.9–4.2 (m, 4 H) 4.4 (t, 1 H) 4.6–4.8 (m, 1 H) 5.7–5.8 (m, 1 H) 6.1 (s, 1 H) 7.05 (d, 1 H) 8.0 (dd, 1 H). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ につき331。

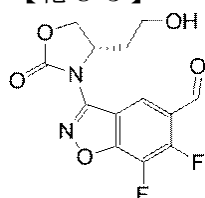
【0381】

中間体 73

(S)-6, 7-ジフルオロ-3-(4-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)ベンゾ[d]イソキサゾール-5-カルバルデヒド

10

【化83】



中間体 72 (220 mg, 0.67 mmol) 及びカルボニルジイミダゾール (412 mg, 2.54 mmol) をジメチルホルムアミド (20 mL) に溶解した。ジメチルアミノピリジン (31 mg, 0.25 mmol) を加え、反応を2時間60℃で攪拌した。室温に冷却した後、5 mLの水性1 N HClを加え、反応混合物を4時間60℃に熱した。次いで、2 mLの6 N HClを加え、反応混合物を2時間60℃で攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を3回酢酸エチルで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濃縮し、油を得た。残渣をヘキサン類から酢酸エチルの勾配を使用するシリカゲルカラムにより精製し、100 mg (48% 収率) の標題化合物を得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.9 (m, 1 H), 2.2 (m, 1 H) 3.5 (q, 2 H), 4.5–4.6 (m, 1 H), 4.6–4.7 (m, 2 H), 4.7–4.8 (m, 2 H), 8.7 (dd, 1 H), 10.2 (s, 1 H). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ につき313。

20

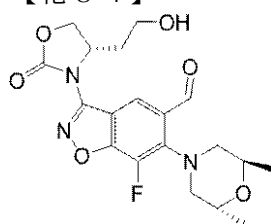
30

【0382】

中間体 74

6-((2R, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ)-7-フルオロ-3-((S)-4-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)ベンゾ[d]イソキサゾール-5-カルバルデヒド

【化84】



40

5 mLのアセトニトリル中の中間体 73 (100 mg, 0.32 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (225 μL , 1.29 mmol) 及び(2R, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリン (44 μL , 0.35 mmol) の溶液を80℃で18時間熱した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を塩水で2回洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濃縮し、油を得た。残渣をヘキサン類から酢酸エチルの勾配を使用するシリカゲルカラムにより精製し、標題化合物 (60 mg

50

, 0.147 mmol, 46.0 % 収率)を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) d: 1.3–1.4 (m, 6 H), 1.9–2.1 (m, 1 H), 2.3–2.5 (m, 1 H), 3.0 (ddd, 2 H), 3.4 (dt, 2 H), 3.7–3.9 (m, 2 H), 4.2–4.3 (m, 2 H), 4.5–4.5 (m, 1 H), 4.7–4.9 (m, 2 H), 8.7 (d, 1 H), 10.4 (s, 1 H).

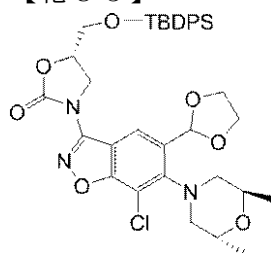
MS (ES) MH⁺: C₁₉H₂₂FN₃O₆につき408。

【0383】

中間体 75

(S)-5-(tert-butyl(2-chloro-6-(2,6-dimethylmorpholin-5-yl)-1,3-dioxolan-2-yl)benzo[d]isoxazol-3-yl)oxazolidin-2-one

【化85】



10

20

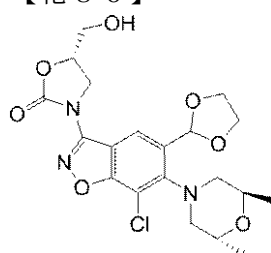
中間体75を中間体32の合成に記載の方法を用い中間体41及び52から調製した。
MS (ES) MH⁺: C₃₆H₄₂ClN₃O₇Siにつき693。

【0384】

中間体 76

(S)-3-(7-chloro-6-(2,6-dimethylmorpholin-5-yl)-1,3-dioxolan-2-yl)-5-(hydroxymethyl)oxazolidin-2-one

【化86】



30

中間体76を中間体43の合成に記載の方法を用い中間体75から調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) d: 1.1 (br. s, 3 H), 1.3 (br. s, 3 H), 2.7–2.9 (m, 1 H), 3.0–3.2 (m, 2 H), 3.6–3.8 (m, 3 H), 3.9–4.2 (m, 8 H), 4.8–5.0 (m, 1 H), 5.3 (t, 1 H), 6.2 (s, 1 H), 8.6 (s, 1 H). MS (ES) MH⁺: C₂₀H₂₄ClN₃O₇につき454。

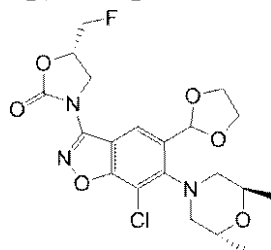
40

【0385】

中間体 77

(S)-3-(7-chloro-6-(2,6-dimethylmorpholin-5-yl)-1,3-dioxolan-2-yl)-5-(fluoromethyl)oxazolidin-2-one

【化 87】



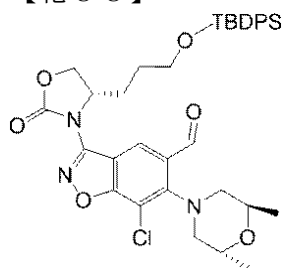
中間体 70 の合成に記載の方法と同様の方法を用い、中間体 76 から中間体 77 を調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.1 (br s, 3 H) 1.3 (br s, 3 H) 2.65–2.9 (m, 1 H) 2.9–3.2 (m, 2 H) 3.5–3.7 (m, 1 H) 3.8–4.2 (m, 7 H) 4.2–4.35 (m, 1 H) 4.6–4.9 (m, 2 H) 5.05–5.3 (m, 1 H) 6.2 (s, 1 H) 8.6 (s, 1 H). MS (ES) MH⁺: C₂₀H₂₃ClFN₃O₆ につき 456。

【0386】

中間体 78

(S)–4–(3–(tert–ブチルジフェニルシリルオキシ)プロピル)–3–(7–クロロ–6–((2R, 6R)–2, 6–ジメチルモルホリノ)–5–(1, 3–ジオキサラン–2–イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール–3–イル)オキサゾリジン–2–オン

【化 88】



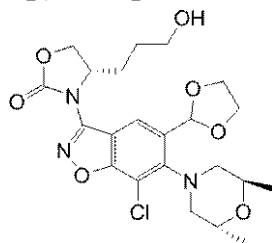
中間体 42 の合成に記載の方法と同様の方法を用い、中間体 67 及び中間体 52 から中間体 78 を調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.9 (s, 9 H) 1.1 (br. s., 3 H) 1.3 (br. s., 3 H) 1.4–1.65 (m, 2 H) 1.85–2.0 (m, 2 H) 2.7–3.1 (m, 3 H) 3.5–3.7 (m, 3 H) 3.95–4.2 (m, 6 H) 4.3–4.4 (m, 1 H) 4.6–4.8 (m, 2 H) 6.2 (s, 1 H) 7.3–7.5 (m, 6 H) 7.5–7.6 (m, 4 H) 8.4 (s, 1 H). MS (ES) MH⁺: C₃₈H₄₆IN₃O₇Si につき 720。

【0387】

中間体 79

(S)–3–(7–クロロ–6–((2R, 6R)–2, 6–ジメチルモルホリノ)–5–(1, 3–ジオキサラン–2–イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール–3–イル)–4–(3–ヒドロキシプロピル)オキサゾリジン–2–オン

【化 8 9】



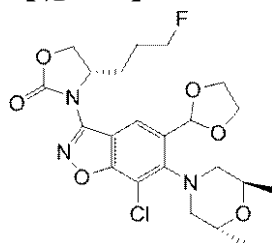
中間体 7 9 を中間体 4 3 の合成に記載の方法を用い中間体 7 8 から調製した。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.1 (br. s, 3 H) 1.25–1.5 (m, 5 H) 1.7–2.0 (m, 2 H) 2.7–2.9 (m, 1 H) 3.0–3.2 (m, 2 H) 3.3–3.45 (m, 2 H) 3.5–3.7 (m, 1 H) 3.9–4.15 (m, 6 H) 4.3–4.5 (m, 2 H) 4.6–4.8 (m, 2 H) 6.2 (s, 1 H) 8.4 (s, 1 H). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_7$ につき 482。

【0388】

中間体 8 0

(S)–3–(7–クロロ–6–((2R, 6R)–2, 6–ジメチルモルホリノ)–5–(1, 3–ジオキサラン–2–イル)ベンゾ[d]イソキサゾール–3–イル)–4–(3–フルオロプロピル)オキサゾリジン–2–オン

【化 9 0】



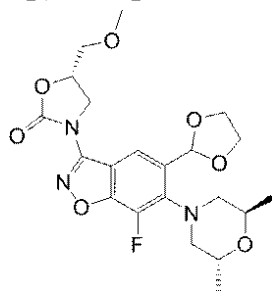
中間体 8 0 を中間体 7 0 の合成に記載の方法を用い中間体 7 9 から調製した。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.1 (br. s, 3 H) 1.3 (br. s, 3 H) 1.5–2.0 (m, 4 H) 2.7–2.9 (m, 1 H) 3.0–3.1 (m, 2 H) 3.5–3.7 (m, 1 H) 3.9–4.15 (m, 6 H) 4.3–4.6 (m, 3 H) 4.65–4.8 (m, 2 H) 6.2 (s, 1 H) 8.4 (s, 1 H). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClFN}_3\text{O}_6$ につき 484。

【0389】

中間体 8 1

(S)–3–(6–((2R, 6R)–2, 6–ジメチルモルホリノ)–5–(1, 3–ジオキサラン–2–イル)–7–フルオロベンゾ[d]イソキサゾール–3–イル)–5–(メトキシメチル)オキサゾリジン–2–オン

【化 9 1】



10

中間体 1 2 に記載の方法を使用し、中間体 8 1 を中間体 1 1 及び (S) - 5 - (メトキシメチル) オキサゾリジン - 2 - オン (D a i s c o C o . , L T D より購入) から調製した。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.2 (d, 6H), 2.9 (dd, 2H), 3.2-3.3 (m, 2H), 3.3 (s, 3H), 3.6-4.3 (m, 9H), 4.9-5.2 (m, 1H), 6.2 (s, 1H), 8.4 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_7$ につき 452。

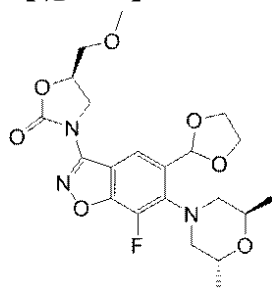
【0390】

中間体 8 2

(R) - 3 - (6 - ((2R, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) - 5 - (1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 7 - フルオロベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - (メトキシメチル) オキサゾリジン - 2 - オン

20

【化 9 2】



30

中間体 1 2 の合成に記載の方法を使用し、中間体 8 2 を (R) - 5 - (メトキシメチル) オキサゾリジン - 2 - オン (D a i s c o C o . , L T D より購入) 及び中間体 1 1 から調製した。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.2 (d, 6H), 2.9 (dd, 4.8 Hz, 2H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.3 (s, 3H), 3.6-4.3 (m, 9H), 4.9-5.1 (m, 1H), 6.2 (s, 1H), 8.4 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_7$ につき 452。

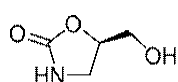
【0391】

中間体 8 3

(5R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

40

【化 9 3】



水 (60 mL) 中の 3 - アミノ - 1, 2 - プロパンジオール (5.07 g, 55.7 mmol) の攪拌溶液に、重炭酸ナトリウム (20.70 g, 195.3 mmol)、続いてトリホスゲン (4.70 g, 15.8 mmol) を一部ずつ加え、混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を 1.5 N 塩酸で注意深く中和し、水

50

を真空下で除去し、残渣をエタノール（250 mL）に溶解し、セライトで濾過した。残渣をエタノール（250 mL）で洗浄し、濾液の溶媒を真空下で除去した。このようにして得られた固体を酢酸エチル中のメタノールの勾配を使用するシリカゲルカラム クロマトグラフィーにより精製した。収率： 3.30（51%）¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆） δ ： 3.18–3.30（m, 1H）, 3.45–3.56（m, 3H）, 4.47–4.55（m, 1H）, 4.05（t, 1H）, 7.39（s, 1H）。

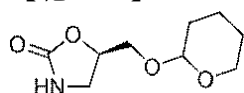
【0392】

中間体84

（5R）-5-〔（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ）メチル〕-1,3-オキサゾリジン-2-オン

10

【化94】



ジクロロメタン（50 mL）中の中間体83（5.0 g, 42.7 mmol）の攪拌溶液に、p-トルエンスルホン酸ピリジニウム（1.07 g, 4.27 mmol）及び3,4-ジヒドロピラン（5.84 mL, 64.1 mmol）を加え、混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を塩水溶液（25 mL）でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した（3回、25 mL）。合一した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を真空下で除去した。得た粗生成物をヘキサン中の50%酢酸エチルを使用するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。収率： 5.0 g（58%）¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆） δ ： 1.45–1.49（m, 4H）, 1.57–1.73（m, 2H）, 3.12–3.28（m, 1H）, 3.45–3.55（m, 3H）, 3.67–3.75（m, 2H）, 4.62–4.63（m, 1H）, 4.70–4.72（m, 1H）, 7.50（s, 1H）。MS（ELSD）MH⁺： C₉H₁₅FN₂O₄につき202.2。

20

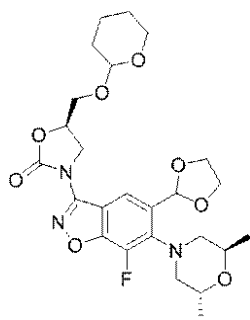
【0393】

30

中間体85

（5R）-3-〔6-〔（2R,6R）-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル〕-5-（1,3-ジオキサラン-2-イル）-7-フルオロ-1,2-ベンゾオキサゾール-3-イル〕-5-〔（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ）メチル〕-1,3-オキサゾリジン-2-オン

【化95】



40

ジメチルホルムアミド（10 mL）中の水酸化ナトリウム（0.61 g, 25.5 mmol）の攪拌溶液に、ジメチルホルムアミド（20 mL）中の中間体84（2.57 g, 12.7 mmol）の溶液をゆっくりと0℃で10分間にわたり加えた。混合物を室温で30分間攪拌し、ジメチルホルムアミド（20 mL）中の中間体11（4.55 g, 12.7 mmol）の溶液を同じ温度で加え、混合物を6

50

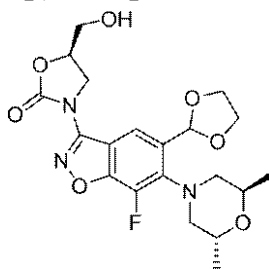
0℃で2時間熱した。反応を飽和塩化アンモニウム 溶液 (10 mL) でクエンチし、酢酸エチルで抽出した (3回、50 mL)。合一した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を真空下で除去した。粗生成物をヘキサン中の酢酸エチルの勾配を使用するシリカゲルカラム クロマトグラフィーにより精製した。収率: 2.0 g (30%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.16 (d, 6H), 1.39–1.48 (m, 5H), 2.85–2.90 (m, 2H), 3.18–3.21 (m, 4H), 3.58–3.83 (m, 2H), 3.93–3.99 (m, 2H), 4.04–4.07 (m, 5H), 4.46–4.58 (m, 2H), 4.67–4.76 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 8.25 (d, 1H)。MS (ES) MH⁺: C₂₅H₃₂FN₃O₈につき522.2。

【0394】

中間体 86

(5R)–3–{6–[(2R, 6R)–2, 6–ジメチルモルホリン–4–イル]–5–(1, 3–ジオキソラン–2–イル)–7–フルオロ–1, 2–ベンゾオキサゾール–3–イル}–5–(ヒドロキシメチル)–1, 3–オキサゾリジン–2–オン

【化96】



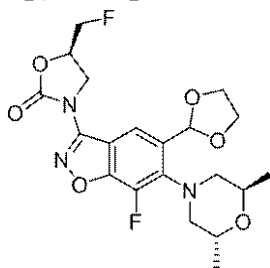
トルエン (20 mL) 中の中間体 85 (2.6 g, 4.99 mmol) の攪拌溶液に、エチレングリコール (2.0 mL)、続いて p-トルエンスルホン酸ピリジニウム (0.23 g, 0.99 mmol) を加え、混合物を 1.5 時間 110℃で熱した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (10 mL) でクエンチし、酢酸エチルで抽出した (3回、25 mL)。有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を真空下で除去した。粗生成物をヘキサン中の 30% 酢酸エチルを使用するフラッシュカラム シリカゲル クロマトグラフィーにより精製した。収率: 1.40 g (66%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.20 (d, 6H), 2.88–2.92 (m, 2H), 3.21–3.23 (m, 2H), 3.61–3.65 (m, 1H), 3.72–3.77 (m, 1H), 3.93–4.01 (m, 3H), 4.04–4.10 (m, 4H), 4.19 (t, 1H), 4.88–4.92 (m, 1H), 5.30 (t, 1H), 6.18 (s, 1H), 8.45 (s, 1H)。MS (ES) MH⁺: C₂₀H₂₄FN₃O₇につき438.4。

【0395】

中間体 87

(5R)–3–{6–[(2R, 6R)–2, 6–ジメチルモルホリン–4–イル]–5–(1, 3–ジオキソラン–2–イル)–7–フルオロ–1, 2–ベンゾオキサゾール–3–イル}–5–(フルオロメチル)–1, 3–オキサゾリジン–2–オン

【化 9 7】



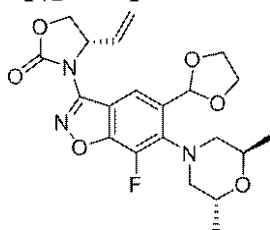
テトラヒドロフラン（3 mL）中の中間体 86（0.10 g, 0.21 mmol）の攪拌溶液に、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド（0.17 g, 1.06 mmol）を -78°C で加え、混合物をもう1時間同じ温度で攪拌し、次いでそれを2時間室温で攪拌した。メタノール（1 mL）を反応混合物に加え、揮発成分を真空下で除去した。残渣を酢酸エチル（15 mL）に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム（5 mL）、水（10 mL）、最後に塩水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を真空下で除去した。得た固体は十分に純粋であり、さらに精製することなく次の工程に使用した。収率：0.05 g（55%）。MS（ES） MH^+ ： $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6$ につき440.4。

【0396】

中間体 88

(4S)-3-{6-[(2R, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]-5-(1, 3-ジオキサラン-2-イル)-7-フルオロ-1, 2-ベンゾオキサゾール-3-イル}-4-エテニル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

【化 9 8】



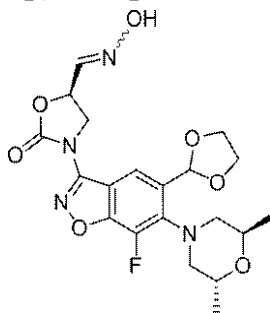
ジメチルホルムアミド（10 mL）中の水酸化ナトリウム（0.71 g, 17.6 mmol）の攪拌懸濁液に、ジメチルホルムアミド（10 mL）中の(4S)-4-エテニル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン（文献手順 Chem. Eur. J. 2006, 12, 6607 - 6620に従い調製、2.0 g, 17.6 mmol）の溶液をゆっくりと 0°C で10分間にわたり加えた。混合物を室温で30分間攪拌し、ジメチルホルムアミド（10 mL）中の中間体 11（3.1 g, 8.84 mmol）の溶液を同じ温度で加えた。該混合物を 80°C で12時間熱し、氷冷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した（3回、25 mL）。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を真空下で除去した。粗生成物を石油エーテル中の酢酸エチルの勾配を使用するシリカゲルカラム クロマトグラフィーにより精製した。収率：0.70 g（19%）。MS（ES） MH^+ ： $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_6$ につき434.3。

【0397】

中間体 89

(5R)-3-{6-[(2R, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]-5-(1, 3-ジオキサラン-2-イル)-7-フルオロ-1, 2-ベンゾオキサゾール-3-イル}-5-[(E)-(ヒドロキシイミノ)メチル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

【化 9 9】



10

ジクロロメタン (3 mL) 中のジメチルスルホキシド (0.22 g, 2.74 mmol) の溶液に、オギザリクロライド (0.18 g, 1.37 mmol) を -80°C で窒素雰囲気下に加え、混合物を30分間その温度で攪拌した。これに、ジクロロメタン (3 mL) 中の中間体 86 (0.4 g, 0.92 mmol) の溶液を同じ温度で滴下し、反応混合物をトリエチルアミン (0.46 g, 4.50 mmol) を同じ温度で加える前に3時間この温度で攪拌した。次いでこれを1.5時間攪拌し、 0°C にし、これに水 (5 mL) を加え、反応混合物をジクロロメタン (5 mL) で希釈した。有機層を抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を室温で真空中で除去した。無水エタノール (10 mL) 中の粗物質 (0.36 g) を溶解し、塩酸ヒドロキシルアミン (0.9 g, 1.20 mmol)、続いて酢酸ナトリウム (0.08 g, 1.20 mmol) を加え、混合物を3時間還流した。揮発成分を除去し、残渣を水に注ぎ、濾過し、沈殿物を水 (25 mL) で洗浄し、乾燥した。粗生成物を石油エーテル中の酢酸エチルの勾配を使用するシリカゲル フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。化合物をE及びZ異性体 (^1H NMRにより1:2比率) の未決定の混合物として得た。収率: 0.13 g (35%) ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.24 (br s, 6H), 2.89–2.93 (m, 2H), 3.21–3.24 (m, 2H), 3.95–4.00 (m, 2H), 4.02–4.11 (m, 4H), 4.20 (t, 1H), 4.34 & 4.44 (t, 1H), 5.43 & 5.82 (quin, 1H), 6.18 (s, 1H), 7.21 & 7.65 (d, 1H), 8.41–8.42 (m, 1H), 11.58 & 11.78 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_7$ につき 451.4。

20

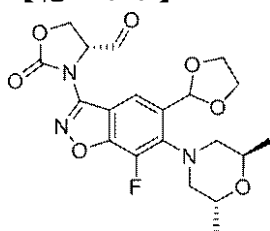
30

【0398】

中間体 90

(4R)–3–{6–[(2R, 6R)–2, 6–ジメチルモルホリン–4–イル]–5–(1, 3–ジオキサラン–2–イル)–7–フルオロ–1, 2–ベンゾオキサゾール–3–イル}–2–オキソ–1, 3–オキサゾリジン–4–カルバルデヒド

【化 100】



40

テトラヒドロフラン (4 mL) 及び水 (4 mL) 中の中間体 88 (0.4 g, 0.92 mmol) の溶液に、N–メチルモルホリン–N–オキシド (0.22 g, 1.84 mmol) 及び t–ブタノール (0.02 g, 0.05 mmol) 中の2重量%の四酸化オスミウム溶液を加え、混合物を室温で3時間攪拌した。この溶

50

液に、ベンゼンヨウ化酢酸ナトリウム (0.75 g, 2.3 mmol) を加え、これを16時間攪拌した。反応生成量を酢酸エチルで抽出し (3回、20 mL)、合一した有機層を水 (15 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を真空下で除去した。固体をさらに精製することなく次の工程に使用した。収率: 0.40 g (crude). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.24 (d, 6H), 2.89–2.96 (m, 2H), 3.31–3.50 (m, 2H), 4.02–4.17 (m, 8H), 4.56–4.74 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.90 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_7$ につき 451.4。

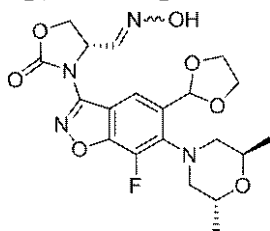
10

【0399】

中間体 91

(4S)–3–{6–[(2R, 6R)–2, 6–ジメチルモルホリン–4–イル]–5–(1, 3–ジオキサラン–2–イル)–7–フルオロ–1, 2–ベンゾオキサゾール–3–イル}–4–[(E)–(ヒドロキシイミノ)メチル]–1, 3–オキサゾリジン–2–オン

【化101】



20

ピリジン (5 mL) 及びメタノール (5 mL) 中の中間体 90 (0.4 g, 0.92 mmol) の溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン (0.08 g, 1.1 mmol) を加え、混合物を30分間95℃で熱した。室温に冷却した後、揮発成分を真空下で除去し、粗生成物を酢酸エチル (30 mL) に溶解し、水 (2回、15 mL) 及び塩水 (15 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。真空下での溶媒の除去により標題化合物を40:60のE/Z 異性体の混合物として得、ヘキサン (25 mL) で洗浄することによりさらに精製した。収率: 0.37 g (90%) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.24 (d, 6H), 2.89–2.91 (m, 2H), 3.19–3.22 (m, 2H), 3.96–4.07 (m, 6H), 4.31 & 4.52 (dd, 1H), 4.75 & 4.87 (t, 1H), 5.25–5.29 & 5.51–5.61 (m, 1H), 6.16 & 6.17 (s, 1H), 7.12 & 7.53 (d, 1H), 8.27 & 8.37 (s, 1H), 11.24 & 11.55 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_7$ につき 451.4。

30

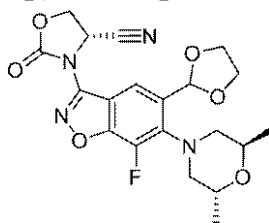
【0400】

40

中間体 92

(4S)–3–{6–[(2R, 6R)–2, 6–ジメチルモルホリン–4–イル]–5–(1, 3–ジオキサラン–2–イル)–7–フルオロ–1, 2–ベンゾオキサゾール–3–イル}–2–オキソ–1, 3–オキサゾリジン–4–カルボニトリル

【化 102】



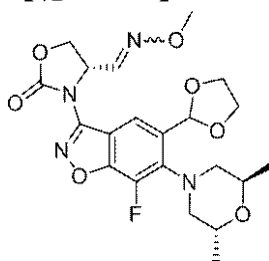
トリクロロアセトニトリル（10 mL）中の中間体 91（0.18 g、0.4 mmol）の溶液を 95℃で 1 時間熱した。揮発成分を蒸発させ、粗生成物を酢酸エチル及びヘキサンを使用し再結晶化させた。収率： 0.09 g（53%）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ： 1.21（d, 6H）， 2.87–2.93（m, 2H）， 3.23（d, 2H）， 3.94–4.04（m, 6H）， 4.85（d, 2H）， 5.64（dd, 1H）， 6.17（s, 1H）， 8.32（s, 1H）。MS（ES）MH⁺： C₂₀H₂₃FN₄O₇につき 436.4。

【0401】

中間体 93

（4S）-3-〔6-〔（2R, 6R）-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル〕-5-（1, 3-ジオキサラン-2-イル）-7-フルオロ-1, 2-ベンゾオキサゾール-3-イル〕-4-〔（E）-（メトキシイミノ）メチル〕-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

【化 103】



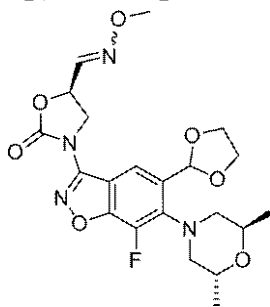
中間体 91 の合成に記載の方法を用い、中間体 93 を中間体 90 及び O-メチル塩酸ヒドロキシルアミンから調製した。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ： 1.24（d, 6H）， 2.89–2.91（m, 2H）， 3.19–3.22（m, 2H）， 3.32 & 3.72（s, 3H）， 3.96–4.09（m, 6H）， 4.31 & 4.52（dd, 1H）， 4.75 & 4.87（t, 1H）， 5.25–5.29 & 5.51–5.61（m, 1H）， 6.17（s, 1H）， 7.25 & 7.66（d, 1H）， 8.27 & 8.36（s, 1H）。MS（ES）MH⁺： C₂₁H₂₅FN₄O₇につき 465.4。

【0402】

中間体 94

（5R）-3-〔6-〔（2R, 6R）-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル〕-5-（1, 3-ジオキサラン-2-イル）-7-フルオロ-1, 2-ベンゾオキサゾール-3-イル〕-5-〔（E）-（メトキシイミノ）メチル〕-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

【化 1 0 4】



10

中間体 86 の合成に記載の方法を用い、中間体 94 を中間体 85 及びO-メチル塩酸ヒドロキシルアミンから調製した。化合物をE及びZ異性体(1:2.3)の未決定の混合物として得た。収率: 0.13 (30%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.24 (d, 6H), 2.86–2.91 (m, 2H), 3.19–3.25 (m, 2H), 3.76 & 3.83 (s, 3H), 3.91–3.99 (m, 2H), 4.00–4.07 (m, 4H), 4.14–4.19 (m, 1H), 4.32–4.44 (m, 1H), 5.25–5.39–5.46 & 5.75–5.76 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 7.31 & 7.75 (d, 1H), 8.40 (s, 1H)。MS (ES) MH⁺: C₂₁H₂₅FN₄O₇につき46 5.3。

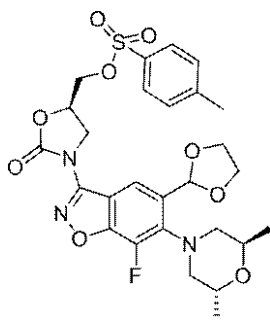
20

【0403】

中間体 95

[(5R) - 3 - { 6 - [(2R, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] - 5 - (1, 3 - ジオキサラン - 2 - イル) - 7 - フルオロ - 1, 2 - ベンゾオキサゾール - 3 - イル } - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - イル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート

【化 1 0 5】



30

ジクロロメタン (50 mL) 中の中間体 86 (2.7 g, 6.10 mmol) の攪拌溶液に、4 - ジメチルアミノピリジン (1.50 g, 12.3 mmol)、続いてp-トルエンスルホニルクロライド (1.76 g, 9.20 mmol) を0℃で加えた。1時間同じ温度で攪拌した後、得られた溶液を室温にし、さらに1時間攪拌した。反応混合物をクエン酸溶液 (25 mL)、水 (25 mL)、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (25 mL)、再び水 (2回、25 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を真空下で除去し、粗生成物を得、ヘキサン中の酢酸エチルの勾配を使用するシリカゲルフラッシュカラム クロマトグラフィーにより精製した。収率: 3.2 g (88%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.20 (d, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.88–2.92 (m, 2H), 3.19–3.22 (m, 2H), 3.78 (dd, 1H), 3.94–3.99 (m, 2H), 4.04–4.10 (m, 4H), 4.19 (t, 1H), 4.41 (d, 2H), 5.05–5.07 40 50

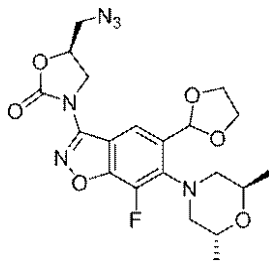
(m, 1H), 6.16 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.38 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : $C_{27}H_{30}FN_3O_9S$ につき592.4。

【0404】

中間体96

(5R)-5-(アジドメチル)-3-{6-[(2R,6R)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-7-フルオロ-1,2-ベンゾオキサゾール-3-イル}-1,3-オキサゾリジン-2-オン

【化106】



10

封管中のジメチルホルムアミド (30 mL) 中の中間体 95 (3.20 g, 5.40 mmol) の攪拌溶液に、アジ化ナトリウム (1.0 g, 16.20 mmol) を加え、混合物を3時間90℃で熱した。反応を室温にした後で水 (15 mL) でクエンチし、酢酸エチルで抽出した (2回、15 mL)。合一した有機層を水 (2回、10 mL) 及び塩水溶液 (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を真空下で除去し、粗標題化合物を得、石油エーテル中の酢酸エチルの勾配を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、無色の粘性液体として純粋な生成物を得た。収率: 2.1 g (51%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.24 (d, 6H), 2.90 (dd, 2H), 3.22 (d, 2H), 3.82 (d, 2H), 3.88 (dd, 1H), 3.95-4.00 (m, 2H), 4.02-4.10 (m, 4H), 4.25 (t, 1H), 5.08-5.11 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 8.44 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : $C_{20}H_{23}FN_6O_6$ につき463.4。

20

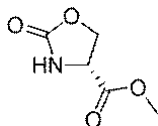
30

【0405】

中間体97

メチル(4R)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-4-カルボキシレート

【化107】



40

テトラヒドロフラン (150 mL) 中のD-セリンメチルエステル塩酸塩 (25.0 g, 160.7 mmol) の懸濁液に、テトラヒドロフラン (100 mL) 中のトリホスゲン (47.68 g, 160.7 mmol) の溶液を0℃で加え、混合物を2時間80℃で攪拌した。揮発成分を真空下で蒸発させ、残渣をクロロホルム中の5%メタノールを使用するフラッシュカラムシリカゲルクロマトグラフィーにかけた。収率: 17.5 g (75%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.69 (s, 3H), 4.32-4.33 (m, 1H), 4.32-4.33 (m, 2H), 8.22 (s, 1H)。

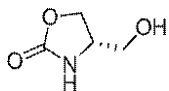
【0406】

中間体 98

50

(4S)-4-(ヒドロキシメチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン

【化108】



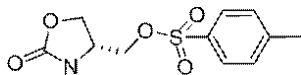
エタノール (100 mL) 中の中間体 97 (15.0 g, 103.4 mmol) の攪拌溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (1.96 g, 51.7 mmol) を一部ずつ 0℃ で加え、混合物を 30 分間室温で攪拌した。この混合物に、1.5 N 塩酸を加え、揮発成分を真空下で除去した。メタノール (50 mL) を残渣に加え、セライトで濾過し、溶媒を真空下で除去し、標題化合物を無色の油として得、精製することなくさらなるステップに使用した。キラル HPLC データは混合物 of 91.3 : 8.7 の鏡像異性体 [カラム: Chiralpak AD-H (250 x 4.6) mm 5 μm; 移動相: ヘキサン: エタノール (85 : 15)] の混合物を示した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.34–3.35 (m, 2H), 3.70–3.72 (m, 1H), 4.04 (dd, 1H), 2.96 (t, 1H), 4.96 (t, 1H), 7.59 (s, 1H).

【0407】

中間体 99

[(4R)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-4-イル]メチル 4-メチルベンゼンスルホネート

【化109】



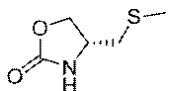
ジクロロメタン (250 mL) 中の中間体 98 (11.0 g, 94.0 mmol) の攪拌溶液に、4-ジメチルアミノピリジン (22.94 g, 188.0 mmol) 及び p-トルエンスルホニルクロライド (26.88 g, 141.0 mmol) を 0℃ で加え、これを室温にする前に 1 時間攪拌し、反応を 1 時間攪拌した。反応混合物を 1.5 N 塩酸 (50 mL)、水 (50 mL)、飽和重炭酸ナトリウム (50 mL)、最後に塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を真空下で除去した。次いで粗生成物を石油エーテル中の酢酸エチルの勾配を使用するシリカゲルフラッシュカラム クロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.49 (s, 3H), 3.91–3.95 (m, 2H), 3.99–4.02 (m, 2H), 4.30 (t, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.88 (s, 1H). 収率: 12.0 g (47%).

【0408】

中間体 100

(R)-4-(メチルチオ)メチル オキサゾリジン-2-オン

【化110】



封管中のメタノール (30 mL) 中の中間体 99 (4.00 g, 14.76 mmol) の攪拌溶液に、ナトリウムチオメトキシド (3.12 g, 44.28 mmol) を加え、混合物を 2 時間室温で攪拌した。揮発成分を真空下で除去し、残渣をジクロロメタン (50 mL) に溶解し、有機層を水 (2 回、25 mL)、塩水 (2

5 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒の除去により標題化合物を得た。収率： 0.82 g (38%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.08 (s, 3H), 2.59 (d, 2H), 3.93–4.03 (m, 2H), 4.37 (t, 1H), 7.78 (s, 1H)。

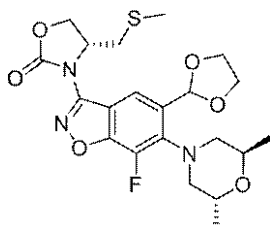
【0409】

中間体101

(R)-3-(6-((2R, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ)-5-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-7-フルオロベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)-4-((メチルチオ)メチル)オキサゾリジン-2-オン

10

【化111】



ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の水酸化ナトリウム (0.22 g, 5.5 mmol) の攪拌懸濁液に、ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の中間体100 (0.82 g, and 5.5 mmol) の溶液をゆっくりと0℃で10分間にわたり加えた。混合物を室温で10分間攪拌した。ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の中間体11 (1.96 g, 5.50 mmol) の溶液を同じ温度で加えた。該混合物を80℃で2時間熱し、氷冷飽和塩化アンモニウム溶液 (20 mL) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した (3回、20 mL)。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を真空下で除去した。粗生成物を石油エーテル中の酢酸エチルの勾配を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。収率： 0.70 g (27%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.22 (br s, 6H), 2.04 (s, 3H), 2.86–2.91 (m, 2H), 3.02–3.04 (m, 2H), 3.19–3.22 (m, 2H), 3.96–4.07 (m, 6H), 4.42 (dd, 1H), 4.73 (t, 1H), 4.84–4.86 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 8.28 (s, 1H)。MS (ES) MH⁺: C₂₁H₂₆FN₃O₆Sにつき468.2。

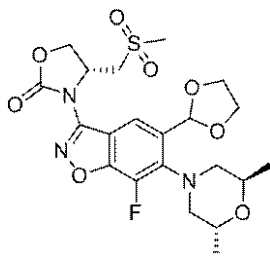
20

30

中間体102

(R)-3-(6-((2R, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ)-5-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-7-フルオロベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)-4-((メチルスルホニル)メチル)オキサゾリジン-2-オン

【化112】



40

テトラヒドロフラン (5 mL) 中の中間体101 (0.20 g, 0.42 mmol) の攪拌溶液に、m-クロロ過安息香酸 (0.37 g, 2.14 mmol) を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。水 (2 mL) を反応混合物に加え

50

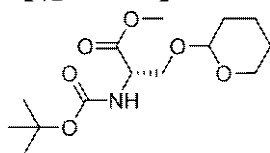
、酢酸エチルで抽出した（3回、5 mL）。合一した有機層を水（2回、5 mL）、塩水（5 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。真空下での溶媒の除去により標題化合物を薄い黄色い固体として得た。収率： 0.20 g（94%）。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆） δ : 1.22（br s, 6H）, 2.88–2.92（m, 2H）, 3.10（s, 3H）, 3.20–3.23（m, 2H）, 3.77–3.83（m, 1H）, 3.88–3.93（m, 1H）, 3.96–4.00（m, 2H）, 4.02–4.10（m, 4H）, 4.68（dd, 1H）, 4.81（t, 1H）, 5.10–5.14（m, 1H）, 6.17（s, 1H）, 8.27（s, 1H）。MS（ES）MH⁺: C₂₁H₂₆FN₃O₈Sにつき500.3。 10

【0410】

中間体103

N-（tert-ブトキシカルボニル）-O-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-L-セリンメチル

【化113】



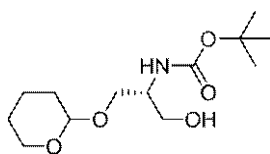
ジクロロメタン（100 mL）中のN-（tert-ブトキシカルボニル）-L-セリンメチル（報告された手順：Bioorg. Med. Chem. 2007, 15, 2860–2867に従い調製、10.0 g, 64.27 mmol）の攪拌溶液に、p-トルエンスルホン酸（0.24 g, 1.28 mmol）及び3,4-ジヒドロ-1H-ピラン（8.8 mL, 96.67 mmol）を加え、混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物飽和重炭酸ナトリウム溶液（50 mL）をクエンチし、ジクロロメタンで抽出した（3回、50 mL）。合一した有機層を水で洗浄し（2回、50 mL）、塩水溶液（50 mL）及び硫酸ナトリウムで乾燥した。真空下で溶媒を除去し、さらに高真空で過剰な3,4-ジヒドロ-1H-ピランを除去した。残渣を酢酸エチル（10 mL）に溶解し、石油エーテル（100 mL）を加え、10分間攪拌した。得た固体を濾過し、石油エーテル（50 mL）で洗浄した。収率：12.0 g（78%）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ : 1.33–1.34（m, 1H）, 1.39（s, 9H）, 1.41–1.68（m, 6H）, 3.41–3.45（m, 1H）, 3.55–3.59（m, 1H）, 3.61（s, 3H）, 3.81–3.84（m, 1H）, 4.23–4.28（m, 1H）, 4.58（br s, 1H）, 7.15（d, 1H）。 20

【0411】

中間体104

tert-ブチル [(2R)-1-ヒドロキシ-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)プロパン-2-イル]カルバメート

【化114】



テトラヒドロフラン（250 mL）及びメタノール（125 mL）中の中間体103（41.0 g, 135.0 mmol）の攪拌溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（ 50

15.32 g, 405.0 mmol) を一部ずつ 0℃ で加え、混合物を室温で 30 分間攪拌した。真空中で揮発成分を除去し、残渣を酢酸エチル (250 mL) に取り出し、水 (2 回、50 mL) 及び塩水溶液 (50 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を真空下で除去した。粗生成物を (石油エーテル中 40% 酢酸エチル) を使用するシリカゲルフラッシュカラム クロマトグラフィーにより精製した。収率: 35.5 g (96%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.41 (s, 9H), 1.44–1.70 (m, 7H), 3.34–3.41 (m, 3H), 3.47–3.69 (m, 2H), 3.70–3.75 (m, 1H), 4.53–4.61 (m, 2H), 6.46 (d, 1H)。

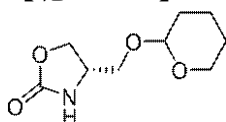
10

【0412】

中間体 105

(4S)-4-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン

【化115】



テトラヒドロフラン (250 mL) 中の中間体 104 (35.5 g, 129.0 mmol) の攪拌溶液に、テトラヒドロフラン (258.0 mL, 258.0 mmol) 中のカリウム t-ブトキシドの 1M 溶液を 0℃ で加え、混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を 0℃ で水 (50 mL) でクエンチし、酢酸エチルで抽出した (3 回、50 mL)。合一した有機層を水 (50 mL)、塩水溶液 (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を真空下で除去した。得た粗生成物をヘキサン中の酢酸エチルの勾配を使用するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。収率: 22.0 g (85%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.38–1.51 (m, 4H), 1.59–1.62 (m, 1H), 1.73–1.75 (m, 1H), 3.35–3.37 (m, 1H), 3.45–3.47 (m, 1H), 3.56–3.59 (m, 1H), 3.72–3.77 (m, 1H), 3.93 (h, 1H), 4.05–4.08 (m, 1H), 4.35 (t, 1H), 4.60 (t, 1H), 7.75 (t, 1H)。MS (ELSD) MH⁺: C₉H₁₅FNO₄ につき 202.2。

30

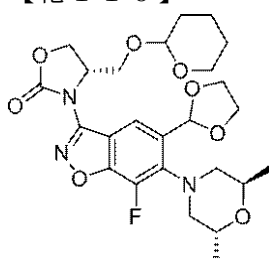
【0413】

中間体 106

(4S)-3-{6-[(2R,6R)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-7-フルオロ-1,2-ベンゾオキサゾール-3-イル}-4-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン

40

【化116】



ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の水酸化ナトリウム (1.41 g, 35 50

． 3 mmol) の攪拌溶液に、ジメチルホルムアミド (50 mL) 中の中間体 105 (7.1 g, 35.3 mmol) の溶液をゆっくりと 0℃ で 10 分間にわたり加え、混合物を室温で 30 分間攪拌した。ジメチルホルムアミド (50 mL) 中の中間体 11 (12.59 g, 35.3 mmol) の溶液を同じ温度で加え、混合物を 60℃ で 2 時間熱した。反応を飽和塩化アンモニウム溶液 (10 mL) でクエンチし、酢酸エチルで抽出した (3 回、50 mL)。合一した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を真空下で除去した。粗生成物をクロロホルム中 3% メタノールを使用するシリカゲルカラム クロマトグラフィーにより、精製した。収率: 4.3 g (23%)。

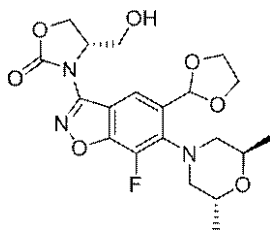
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.18 (d, 6H), 1.30–1.58 (m, 5H), 2.85–2.90 (m, 2H), 3.18–3.21 (m, 4H), 3.58–3.83 (m, 2H), 3.93–3.99 (m, 2H), 4.04–4.07 (m, 5H), 4.46–4.58 (m, 2H), 4.67–4.76 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 8.25 (d, 1H). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{FN}_3\text{O}_8$ につき 522.2.

【0414】

中間体 107

(4S)–3–{6–[(2R, 6R)–2, 6–ジメチルモルホリン–4–イル]–5–(1, 3–ジオキサラン–2–イル)–7–フルオロ–1, 2–ベンゾオキサゾール–3–イル}–4–(ヒドロキシメチル)–1, 3–オキサゾリジン–2–オン

【化 117】



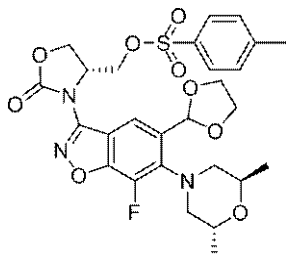
トルエン (30 mL) 中の中間体 106 (3.2 g, 6.21 mmol) 攪拌溶液に、エチレングリコール (2.0 mL)、続いて p-トルエンスルホン酸ピリジニウム (0.59 g, 23.6 mmol) を加え、混合物を 1.5 時間 110℃ で熱した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (10 mL) でクエンチし、酢酸エチルで抽出した (3 回、25 mL)。有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を真空下で除去した。このようにして得られた粗生成物をヘキサン中の 30% の酢酸エチルの勾配を使用するフラッシュカラム シリカゲル クロマトグラフィーにより精製した。キラル HPLC データは、これは 97% 分離 [カラム: Chiralpak IC (250 x 4.6 mm); 移動相: ヘキサン: エタノール (80:20)] であることを示した。収率: 1.63 g (60%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.09 (d, 6H), 2.83 (t, 2H), 3.08 (d, 2H), 3.53–3.57 (m, 1H), 3.73–3.76 (m, 2H), 3.91–3.99 (m, 3H), 4.06–4.09 (m, 2H), 4.48 (dd, 1H), 4.63–4.65 (m, 2H), 5.19 (t, 1H), 6.11 (s, 1H), 8.32 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_7$ につき 438.4.

【0415】

中間体 108

((R)–3–(6–((2R, 6R)–2, 6–ジメチルモルホリン)–5–(1, 3–ジオキサラン–2–イル)–7–フルオロベンゾ[d]イソキサゾール–3–イル)–2–オキソオキサゾリジン–4–イル)メチル 4–メチルベンゼンスルホネート

【化 1 1 8】



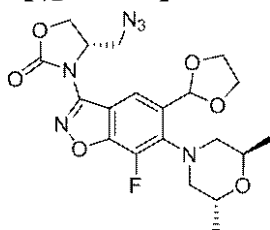
ジクロロメタン (100 mL) 中の中間体 107 (4.5 g, 10.29 mmol) の攪拌溶液に、N, N-ジメチルアミノピリジン (2.51 g, 20.59 mmol) 及び p-トルエンスルホニルクロライド (2.94 g, 15.43 mmol) を加え、室温にする前に、溶液を 1 時間 0℃ で攪拌し、それをさらに 1 時間攪拌した。反応混合物を 1.5 N 塩酸 (50 mL)、水 (2 回、50 mL)、及び飽和重炭酸ナトリウム溶液 (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。真空下での溶媒の除去により灰白色の固体を得、ヘキサン中の酢酸エチルの勾配を使用するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによりさらに精製した。収率： 5.0 g (82%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.21 (d, 6H), 2.16 (s, 3H), 2.86–2.92 (m, 2H), 3.08 (d, 2H), 3.95–4.10 (m, 6H), 4.35 (d, 1H), 4.44–4.47 (m, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.67 (t, 1H), 4.78–4.83 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 8.29 (s, 1H)。 MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{O}_9\text{S}$ につき 592.6。

【0416】

中間体 109

(S)-4-(アジドメチル)-3-(6-((2R, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ)-5-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-7-フルオロベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)オキサゾリジン-2-オン

【化 1 1 9】



封管中のジメチルホルムアミド (15 mL) 中の中間体 108 (1.5 g, 2.53 mmol) の攪拌溶液に、アジ化ナトリウム (0.99 g, 15.22 mmol) を加え、混合物を 2 時間 90℃ で熱した。反応を室温にした後、水 (15 mL) でクエンチし、酢酸エチルで抽出した (2 回、30 mL)。合一した有機層を水 (2 回、10 mL) 及び塩水溶液 (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を真空下で除去し、粗標題化合物を得、石油エーテル中の酢酸エチルの勾配を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、混じりけのない生成物を無色の粘性液体として得た。収率： 0.85 g (73%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.20 (br s, 6H), 2.91–2.93 (m, 2H), 3.21–3.23 (m, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.98–4.15 (m, 7H), 4.71 (t, 1H), 4.80–4.82 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 8.29 (s, 1H)。

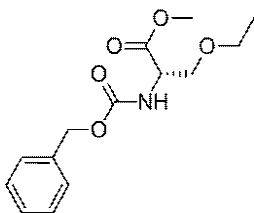
1 H). MS (ES) MH^+ : $C_{20}H_{23}FN_6O_6$ につき 463.4。

【0417】

中間体 110

N-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-O-エチル-L-セリンメチル

【化120】



10

ジクロロメタン (30 mL) 中の (S)-1-ベンジル 2-メチルアジリジン-1, 2-ジカルボキシレート (文献手順: Org. Biomol. Chem., 2005, 3, 3357 に従い調製、2.7 g, 11.4 mmol) の攪拌溶液に、三フッ化ホウ素エーテラート (0.01 mL, 0.11 mmol)、続いて無水エタノール (1.05 g, 22.9 mmol) を 0℃ で加えた。溶液を飽和重炭酸溶液 (2 mL) でクエンチした後、反応混合物を 1 時間室温で攪拌し、ジクロロメタンで抽出し (3 回、25 mL)、有機層を水 (25 mL)、塩水溶液 (25 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒の除去により粗生成物を得、石油エーテル中の酢酸エチルの勾配を使用するシリカゲルカラム クロマトグラフィーにより精製した。収率: 2.0 g (63%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.08 (t, 3H), 3.38-3.46 (m, 2H), 3.57-3.63 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.26-4.31 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 7.30-7.39 (m, 5H), 7.73 (d, 1H).

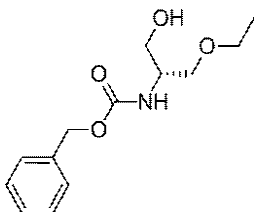
20

【0418】

中間体 111

ベンジル [(2R)-1-エトキシ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル] カルバメート

【化121】



30

テトラヒドロフラン及びメタノールの 9:1 混合物 (20 mL) 中の中間体 110 (2.0 g, 7.10 mmol) の攪拌溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.54 g, 14.21 mmol) を一部 0℃ で加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応を水 (5 mL) でクエンチし、氷冷水 (25 mL) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した (3 回、20 mL)。有機層を水 (20 mL)、塩水溶液 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒の除去により粗生成物を得、石油エーテル中の酢酸エチルの勾配を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。収率: 0.7 g (35%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.07 (t, 3H), 3.35-3.46 (m, 6H), 3.55-3.60 (m, 1H), 4.65 (t, 1H), 5.00 (s, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.27-7.35 (m, 5H).

40

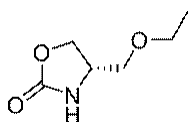
【0419】

50

中間体 112

(4S)-4-(エトキシメチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン

【化122】



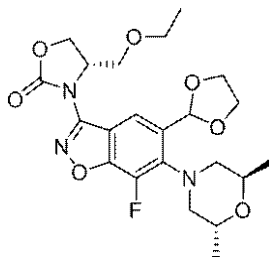
テトラヒドロフラン (50 mL) 中の中間体 111 (1.20 g, 4.49 mmol) の攪拌溶液に、テトラヒドロフラン (9.0 mL, 8.98 mmol) 中のカリウム *t*-ブトキシドの 1 M 溶液を 0℃ で加え、混合物を 30 分間室温で攪拌した。反応混合物を 0℃ で水 (25 mL) でクエンチし、酢酸エチルで抽出した (3 回、25 mL)。合一した有機層を水 (20 mL)、塩水溶液 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を真空下で除去した。粗生成物を石油エーテル中の酢酸エチルの勾配を使用するシリカゲル フラッシュカラム クロマトグラフィーにより精製した。収率: 0.31 g (48%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.09 (t, 3H), 3.45 (q, 2H), 3.86 (quin, 1H), 3.99 (dd, 1H), 4.31 (t, 1H), 7.72 (br s, 1H)。注意: 2つのリング CH₂ プロトンに DMSO-*d*₆ 水ピークと融合した。

【0420】

中間体 113

(4S)-3-{6-[(2R,6R)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-7-フルオロ-1,2-ベンゾオキサゾール-3-イル}-4-(エトキシメチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン

【化123】



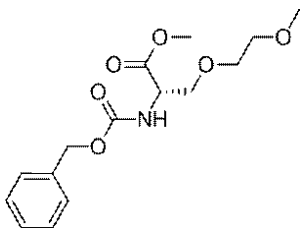
ジメチルホルムアミド (15 mL) 中の水酸化ナトリウム (0.06 g, 2.19 mmol) の攪拌溶液に、ジメチルホルムアミド (15 mL) 中の中間体 112 (0.32 g, 2.19 mmol) の溶液をゆっくりと 0℃ で 10 分間にわたり加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。ジメチルホルムアミド (15 mL) 中の中間体 11 (0.60 g, 1.68 mmol) の溶液を同じ温度で加え、混合物を 90℃ で 3 時間熱した。反応を飽和塩化アンモニウム溶液 (10 mL) でクエンチし、酢酸エチルで抽出した (3 回、10 mL)。合一した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を真空下で除去した。粗生成物を石油エーテル中の酢酸エチルの勾配を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物を無色の固体として得た。収率: 0.20 g (25%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.00 (t, 3H), 1.12 (br s, 6H), 2.89–2.91 (m, 2H), 3.19–3.26 (m, 2H), 3.37–3.46 (m, 2H), 3.58–3.61 (m, 1H), 3.83–3.88 (m, 1H), 3.93–4.09 (m, 6H), 4.43 (dd, 1H), 4.67–4.70 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 8.27 (s, 1H)。MS (ES) MH⁺: C₂₂H₂₈FN₃O₇ につき 466.5。

【0421】

中間体114

N-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-O-(2-メトキシエチル)-L-セリンメチル

【化124】



10

(S)-1-ベンジル 2-メチルアジリジン-1, 2-ジカルボキシレート (2.0 g, 8.03 mmol) 及び 2-メトキシエタノール (4.2 mL, 53.15 mmol) を使用し、中間体110の調製に記載の手順に従い、中間体114を合成した。収率: 2.0 g (80%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.16 (s, 3H), 3.38-3.41 (m, 2H), 3.42-3.52 (m, 2H), 3.55-3.65 (m, 4H), 4.26-4.29 (m, 1H), 4.47-4.48 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 7.21-7.34 (m, 5H), 7.71 (d, 1H)。

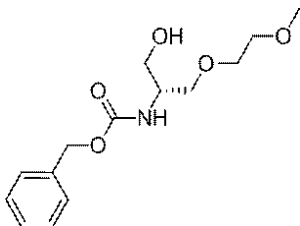
20

【0422】

中間体115

ベンジル [(2R)-1-ヒドロキシ-3-(2-メトキシエトキシ)プロパン-2-イル]カルバメート

【化125】



30

中間体114 (2.0 g, 6.43 mmol) を使用し、中間体111の調製に記載の手順に従い、中間体115を合成した。収率: 1.0 g (54%)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.23 (s, 3H), 3.40-3.41 (m, 2H), 3.44-3.47 (m, 2H), 3.51-3.54 (m, 2H), 3.58-3.62 (m, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.66 (t, 1H), 4.99 (s, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.19-7.34 (m, 5H)。

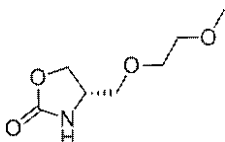
40

【0423】

中間体116

ベンジル [(2R)-1-ヒドロキシ-3-(2-メトキシエトキシ)プロパン-2-イル]カルバメート

【化126】



50

粗生成物をさらに精製することなく次の工程に使用したことを除き、中間体 115 (1.0 g, 3.50 mmol) を使用し、中間体 112 の調製に記載の手順に従い、中間体 116 を合成した。収率: 0.32 g (粗)。

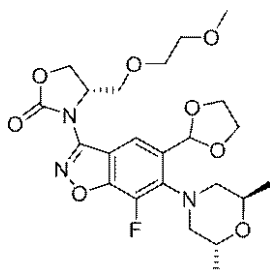
【0424】

中間体 117

(4S)-3-{6-[(2R, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]-5-(1, 3-ジオキサラン-2-イル)-7-フルオロ-1, 2-ベンゾオキサゾール-3-イル}-4-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

【化127】

10



中間体 116 (0.32 g, 1.82 mmol) 及び中間体 11 (0.50 g, 1.40 mmol) を使用し、中間体 113 の調製に記載の手順に従い、中間体 117 を合成した。生成物の混合物をメタノールを有するシリカゲルカラムから溶出した。UPLC 分析は 37% の生成物を含む画分を示し、その画分をさらに精製することなく次の工程に使用した。収率: 0.15 g (37% 生成物)。MS (ES) MH^+ : $C_{23}H_{30}FN_3O_8$ につき 496.5。

20

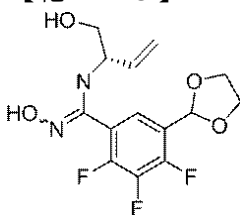
【0425】

中間体 118

5-(1, 3-ジオキサラン-2-イル)-2, 3, 4-トリフルオロ-N'-ヒドロキシ-N-[(2S)-1-ヒドロキシブト-3-エン-2-イル]ベンゼンカルボキシイミドアミド

【化128】

30



中間体 71 の合成に記載の方法と同様の方法を使用し、中間体 118 を中間体 16 (2.0 g, 7.1 mmol) 及び (2S)-2-アミノブト-3-エン-1-オール (0.74 g, 8.54 mmol, 文献手順, Eur. J. Chem. 2006, 12, 6607 - 6620 に従い調製した) から調製した。収率: 1.4 g (59%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.36-3.40 (m, 3H), 3.95-4.05 (m, 4H), 4.83-5.00 (m, 3H), 5.87-5.90 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 7.26 (t, 1H), 8.30 (s, 1H), 10.12 (s, 1H)。MS (ES) MH^+ : $C_{14}H_{15}F_3N_2O_4$ につき 333.3。

40

【0426】

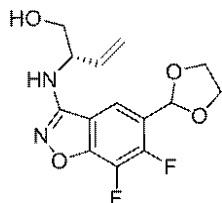
中間体 119

(2S)-2-{[5-(1, 3-ジオキサラン-2-イル)-6, 7-ジフルオロ-1

50

, 2-ベンゾオキサゾール-3-イル] アミノ} ブト3-エン-1-オール

【化129】



中間体72の合成に記載の方法と同様の方法を用い、中間体118 (1.4 g, 4.2 mmol) から中間体119を調製した。収率: 0.75 g (57%).

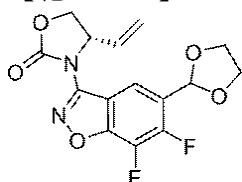
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.56 (t, 2H), 4.01–4.14 (m, 5H), 4.92 (t, 1H), 5.17 (d, 1H), 5.29 (d, 1H), 5.90 (ddd, 1H), 6.09 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 8.07 (d, 1H). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$ につき 313.3.

【0427】

中間体120

(4S)-3-[5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-6,7-ジフルオロ-1,2-ベンゾオキサゾール-3-イル]-4-エテニル-1,3-オキサゾリジン-2-オン

【化130】



中間体73の合成に記載の方法と同様の方法を用い、中間体119 (0.75, 2.4 mmol) から中間体120を調製した。収率: 0.60 g (74%).

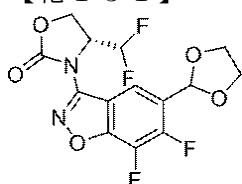
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 4.00–4.08 (m, 4H), 4.33 (dd, 1H), 4.79 (t, 1H), 5.17 (q, 1H), 5.32 (d, 1H), 5.40 (d, 1H), 5.93 (ddd, 1H), 6.10 (s, 1H), 8.23–8.25 (m, 1H). 収率: 0.60 g (74%). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ につき 339.2.

【0428】

中間体121

(R)-3-(5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-6,7-ジフルオロベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)-4-(ジフルオロメチル)オキサゾリジン-2-オン

【化131】



テトラヒドロフラン及び水の2:1混合物 (20 mL) 中の中間体120 (0.50 g, 0.30 mmol) の攪拌溶液に、酸化オスミウム(IV) (0.2

10

20

30

40

50

mL, t-ブタノール中2.5%溶液)を加え、得られた混合物を室温で10分間攪拌した。これに、過ヨウ素酸ナトリウム(3.16 g, 14.75 mmol)を一部ずつ1時間にわたり加え、反応混合物を更に16時間攪拌した。反応混合物を氷水(15 mL)に注ぎジクロロメタンで抽出し(3回、15 mL)、水(15 mL)、塩水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を真空下で10℃で除去し、得られた残渣をジクロロメタン(15 mL)に溶解した。ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド(1 mL)を-10℃で加え、氷冷水(10 mL)でクエンチする前に、得られた混合物を6時間室温で攪拌した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液(5 mL)、水(5 mL)、塩水(5 mL)で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。真空下での溶媒の除去により標題化合物を得、さらに精製することなく次の工程に使用した。

収率: 0.25 g (47%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.99–4.08 (m, 4H), 4.69–4.79 (m, 2H), 5.08–5.15 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 6.59 (dt, 1H), 8.28 (dd, 1H)。¹⁹F NMR (376.5 MHz, DMSO-d₆) δ: -130.0 (d), 132.4 (d), -139.9 (d), -160.7 (d)。MS (ES) MH⁺: C₁₄H₁₀F₄N₂O₅につき363.3。

10

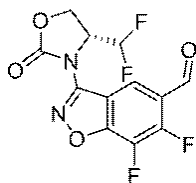
【0429】

中間体122

(R)-3-(4-(ジフルオロメチル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-6,7-ジフルオロベンゾ[d]イソオキサゾール-5-カルバルデヒド

20

【化132】



1,4-ジオキササン(10 mL)中の中間体121(0.25 g, 0.69 mmol)の攪拌溶液に6N塩酸(2.0 mL)を0℃で加え、混合物を室温で8時間攪拌した。混合物を氷冷水(25 mL)に注ぎ、酢酸エチルで抽出した(2回、50 mL)。Na₂SO₄で乾燥する前に、合一した有機層を水(15 mL)及び塩水溶液(15 mL)で洗浄した。溶媒の除去により、標題生成物を得た。収率: 0.20 g (91%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 4.03–4.04 (m, 1H), 4.71–4.81 (m, 1H), 5.11–5.17 (m, 1H), 6.60 (t, 1H), 8.68 (d, 1H), 10.19 (s, 1H)。MS (ES) MH⁺: C₁₂H₆F₄N₂O₄につき319.2。

30

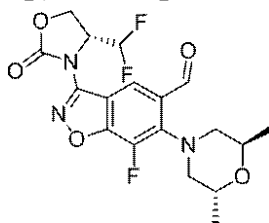
【0430】

40

中間体123

(3-((R)-4-(ジフルオロメチル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-6-((2R,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-7-フルオロベンゾ[d]イソオキサゾール-5-カルバルデヒド

【化 1 3 3】



アセトニトリル (5 mL) 中の中間体 122 (0.2 g, 0.63 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.15 g, 1.2 mmol) 及び (2R, 6R)-2,6-ジメチルモルホリン (80 mg, 0.67 mmol) の攪拌溶液を封管で 80℃ で 16 時間熱した。室温に冷却した後、揮発成分を真空下で除去した。粗生成物を酢酸エチル中の CHCl₃ の勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を薄い黄色い固体として得た。収率: 0.16 g (62%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.20 (d, 6H), 3.02–3.05 (m, 2H), 3.38–3.41 (m, 2H), 4.10–4.16 (m, 2H), 4.70–4.77 (m, 2H), 5.11–5.15 (m, 1H), 6.47 (dt, 1H), 8.54 (s, 1H), 10.31 (s, 1H)。MS (ES) MH⁺: C₁₈H₁₈F₃N₃O₅ につき 414.4。

10

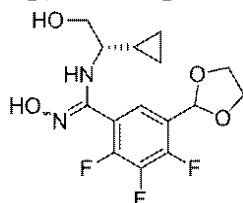
20

【0 4 3 1】

中間体 124

(S)-N-(1-シクロプロピル-2-ヒドロキシエチル)-5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-2,3,4-トリフルオロN'-ヒドロキシベンズイミドアミド

【化 1 3 4】



30

(S)-2-アミノ-2-シクロプロピルエタノール (1.38 g, 13.30 mmol) 及び中間体 16 (2.50 g, 8.89 mmol) を使用し、中間体 118 の調製に記載の手順に従い、中間体 124 を合成した。収率: 2.2 g (72%)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: -0.79–-0.89 (m, 1H), -0.92–0.10 (m, 1H), 0.31 (d, 2H), 0.88–0.90 (m, 1H), 2.15–2.30 (m, 1H), 3.39 (t, 2H), 3.94–4.06 (m, 4H), 4.71 (t, 1H), 5.81 (d, 1H), 6.02 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 9.98 (s, 1H)。

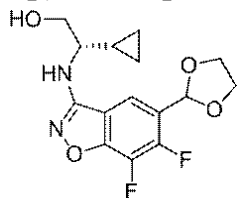
40

【0 4 3 2】

中間体 125

(S)-2-((5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-6,7-ジフルオロベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)アミノ)-2-シクロプロピルエタノール

【化 1 3 5】



中間体 1 2 4 (2.20 g, 6.40 mmol) を使用し、中間体 1 1 9 の調製に記載の手順に従い、中間体 1 2 5 を合成した。収率： 1.80 g (87%)。

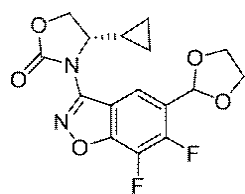
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.23–0.25 (m, 1H), 0.37–0.45 (m, 3H), 1.01–1.12 (m, 1H), 3.03–3.05 (m, 1H), 3.53–3.56 (m, 1H), 3.64–3.65 (m, 1H), 4.03–4.10 (m, 4H), 4.75 (t, 1H), 6.08 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$ につき 327.3。

【0 4 3 3】

中間体 1 2 6

(S)-3-(5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-6,7-ジフルオロベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)-4-シクロプロピルオキサゾリジン-2-オン

【化 1 3 6】



中間体 1 2 5 (1.20 g, 3.67 mmol) を使用し、中間体 1 2 0 の調製に記載の手順に従い、中間体 1 2 6 を合成した。収率： 1.10 g (85%)。

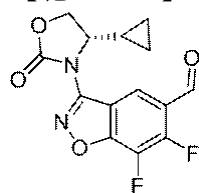
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.28–0.31 (m, 1H), 0.42–0.44 (m, 1H), 0.53–0.56 (m, 2H), 1.21–1.23 (m, 1H), 4.01–4.08 (m, 4H), 4.21–4.25 (m, 1H), 4.30–4.33 (m, 1H), 4.70 (t, 1H), 6.10 (s, 1H), 8.21 (dd, 1H). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ につき 353.3。

【0 4 3 4】

中間体 1 2 7

(S)-3-(4-シクロプロピル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-6,7-ジフルオロベンゾ[d]イソオキサゾール-5-カルバルデヒド

【化 1 3 7】



中間体 1 2 6 (1.10 g, 3.12 mmol) を使用し、中間体 1 2 2 の調製に記載の手順に従い、中間体 1 2 7 を合成した。収率： 0.91 g (95%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.30–0.34 (m, 1H), 0.44–0.49 (m, 1H), 0.56–0.62 (m, 2H), 1.21–1.23 (m, 1H), 4.01–4.08 (m, 4H), 4.21–4.25 (m, 1H), 4.30–4.33 (m, 1H), 4.70 (t, 1H), 6.10 (s, 1H), 8.21 (dd, 1H), 9.80 (s, 1H).

, 2 H), 1.21–1.25 (m, 1 H), 4.24–4.28 (m, 1 H), 4.32–4.36 (m, 1 H), 4.72 (t, 1 H), 8.64 (dd, 1 H), 10.20 (s, 1 H). MS (ES) MH^+ : $C_{14}H_{10}F_2N_2O_4$ につき 309.3。

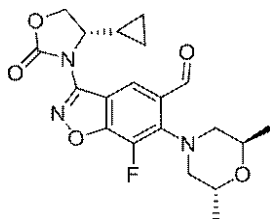
【0435】

中間体 128

3-((S)-4-シクロプロピル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-6-((2R, 6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-7-フルオロベンゾ[d]イソキサゾール-5-カルバルデヒド

【化138】

10



中間体 127 を使用し、中間体 123 の調製に記載の手順に従い、中間体 128 を合成した。収率： 1.0 g (86%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.30–0.34 (m, 1 H), 0.44–0.49 (m, 1 H), 0.57–0.60 (m, 2 H), 1.20 (d, 6 H), 2.99–3.03 (m, 2 H), 3.31–3.39 (m, 2 H), 4.10–4.15 (m, 2 H), 4.19–4.33 (m, 2 H), 4.69 (t, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 10.31 (s, 1 H). MS (ES) MH^+ : $C_{20}H_{22}FN_3O_5$ につき 404.4。

20

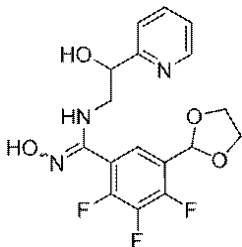
【0436】

中間体 129

5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-2,3,4-トリフルオロN'-ヒドロキシー-N-(2-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)エチル)ベンズイミドアミド

30

【化139】



2-アミノ-1-(ピリジン-2-イル)エタノール (1.35 g, 6.40 mmol) 及び中間体 16 (1.50 g, 5.33 mmol) を使用し、中間体 118 の調製に記載の手順に従い、中間体 129 を合成した。収率： 1.70 g (83%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.02–3.09 (m, 1 H), 3.19–3.39 (m, 1 H), 3.96–4.05 (m, 4 H), 4.55 (d, 1 H), 5.72 (d, 1 H), 6.02 (m, 2 H), 7.10 (t, 1 H), 7.22 (t, 1 H), 7.41 (t, 1 H), 7.74 (t, 1 H), 8.37 (d, 1 H), 9.96 (s, 1 H). ^{19}F NMR (376.5 MHz, DMSO- d_6) δ : -134.3 (dd), -138.3 (dd), -159.91 (d). MS (ES) MH^+ : $C_{17}H_{16}F_3N_3O_4$ につき 384.4。

40

50

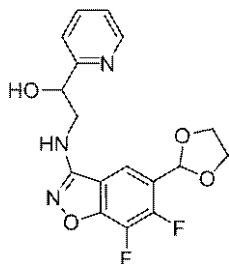
3。

【0437】

中間体130

2-((5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-6,7-ジフルオロベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)アミノ)-1-(ピリジン-2-イル)エタノール

【化140】



10

中間体129 (1.60 g, 4.17 mmol)を使用し、中間体119の調製に記載の順に従い、中間体130を合成した。収率: 1.30 g (86%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.66 (dd, 1H), 4.00-4.09 (m, 4H), 4.92 (t, 1H), 5.75 (d, 1H), 6.08 (s, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.80 (t, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.52 (d, 1H). 注意: さらに1つのCHプロトンとDMSO- d_6 ピークと融合した。MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$ につき 364.3。

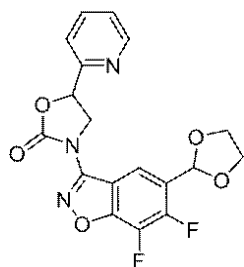
20

【0438】

中間体131

3-((5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-6,7-ジフルオロベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)-5-(ピリジン-2-イル)オキサゾリジン-2-オン

【化141】



30

中間体130 (1.20 g, 3.30 mmol)を使用し、中間体120の調製に記載の順に従い、中間体131を合成した。収率: 1.20 g (93%)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.98-4.09 (m, 4H), 4.22-4.35 (m, 1H), 4.58 (t, 1H), 6.01 (dd, 1H), 6.10 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.91 (t, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.65 (d, 1H). ^{19}F NMR (376.5 MHz, DMSO- d_6) δ : -140.4 (d), -161.10 (d).

40

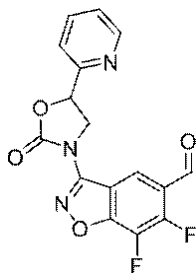
MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$ につき 390.3。

【0439】

中間体132

6,7-ジフルオロ-3-(2-オキソ-5-(ピリジン-2-イル)オキサゾリジン-3-イル)ベンゾ[d]イソキサゾール-5-カルバルデヒド

【化 1 4 2】



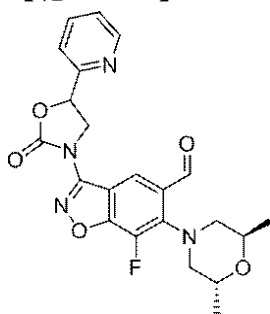
中間体 1 3 1 (1.20 g, 3.09 mmol) を使用し、中間体 1 2 2 の調製に記載の手順に従い、中間体 1 3 2 を合成した。収率：1.0 g (94%)
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 4.35 (dd, 1H), 4.60 (t, 1H), 6.04 (dd, 1H), 7.45–7.49 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.93 (t, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 10.20 (s, 1H). ^{19}F NMR (376.5 MHz, DMSO- d_6) δ : -143.1 (d), -160.4 (d). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$ につき 346.3。

【0 4 4 0】

中間体 1 3 3

6-((2R, 6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-7-フルオロ-3-(2-オキソ-5-(ピリジン-2-イル)オキサゾリジン-3-イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-5-カルバルデヒド

【化 1 4 3】



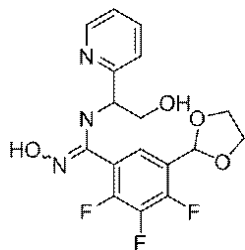
中間体 1 3 2 (1.0 g, 2.89 mmol) を使用し、中間体 1 2 3 の調製に記載の手順に従い、中間体 1 3 3 を合成した。収率：1.0 g (78%)
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.21 (d, 6H), 3.00–3.04 (m, 2H), 3.37–3.40 (m, 2H), 4.12–4.15 (m, 2H), 4.33 (dd, 1H), 4.57 (t, 1H), 6.02 (dd, 1H), 7.46–7.48 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.91 (t, 1H), 8.65 (dd, 1H), 8.71 (s, 1H), 10.30 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_5$ につき 441.4。

【0 4 4 1】

中間体 1 3 4

5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2,3,4-トリフルオロN'-ヒドロキシ-N-(2-ヒドロキシ-1-(ピリジン-2-イル)エチル)ベンズイミドアミド

【化 1 4 4】



中間体 1 6 (1.0 g, 3.55 mmol) を使用し、中間体 1 1 8 の調製に 10
記載の手順に従い、中間体 1 3 4 を合成した。収率： 1.05 g (78%)。

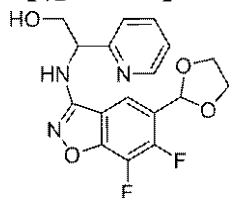
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.59 (t, 2H), 3.93–4.08 (s, 5H), 4.94 (t, 1H), 5.96 (s, 1H), 6.41 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.20–7.25 (m, 2H), 7.72 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 10.20 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ につき 384.3。

【0 4 4 2】

中間体 1 3 5

2-((5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-6,7-ジフルオロベンゾ[d]イ 20
ソキサゾール-3-イル)アミノ)-2-(ピリジン-2-イル)エタノール

【化 1 4 5】



中間体 1 3 4 (1.60 g, 2.60 mmol) を使用し、中間体 1 1 9 の調 30
製に記載の手順に従い、中間体 1 3 5 を合成した。収率： 0.78 g (73%)。

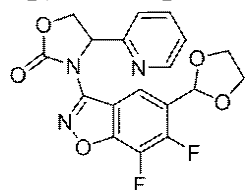
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.79–3.85 (m, 2H), 4.03–4.14 (m, 4H), 4.74 (q, 1H), 5.02 (t, 1H), 6.10 (s, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.74 (dd, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.54 (d, 1H). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$ につき 364.3。

【0 4 4 3】

中間体 1 3 6

3-((5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-6,7-ジフルオロベンゾ[d]イソ 40
キサゾール-3-イル)-4-(ピリジン-2-イル)オキサゾリジン-2-オン

【化 1 4 6】



中間体 1 3 5 (1.0 g, 2.75 mmol) を使用し、中間体 1 2 0 の調製 50
に記載の手順に従い、中間体 1 3 6 を合成した。収率： 0.90 g (84%)。
 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.99–4.1

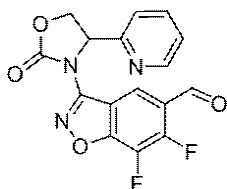
0 (m, 4H), 4.44 (dd, 1H), 4.97 (t, 1H), 5.75 (dd, 1H), 6.09 (s, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.51 (d, 1H). MS (ES) MH^+ : $C_{18}H_{13}F_2N_3O_5$ につき390.3。

【0444】

中間体137

6, 7-ジフルオロ-3-(2-オキソ-4-(ピリジン-2-イル)オキサゾリジン-3-イル)ベンゾ[d]イソキサゾール-5-カルバルデヒド

【化147】



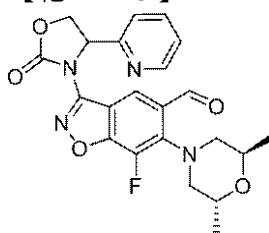
中間体136 (0.90 g, 2.31 mmol) を使用し、中間体122の調製に記載の順に従い、中間体137を合成した。収率: 0.75 g (94%)。
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 4.49 (dd, 1H), 5.01 (t, 1H), 5.79 (dd, 1H), 7.35-7.38 (m, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.85 (dt, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 10.20 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : $C_{16}H_9F_2N_3O_4$ につき346.3。

【0445】

中間体138

6-(2R, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ-7-フルオロ-3-(2-オキソ-4-(ピリジン-2-イル)オキサゾリジン-3-イル)ベンゾ[d]イソキサゾール-5-カルバルデヒド

【化148】



中間体137 (0.75 g, 2.17 mmol) を使用し、中間体123の調製に記載の順に従い、中間体138を合成した。収率: 0.85 g (89%)。
 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.20 (d, 6H), 2.96-3.00 (m, 2H), 3.31-3.36 (m, 2H), 4.00-4.13 (m, 2H), 4.45 (dd, 1H), 4.98 (t, 1H), 5.75 (dd, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 10.30 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : $C_{22}H_{21}FN_4O_5$ につき441.4。

中間体139

5-(1, 3-ジオキサラン-2-イル)-2, 3, 4-トリフルオロN'-ヒドロキシ-N-(2-ヒドロキシ-1-(ピリジン-4-イル)エチル)ベンズイミドアミド

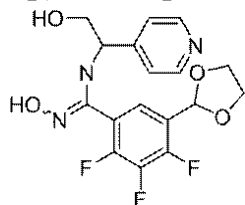
10

20

30

40

【化 1 4 9】



中間体 1 6 (1.08 g, 3.84 mmol) を使用し、中間体 1 1 8 の調製に記載の手順に従い、中間体 1 3 9 を合成した。収率: 0.91 g (62%)。 10

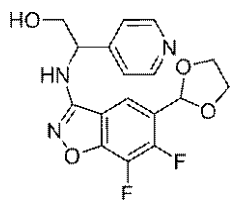
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.55–3.68 (m, 2H), 3.82–3.92 (m, 4H), 3.98–4.08 (m, 1H), 5.05 (t, 1H), 5.93 (s, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.92–6.96 (m, 1H), 7.11 (d, 2H), 8.41 (d, 2H), 10.30 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ につき 384.3。

【0 4 4 6】

中間体 1 4 0

2-((5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-6,7-ジフルオロベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)アミノ)-2-(ピリジン-4-イル)エタノール 20

【化 1 5 0】



中間体 1 3 9 (0.90 g, 2.34 mmol) を使用し、中間体 1 1 9 の調製に記載の手順に従い、中間体 1 4 0 を合成した。収率: 0.60 g (71%)。 30

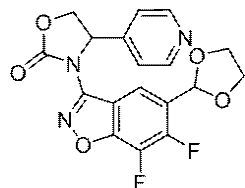
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.73 (t, 2H), 4.00–4.12 (m, 4H), 4.66 (q, 1H), 5.12 (t, 1H), 6.08 (s, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.89 (d, 1H), 8.11 (t, 1H), 8.49 (d, 2H). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$ につき 364.3。

【0 4 4 7】

中間体 1 4 1

3-(5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-6,7-ジフルオロベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)-4-(ピリジン-4-イル)オキサゾリジン-2-オン

【化 1 5 1】



中間体 1 4 0 (0.60 g, 1.65 mmol) を使用し、中間体 1 2 0 の調製に記載の手順に従い、中間体 1 4 1 を合成した。収率: 0.61 g (95%)。 40

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 4.01–4.10 (m, 4H), 4.36 (dd, 1H), 5.02 (t, 1H), 5.75 (dd, 1H), 6.10 (s, 1H), 7.49 (dd, 2H) 50

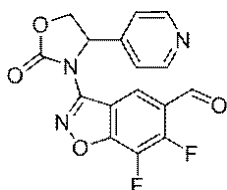
), 8.38 (dd, 1H), 8.55 (dd, 2H). MS (ES) MH^+ : $C_{18}H_{13}F_2N_3O_5$ につき 390.3。

【0448】

中間体142

6,7-ジフルオロ-3-(2-オキソ-4-(ピリジン-4-イル)オキサゾリジン-3-イル)ベンゾ[d]イソキサゾール-5-カルバルデヒド

【化152】



10

中間体141 (0.60 g, 1.54 mmol) を使用し、中間体122 TQ-100-14-Vの調製に記載の手順に従い、中間体142を合成した。収率: 0.47 g (88%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 4.40 (dd, 1H), 5.05 (t, 1H), 5.77 (dd, 1H), 7.51 (d, 2H), 8.57 (d, 2H), 8.78 (d, 1H), 10.22 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : $C_{16}H_9F_2N_3O_4$ につき 346.3。

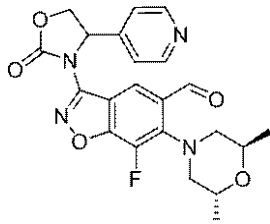
20

【0449】

中間体143

6-((2R,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-7-フルオロ-3-(2-オキソ-4-(ピリジン-4-イル)オキサゾリジン-3-イル)ベンゾ[d]イソキサゾール-5-カルバルデヒド

【化153】



30

中間体142 (0.46 g, 1.33 mmol) を使用し、中間体123の調製に記載の手順に従い、中間体143を合成した。収率: 0.52 g (89%)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.36 (d, 6H), 2.87-2.99 (m, 2H), 3.31-3.37 (m, 2H), 4.08-4.12 (m, 2H), 4.36 (t, 1H), 5.01 (t, 1H), 5.74 (t, 1H), 7.46 (d, 2H), 8.54 (d, 2H), 8.62 (d, 1H), 10.31 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : $C_{22}H_{21}FN_4O_5$ につき 441.4。

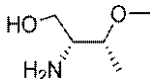
40

【0450】

中間体144

(2R,3R)-2-アミノ-3-メトキシブタン-1-オール

【化154】



テトラヒドロフラン (150 mL) 中の (2S,3R)-メチル 2-アミノ-3-メトキシブタノエート (10.0 g, 75.19 mmol) の攪拌溶液に、水

50

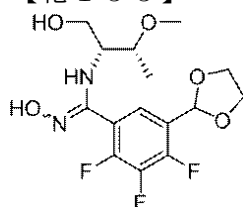
素化ホウ素ナトリウム (10.28 g, 270.7 mmol) 及びヨウ素 (24.7 g, 97.77 mmol) を加え、混合物を16時間にわたり還流した。混合物を濾過し、揮発成分を真空下で除去し、粗生成物をさらに精製することなく次の工程に使用した。収率: 7.0 g (78%)。

【0451】

中間体145

5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2,3,4-トリフルオロ-N'-ヒドロキシ-N-((2R,3R)-1-ヒドロキシ-3-メトキシブタン-2-イル)ベンズイミドアミド

【化155】



10

ジメチルホルムアミド (25 mL) 中の中間体144 (7.0 g, 58.82 mmol) の攪拌溶液に、トリエチルアミン (11.91 g, 117.64 mmol) を加え、混合物を室温で20分間攪拌した。この溶液に、中間体16 (3.50 g, 12.43 mmol) を加え、混合物を室温でもう2時間攪拌した。混合物を氷冷水 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した (3回、50 mL)。有機層を水 (2回、25 mL)、塩水溶液 (25 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒の除去により粗生成物を得、石油エーテル中の酢酸エチルの勾配を使用するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。収率: 1.8 g (40%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.02 (d, 3H), 2.72-2.74 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.41-3.43 (m, 1H), 3.98-4.05 (m, 4H), 4.69 (t, 1H), 5.51 (d, 1H), 6.04 (s, 1H), 7.34 (t, 1H), 10.08 (s, 1H). 注意: NH and OH protons did not appear. ¹⁹F NMR (376.5 MHz, DMSO-d₆) δ: -134.33 (m), -138.45 (m), -159.75 (m). MS (ES) MH⁺: C₁₅H₁₉F₃N₂O₅につき 365.2。

20

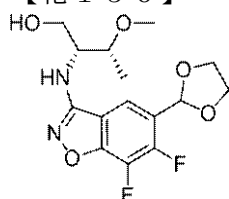
30

【0452】

中間体146

(2R,3R)-2-((5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-6,7-ジフルオロベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)アミノ)-3-メトキシブタン-1-オール

【化156】



40

ジメチルホルムアミド (20 mL) 中の中間体145 (1.8 g, 4.96 mmol) の攪拌溶液に、炭酸セシウム (3.55 g, 10.90 mmol) を加え、混合物を室温で16時間攪拌した。水 (10 mL) を混合物に加え、酢酸エチルで抽出した (3回、25 mL)。有機層を水 (2回、15 mL)、塩水溶液 (15 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒の除去により粗生成物を得、

50

石油エーテル中75%酢酸エチルを使用するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによりさらに精製した。収率： 1.30 g (76%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.12 (d, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.51–3.52 (m, 1H), 3.59–3.66 (m, 3H), 4.01–4.10 (m, 4H), 4.74 (t, 1H), 6.07 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 8.16 (d, 1H)。¹⁹F NMR (376.5 MHz, DMSO-d₆) δ: -143.58 (d), -162.18 (d)。MS (ES) MH⁺: 345.2 につき C₁₅H₁₈F₂N₂O₅。

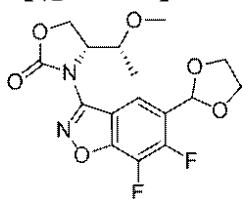
【0453】

10

中間体147

(R)-3-(5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-6,7-ジフルオロベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)-4-((R)-1-メトキシエチル)オキサゾリジン-2-オン

【化157】



20

アセトニトリル(20 mL)中の中間体146 (1.30 g, 3.78 mmol)の攪拌溶液に、トリエチルアミン(0.76 g, 7.56 mmol)を0℃で加え、混合物を15分間攪拌した。この溶液に、ビス(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)カルボネート(または)炭酸ジスクシンイミジル(1.06 g, 4.16 mmol)を0℃で加え、混合物を室温で16時間攪拌した。揮発成分を真空下で除去し、残渣を酢酸エチル(25 mL)に溶解し、水(10 mL)、塩水溶液(10 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。真空下での溶媒の除去により薄い黄色い固体を得、石油エーテル中の酢酸エチルの勾配を使用するCombiflash器具により精製した。収率： 0.40 g (29%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.03 (d, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.96–4.08 (m, 4H), 4.49–4.53 (m, 1H), 4.63 (t, 1H), 4.78–4.83 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 8.27 (d, 1H)。¹⁹F NMR (376.5 MHz, DMSO-d₆) δ: -140.41 (d), -161.03 (d)。MS (ES) MH⁺: C₁₆H₁₆F₂N₂O₆につき371.3。

30

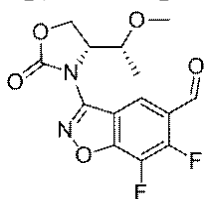
【0454】

中間体148

6,7-ジフルオロ-3-((R)-4-((R)-1-メトキシエチル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-5-カルバルデヒド

40

【化158】



1,4-ジオキサン(4 mL)中の中間体147 (0.40 g, 1.08 mmol)の攪拌溶液に、6N塩酸(2 mL)を0℃で加え、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を氷冷水(25 mL)に注ぎ、酢酸エチルで抽出した(3回、2

50

5 mL)。有機層を水(15 mL)、塩水溶液(15 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒の除去により、標題生成物を得た。収率: 0.35 g (99%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.03 (d, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.96–4.08 (m, 4H), 4.49–4.53 (m, 1H), 4.63 (t, 1H), 4.78–4.83 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 8.27 (d, 1H)。¹⁹F NMR (376.5 MHz, DMSO-d₆) δ: -140.41 (d), -161.03 (d)。MS (ES) MH⁺: C₁₄H₁₂F₂N₂O₅につき327.2。

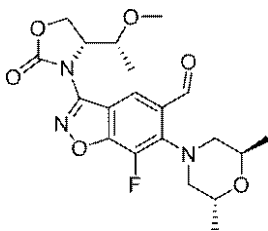
【0455】

10

中間体149

6-((2R, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ)-7-フルオロ-3-((R)-4-((R)-1-メトキシエチル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-5-カルバルデヒド

【化159】



20

アセトニトリル(4 mL)中の中間体148(0.35 g, 1.07 mmol)の攪拌溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(0.21 g, 1.61 mmol)、続いて(2R, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリン(0.13 g, 1.07 mmol)を加え、混合物を封管にて80℃で16時間熱した。これを室温に冷却し、揮発成分を真空下で除去し、粗生成物を得、石油エーテル中の酢酸エチルの勾配を使用するCombi-Flash器具により精製し、薄い黄色い固体を標題化合物として得た。収率: 0.25 g (56%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.02 (d, 3H), 1.20 (d, 6H), 2.97–3.03 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.35–3.39 (m, 2H), 3.97–4.01 (m, 1H), 4.10–4.15 (m, 2H), 4.51–4.54 (m, 1H), 4.63 (t, 1H), 4.81–4.84 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 10.29 (s, 1H)。¹⁹F NMR (376.5 MHz, DMSO-d₆) δ: -146.80 (s)。MS (ES) MH⁺: C₂₀H₂₄FN₃O₆につき422.5。

30

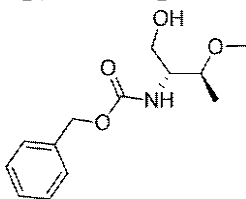
【0456】

中間体150

ベンジル((2R, 3S)-1-ヒドロキシ-3-メトキシブタン-2-イル)カルバメート

40

【化160】



テトラヒドロフラン及びメタノールの3:1混合物(12 mL)中の(2S, 3S)-メチル 2-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-3-メトキシブタノエ

50

ート（文献手順： Bioorg. Med. Chem. Lett. 15 (2005) 1447-1449に従い調製、1.60 g, 5.68 mmol)の攪拌溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.43 g, 11.38 mmol)を加え、混合物を2時間室温で攪拌した。揮発成分を除去し、残渣を酢酸エチル (25 mL)に溶解し、塩水 (10 mL)で洗浄した。溶媒の除去により粗生成物を得、石油エーテル中の酢酸エチルの勾配を使用するシリカゲルカラム クロマトグラフィーにより精製した。収率： 1.32 g (92%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.01 (d, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.36-3.42 (m, 3H), 3.57-3.60 (m, 1H), 4.57 (t, 1H), 5.02 (s, 2H), 6.98-7.01 (m, 1H), 7.31-7.37 (m, 5H)。 MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}_4$ につき254.4。

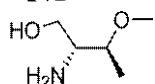
10

【0457】

中間体151

(2R, 3S)-2-アミノ-3-メトキシブタン-1-オール

【化161】



酢酸エチル (50 mL)中の中間体150 (1.32 g, 5.20 mmol)の攪拌溶液に10%パラジウム炭 (0.13 g, 10重量%)を加え、混合物を水素の20 mm圧力下で6時間室温で攪拌した。混合物を濾過し、揮発成分を真空下で除去し、粗生成物をさらに精製することなく次の工程に使用した。収率： 0.47 g (47%)

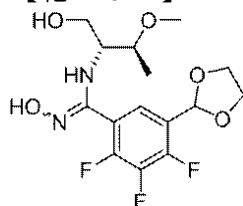
20

【0458】

中間体152

5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2,3,4-トリフルオロN'-ヒドロキシ-N-((2R, 3S)-1-ヒドロキシ-3-メトキシブタン-2-イル)ベンズイミドアミド

【化162】



30

中間体151 (0.47 g, 4.02 mmol)を使用し、中間体145の調製に記載の手順に従い、中間体152を合成した。収率： 0.50 g (35%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.00 (d, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.27-3.32 (m, 2H), 3.41 (d, 2H), 3.96-4.06 (m, 4H), 4.68 (t, 1H), 5.67 (d, 1H), 6.03 (s, 1H), 7.33-7.34 (m, 1H), 10.03 (s, 1H)。 ^{19}F NMR (376.5 MHz, DMSO- d_6) δ : -134.26 (m), -138.79 (m), -160.03 (m)。 MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$ につき365.5。

40

【0459】

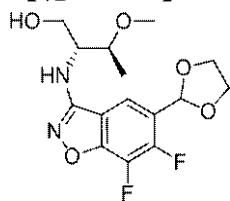
中間体153

(2R, 3S)-2-((5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-6,7-ジフルオ

50

ロベンゾ [d] イソオキサゾール-3-イル) アミノ) -3-メトキシブタン-1-オール

【化163】



中間体152 (0.50 g, 1.37 mmol) を使用し、中間体146の調製に記載の手順に従い、中間体153を合成した。収率: 0.32 g (67%)。 10

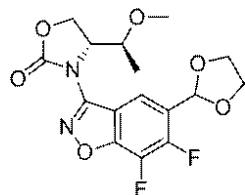
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.15 (d, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.52–3.60 (m, 4H), 3.98–4.10 (m, 4H), 4.70 (t, 1H), 6.06 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 8.09 (d, 1H). ^{19}F NMR (376.5 MHz, DMSO- d_6) δ : -143.51 (d), -162.06 (d). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ につき 345.5。

【0460】

中間体154

(R)-3-(5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-6,7-ジフルオロベンゾ [d] イソオキサゾール-3-イル)-4-((S)-1-メトキシエチル)オキサゾリジン-2-オン

【化164】



中間体153 (0.25 g, 0.72 mmol) を使用し、中間体147の調製に記載の手順に従い、中間体154を合成した。収率: 0.08 g (30%)。 30

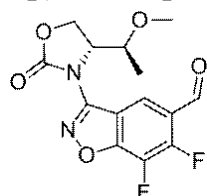
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.11 (d, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.98–4.08 (m, 5H), 4.55–4.61 (m, 3H), 6.09 (s, 1H), 8.30 (d, 1H). ^{19}F NMR (376.5 MHz, DMSO- d_6) δ : -140.43 (d), -161.01 (d). MS (ES) MH^+ : 371.4 につき $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_6$

【0461】

中間体155

6,7-ジフルオロ-3-((R)-4-((S)-1-メトキシエチル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)ベンゾ [d] イソオキサゾール-5-カルバルデヒド

【化165】



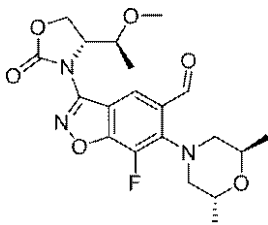
中間体154 (0.08 g, 0.22 mmol) を使用し、中間体148の調製に記載の手順に従い、中間体155を合成した。粗生成物を精製することなく次の工程に使用した。収率: 0.06 g (85%)。

【0462】

中間体156

6-((2R, 6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-7-フルオロ-3-((R)-4-((S)-1-メトキシエチル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-5-カルバルデヒド

【化166】



10

中間体155 (0.06 g, 0.18 mmol) を使用し、中間体149の調製に記載の手順に従い、中間体156を合成した。粗生成物を精製することなく次の工程に使用した。収率: 0.04 g (52%)。MS (ES) MH^+ :

$C_{20}H_{24}FN_3O_6$ につき 422.5。

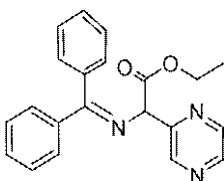
20

【0463】

中間体157

2-((ジフェニルメチレン)アミノ)-2-(ピラジン-2-イル)酢酸エチル

【化167】



30

N-メチル-2-ピロリドン (25 mL) 中の2-((ジフェニルメチレン)アミノ)酢酸エチル (6.0 g, 22.47 mmol), 2-ブロモピラジン (7.1 g, 44.90 mmol), 炭酸カリウム (9.30 g, 67.40 mmol) 及びヨウ化テトラブチルアンモニウム (8.10 g, 22.40 mmol) の混合物を封管にて110℃で16時間熱した。混合物を水 (100 mL) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した (3回、50 mL)。有機層を塩水 (25 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。真空下での溶媒の除去により粗生成物を得、クロロホルム中のメタノール中のメタノールの勾配を使用するComb i-Flash器具により精製した。収率: 4.90 g (63%)。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.16 (t, 3H), 4.07 (q, 2H), 5.26 (s, 1H), 7.18 (dd, 2H), 7.38-7.61 (m, 8H), 8.56 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.60 (s, 1H)。MS (ES) MH^+ : $C_{21}H_{19}N_3O_2$ につき 346.3。

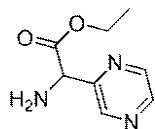
40

【0464】

中間体158

2-アミノ-2-(ピラジン-2-イル)酢酸エチル

【化 1 6 8】



ジオキサン（20 mL）中の中間体 157（4.9 g, 14.20 mmol）の攪拌溶液に、3 N 塩酸（20 mL）を加え、混合物を 3 時間室温で攪拌した。真空下で揮発成分を完全に除去し、その塩酸塩として得た生成物を精製することなく次の工程に使用した。収率：2.4 g（92%）。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ：1.13（t, 3H）, 4.19（q, 2H）, 5.66（s, 1H）, 8.73–8.77（m, 2H）, 8.95（d, 1H）, 9.19（br s, 3H）。MS（ES）MH⁺：C₈H₁₁N₃O₂につき 182.3。

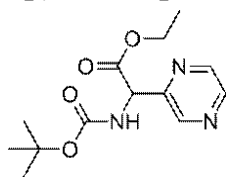
10

【0 4 6 5】

中間体 159

2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(ピラジン-2-イル)酢酸エチル

【化 1 6 9】



20

ジクロロメタン（25 mL）中の中間体 158（2.4 g, 11.60 mmol）の攪拌溶液に、ジ-tert-ブチルジカーボネート（2.88 g, 12.76 mmol）及びトリエチルアミン（5 mL）を加え、混合物を 2 時間還流した。真空下で揮発成分を完全に除去し、粗生成物を精製することなく次の工程に使用した。収率：2.80 g（90%）。

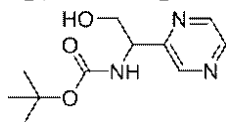
30

【0 4 6 6】

中間体 160

tert-ブチル（2-ヒドロキシ-1-(ピラジン-2-イル)エチル)カルバメート

【化 1 7 0】



テトラヒドロフラン及びメタノールの 1：1 混合物（50 mL）中の中間体 163（2.80 g, 9.96 mmol）の攪拌溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（0.37 g, 9.96 mmol）を加え、混合物を 16 時間室温で攪拌した。揮発成分を真空下で除去し、残渣を酢酸エチル（25 mL）に溶解し、塩水（10 mL）で洗浄した。溶媒の除去により粗生成物を得、精製することなく次の工程に使用した。収率：1.8 g（76%）

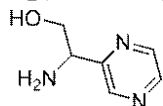
40

【0 4 6 7】

中間体 161

2-アミノ-2-(ピラジン-2-イル)エタノール

【化 1 7 1】



ジエチルエーテル (20 mL) 中の中間体 160 (1.80 g, 7.50 mmol) の攪拌溶液に 3 N 塩酸を加え、混合物を室温で 3 時間攪拌した。揮発成分を真空下で完全に除去し、生成物を精製することなく次の工程に使用した。収率: 1.1 g (83%)。MS (ES) MH^+ : $C_6H_9N_3O$ につき 140.2。

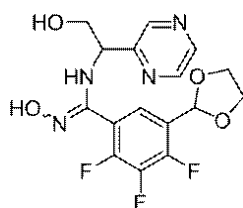
【0468】

10

中間体 162

5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2,3,4-トリフルオロ-N'-ヒドロキシ-N-(2-ヒドロキシ-1-(ピラジン-2-イル)エチル)ベンズイミドアミド

【化 1 7 2】



20

中間体 161 (1.10 g, 6.32 mmol) 及び中間体 16 (1.78 g, 6.32 mmol) を使用し、中間体 118 の調製に記載の手順に従い、中間体 162 を合成した。収率: 0.96 g (40%)。MS (ES) MH^+ : $C_{16}H_{15}F_3N_4O_4$ につき 385.4。

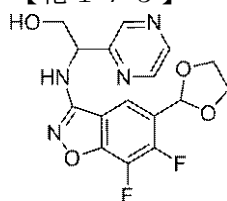
【0469】

中間体 163

2-((5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-6,7-ジフルオロベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)アミノ)-2-(ピラジン-2-イル)エタノール

【化 1 7 3】

30



中間体 162 (0.96 g, 2.50 mmol) を使用し、中間体 119 の調製に記載の手順に従い、中間体 163 を合成した。収率: 0.52 g (55%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.87 (t, 2H), 4.00-4.09 (m, 4H), 4.80 (q, 1H), 5.09 (t, 1H), 6.08 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.68 (s, 1H)。MS (ES) MH^+ : $C_{16}H_{14}F_2N_4O_4$ につき 365.4。

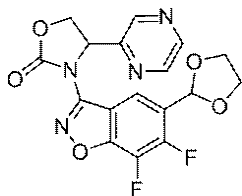
40

【0470】

中間体 164

3-(5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-6,7-ジフルオロベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)-4-(ピラジン-2-イル)オキサゾリジン-2-オン

【化 1 7 4】



中間体 1 6 3 (0.25 g, 0.69 mmol) を使用し、中間体 1 2 0 の調製に記載の手順に従い、中間体 1 6 4 を合成した。収率: 0.16 g (59%) .

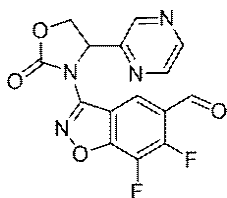
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.98–4.09 (m, 4H), 4.54 (dd, 1H), 4.99 (t, 1H), 5.87 (dd, 1H), 6.09 (s, 1H), 8.39 (dd, 1H), 8.61–8.63 (m, 2H), 8.86 (d, 1H). ^{19}F NMR (376.5 MHz, DMSO- d_6) δ : -140.24 (d), -160.93 (d). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5$ につき 391.4.

【0 4 7 1】

中間体 1 6 5

6, 7-ジフルオロ-3-(2-オキソ-4-(ピラジン-2-イル)オキサゾリジン-3-イル)ベンゾ[d]イソキサゾール-5-カルバルデヒド

【化 1 7 5】



中間体 1 6 4 (0.16 g, 2.41 mmol) を使用し、中間体 1 2 2 の調製に記載の手順に従い、中間体 1 6 5 を合成した。収率: 0.12 g (86%) .

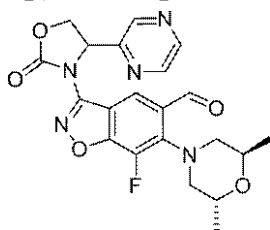
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 4.56 (dd, 1H), 5.01 (t, 1H), 5.88 (dd, 1H), 8.61–8.64 (m, 2H), 8.80 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 10.18 (s, 1H). ^{19}F NMR (376.5 MHz, DMSO- d_6) δ : -142.93 (d), -160.18 (d). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$ につき 347.4.

【0 4 7 2】

中間体 1 6 6

6-((2R, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ)-7-フルオロ-3-(2-オキソ-4-(ピラジン-2-イル)オキサゾリジン-3-イル)ベンゾ[d]イソキサゾール-5-カルバルデヒド

【化 1 7 6】



中間体 1 6 5 (0.12 g, 0.35 mmol) を使用し、中間体 1 2 3 の調製に記載の手順に従い、中間体 1 6 6 を合成した。収率: 0.12 g (80%) .

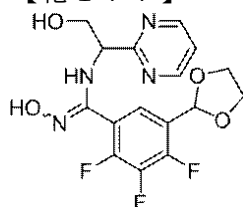
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.21 (d, 6H), 2.98–3.00 (m, 2H), 3.31–3.33 (m, 2H, merged in DMSO ピーク), 4.11–4.13 (m, 2H), 4.56 (dd, 1H), 5.01 (t, 1H), 5.88 (dd, 1H), 8.63–8.67 (m, 3H), 8.88 (s, 1H), 10.31 (s, 1H). ^{19}F NMR (376.5 MHz, DMSO- d_6) δ : -142.93 (d), -160.18 (d). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_5$ につき 442.5。

【0473】

中間体 167

5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-2,3,4-トリフルオロ-N'-ヒドロキシ-N-(2-ヒドロキシ-1-(ピリミジン-2-イル)エチル)ベンズイミドアミド

【化177】



10

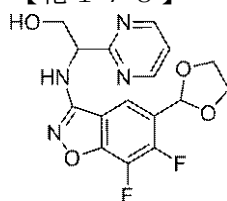
2-アミノ-2-(ピリミジン-2-イル)エタノール中間体 161 (1.0 g, 5.7 mmol) 及び中間体 16 (1.60 g, 5.71 mmol) を使用し、中間体 118 の調製に記載の手順に従い、中間体 167 を合成した。収率: 1.0 g (42%)。MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ につき 385.5。

【0474】

中間体 168

2-((5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-6,7-ジフルオロベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)アミノ)-2-(ピリミジン-2-イル)エタノール

【化178】



20

中間体 167 (1.0 g, 2.51 mmol) を使用し、中間体 119 の調製に記載の手順に従い、中間体 168 を合成した。収率: 0.42 g (45%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.86–3.94 (m, 2H), 4.01–4.11 (m, 4H), 4.84–4.87 (m, 1H), 5.02 (t, 1H), 6.10 (s, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.76 (d, 2H). ^{19}F NMR (376.5 MHz, DMSO- d_6) δ : -143.35 (d), 161.90 (d). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$ につき 365.4。

【0475】

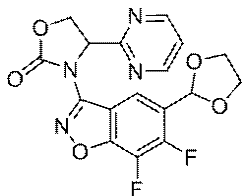
中間体 169

3-(5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-6,7-ジフルオロベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)-4-(ピリミジン-2-イル)オキサゾリジン-2-オン

30

40

【化 1 7 9】



中間体 1 6 8 (0.34 g, 0.93 mmol) を使用し、中間体 1 2 0 の調製に記載の手順に従い、中間体 1 6 9 を合成した。収率: 0.25 g (70%)。

MS (ES) MH^+ : $C_{17}H_{12}F_2N_4O_5$ につき 391.4。

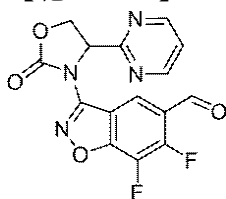
10

【0 4 7 6】

中間体 1 7 0

6, 7-ジフルオロ-3-(2-オキソ-4-(ピリミジン-2-イル)オキサゾリジン-3-イル)ベンゾ[d]イソキサゾール-5-カルバルデヒド

【化 1 8 0】



20

中間体 1 6 9 (0.25 g, 2.41 mmol) を使用し、中間体 1 2 2 の調製に記載の手順に従い、中間体 1 7 0 を合成した。粗生成物を精製することなく次の工程に使用した。収率: 0.14 g (64%)。MS (ES) MH^+ : $C_{15}H_8F_2N_4O_4$ につき 347.4。

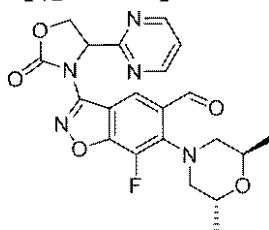
【0 4 7 7】

中間体 1 7 1

6-((2R, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ)-7-フルオロ-3-(2-オキソ-4-(ピリミジン-2-イル)オキサゾリジン-3-イル)ベンゾ[d]イソキサゾール-5-カルバルデヒド

30

【化 1 8 1】



中間体 1 7 0 (0.14 g, 0.26 mmol) を使用し、中間体 1 2 3 の調製に記載の手順に従い、中間体 1 7 1 を合成した。収率: 0.12 g (63%)。

40

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.22 (d, 6H), 2.98-3.02 (m, 2H), 3.36-3.39 (m, 2H), 4.11-4.14 (m, 2H), 4.54 (dd, 1H), 5.05 (t, 1H), 5.75 (s, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.81-8.83 (m, 2H), 10.31 (s, 1H). ^{19}F NMR (376.5 MHz, DMSO- d_6) δ : -146.69 (d). MS (ES) MH^+ : $C_{21}H_{20}FN_5O_5$ につき 442.5。

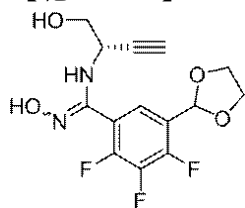
【0 4 7 8】

中間体 1 7 2

50

(S)-5-(1,3-dioxolane-2-yl)-2,3,4-trifluoro-N'-hydroxy-N-(1-hydroxybut-3-yn-2-yl)benzimidamide

【化182】



10

(S)-2-amino-3-yn-1-ol (Garner aldehyde; Eur. J. Org. Chem. 2009, 3619-3627からの文献手順に従い調製、0.30 g, 2.44 mmol)及び中間体16 (0.65 g, 2.32 mmol)を使用し、中間体118の調製に記載の手順に従い、中間体172を合成した。収率: 0.53 g (65%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.16 (d, 1H), 3.50 (t, 2H), 3.60-3.70 (m, 1H), 3.98-4.05 (m, 4H), 5.12 (t, 1H), 6.04-6.10 (m, 2H), 7.34 (t, 1H), 10.23 (s, 1H). ^{19}F NMR (376.5 MHz, DMSO- d_6) δ : -133.64 (m), -138.05 (m), -159.54 (m). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ につき 331.4。

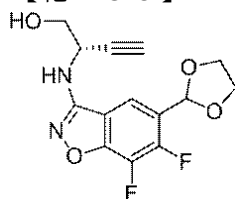
20

【0479】

中間体173

(S)-2-((5-(1,3-dioxolane-2-yl)-6,7-difluorobenz[d]isoxazol-3-yl)amino)but-3-yn-1-ol

【化183】



30

中間体172 (0.51 g, 1.55 mmol)を使用し、中間体119の調製に記載の手順に従い、中間体173を合成した。収率: 0.27 g (55%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.24 (d, 1H), 3.65 (t, 2H), 3.98-4.05 (m, 4H), 4.32-4.34 (m, 1H), 5.20 (t, 1H), 6.08 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.01 (d, 1H). ^{19}F NMR (376.5 MHz, DMSO- d_6) δ : -142.96 (d), -161.66 (d). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$ につき 311.4。

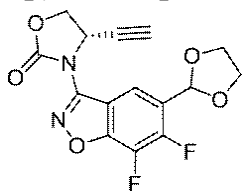
40

【0480】

中間体174

(S)-3-(5-(1,3-dioxolane-2-yl)-6,7-difluorobenz[d]isoxazol-3-yl)-4-ethynylisoxazolin-2-one

【化 1 8 4】



中間体 1 7 3 (0.25 g, 0.81 mmol) を使用し、中間体 1 2 0 の調製に記載の手順に従い、中間体 1 7 4 を合成した。収率: 0.25 g (92%)
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.69 (d, 1H), 3.99–4.08 (m, 4H), 4.56 (dd, 1H), 4.85 (t, 1H), 5.41–5.45 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 8.27 (dd, 1H). ^{19}F NMR (376.5 MHz, DMSO- d_6) δ : -140.16 (d), -160.70 (d). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ につき 337.4.

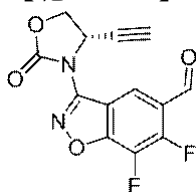
10

【0 4 8 1】

中間体 1 7 5

(S)-3-(4-エチニル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-6,7-ジフルオロベンゾ[d]イソオキサゾール-5-カルバルデヒド

【化 1 8 5】



20

中間体 1 7 4 (0.25 g, 0.74 mmol) を使用し、中間体 1 2 2 の調製に記載の手順に従い、中間体 1 7 5 を合成した。収率: 0.14 g (65%)
 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.70 (d, 1H), 4.58 (dd, 1H), 4.86 (t, 1H), 5.41–5.46 (m, 1H), 8.67 (dd, 1H), 10.18 (s, 1H). ^{19}F NMR (376.5 MHz, DMSO- d_6) δ : -142.87 (d), -159.98 (d). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{13}\text{H}_6\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$ につき 293.3.

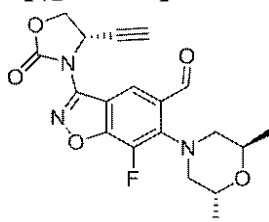
30

【0 4 8 2】

中間体 1 7 6

6-(2R,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ-3-((S)-4-エチニル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-7-フルオロベンゾ[d]イソオキサゾール-5-カルバルデヒド

【化 1 8 6】



40

中間体 1 7 5 (0.14 g, 0.48 mmol) を使用し、中間体 1 2 3 の調製に記載の手順に従い、中間体 1 7 6 を合成した。収率: 0.08 g (43%)
 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.21 (d, 50

6 H), 2.98–3.04 (m, 2 H), 3.36–3.40 (m, 2 H), 3.67 (d, 1 H), 4.12–4.13 (m, 2 H), 4.56 (dd, 1 H), 4.81 (t, 1 H), 5.39–5.43 (m, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 10.30 (s, 1 H). ^{19}F NMR (376.5 MHz, DMSO- d_6) δ : -146.52 (s). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_5$ につき 388.5.

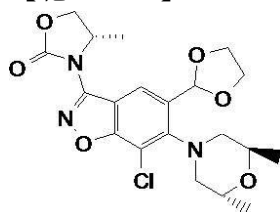
【0483】

中間体 177

(S)-3-(7-クロロ-6-((2R, 6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)-4-メチルオキサゾリジン-2-オン

10

【化187】



(S)-4-メチルオキサゾリジン-2-オン (Nishiyama, T.; Matsui, Shigeki; Yamada, F. J. Het. Chem. (1986), 23(5), 1427–9に記載の手順に従い合成した) 及び中間体 52を使用し、中間体 42の調製に記載の手順に従い、中間体 177を合成した。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.1 (br. s., 3 H) 1.3 (br. s., 3 H) 1.4 (d, 3 H) 2.7–2.8 (m, 1 H) 2.95–3.2 (m, 2 H) 3.5–3.7 (m, 1 H) 3.9–4.1 (m, 7 H) 4.6–4.8 (m, 2 H) 6.2 (s, 1 H) 8.4 (s, 1 H). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_6$ につき 438.

20

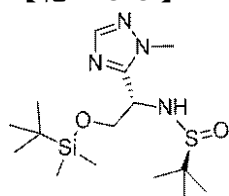
【0484】

30

中間体 178

S(S)-N-[(1S)-2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-1-(2-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)エチル]-2-メチル-プロパン-2-スルフィнамド

【化188】



40

n-ブチルリチウム (185 ml, 462 mmol) をテトラヒドロフラン (1000 mL) 中の 1-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール (8 g, 96.43 mmol) の溶液に窒素下で-78℃で滴下し、溶液を30分間この温度で攪拌した。1200 mL テトラヒドロフラン中の [S(S)]-N-[2-[[(1,1-ジメチルエチル) ジメチルシリル] オキシ] エチリデン]-2-メチル-2-プロパンスルフィナムド (107 g, 385 mmol) (Rech, J. C. et al. JACS (2007), 129(3), 490–491) の溶液を-78℃で滴下し、3時間攪拌した。混合物を飽和水性 NH_4Cl (200 mL) でクエンチし、酢酸エチルで抽出した (1000 mL、3回)。合一した有機層を飽和水性 Na

50

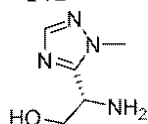
C1で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。固体を濾過し、濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（20/1から3/1の石油エーテル/酢酸エチルを有する勾配溶出）により精製した粗物質を得、標題化合物（100 g, 72%）を黄色い油として得た。 ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 0.00（s, 3H）, 0.04（s, 3H）, 0.85（s, 3H）, 1.3（s, 9H）, 4.0（s, 3H）, 4.2–4.6（m, 2H）, 4.7（m, 1H）, 7.9（s, 1H）。

【0485】

中間体179

（2S）-2-アミノ-2-（2-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）エタノール 10

【化189】



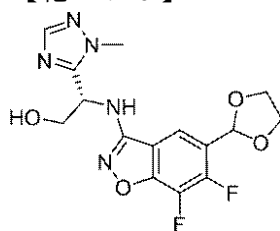
tert-ブチルメチルエーテル（320 mL）中の2MのHClをMeOH（330 mL）中の中間体178（70 g, 194 mmol）の溶液に0℃でゆっくりと加えた。混合物を一晩冷却浴で攪拌した。tert-ブチルメチルエーテル（200 mL）を加え、混合物を1時間攪拌した。混合物から固体を濾過し、標題化合物をビス-塩酸塩（23 g, 87%）の白い固体として得た。 ^1H NMR（400 MHz, D_2O ） δ 3.75（s, 3H）, 3.8（d, 2H）, 4.7（t, 1H）, 7.8（s, 1H）。MS（ES） MH^+ ： $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$ につき143。 20

【0486】

中間体180

（S）-2-（5-（1, 3-ジオキサラン-2-イル）-6, 7-ジフルオロベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イルアミノ）-2-（1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル）エタノール

【化190】



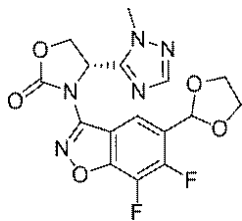
中間体179及び中間体16を使用し、中間体17の調製に記載の手順に従い、中間体180を合成した。MS（ES） MH^+ ： $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4$ につき368。 40

【0487】

中間体181

（S）-3-（5-（1, 3-ジオキサラン-2-イル）-6, 7-ジフルオロベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル）-4-（1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル）オキサゾリジン-2-オン

【化 1 9 1】



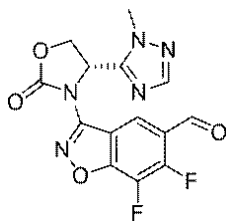
中間体 1 8 0 を使用し、中間体 1 8 の調製に記載の手順に従い、中間体 1 8 1 を合成した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.6 (br. s., 4 H), 4.0 - 4.1 (m, 2 H), 4.15 (s, 3 H), 4.8 - 5.0 (m, 1 H), 5.8 (dd, 1 H), 7.9 (s, 1 H), 8.4 (dd, 1 H). MS (ES) MH⁺: C₁₆H₁₃F₂N₅O₅ につき 394。

【0 4 8 8】

中間体 1 8 2

(S)-6,7-ジフルオロ-3-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)ベンゾ[d]イソキサゾール-5-カルバルデヒド

【化 1 9 2】



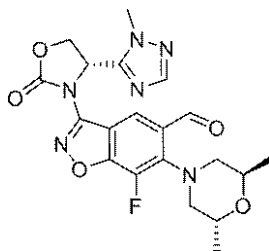
中間体 1 8 1 を使用し、中間体 1 9 の調製に記載の手順に従い、中間体 1 8 2 を合成した。MS (ES) MH⁺: C₁₄H₉F₂N₂O₄ につき 350。

【0 4 8 9】

中間体 1 8 3

6-((2R,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-7-フルオロ-3-((S)-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)ベンゾ[d]イソキサゾール-5-カルバルデヒド

【化 1 9 3】



中間体 1 8 2 を使用し、中間体 2 0 の調製に記載の手順に従い、中間体 1 8 3 を合成した。MS (ES) MH⁺: C₂₀H₂₁FN₆O₅ につき 445。

【0 4 9 0】

中間体 1 8 4

S(R)-N-[(1R)-2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-1-(2-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)エチル]-2-メチルプロパン-2-スルフィアミド

10

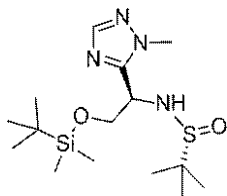
20

30

40

50

【化 1 9 4】



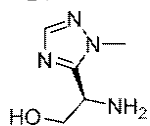
n-ブチルリチウム (38.57 mL, 96.43 mmol) をテトラヒドロフラン (250 mL) 中の 1-メチル-1H-[1, 2, 4] トリアゾール (8 g, 96.43 mmol) の溶液に -78℃ で窒素下で滴下し、溶液を 30 分間この温度で攪拌した。20 mL のテトラヒドロフラン中の [S(R)]-N-[2-[[(1, 1-ジメチルエチル) ジメチルシリル] オキシ] エチリデン]-2-メチル-2-プロパンスルフィナムイド (22.3 g (80.36 mmol) (Seguin, C. et al. J. Org. Chem. (2009), 74 (18), 6986-6992) の溶液を -78℃ で滴下し、3 時間攪拌した。混合物を飽和水性 NH₄Cl (40 mL) でクエンチした。上記の反応を 2 番目のバッチの中で再び行った。水性 NH₄Cl 後の 2 つのバッチを合一し、酢酸エチルで抽出した (100 mL、3 回)。合一した有機層を飽和水性 NaCl で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。固体を濾過し、濾液を濃縮し、シリカゲルカラム クロマトグラフィー (20/1 から 3/1 の石油エーテル/酢酸エチルを有する勾配溶出) により精製した粗物質を得、標題化合物 (31.8 g, 55%) を黄色い油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.00 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 1.3 (s, 9H), 4.0 (s, 3H), 4.2-4.6 (m, 2H), 4.7 (m, 1H), 7.9 (s, 1H)。

【0 4 9 1】

中間体 185

(2R)-2-アミノ-2-(2-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) エタノール

【化 1 9 5】



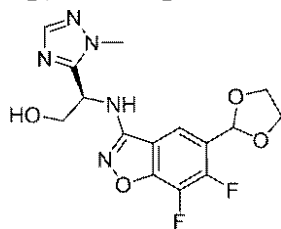
tert-ブチルメチルエーテル (210 mL) 中の 2M の HCl を MeOH (210 mL) 中の中間体 184 (45 g, 135 mmol) の溶液に 0℃ でゆっくりと加えた。混合物を冷却浴で一晩攪拌した。tert-ブチルメチルエーテル (200 mL) を加え、混合物を 1 時間攪拌した。混合物から固体を濾過し、標題化合物をビス-塩酸塩 (23 g, 87%) の白い固体として得た。¹H NMR (400 MHz, d4-MeOH) δ 3.9 (d, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.8 (t, 1H), 8.0 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: C₅H₁₀F₂N₄O につき 143。

【0 4 9 2】

中間体 186

(R)-2-(5-(1, 3-ジオキサラン-2-イル)-6, 7-ジフルオロベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イルアミノ)-2-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル) エタノール

【化 1 9 6】



中間体 1 8 5 及び中間体 1 6 を使用し、中間体 1 7 の調製の手順に従い、中間体 1 8 6 を合成した。 MS (ES) MH^+ : $C_{15}H_{15}F_2N_5O_4$ につき 368。

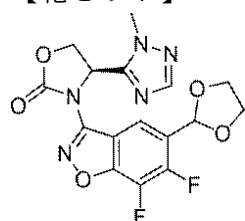
10

【0 4 9 3】

中間体 1 8 7

(R)-3-(5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-6,7-ジフルオロベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)オキサゾリジン-2-オン

【化 1 9 7】



20

中間体 1 8 6 を使用し、中間体 1 8 の調製の手順に従い、中間体 1 8 7 を合成した。

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.6 (br. s., 4 H), 4.0 - 4.1 (m, 2 H), 4.15 (s, 3 H), 4.75 - 5.0 (m, 1 H), 5.8 (dd, 1 H), 7.9 (s, 1 H), 8.4 (dd, 1 H). MS (ES) MH^+ : $C_{16}H_{13}F_2N_5O_5$ につき 394。

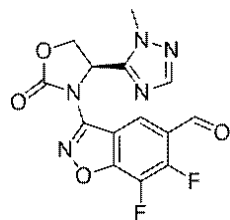
【0 4 9 4】

30

中間体 1 8 8

(R)-6,7-ジフルオロ-3-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-5-カルバルデヒド

【化 1 9 8】



40

中間体 1 8 7 を使用し、中間体 1 9 の調製の手順に従い、中間体 1 8 8 を合成した。

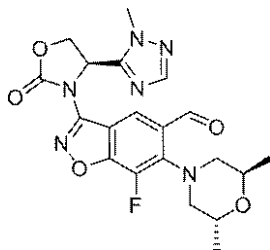
MS (ES) MH^+ : $C_{14}H_9F_2N_2O_4$ につき 350。

【0 4 9 5】

中間体 1 8 9

6-((2R,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-7-フルオロ-3-((R)-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-5-カルバルデヒド

【化 1 9 9】



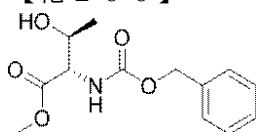
中間体 1 8 8 を使用し、中間体 2 0 の調製の手順に従い、中間体 1 8 9 を合成した。M S (E S) M H ⁺ : C ₂₀ H ₂₁ F N ₆ O ₅ につき 4 4 5。

【0 4 9 6】

中間体 1 9 0

(2 S, 3 S) - メチル 2 - (((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) - 3 - ヒドロキシブタノエート

【化 2 0 0】



20

テトラヒドロフラン及び水の 1 : 1 混合物 (5 0 m L) 中の (2 S, 3 S) - メチル 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシブタノエート (2 . 5 g, 1 4 . 7 3 m m o l) の攪拌溶液に、重炭酸ナトリウム (1 . 9 g, 2 2 . 1 0 m m o l) を加え、混合物を 0 °C に冷却し、これにベンジルクロロギ酸エステル (2 . 7 6 g, 1 6 . 2 1 m m o l) を 3 0 分間にわたり滴下した。混合物を次いで 1 6 時間室温で攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (2 5 m L) で希釈し、有機層を分離し、塩水 (2 5 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。真空下での溶媒の除去により粗生成物を得、石油エーテル中の酢酸エチルの勾配を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 3 0 - 4 0 0 m e s h) により精製した。収率 : 3 . 4 g (8 6 %) ¹ H N M R (4 0 0 M H z, D M S O - d ₆) δ : 1 . 0 9 (d, 3 H), 3 . 8 9 (s, 3 H), 3 . 9 9 (t, 1 H), 4 . 0 1 - 4 . 0 6 (m, 1 H), 5 . 0 0 (d, 1 H), 5 . 0 4 (s, 2 H), 7 . 3 0 - 7 . 4 0 (m, 5 H), 7 . 6 3 (d, 1 H) . M S (E S) M H ⁺ : C ₁₃ H ₁₇ N O ₅ につき 2 6 8 . 1。

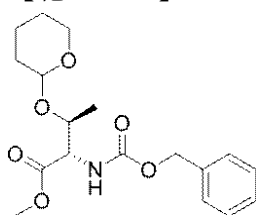
30

【0 4 9 7】

中間体 1 9 1

(2 S, 3 S) - メチル 2 - (((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) - 3 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) ブタノエート

【化 2 0 1】



40

ジクロロメタン (2 0 m L) 中の中間体 1 9 0 (2 . 0 g, 7 . 8 9 m m o l) の攪拌溶液に、ピリジニウム p - トルエンスルホン酸 (0 . 7 9 g, 3 . 1 6 m m o l) 及び 2 , 3 - ジヒドロピラン (1 . 0 2 g, 1 1 . 8 5 m m o l) 50

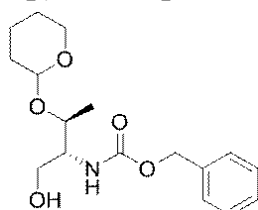
を一度に加え、溶液を16時間室温で攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム溶液(50 mL)を反応混合物に加え、有機層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した(2回、50 mL)。合一した有機層を水(50 mL)及び塩水溶液(50 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒の除去により粗生成物を得、石油エーテル中の酢酸エチルの勾配を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル: 60-120 mesh)により精製した。収率: 2.4 g (87%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.10 & 1.15 (d, 3H), 1.41-1.58 (m, 6H), 3.36-3.43 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.69-3.73 (m, 1H), 3.99 (q, 1H), 4.15 & 4.27 (t, 1H), 4.57 & 4.72 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 7.28-7.34 (m, 5H), 7.71 & 7.79 (d, 1H).

【0498】

中間体192

ベンジル((2R, 3S)-1-ヒドロキシ-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)ブタン-2-イル)カルバメート

【化202】



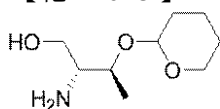
テトラヒドロフラン及びメタノールの7:3混合物(20 mL)中の中間体191(2.4 g, 7.12 mmol)の攪拌溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(0.32 g, 8.55 mmol)を5℃で一部ずつ加え、溶液を3時間室温で攪拌した。揮発成分を真空下で除去し、残渣を酢酸エチル(50 mL)に溶解し、水(25 mL)で洗浄した。水層を酢酸エチルで抽出した(2回、25 mL)。合一した有機層を塩水溶液(25 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒の除去により粗生成物を得、さらに精製することなく次の工程に使用した。収率: 1.6 g (70%)。

【0499】

中間体193

((2R, 3S)-2-アミノ-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)ブタン-1-オール

【化203】



酢酸エチル(20 mL)中の中間体192(1.6 g, 4.95 mmol)の攪拌溶液に、トリエチルアミン(1 mL)及び10%パラジウム炭(0.16 g, 10重量%)を加え、混合物を水素の20 mm圧力下で6時間室温で攪拌した。混合物を濾過し、揮発成分を真空下で除去し、粗生成物を精製することなく次の工程に使用した。収率: 0.93 g (99%)。

【0500】

中間体194

5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2,3,4-トリフルオロ-N'-ヒドロキシ-N-((2R, 3S)-1-ヒドロキシ-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2

10

20

30

40

50

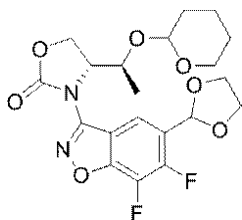
Chemical structure of compound 10: A 2,4,6-trifluorophenyl ring substituted with a 2-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-1-methyl-1H-imidazol-5-yl group and a 1,3-dioxolane ring.

【 0 5 0 2 】

中間体 196

(4R)-3-(5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-6,7-ジフルオロベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)-4-((1S)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エチル)オキサゾリジン-2-オン

【化206】



10

アセトニトリル (10 mL) 中の中間体 195 (0.60 g, 1.45 mmol) の攪拌溶液に、トリエチルアミン (0.5 mL, 3.62 mmol) を 0℃で加え、混合物を 15 分間攪拌した。これに、ビス(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)カルボネート (または) 炭酸ジスクシンイミジル (0.93 g, 3.62 mmol) を 0℃で加え、混合物を室温で 16 時間攪拌した。揮発成分を真空下で除去し、残渣を酢酸エチル (10 mL) に溶解し、水 (5 mL)、塩水溶液 (5 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。真空下での溶媒の除去により薄い黄色い固体得、石油エーテル中の酢酸エチルの勾配を使用する Comb i-Flash 器具により精製した。この化合物をジアステレオマーの混合物として得た。収率: 0.23 g (36%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.10 & 1.19 (d, 3H), 1.22-1.72 (m, 6H), 2.85-2.92 & 3.01-3.12 (m, 1H), 3.65-3.67 (m, 1H), 4.00-4.05 (m, 4H), 4.32-4.35 (m, 1H), 4.57-4.65 (m, 4H), 6.09 (s, 1H), 8.26 & 8.36 (d, 1H)。¹⁹F NMR (376.5 MHz, DMSO-d₆) δ: -140.34 & -140.59 (d), -160.87 & 161.19 (d)。

20

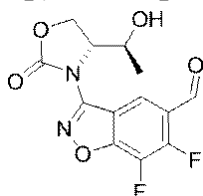
【0503】

30

中間体 197

6,7-ジフルオロ-3-((R)-4-((S)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)ベンゾ[d]イソキサゾール-5-カルバルデヒド

【化207】



40

1,4-ジオキサン (3 mL) 中の中間体 196 (0.23 g, 0.68 mmol) の攪拌溶液に、6N塩酸 (3 mL) を 0℃で加え、混合物を 1 時間室温で攪拌した。混合物を氷冷水 (25 mL) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した (3 回、25 mL)。有機層を水 (15 mL)、塩水溶液 (15 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒の除去により粗生成物を得、精製することなく次の工程に使用した。収率: 0.15 g (92%)。MS (ES) MH⁺: C₁₃H₁₀F₂N₂O₅につき 313.1。

【0504】

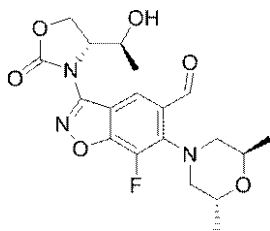
中間体 198

6-((2R,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-7-フルオロ-3-((R)-

50

4-((S)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)ベンゾ
[d]イソオキサゾール-5-カルバルデヒド

【化208】



10

アセトニトリル (2 mL) 中の中間体 197 (0.15 g, 0.48 mmol) の攪拌溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (0.09 g, 0.72 mmol)、続いて (2R, 6R)-2,6-ジメチルモルホリン (0.06 g, 0.53 mmol) を加え、混合物を封管にて 80℃ で 6 時間熱した。溶液を室温に冷却し、揮発成分を真空下で除去し、粗生成物を得、石油エーテル中の酢酸エチルの勾配を使用する a Comb i-Flash 器具により精製し、標題化合物を薄い黄色い固体として得た。収率: 0.12 g (77%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.05 (d, 3H), 1.22 (d, 6H), 2.99-3.04 (m, 2H), 3.36-3.39 (m, 2H), 4.12-4.15 (m, 2H), 4.31-4.33 (m, 1H), 4.52-4.60 (m, 3H), 5.22 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 10.32 (s, 1H)。 ^{19}F NMR (376.5 MHz, DMSO- d_6) δ : -146.94 (d)。 MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_6$ につき 408.3。

20

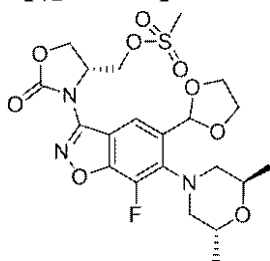
【0505】

中間体 199

[(4R)-3-{6-[(2R, 6R)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-7-フルオロ-1,2-ベンゾオキサゾール-3-イル}-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-4-イル]メチルメタンスルホネート

30

【化209】



ジクロロメタン (5 mL) 中の中間体 107 (0.3 g, 0.68 mmol) の攪拌溶液に、トリエチルアミン (0.14 mL, 1.02 mmol) 及びメタンスルホニルクロリド (0.12 g, 1.02 mmol)、続いてメタンスルホニルクロリド (1.63 g, 8.55 mmol) を 0℃ で加えた。得られた溶液を 1 時間室温で攪拌した。水 (2 mL) を反応混合物に加え、酢酸エチルで抽出した (2 回、10 mL)。有機層を塩水溶液 (5 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を真空下で除去し、粗生成物を得、ヘキサン中の酢酸エチルの勾配を使用するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。収率: 0.25 g (71%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.18 (d, 6H), 2.88-2.92 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.21-3.24 (m, 2H), 3.95-4.01 (m, 2H)

40

50

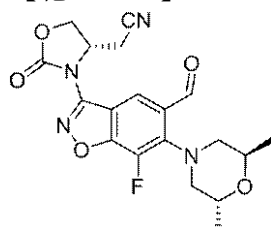
), 4.04–4.10 (m, 4H), 4.46–4.52 (m, 2H), 4.74–4.78 (m, 2H), 4.94–4.95 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 8.23 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : 516.4 につき $C_{21}H_{26}FN_3O_9S$.

【0506】

中間体200

[(4S)-3-{6-[(2R, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]-7-フルオロ-5-ホルミル-1, 2-ベンゾオキサゾール-3-イル}-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-4-イル] アセトニトリル

【化210】



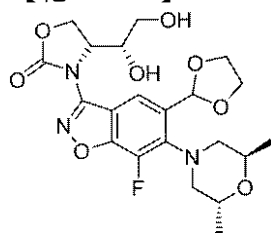
アセトニトリル (5 mL) 中の中間体199 (0.28 g, 0.54 mmol) の攪拌溶液に、テトラヒドロフラン (0.2 mL, 0.65 mmol) 中のテトラブチルアンモニウムフルオリドの1M溶液及び及びトリメチルシリルシアニド (0.08 mL, 0.65 mmol) を加え、混合物を室温で2日間攪拌した。水 (2 mL) を反応混合物に加え、酢酸エチルで抽出した (2回、10 mL)。有機層を塩水溶液 (5 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を真空下で除去し、粗生成物を得、ヘキサン中の酢酸エチルの勾配を使用するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。収率: 0.11 g (50%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.20 (d, 6H), 2.98–3.04 (m, 2H), 3.14–3.20 (m, 2H), 3.32–3.40 (m, 2H), 4.08–4.12 (m, 2H), 4.47–4.51 (m, 1H), 4.81 (t, 1H), 4.90–4.92 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 10.30 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : $C_{19}H_{19}FN_4O_5$ につき 403.4。

【0507】

中間体201

(R)-4-((R)-1, 2-ジヒドロキシエチル)-3-(6-((2R, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリン)-5-(1, 3-ジオキサラン-2-イル)-7-フルオロベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)オキサゾリジン-2-オン

【化211】



t-ブタノール及び水の混合物 (10 mL; 1:1) 中の中間体120 (0.50 g, 1.15 mmol) の溶液に、AD-mix- β (5.0 g) を加え、混合物を室温で16時間攪拌した。固形の亜硫酸ナトリウム (5.0 g) をこの混合物に0℃で加え、1時間室温で攪拌した。混合物を酢酸エチルで抽出し (3回、15 mL)、合一した有機層を水 (10 mL)、塩水 (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。真空下での溶媒の除去により固体を得、さらに精製することなく次の工程に

中の 25～30% の酢酸エチルの勾配を使用するシリカゲルフラッシュカラム クロマトグラフィーにより精製した。収率： 0.13 g (36%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.25 (br s, 6H), 2.88–2.92 (m, 2H), 3.22 (d, 2H), 3.96–4.01 (m, 2H), 4.04–4.10 (m, 4H), 4.34–4.37 (m, 1H), 4.48 (t, 1H), 5.93 (dd, 1H), 6.17 (s, 1H), 8.35 (s, 1H)。 MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_6$ につき 433.3。

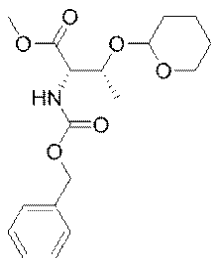
【0510】

中間体 204

10

(2S, 3R)–メチル 2–((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ–3–((テトラヒドロ–2H–ピラン–2–イル)オキシ)ブタノエート

【化214】



20

ジクロロメタン (100 mL) 中の (2S, 3R)–メチル 2–((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ–3–ヒドロキシブタノエート (5.0 g, 18.72 mmol) の攪拌溶液に、p–トルエンスルホン酸ピリジニウム (0.47 g, 1.87 mmol) 及び 2, 3–ジヒドロピラン (2.6 mL, 28.08 mmol) を一度に加え、溶液を 16 時間室温で攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム溶液 (50 mL) を反応混合物に加え、有機層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した (2 回、50 mL)。合一した有機層を水 (50 mL) 及び塩水溶液 (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒の除去により粗生成物を得、石油エーテル中の酢酸エチルの勾配を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 60–120 mesh) により精製した。生成物をジアステレオマーの混合物として得た。収率： 5.9 g (90%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.10 & 1.15 (d, 3H), 1.38–1.72 (m, 6H), 3.39–3.41 (m, 1H), 3.60–3.64 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.17–4.25 (m, 2H), 4.57 & 4.67 (t, 1H), 5.05 & 5.06 (s, 2H), 7.31–7.37 (m, 5H), 7.26 & 7.58 (d, 1H)。

30

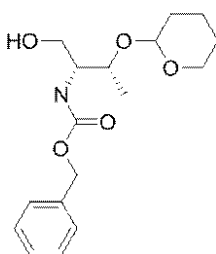
【0511】

中間体 205

40

ベンジル ((2R, 3R)–1–ヒドロキシ–3–((テトラヒドロ–2H–ピラン–2–イル)オキシ)ブタン–2–イル)カルバメート

【化215】



50

テトラヒドロフラン及びメタノールの7：3混合物（200 mL）中の中間体204（5.90 g, 16.80 mmol）の攪拌溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（1.60 g, 42.02 mmol）を5℃で一部ずつ加え、溶液を3時間室温で攪拌した。揮発成分を真空下で除去し、残渣を酢酸エチル（50 mL）に溶解し、水（25 mL）で洗浄し、水層を酢酸エチルで抽出した（2回、25 mL）。合一した有機層を塩水溶液（25 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒の除去により粗生成物を得、さらに精製することなく次の工程に使用した。収率：4.9 g（90%）。MS（ES）MH⁺：C₁₇H₂₅NO₅につき324.3。

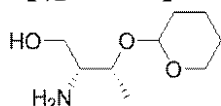
10

【0512】

中間体206

（2R, 3R）-2-アミノ-3-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）オキシ）ブタン-1-オール

【化216】



酢酸エチル（50 mL）中の中間体205（4.9 g, 15.17 mmol）の攪拌溶液に、トリエチルアミン（1 mL）及び10%パラジウム炭（1.0 g, 10 重量%）を加え、混合物を水素の20 mm圧力下で6時間室温で攪拌した。混合物を濾過し、揮発成分を真空下で除去し、粗生成物を精製することなく次の工程に使用した。収率：2.5 g（87%）

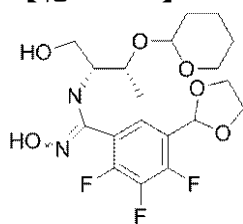
20

【0513】

中間体207

5-（1, 3-ジオキサラン-2-イル）-2, 3, 4-トリフルオロ-N'-ヒドロキシ-N-（（2R, 3R）-1-ヒドロキシ-3-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）オキシ）ブタン-2-イル）ベンズイミドアミド

【化217】



30

ジメチルホルムアミド（20 mL）中の中間体206（2.5 g, 13.2 mmol）の攪拌溶液に、トリエチルアミン（2.0 g, 19.84 mmol）を加え、混合物を室温で20分間攪拌した。これに、中間体16（3.1 g, 11.24 mmol）を加え、混合物を室温でもう2時間攪拌した。混合物を氷冷水（50 mL）に注ぎ、酢酸エチルで抽出し（3回、50 mL）、有機層を水（2回、25 mL）、塩水溶液（25 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒の除去により粗生成物を得、石油エーテル中の酢酸エチルの勾配を使用するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。収率：2.2 g（38%）。

40

¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ：1.08 & 1.12（d, 3H），1.44-1.72（m, 6H），3.65-3.85（m, 1H），3.36-3.42（m, 2H），3.76-3.78（m, 2H），3.96-4.05（m, 5H），4.57-4.75（m, 2H），5.61（d, 1H），6.04（s, 1H），7.36-7

50

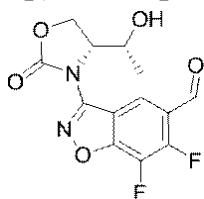
mol) を 0℃ で加え、混合物を室温で 16 時間攪拌した。揮発成分を真空下で除去し、残渣を酢酸エチル (10 mL) に溶解し、水 (5 mL)、塩水溶液 (5 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。真空下での溶媒の除去により薄い黄色い固体を得、石油エーテル中の酢酸エチルの勾配を使用する Comb i-Flash 器具により精製した。収率: 0.12 g (32%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.03 & 1.09 (d, 3H), 1.22–1.72 (m, 6H), 3.42–3.44 (m, 1H), 3.70–3.85 (m, 1H), 4.00–4.04 (m, 4H), 4.35 (t, 1H), 4.55 (t, 1H), 4.62–4.68 (m, 2H), 4.79 (t, 1H), 6.09 (s, 1H), 8.25 (d, 1H)。 ^{19}F NMR (376.5 MHz, DMSO- d_6) δ : -140.46 (d), -161.07 (m)。

【0516】

中間体 210

6, 7-ジフルオロ-3-((R)-4-((R)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-5-カルバルデヒド

【化220】



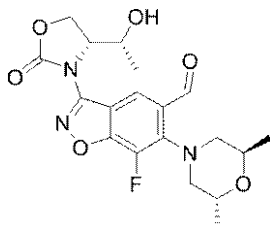
1, 4-ジオキサン (2 mL) 中の中間体 209 (0.12 g, 0.27 mmol) の攪拌溶液に、6N 塩酸 (2 mL) を 0℃ で加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を氷冷水 (25 mL) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した (3 回、25 mL)。有機層を水 (15 mL)、塩水溶液 (15 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、標題生成物を得た。収率: 0.07 g (82%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.99 (d, 3H), 4.27–4.28 (m, 1H), 4.57–4.66 (m, 3H), 5.28 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 10.18 (s, 1H)。 ^{19}F NMR (376.5 MHz, DMSO- d_6) δ : -140.41 (d), -161.03 (d)。 MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ につき 313.1。

【0517】

中間体 211

6-((2R, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ)-7-フルオロ-3-((R)-4-((R)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-5-カルバルデヒド

【化221】



アセトニトリル (2 mL) 中の中間体 210 (0.07 g, 0.22 mmol) の攪拌溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (0.04 g, 0.34 mmol)、続いて (2R, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリン (0.03 g, 0.2

5 mmol)を加え、混合物を封管にて80℃で6時間熱した。溶液を室温に冷却し、揮発成分を真空下で除去し、粗生成物を石油エーテル中の酢酸エチルの勾配を使用するComb i-Flash器具により精製し、標題化合物を薄い黄色い固体として得た。収率：0.07 g (77%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.98 (d, 3H), 1.20 (d, 6H), 2.99–3.03 (m, 2H), 3.35–3.39 (m, 2H), 4.11–4.13 (m, 1H), 4.25–4.35 (m, 1H), 4.57–4.63 (m, 4H), 5.25 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 10.30 (s, 1H)。¹⁹F NMR (376.5 MHz, DMSO-d₆) δ: -161.03 (d)。MS (ES) MH⁺: C₁₉H₂₂FN₃O₆につき408.3。

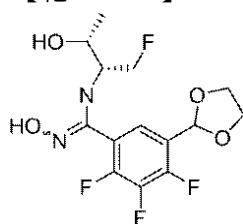
10

【0518】

中間体212

5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2,3,4-トリフルオロ-N-((2R,3R)-1-フルオロ-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-N'-ヒドロキシベンズイミドアミド

【化222】



20

(2R,3S)-3-アミノ-4-フルオロブタン-2-オール(0.35 g, 2.48 mmol) (文献手順; Tet. Lett. 1985, 26, 4687 & WO2005/66119 A2, 2005, カラム 27–28に従い調製した)及び中間体16(0.84 g, 2.98 mmol)を使用し、中間体207の調製の手順に従い、中間体212を合成した。収率：0.55 g (83%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.02 (d, 3H), 3.69 (br s, 2H), 3.97–4.00 (m, 4H), 4.17–4.44 (m, 3H), 5.76 (d, 1H), 6.03 (s, 1H), 7.29 (t, 1H), 10.18 (s, 1H)。

30

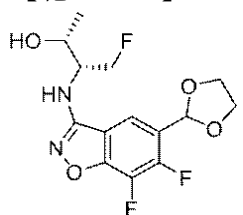
MS (ES) MH⁺: C₁₄H₁₆F₄N₂O₄につき353.4。

【0519】

中間体213

(2R,3R)-3-((5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-6,7-ジフルオロベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)アミノ)-4-フルオロブタン-2-オール

【化223】



40

中間体204(0.39 g, 1.08 mmol)を使用し、中間体208の調製の手順に従い、中間体213を合成した。収率：0.26 g (73%)。MS (ES) MH⁺: C₁₄H₁₅F₃N₂O₄につき333.4。

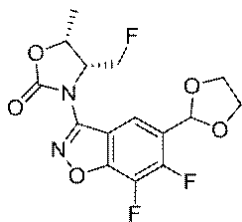
50

【0520】

中間体214

(4R, 5R) - 3 - (5 - (1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 6, 7 - ジフルオロベンゾ[d]イソオキサゾール - 3 - イル) - 4 - (フルオロメチル) - 5 - メチルオキサゾリジン - 2 - オン

【化224】



10

中間体205 (0.26 g, 0.78 mmol) を使用し、中間体209の調製の手順に従い、中間体214を合成した。収率: 0.07 g (25%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.52 (d, 3H), 4.00-4.05 (m, 4H), 4.49 (d, 1H), 4.73 (dd, 1H), 4.86-5.06 (m, 2H), 6.09 (s, 1H), 8.30 (d, 1H). ^{19}F NMR (376.5 MHz, DMSO- d_6) δ : -140.27 (d), -161.04 (d), -236.04 (s). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$ につき 359.3.

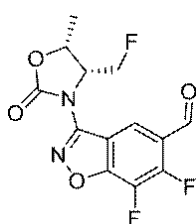
20

【0521】

中間体215

6, 7 - ジフルオロ - 3 - ((4R, 5R) - 4 - (フルオロメチル) - 5 - メチル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) ベンゾ[d]イソオキサゾール - 5 - カルバルデヒド

【化225】



30

中間体206 (0.07 g, 0.20 mmol) を使用し、中間体210の調製の手順に従い、中間体215を合成した。収率: 0.06 g (85%).

MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ につき 315.3.

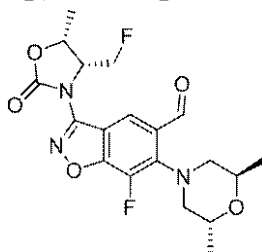
【0522】

中間体216

6 - ((2R, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) - 7 - フルオロ - 3 - ((4R, 5R) - 4 - (フルオロメチル) - 5 - メチル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) ベンゾ[d]イソオキサゾール - 5 - カルバルデヒド

40

【化 2 2 6】



中間体 2 0 7 (0.06 g, 0.18 mmol) を使用し、中間体 2 1 1 の調製の手順に従い、中間体 2 1 6 を合成した。収率： 0.03 g (33%)。 10

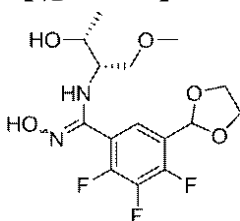
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.20 (d, 6H), 1.52 (d, 3H), 2.99–3.03 (m, 2H), 4.10–4.12 (m, 3H), 4.49 (d, 2H), 4.73 (dd, 1H), 4.87–4.94 (m, 1H), 5.05 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 10.30 (s, 1H). ^{19}F NMR (376.5 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : -146.81 (s), -236.15 (s)。

【0 5 2 3】

中間体 2 1 7

5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2,3,4-トリフルオロ-N'-ヒドロキシ-N-((2S,3R)-3-ヒドロキシ-1-メトキシブタン-2-イル)ベンズイミドアミド

【化 2 2 7】



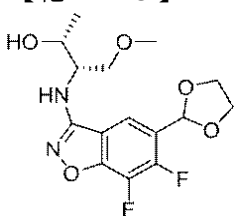
(2R,3S)-3-アミノ-4-メトキシブタン-2-オール (0.73 g, 4.70 mmol) (文献手順; Tet. Lett. 1985, 26, 4687 に従い調製した) (アミノアルコールを 1:3 の比のジアステレオマーの混合物として調製した) 及び中間体 1 6 (1.45 g, 5.15 mmol) を使用し、中間体 2 0 7 の調製の手順に従い、中間体 2 1 7 を合成した。生成物をさらに精製することなく次の工程に使用した。収率： 1.25 g (73%)。 MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$ につき 365.4。。

【0 5 2 4】

中間体 2 1 8

(2R,3S)-3-((5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-6,7-ジフルオロベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)アミノ)-4-メトキシブタン-2-オール

【化 2 2 8】



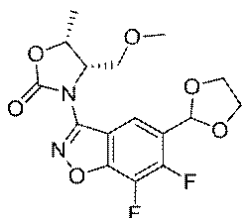
中間体 217 (1.25 g, 3.43 mmol) を使用し、中間体 208 の調製に記載の手順に従い、中間体 218 を合成した。生成物をさらに精製することなく次の工程に使用した。収率: 0.60 g (51%)。MS (ES) MH^+ : $C_{15}H_{18}F_2N_2O_5$ につき 345.4。

【0525】

中間体 219

(4S, 5R)-3-(5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-6,7-ジフルオロベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)-4-(メトキシメチル)-5-メチルオキサゾリジン-2-オン

【化229】



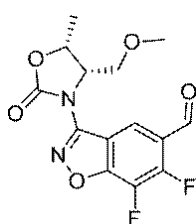
中間体 218 (0.50 g, 1.45 mmol) を使用し、中間体 209 の調製に記載の手順に従い、中間体 219 を合成した。生成物をさらに精製することなく次の工程に使用した。収率: 0.33 g (61%)。MS (ES) MH^+ : $C_{16}H_{16}F_2N_2O_6$ につき 371.4。

【0526】

中間体 220

6,7-ジフルオロ-3-((4S, 5R)-4-(メトキシメチル)-5-メチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)ベンゾ[d]イソキサゾール-5-カルバルデヒド

【化230】



中間体 219 (0.33 g, 0.89 mmol) を使用し、中間体 210 の調製に記載の手順に従い、中間体 220 を合成し、生成物をさらに精製することなく次の工程に使用した。収率: 0.28 g (96%)。MS (ES) MH^+ : $C_{14}H_{12}F_2N_2O_5$ につき 327.4。

【0527】

中間体 221

6-((2R, 6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-7-フルオロ-3-((4S, 5R)-4-(メトキシメチル)-5-メチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)ベンゾ[d]イソキサゾール-5-カルバルデヒド

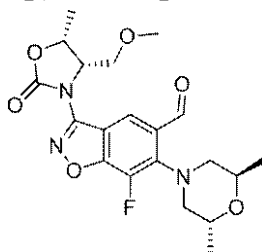
10

20

30

40

【化 2 3 1】



中間体 2 2 0 (0.38 g, 0.86 mmol) を使用し、中間体 2 1 1 の調製に記載の順に従い、中間体 2 2 1 を合成した。生成物をさらに精製することなく次の工程に使用した。... 収率: 0.28 g (77%)。MS (ES)

MH^+ : $C_{20}H_{24}FN_3O_6$ につき 422.5。

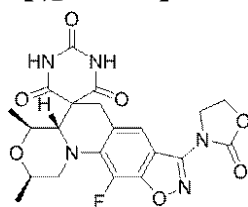
【0 5 2 8】

実施例

実施例 1

(2R, 4S, 4aS) - 11-フルオロ-2, 4-ジメチル-8-(2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル)-1, 2, 4, 4a-テトラヒドロ-2'H, 6H-スピロ[1, 4-オキサジノ[4, 3-a][1, 2]オキサゾロ[4, 5-g]キノリン-5, 5'-ピリミジン]-2', 4', 6'(1'H, 3'H)-トリオン

【化 2 3 2】



酢酸 (3 mL) 中の中間体 1 7 (0.04 g, 0.1 mmol) 及びバルビツル酸 (0.01 g, 0.1 mmol) の混合物を 110℃で2時間熱した。溶媒を蒸発させ、残渣をメタノール (1 mL) に溶解した。水 (3 mL) を沈殿固体に加え、その沈殿固体を濾過し、逆相 HPLC (水中 10 mM 酢酸アンモニウム, CH_3CN) により精製し、標題化合物を固体の形態でラセミ混合物の一部として得た。収率: 15 mg (35%)。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 0.9 (d, 3H), 1.1 (d, 3H), 2.9 (d, 1H), 3.1 (t, 1H), 3.7 (t, 2H), 3.8 (m, 1H), 3.9 (d, 1H), 4.1 (m, 3H), 4.6 (t, 2H), 7.75 (s, 1H), 11.5 (s, 1H), 11.8 (s, 1H)。MS (ES) MH^+ : $C_{21}H_{20}FN_5O_7$ につき 474.4。

【0 5 2 9】

実施例 1 の代替合成

酢酸 (8 mL) と水 (2 mL) の混合物中の中間体 6 (800 mg, 1.95 mmol) 及びピリミジン-2, 4, 6 (1H, 3H, 5H)-トリオン (250 mg, 1.95 mmol) を 110℃で3.5時間熱した。溶媒を除去し、反応混合物を超臨界流体 クロマトグラフィー (40% イソプロパノール及び 60% CO_2 移動相を有する Chiralpak IA カラム) を使用して精製し、標題化合物 (571 mg, 61.7% 収率) を第 1 溶出性化合物として固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 0.9 (d, 3H), 1.1 (d, 3H), 2.8 - 3.2 (m, 2H), 7.7 (s, 1H), 11

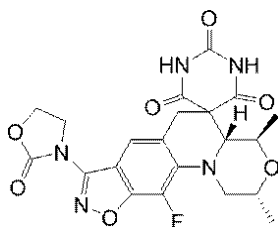
. 4 (s, 1H) 11.8 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : $C_{21}H_{20}FN_5O_7$ につき 474。

【0530】

(2R, 4R, 4aR) - 11-フルオロ-2, 4-ジメチル-8- (2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル) -1, 2, 4, 4a-テトラヒドロ-2'H, 6H-スピロ [1, 4-オキサジノ [4, 3-a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5-g] キノリン-5, 5'-ピリミジン] -2', 4', 6' (1'H, 3'H) -トリオン (40 mg) も HPLC 精製から溶出する第2成分として実施例1の代替合成の合成から単離した:

【化233】

10



^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.95 (d, 3H), 1.3 (d, 3H), 3.1 (d, 1H), 3.45-4.3 (m, 8H), 4.5-4.7 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 11.45 (br. s., 1H), 11.7 (br. s., 1H). MS (ES) MH^+ : $C_{21}H_{20}FN_5O_7$ につき 474。

20

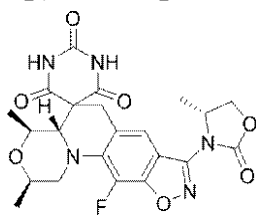
【0531】

実施例 2

(2R, 4S, 4aS) - 11-フルオロ-2, 4-ジメチル-8- [(4R) - 4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -1, 2, 4, 4a-テトラヒドロ-2'H, 6H-スピロ [1, 4-オキサジノ [4, 3-a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5-g] キノリン-5, 5'-ピリミジン] -2', 4', 6' (1'H, 3'H) -トリオン

【化234】

30



酢酸 (1 ml) 中の中間体 8 (0.15 g, 0.36 mmol) 及びバルビツル酸 (0.04 g, 0.3 mmol) の攪拌混合物を 85°C で 16 時間熱した。溶媒を蒸発させ、残渣をメタノール (2 ml) に溶解し、水 (5 ml) を加えた。沈殿した固体を濾過し、逆相 HPLC (水中 10 mM 酢酸アンモニウム,

40

CH_3CN) により精製し、2つの成分を溶出した。第2溶出成分は固体として単離し、標題化合物として同定した。収率: 35 mg (21%)。

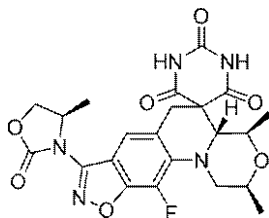
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.9 (d, 3H), 1.3 (d, 3H), 1.4 (d, 3H), 2.9 (d, 1H), 3.1 (t, 1H), 3.6-3.65 (m, 2H), 3.8 (m, 1H), 3.9 (d, 1H), 4.1 (d, 1H), 4.2 (q, 1H), 4.6-4.7 (m, 2H), 7.6 (s, 1H), 11.5 (s, 1H), 11.8 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : $C_{22}H_{22}FN_5O_7$ につき 488. 4: $[a]_D^{20} = -239$ (c = 1; MeOH).

50

【0532】

(2S, 4R, 4aR) - 11-フルオロ-2, 4-ジメチル-8-[(4R) - 4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 1, 2, 4, 4a-テトラヒドロ-2'H, 6H-スピロ[1, 4-オキサジノ[4, 3-a][1, 2]オキサゾロ[4, 5-g]キノリン-5, 5'-ピリミジン] - 2', 4', 6' (1'H, 3'H) - トリオンもHPLC精製から溶出する第1成分として実施例2の合成から単離した:

【化235】



10

収率: 20 mg (12%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.9 (d, 3H), 1.3 (d, 3H), 1.4 (d, 3H), 2.9 (d, 1H), 3.1 (t, 1H), 3.6 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.9 (d, 1H), 4.1 (d, 1H), 4.2 (q, 1H), 4.6-4.7 (m, 2H), 7.6 (s, 1H), 11.45 (s, 1H), 11.8 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_7$ につき488.4
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +73$ (c = 1; MeOH).

20

【0533】

実施例2の合成に記載の方法(注意される任意の変化を伴う)を使用し、バルビツル酸及び示された出発物質から実施例3から34を調整した。

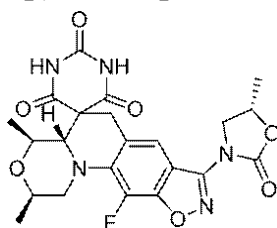
【0534】

実施例 3

(2R, 4S, 4aS) - 11-フルオロ-2, 4-ジメチル-8-[(5S) - 5-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 1, 2, 4, 4a-テトラヒドロ-2'H, 6H-スピロ[1, 4-オキサジノ[4, 3-a][1, 2]オキサゾロ[4, 5-g]キノリン-5, 5'-ピリミジン] - 2', 4', 6' (1'H, 3'H) - トリオン

30

【化236】



40

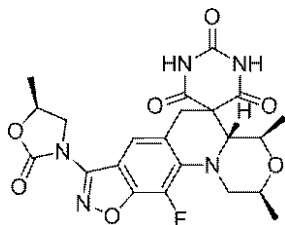
実施例3を中間体9から調製した。標題化合物をHPLC精製から第2溶出成分として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.9 (d, 3H), 1.1 (d, 3H), 1.45 (d, 3H), 2.9 (d, 1H), 3.1 (t, 1H), 3.65-3.7 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.9 (d, 1H), 4.1 (d, 1H), 4.2 (t, 1H), 4.95 (h, 1H), 7.7 (s, 1H), 11.4 (s, 1H), 11.8 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_7$ につき488.4; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -130$ (c = 1; MeOH).

50

【0535】

(2S, 4R, 4aR) - 11-フルオロ-2, 4-ジメチル-8-[(5S)-5-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-1, 2, 4, 4a-テトラヒドロ-2'H, 6H-スピロ[1, 4-オキサジノ[4, 3-a][1, 2]オキサゾロ[4, 5-g]キノリン-5, 5'-ピリミジン]-2', 4', 6'-(1'H, 3'H)-トリオンも実施例3の合成からHPLC精製から溶出する第1成分として単離した:

【化237】



10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.9 (d, 3H), 1.1 (d, 3H), 1.45 (d, 3H), 2.9 (d, 1H), 3.10 (t, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.7 (m, 2H), 3.9 (d, 1H), 4.1 (d, 1H), 4.2 (t, 1H), 4.95 (h, 1H), 7.75 (s, 1H), 11.4 (s, 1H), 11.8 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : 488.4 につき $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_7$; $[\alpha]_D^{20} = +101$ ($c = 1$; MeOH).

20

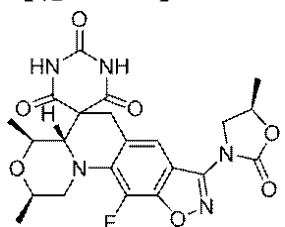
【0536】

実施例 4

(2R, 4S, 4aS) - 11-フルオロ-2, 4-ジメチル-8-[(5R)-5-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-1, 2, 4, 4a-テトラヒドロ-2'H, 6H-スピロ[1, 4-オキサジノ[4, 3-a][1, 2]オキサゾロ[4, 5-g]キノリン-5, 5'-ピリミジン]-2', 4', 6'-(1'H, 3'H)-トリオン

30

【化238】



実施例4を中間体10から調製した。標題化合物をHPLC精製から第1溶出成分として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.9 (d, 3H), 1.1 (d, 3H), 1.45 (d, 3H), 2.9 (d, 1H), 3.1 (t, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.7-3.8 (m, 2H), 3.9 (d, 1H), 4.1 (d, 1H), 4.2 (t, 1H), 4.95 (h, 1H), 7.75 (s, 1H), 11.45 (s, 1H), 11.8 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_7$ につき 488.4; $[\alpha]_D^{20} = -188$ ($c = 1$; MeOH).

40

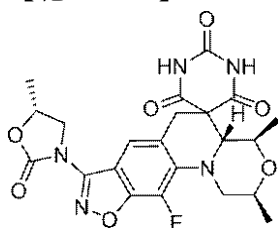
【0537】

(2S, 4R, 4aR) - 11-フルオロ-2, 4-ジメチル-8-[(5R)-5-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-1, 2, 4, 4a-テトラ

50

ヒドロ-2' H, 6 H-スピロ [1, 4-オキサジノ [4, 3-a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5-g] キノリン-5, 5'-ピリミジン] -2', 4', 6' (1' H, 3' H) -トリオンも HPLC 精製から溶出する第 2 成分として実施例 4 の合成から単離した：

【化 239】



10

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.9 (d, 3H), 1.1 (d, 3H), 1.45 (d, 3H), 2.9 (d, 1H), 3.1 (t, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.7-3.8 (m, 2H), 3.9 (d, 1H), 4.1 (d, 1H), 4.2 (t, 1H), 4.95 (h, 1H), 7.7 (s, 1H), 11.4 (s, 1H), 11.8 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_7$ につき 488.4. $[\alpha]_D^{20} = +179$ ($c = 1$; MeOH).

20

【0538】

実施例 4 の代替合成

第 1 代替合成

酢酸 (8 mL) 及び水 (2 mL) の混合物中の中間体 12 (1.67 g, 3.96 mmol) 及びピリミジン-2, 4, 6 (1H, 3H, 5H) -トリオン (0.508 g, 3.96 mmol) を 110°C で 2 時間熱した。溶媒を除去し反応混合物を超臨界流体 クロマトグラフィー (30% イソプロパノール及び 70% CO_2 移動相を有する Chiralpak IA カラム) により精製し、第 1 溶出成分として標題化合物 (1.560 g, 81%) として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.9 (d, 3H), 1.1 (d, 3H), 1.45 (d, 3H), 2.8-3.2 (m, 2H), 3.6-4.3 (m, 7H), 4.9-5.1 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 11.4 (s, 1H), 11.8 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_7$ につき 488.

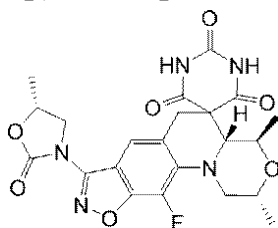
30

【0539】

(2R, 4R, 4aR) -11-フルオロ-2, 4-ジメチル-8-[(5R) -5-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] -1, 2, 4, 4a-テトラヒドロ-2' H, 6 H-スピロ [1, 4-オキサジノ [4, 3-a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5-g] キノリン-5, 5'-ピリミジン] -2', 4', 6' (1' H, 3' H) -トリオンも HPLC 精製から溶出する第 2 成分として実施例 4 (第 1 代替合成) の合成から単離した：

40

【化 240】



^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.95 (d, 3H) 50

), 1.3 (d, 3H), 1.5 (d, 3H), 3.1 (d, 1H), 3.5-4.3 (m, 8H), 4.8-5.1 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 11.5 (br. s., 2H). MS (ES) MH^+ : $C_{22}H_{22}FN_5O_7$ につき 488.

【0540】

実施例 4 (第2代替合成)

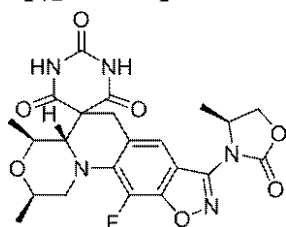
3 mL のエタノール中の中間体 20 (64 mg, 0.17 mmol) 及びピリミジン-2, 4, 6 (1H, 3H, 5H)-トリオン (25 mg, 0.20 mmol) を 120 °C で 2 時間熱した。溶媒を除去し、超臨界流体クロマトグラフィー (30% イソプロパノール及び 70% CO_2 移動相を有する Chiralpak IA カラム) により反応混合物を精製し、第 1 溶出成分として固体として標題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.9 (d, 3H), 1.1 (d, 3H), 1.45 (d, 3H), 2.8-3.2 (m, 2H), 3.6-4.3 (m, 7H), 4.9-5.1 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 11.4 (s, 1H), 11.8 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : $C_{22}H_{22}FN_5O_7$ につき 488.

【0541】

実施例 5

(2R, 4S, 4aS)-11-フルオロ-2, 4-ジメチル-8-[(4S)-4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-1, 2, 4, 4a-テトラヒドロ-2'H, 6H-スピロ[1, 4-オキサジノ[4, 3-a][1, 2]オキサゾロ[4, 5-g]キノリン-5, 5'-ピリミジン]-2', 4', 6' (1'H, 3'H)-トリオン

【化241】

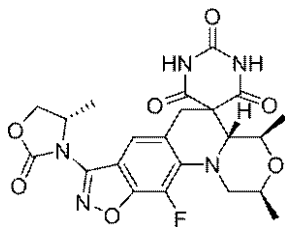


実施例 5 を中間体 21 から調製した。標題化合物をとして 2 つの成分の第 1 溶出として逆相 HPLC (水中 10 mM 酢酸アンモニウム, CH_3CN) により単離した。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.9 (d, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.4 (d, 3H), 2.9 (d, 1H), 3.1 (t, 1H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.8 (m, 1H), 3.9 (d, 1H), 4.0 (d, 1H), 4.2 (q, 1H), 4.6-4.7 (m, 2H), 7.6 (s, 1H), 11.5 (s, 1H), 11.8 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : $C_{22}H_{22}FN_5O_7$ につき 488.4; $[a]_D^{20} = -92$ (c = 1; MeOH).

【0542】

(2S, 4R, 4aR)-11-フルオロ-2, 4-ジメチル-8-[(4S)-4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-1, 2, 4, 4a-テトラヒドロ-2'H, 6H-スピロ[1, 4-オキサジノ[4, 3-a][1, 2]オキサゾロ[4, 5-g]キノリン-5, 5'-ピリミジン]-2', 4', 6' (1'H, 3'H)-トリオンも HPLC 精製からの第 2 溶出成分として実施例 5 の合成から単離した。

【化 2 4 2】



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.9 (d, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.4 (d, 3H), 2.9 (d, 1H), 3.1 (t, 1H), 3.6–3.7 (m, 2H), 3.8–4.0 (m, 1H), 3.9 (d, 1H), 4.1 (d, 1H), 4.2 (q, 1H), 4.6–4.7 (m, 2H), 7.6 (s, 1H), 11.5 (s, 1H), 11.8 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_7$ につき488.4; $[\alpha]_D^{20} = +224$ (c = 1; MeOH).

【0 5 4 3】

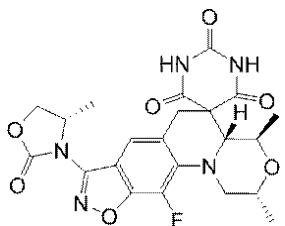
実施例5の代替合成

酢酸 (8 mL) 及び水 (2 mL) 中の中間体 22 (1.14 g, 2.71 mmol) 及びピリミジン-2, 4, 6-トリオン (0.34 g, 2.71 mmol) の溶液を110℃で2時間熱した。溶媒を除去し、反応混合物を超臨界流体 クロマトグラフィー (30% メタノール及び70% CO_2 移動相を有する Chiralpak IC カラム) により精製した。第1溶出性化合物をアセトニトリル (30 mL) に溶解し、水 (60 mL) で希釈することによりさらに精製し、標題化合物を固体として得た (0.910 g, 69.0% 収率)。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.9 (d, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.4 (d, 3H), 2.9 (d, 1H), 3.1 (t, 1H), 3.6–3.7 (m, 2H), 3.8 (m, 1H), 3.9 (d, 1H), 4.1 (d, 1H), 4.2 (q, 1H), 4.6–4.75 (m, 2H), 7.6 (s, 1H), 11.4 (s, 1H), 11.8 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_7$ につき488.

【0 5 4 4】

(2R, 4R, 4aR)-11-フルオロ-2, 4-ジメチル-8-[(4S)-4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-1, 2, 4, 4a-テトラヒドロ-2'H, 6H-スピロ[1, 4-オキサジノ[4, 3-a][1, 2]オキサゾロ[4, 5-g]キノリン-5, 5'-ピリミジン]-2', 4', 6'-(1'H, 3'H)-トリオンもHPLC精製から溶出する第2成分として実施例5の代替合成の合成から単離した:

【化 2 4 3】



^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.0 (d, 3H), 1.3 (d, 3H), 1.4 (d, 3H), 3.1 (d, 1H), 3.5–4.3 (m, 7H), 4.5–4.8 (m, 2H), 7.6 (

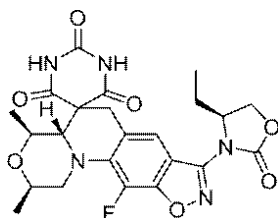
s, 1 H), 11.5 (br. s., 1 H), 11.7 (br. s., 1 H). MS (ES) MH^+ : $C_{22}H_{22}FN_5O_7$ につき 488.

【0545】

実施例 6

(2R, 4S, 4aS) - 8 - [(4S) - 4 - エチル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4a - テトラヒドロ - 2' H, 6H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3-a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5-g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン

【化244】



10

実施例 6 を中間体 23 から調製した。標題化合物 を HPLC 精製から第 1 溶出成分として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.8 (t, 3H), 0.9 (d, 3H), 1.1 (d, 3H), 1.75-1.9 (m, 2H), 2.90 (d, 1H), 1.8 (t, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.65-3.7 (m, 1H), 3.8-4.0 (m, 1H), 3.9 (d, 1H), 4.19 (d, 1H), 4.3-4.3 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.6-4.7 (m, 1H), 7.6 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : $C_{23}H_{24}FN_5O_7$ につき 502.4; $[a]_D^{20} = -24$ (c = 1; MeOH).

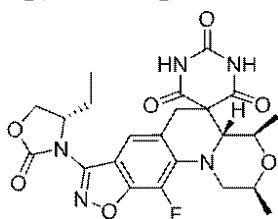
20

【0546】

(2S, 4R, 4aR) - 8 - [(4S) - 4 - エチル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4a - テトラヒドロ - 2' H, 6H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3-a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5-g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオンも HPLC 精製から溶出する第 2 成分として実施例 6 の合成から単離した:

30

【化245】



40

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.8 (t, 3H), 0.9 (d, 3H), 1.1 (d, 3H), 1.8 (m, 2H), 2.9 (d, 1H), 3.1 (t, 1H), 3.5-3.6 (m, 1H), 3.6-3.7 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.9 (d, 1H), 4.1 (d, 1H), 4.3-4.35 (m, 1H), 4.5-4.6 (m, 1H), 7.6 (s, 1H).

MS (ES) MH^+ : $C_{23}H_{24}FN_5O_7$ につき 502.4; $[a]_D^{20} = +101$ (c = 1; MeOH).

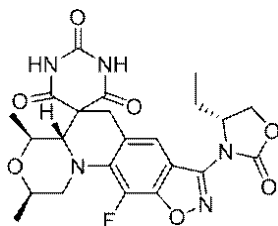
【0547】

実施例 7

50

(2R, 4S, 4aS) - 8 - [(4R) - 4 - エチル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4a - テトラヒドロ - 2' H, 6H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン)

【化 2 4 6】



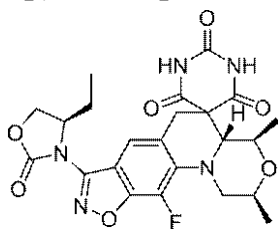
10

実施例 7 を中間体 2 4 から調製した。標題化合物を HPLC 精製から第 2 溶出成分として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.8 (t, 3H), 0.9 (d, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.8-1.85 (m, 2H), 2.9 (d, 1H), 3.1 (t, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.8 (m, 1H), 3.9 (d, 1H), 4.1 (d, 1H), 4.3-4.4 (m, 1H), 4.5-4.6 (m, 1H), 4.6-4.7 (m, 1H), 7.6 (s, 1H), 11.5 (s, 1H), 11.8 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: C₂₃H₂₄FN₅O₇ につき 502.4; [α]_D²⁰ = +101 (c = 1; MeOH).

20

(2S, 4R, 4aR) - 8 - [(4R) - 4 - エチル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4a - テトラヒドロ - 2' H, 6H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオンも HPLC 精製から溶出する第 1 成分として実施例 7 の合成から単離した:

【化 2 4 7】



30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.8 (t, 3H), 0.9 (d, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.8-1.9 (m, 2H), 2.9 (d, 1H), 3.1 (t, 1H), 3.6-3.7 (m, 2H), 3.8 (m, 1H), 3.9 (d, 1H), 4.1 (d, 1H), 4.3-4.35 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.65-4.7 (m, 1H), 7.6 (s, 1H), 11.5 (s, 1H), 11.8 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: C₂₃H₂₄FN₅O₇ につき 502.4; [α]_D²⁰ = +59 (c = 1; MeOH).

40

【0 5 4 8】

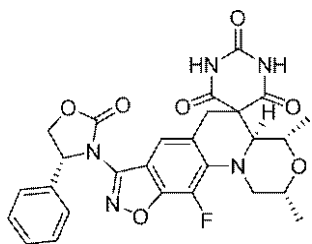
実施例 8

(2R, 4S, 4aS) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - [(4R) - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 1, 2, 4, 4a - テトラヒドロ - 2' H, 6H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾ

50

ロ [4, 5-g] キノリン-5, 5'-ピリミジン]-2', 4', 6' (1'H, 3'H)-トリオン

【化248】



10

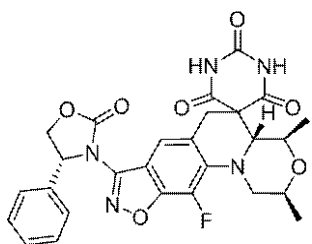
実施例8を中間体25から調製した。標題化合物をHPLC精製から第2溶出成分として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.9 (d, 3H), 1.1 (d, 3H), 2.9 (d, 1H), 3.1 (t, 1H), 3.6-3.7 (m, 2H), 3.8 (m, 1H), 3.9 (d, 1H), 4.1 (d, 1H), 4.3 (q, 1H), 5.0 (t, 1H), 5.7 (q, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H), 7.65 (s, 1H), 11.6 (br s, 2H). MS (ES) MH⁺: C₂₇H₂₄FN₅O₇につき550.5; [a]_D²⁰ = -125 (c = 0.1; MeOH)。

20

【0549】

(2S, 4R, 4aR)-11-フルオロ-2, 4-ジメチル-8-[(4R)-2-オキソ-4-フェニル-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-1, 2, 4, 4a-テトラヒドロ-2'H, 6H-スピロ[1, 4-オキサジノ[4, 3-a][1, 2]オキサゾロ[4, 5-g]キノリン-5, 5'-ピリミジン]-2', 4', 6'(1'H, 3'H)-トリオンもHPLC精製から溶出する第1成分として実施例8の合成から単離した。

【化249】



30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.9 (d, 3H), 1.1 (d, 3H), 2.9 (d, 1H), 3.1 (t, 1H), 3.6-3.7 (m, 2H), 3.7-3.8 (m, 1H), 3.9 (d, 1H), 4.1 (d, 1H), 4.3 (q, 1H), 5.0 (t, 1H), 5.7 (q, 1H), 7.3-7.4 (m, 5H), 7.65 (s, 1H), 11.5 (br s, 1H), 11.9 (br s, 1H). MS (ES) MH⁺: C₂₇H₂₄FN₅O₇につき550.5; [a]_D²⁰ = +249 (c = 0.1; MeOH)。

40

【0550】

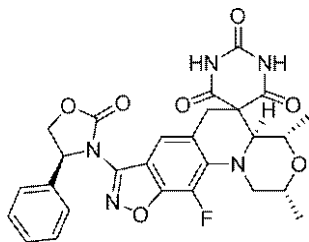
実施例 9

(2R, 4S, 4aS)-11-フルオロ-2, 4-ジメチル-8-[(4S)-2-オキソ-4-フェニル-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-1, 2, 4, 4a-テトラヒドロ-2'H, 6H-スピロ[1, 4-オキサジノ[4, 3-a][1, 2]オキサゾロ[4, 5-g]キノリン-5, 5'-ピリミジン]-2', 4', 6'(1'H, 3'

50

’ H) ートリオン

【化 2 5 0】



10

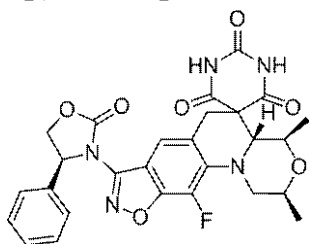
実施例 9 を中間体 2 6 から調製した。標題化合物を H P L C 精製から第 1 溶出成分として得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z, D M S O - d ₆) δ : 0 . 9 (d, 3 H), 1 . 1 (d, 3 H), 2 . 9 5 (d, 1 H), 3 . 1 (t, 1 H), 3 . 6 (m, 2 H), 3 . 6 5 - 3 . 7 (m, 1 H), 3 . 9 (d, 1 H), 4 . 1 (d, 1 H), 4 . 3 5 (q, 1 H), 5 . 0 (t, 1 H), 5 . 7 (q, 1 H), 7 . 3 - 7 . 6 5 (m, 5 H), 7 . 6 5 (s, 1 H), 1 1 . 5 (s, 1 H), 1 1 . 8 (s, 1 H) . M S (E S) M H ⁺ : 5 5 0 . 5 につき C _{2 7} H _{2 4} F N ₅ O ₇ ; [a] _D^{2 0} = - 2 2 8 (c = 1 ; M e O H) .

【0 5 5 1】

20

(2 S, 4 R, 4 a R) - 1 1 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - [(4 S) - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 1, 2, 4, 4 a - テトラヒドロ - 2 ’ H, 6 H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5 ’ - ピリミジン] - 2 ’, 4 ’, 6 ’ (1 ’ H, 3 ’ H) ートリオンも H P L C 精製から溶出する第 2 成分として実施例 9 の合成から単離した :

【化 2 5 1】



30

¹ H N M R (4 0 0 M H z, D M S O - d ₆) δ : 0 . 9 (d, 3 H), 1 . 1 (d, 3 H), 2 . 9 (d, 1 H), 3 . 1 (t, 1 H), 3 . 6 - 3 . 7 (m, 2 H), 3 . 7 5 (m, 1 H), 3 . 9 (d, 1 H), 4 . 0 5 (d, 1 H), 4 . 3 (q, 1 H), 5 . 0 (t, 1 H), 5 . 7 (q, 1 H), 7 . 3 - 7 . 4 (m, 5 H), 7 . 7 (s, 1 H), 1 1 . 5 (s, 1 H), 1 1 . 8 (s, 1 H) . M S (E S) M H ⁺ : C _{2 7} H _{2 4} F N ₅ O ₇ につき 5 5 0 . 5 ; [a] _D^{2 0} = + 1 5 1 (c = 1 ; M e O H) .

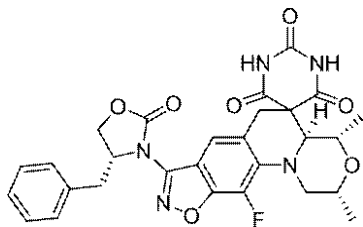
40

実施例 1 0

(2 R, 4 S, 4 a S) - 8 - [(4 R) - 4 - ベンジル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 1 1 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4 a - テトラヒドロ - 2 ’ H, 6 H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5 ’ - ピリミジン] - 2 ’, 4 ’, 6 ’ (1 ’ H, 3 ’ H) ートリオン

50

【化 2 5 2】

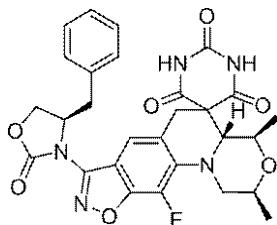


実施例 10 を中間体 27 から調製した。標題化合物 を HPLC 精製から第 2 溶出成分として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.9 (d, 3H), 1.1 (d, 3H), 2.9 (d, 1H), 3.1–3.2 (m, 3H), 3.6–3.7 (m, 2H), 3.8 (m, 1H), 3.9 (d, 1H), 4.1 (d, 1H), 4.3–4.4 (m, 1H), 4.5 (t, 1H), 4.8 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.2–7.3 (m, 3H), 7.6 (s, 1H), 11.65 (br s, 2H). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_7$ につき 564.5; $[\alpha]_D^{20} = -274$ ($c = 0.1$; MeOH).

【0552】

(2S, 4R, 4aR)–8–[(4R)–4–ベンジル–2–オキソ–1, 3–オキサゾリジン–3–イル]–11–フルオロ–2, 4–ジメチル–1, 2, 4, 4a–テトラヒドロ–2' H, 6H–スピロ [1, 4–オキサジノ [4, 3–a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5–g] キノリン–5, 5'–ピリミジン]–2', 4', 6' (1' H, 3' H)–トリオンも HPLC 精製から溶出する第 1 成分として実施例 10 の合成から単離した:

【化 2 5 3】



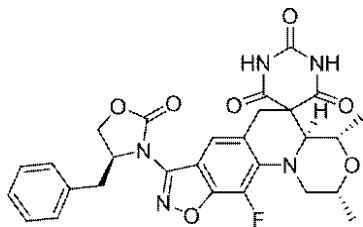
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.9 (d, 3H), 1.1 (d, 3H), 2.9 (d, 1H), 3.05–3.1 (m, 2H), 3.1–3.2 (m, 1H), 3.6–3.7 (m, 2H), 3.8 (m, 1H), 3.95 (d, 1H), 4.1 (d, 1H), 4.4 (dd, 1H), 4.5 (t, 1H), 4.8 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.2–7.3 (m, 3H), 7.6 (s, 1H), 11.7 (br s, 2H). MS (ES) MH^- : $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_7$ につき 562.4; $[\alpha]_D^{20} = +224$ ($c = 0.1$; MeOH).

【0553】

実施例 11

(2R, 4S, 4aS)–8–[(4S)–4–ベンジル–2–オキソ–1, 3–オキサゾリジン–3–イル]–11–フルオロ–2, 4–ジメチル–1, 2, 4, 4a–テトラヒドロ–2' H, 6H–スピロ [1, 4–オキサジノ [4, 3–a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5–g] キノリン–5, 5'–ピリミジン]–2', 4', 6' (1' H, 3' H)–トリオン

【化 2 5 4】

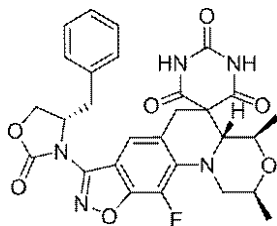


実施例 11 を中間体 28 から調製した。標題化合物を HPLC 精製から第 1 溶出成分として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.9 (d, 3H), 1.1 (d, 3H), 2.9 (d, 1H), 3.1–3.15 (m, 2H), 3.2 (m, 1H), 3.6–3.7 (m, 2H), 3.8 (m, 1H), 3.9 (d, 1H), 4.1 (d, 1H), 4.4 (dd, 1H), 4.5 (t, 1H), 4.8 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.2–7.3 (m, 3H), 7.6 (s, 1H), 11.45 (br s, 1H), 11.85 (br s, 1H). MS (ES) MH⁺: C₂₈H₂₆FN₅O₇ につき 564.5; [α]_D²⁰ = -115 (c = 0.1; MeOH)。

【0554】

(2S, 4R, 4aR) - 8 - [(4S) - 4 - ベンジル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4a - テトラヒドロ - 2' H, 6H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオンも HPLC 精製から溶出する第 2 成分として実施例 11 の合成から単離した:

【化 2 5 5】



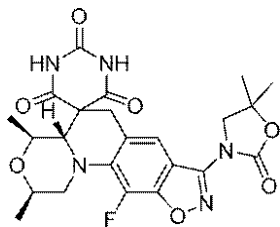
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.9 (d, 3H), 1.1 (d, 3H), 2.9 (d, 1H), 3.1–3.2 (m, 3H), 3.6–3.7 (m, 2H), 3.8 (m, 1H), 3.9 (d, 1H), 4.1 (d, 1H), 4.4 (dd, 1H), 4.55 (t, 1H), 4.8 (m, 1H), 7.2–7.3 (m, 5H), 7.6 (s, 1H), 11.6 (br s, 2H). MS (ES) MH⁺: C₂₈H₂₆FN₅O₇ につき 564.5; [α]_D²⁰ = +163 (c = 0.1; MeOH)。

【0555】

実施例 12

(2R, 4S, 4aS) - 8 - (5, 5 - ジメチル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 1, 2, 4, 4a - テトラヒドロ - 2' H, 6H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン

【化 2 5 6】



実施例 12 を中間体 29 から調製した。標題化合物をラセミ混合物の一部として得た。

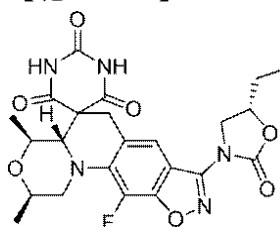
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.9 (d, 3H), 1.1 (d, 3H), 1.5 (s, 6H), 2.9 (d, 1H), 3.1 (t, 1H), 3.65–3.7 (m, 2H), 3.8 (m, 1H), 3.9–3.95 (m, 3H), 4.1 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 11.5 (s, 1H), 11.8 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_7$ につき 502.4.

【0 5 5 6】

実施例 13

(2R, 4S, 4aS)–8–[(5S)–5–エチル–2–オキソ–1, 3–オキサゾリジン–3–イル]–11–フルオロ–2, 4–ジメチル–1, 2, 4, 4a–テトラヒドロ–2′H, 6H–スピロ[1, 4–オキサジノ[4, 3–a][1, 2]オキサゾロ[4, 5–g]キノリン–5, 5′–ピリミジン]–2′, 4′, 6′(1′H, 3′H)–トリオン

【化 2 5 7】



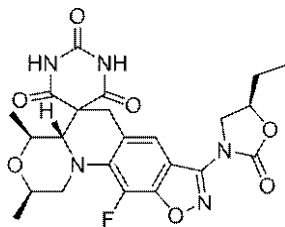
実施例 13 を中間体 31 から調製した。反応については、100%酢酸を 3 時間 90℃ で熱することを伴い使用した。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.9 (d, 3H), 1.0 (t, 3H), 1.1 (d, 3H), 1.8 (q, 2H), 2.9 (d, 1H), 3.1 (t, 1H), 3.6–3.7 (m, 2H), 3.7–3.8 (m, 2H), 3.9 (d, 1H), 4.1 (d, 1H), 4.2 (t, 1H), 4.8 (q, 1H), 7.8 (s, H), 11.5 (s, H), 11.8 (s, H).

【0 5 5 7】

実施例 14

(2R, 4S, 4aS)–8–[(5R)–5–エチル–2–オキソ–1, 3–オキサゾリジン–3–イル]–11–フルオロ–2, 4–ジメチル–1, 2, 4, 4a–テトラヒドロ–2′H, 6H–スピロ[1, 4–オキサジノ[4, 3–a][1, 2]オキサゾロ[4, 5–g]キノリン–5, 5′–ピリミジン]–2′, 4′, 6′(1′H, 3′H)–トリオン

【化 2 5 8】



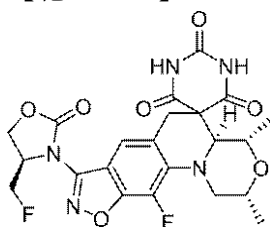
実施例 14 を中間体 30 から調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.9 (d, 3H), 1.0 (t, 3H), 1.1 (d, 3H), 1.8 (q, 2H), 2.9 (d, 1H), 3.1 (t, 1H), 3.6–3.7 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 3.9 (d, 1H), 4.1 (d, 1H), 4.2 (t, 1H), 4.8 (q, 1H), 7.7 (s, 1H), 11.45 (s, 1H), 11.8 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_7$ につき 502.4; $[\alpha]_D^{20} = -177$ ($c = 1$; MeOH)。

【0558】

実施例 15

(2R, 4S, 4aS)–11–フルオロ–8–[(4R)–4–(フルオロメチル)–2–オキソ–1, 3–オキサゾリジン–3–イル]–2, 4–ジメチル–1, 2, 4, 4a–テトラヒドロ–2′H, 6H–スピロ[1, 4–オキサジノ[4, 3–a][1, 2]オキサゾロ[4, 5–g]キノリン–5, 5′–ピリミジン]–2′, 4′, 6′ (1′H, 3′H)–トリオン

【化 2 5 9】

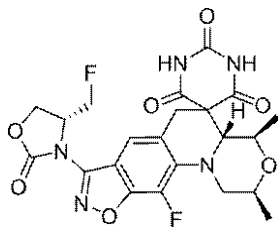


実施例 15 を中間体 35 から調製した。標題化合物 を HPLC 精製から第 1 溶出成分として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.9 (d, 3H), 1.1 (d, 3H), 2.9 (d, 1H), 3.1 (t, 1H), 3.9 (d, 1H), 3.65–3.7 (m, 1H), 3.75–3.8 (m, 1H), 3.9 (d, 1H), 4.1 (d, 1H), 4.5 (dd, 1H), 4.6 (d, 1H), 4.7 (m, 1H), 4.9 (m, 2H), 7.6 (s, 1H), 11.0 (br s, 2H). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_7$ につき 506.5; $[\alpha]_D^{20} = -74.4$ ($c = 1.12$; MeOH), $R_T = 14.08$ 分。

【0559】

(2S, 4R, 4aR)–11–フルオロ–8–[(4R)–4–(フルオロメチル)–2–オキソ–1, 3–オキサゾリジン–3–イル]–2, 4–ジメチル–1, 2, 4, 4a–テトラヒドロ–2′H, 6H–スピロ[1, 4–オキサジノ[4, 3–a][1, 2]オキサゾロ[4, 5–g]キノリン–5, 5′–ピリミジン]–2′, 4′, 6′ (1′H, 3′H)–トリオンも HPLC 精製から溶出する第 2 成分として実施例 15 の合成から単離した：

【化 2 6 0】



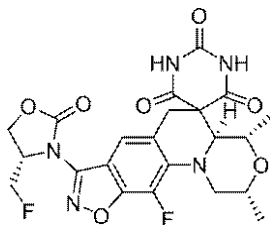
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.9 (d, 3H), 1.1 (d, 3H), 2.9 (d, 1H), 3.1 (t, 1H), 3.6 (d, 1H), 3.65–3.7 m, 1H), 3.75–3.8 (m, 1H), 3.9 (d, 1H), 4.1 (d, 1H), 4.5 (dd, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.9 (m, 2H), 7.6 (s, 1H), 11.0 (br s, 2H). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_7$ につき506.5; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +210$ ($c = 1.08$; MeOH); $R_T = 14.78$ 分。

【0560】

実施例 16

(2R, 4S, 4aS)–11–フルオロ–8–[(4S)–4–(フルオロメチル)–2–オキソ–1, 3–オキサゾリジン–3–イル]–2, 4–ジメチル–1, 2, 4, 4a–テトラヒドロ–2′H, 6H–スピロ[1, 4–オキサジノ[4, 3–a][1, 2]オキサゾロ[4, 5–g]キノリン–5, 5′–ピリミジン]–2′, 4′, 6′(1′H, 3′H)–トリオン

【化 2 6 1】

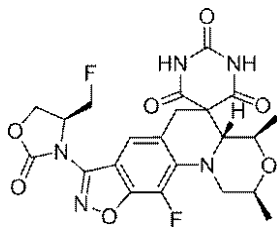


実施例 16 を中間体 36 から調製した。標題化合物 を HPLC 精製から第 2 溶出成分として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.9 (d, 3H), 1.1 (d, 3H), 2.9 (d, 1H), 3.1 (t, 1H), 3.6 (d, 1H), 3.65–3.7 (m, 1H), 3.75–3.8 (m, 1H), 3.9 (d, 1H), 4.1 (d, 1H), 4.5 (dd, 1H), 4.6 (d, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.9 (m, 2H), 7.6 (s, 1H), 11.5 (s, 1H), 11.8 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_7$ につき506.5; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -38.6$ ($c = 1.08$; MeOH), $R_T = 21.50$ 分。

【0561】

(2S, 4R, 4aR)–11–フルオロ–8–[(4S)–4–(フルオロメチル)–2–オキソ–1, 3–オキサゾリジン–3–イル]–2, 4–ジメチル–1, 2, 4, 4a–テトラヒドロ–2′H, 6H–スピロ[1, 4–オキサジノ[4, 3–a][1, 2]オキサゾロ[4, 5–g]キノリン–5, 5′–ピリミジン]–2′, 4′, 6′(1′H, 3′H)–トリオンも HPLC 精製から溶出する第 1 成分として実施例 16 の合成から単離した：

【化 2 6 2】



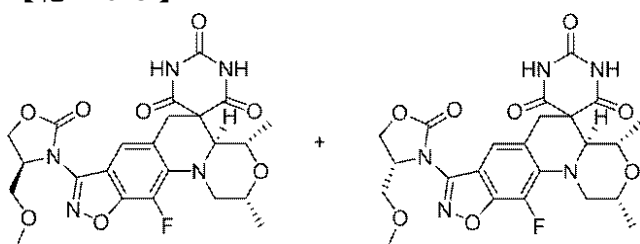
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.9 (d, 3H), 1.1 (d, 3H), 2.9 (d, 1H), 3.1 (t, 1H), 3.6 (d, 1H), 3.65–3.7 (m, 1H), 3.75–3.8 (m, 1H), 3.9 (d, 1H), 4.1 (d, 1H), 4.5 (dd, 1H), 4.6 (d, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.9 (m, 2H), 7.6 (s, 1H), 11.5 (s, 1H), 11.8 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_7$ につき506.5; $[\alpha]_D^{20} = +64.9$ ($c = 1.07$; MeOH): $R_T = 17.62$ 分.

【0 5 6 2】

実施例 17 及び 18

(2R, 4S, 4aS)–11–フルオロ–8–[(4S)–4–(メトキシメチル)–2–オキソ–1, 3–オキサゾリジン–3–イル]–2, 4–ジメチル–1, 2, 4, 4a–テトラヒドロ–2′H, 6H–スピロ[1, 4–オキサジノ[4, 3–a][1, 2]オキサゾロ[4, 5–g]キノリン–5, 5′–ピリミジン]–2′, 4′, 6′(1′H, 3′H)–トリオン 及び (2R, 4S, 4aS)–11–フルオロ–8–[(4R)–4–(メトキシメチル)–2–オキソ–1, 3–オキサゾリジン–3–イル]–2, 4–ジメチル–1, 2, 4, 4a–テトラヒドロ–2′H, 6H–スピロ[1, 4–オキサジノ[4, 3–a][1, 2]オキサゾロ[4, 5–g]キノリン–5, 5′–ピリミジン]–2′, 4′, 6′(1′H, 3′H)–トリオン

【化 2 6 3】



出発物質は中間体 37 及び中間体 38 の混合物である。示された手順に従った出発原料の反応は、各ジアステレオマーの対応する鏡像異性体に加えて、上述の2つのジアステレオマーを生成した。2つのジアステレオマーをHPLCにより分離した。各ジアステレオマーを、その対応する鏡像異性体と共に得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.9 (d, 3H), 1.15 (d, 3H), 2.9 (d, 1H), 3.1 (t, 1H), 3.2 (s, 3H), 3.5–3.55 (m, 1H), 3.65–3.7 (m, 2H), 3.8–3.9 (m, 2H), 3.9 (d, 1H), 4.1 (d, 1H), 4.45–4.5 (m, 1H), 4.6–4.65 (m, 2H), 7.7 (s, 1H), 11.5 (br s, 1H), 11.8 (br s, 1H). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_8$ につき518.4.

【0 5 6 3】

実施例 17 及び 18 の混合物からのジアステレオマーを超臨界流体 クロマトグラフ

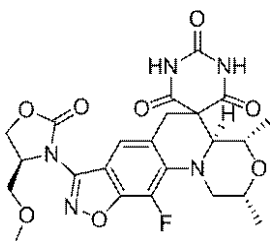
ィー (20% メタノール and 80% CO₂ 移動相を有する Chiralpak IA カラム) を使用し、分離した。4つの成分を分離した。

【0564】

実施例 17

(2R, 4S, 4aS) - 11-フルオロ-8-[(4S)-4-(メトキシメチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-2,4-ジメチル-1,2,4,4a-テトラヒドロ-2'H,6H-スピロ[1,4-オキサジノ[4,3-a][1,2]オキサゾロ[4,5-g]キノリン-5,5'-ピリミジン]-2',4',6'-(1'H,3'H)-トリオン

【化264】



10

標題化合物 を HPLC 精製から第1溶出成分として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.9 (s, 3H), 1.1 (s, 3H), 2.9 (d, 1H), 3.1 (t, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.5 (d, 1H), 3.6-3.7 (m, 2H), 3.7-3.9 (m, 2H), 3.9 (d, 1H), 4.1 (d, 1H), 4.4 (m, 1H), 4.6-4.7 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 11.5 (br s, 2H). 旋光度: [α]_D²⁰ = -128; MS (ES) MH⁺: C₂₃H₂₄FN₅O₈ につき 518。

20

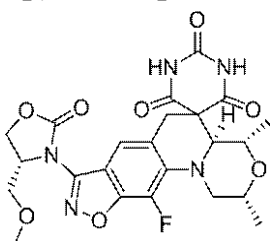
【0565】

実施例 18

(2R, 4S, 4aS) - 11-フルオロ-8-[(4R)-4-(メトキシメチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-2,4-ジメチル-1,2,4,4a-テトラヒドロ-2'H,6H-スピロ[1,4-オキサジノ[4,3-a][1,2]オキサゾロ[4,5-g]キノリン-5,5'-ピリミジン]-2',4',6'-(1'H,3'H)-トリオン

30

【化265】



40

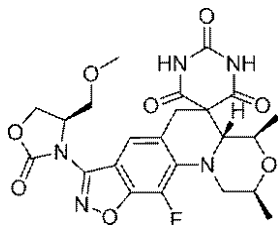
標題化合物を HPLC 精製から第4溶出成分として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.9 (s, 3H), 1.1 (s, 3H), 2.9 (d, 1H), 3.1 (t, 1H), 3.2 (s, 3H), 3.5-3.7 (m, 3H), 3.7-3.9 (m, 2H), 3.9 (d, 1H), 4.1 (d, 1H), 4.4 (m, 1H), 4.6-4.7 (m, 2H), 7.1 (s, 1H), 11.5 (br s, 2H). 旋光度: [α]_D²⁰ = -189; MS (ES) MH⁺: C₂₃H₂₄FN₅O₈ につき 518。

50

【0566】

(2S, 4R, 4aR) - 11-フルオロ-8-[(4R)-4-(メトキシメチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-2,4-ジメチル-1,2,4,4a-テトラヒドロ-2'H, 6H-スピロ[1,4-オキサジノ[4,3-a][1,2]オキサゾロ[4,5-g]キノリン-5,5'-ピリミジン]-2',4',6'(1'H, 3'H)-トリオンもHPLC精製から溶出する第2成分として実施例17及び18の合成から単離した:

【化266】



10

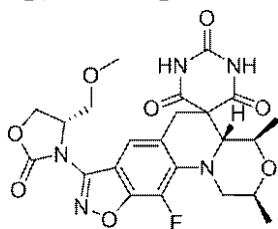
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.88 (s, 3H), 1.1 (s, 3H), 2.9 (d, 1H), 3.1 (t, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.5-3.7 (m, 3H), 3.7-3.9 (m, 2H), 3.9 (d, 1H), 4.1 (d, 1H), 4.4 (m, 1H), 4.6-4.7 (m, 2H), 7.6 (s, 1H), 11.55 (br s, 2H). 旋光度: $[\alpha]_D^{20} = +135$; MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_8$ につき518.

20

【0567】

(2S, 4R, 4aR) - 11-フルオロ-8-[(4S)-4-(メトキシメチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-2,4-ジメチル-1,2,4,4a-テトラヒドロ-2'H, 6H-スピロ[1,4-オキサジノ[4,3-a][1,2]オキサゾロ[4,5-g]キノリン-5,5'-ピリミジン]-2',4',6'(1'H, 3'H)-トリオンも実施例17及び18もHPLC精製の合成から溶出する第3成分として単離した:

【化267】



30

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.9 (s, 3H), 1.1 (s, 3H), 2.1 (d, 1H), 3.1 (t, 1H), 3.2 (s, 3H), 3.5-3.7 (m, 3H), 3.7-3.9 (m, 2H), 3.9 (d, 1H), 4.1 (d, 1H), 4.4 (m, 1H), 4.6-4.7 (m, 2H), 7.1 (s, 1H), 11.6 (br s, 2H). 旋光度: $[\alpha]_D^{20} = +208$; MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_8$ につき.

40

【0568】

実施例17の代替合成

酢酸 (10 mL) 中の中間体40 (0.67 g, 1.5 mmol) 及びバルビツル酸 (0.21 g, 1.6 mmol) の攪拌溶液を95℃で4時間熱した。溶媒を蒸発させ、残渣をメタノール (2 mL) に溶解した。水 (5 mL) を加え、固体を沈殿させ、その固体を捕集し、キラルHPLC [Chiralpak IC (

50

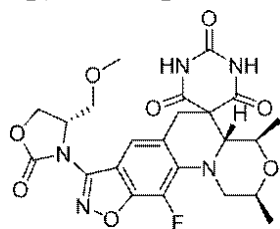
250 X 4.6) mm; ヘキサン:エタノール(80:20); 1.0 ml/分]によりクロマトグラフし、第2溶出成分として標題化合物を分離した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.9 (d, 3H), 1.1 (d, 3H), 2.9 (d, 1H), 3.1 (t, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.5 (d, 1H), 3.6-3.7 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.85-3.9 (d, 1H), 3.9 (d, 1H), 4.1 (d, 1H), 4.45-4.5 (m, 1H), 4.6-4.7 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 11.5 (s, 1H), 11.8 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: 518.4 につき C₂₃H₂₄FN₅O₈; [α]_D²⁰ = -93.8 (c = 1.14; MeOH), R_T = 20.7 分.

10

【0569】

(2S, 4R, 4aR)-11-フルオロ-8-[(4S)-4-(メトキシメチル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-2,4-ジメチル-1,2,4,4a-テトラヒドロ-2'H,6H-スピロ[1,4-オキサジノ[4,3-a][1,2]オキサゾロ[4,5-g]キノリン-5,5'-ピリミジン]-2',4',6'-(1'H,3'H)-トリオンもHPLC精製から溶出する第1成分として実施例17(代替合成)の合成から単離した:

【化268】



20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.9 (d, 3H), 1.1 (d, 3H), 2.9 (d, 1H), 3.1 (t, 1H), 3.2 (s, 3H), 3.5 (d, 1H), 3.6-3.7 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.85-3.9 (d, 1H), 3.9 (d, 1H), 4.1 (d, 1H), 4.45-4.5 (m, 1H), 4.6-4.65 (m, 2H), 7.7 (s, 1H), 11.5 (s, 1H), 11.8 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: C₂₃H₂₄FN₅O₈につき518.4; [α]_D²⁰ = +159.4 (c = 1.04; MeOH), R_T = 17.8 分.

30

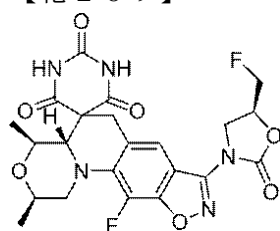
【0570】

実施例 19

(2R, 4S, 4aS)-11-フルオロ-8-((S)-5-(フルオロメチル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2,4-ジメチル-2,4,4a,6-テトラヒドロ-1H,1'H-スピロ[イソキサゾロ[4,5-g][1,4]オキサジノ[4,3-a]キノリン-5,5'-ピリミジン]-2',4',6'-(3'H)-トリオン

40

【化269】



実施例19を中間体44から調製した。標題化合物 を超臨界流体 クロマトグラフィ

50

ー (Chiralpak IA カラム, 80% CO₂, 20% イソプロパノール) から主溶出成分として得、主溶出成分を単離した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.9 (d, 3 H) 1.1 (d, 3 H) 2.8 – 3.2 (m, 2 H) 3.6 – 4.0 (m, 5 H) 4.0 – 4.3 (m, 2 H) 4.6 – 5.2 (m, 3 H) 7.75 (s, 1 H) 11.4 (s, 1 H) 11.8 (s, 1 H).

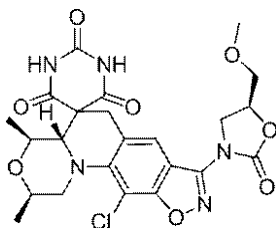
MS (ES) MH⁺: 506 につき C₂₂H₂₁F₂N₅O₇.

【0571】

実施例 20

(2R, 4S, 4aS) – 11-クロロ-8-[(5S) – 4-(メトキシメチル) – 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] – 2, 4-ジメチル-1, 2, 4, 4a-テトラヒドロ-2'H, 6H-スピロ[1, 4-オキサジノ[4, 3-a][1, 2]オキサゾロ[4, 5-g]キノリン-5, 5'-ピリミジン] – 2', 4', 6' (1'H, 3'H) – トリオン

【化270】

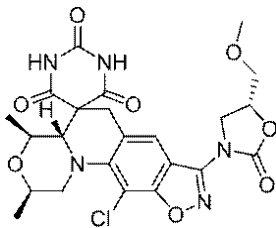


実施例 20 を中間体 53 から調製した。標題化合物を逆相 HPLC (0.1% TFA を有する 20 ~ 50% アセトニトリル/水勾配) 精製から主溶出成分として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.9 (d, 3 H), 1.2 (d, 3 H), 2.8 – 3.2 (m, 2 H), 3.3 (d, 6 H), 3.5 – 3.75 (m, 3 H), 3.75 – 4.1 (m, 3 H), 4.2 (t, 1 H), 4.5 (d, 1 H) 4.8 – 5.3 (m, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 11.4 (br. s, 1 H), 11.8 (br. s., 1 H). MS (ES) MH⁺: C₂₃H₂₄ClN₅O₈ につき 534.

実施例 21

(2R, 4S, 4aS) – 11-クロロ-8-[(5R) – 4-(メトキシメチル) – 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] – 2, 4-ジメチル-1, 2, 4, 4a-テトラヒドロ-2'H, 6H-スピロ[1, 4-オキサジノ[4, 3-a][1, 2]オキサゾロ[4, 5-g]キノリン-5, 5'-ピリミジン] – 2', 4', 6' (1'H, 3'H) – トリオン

【化271】



出発物質は中間体 54 であった。標題化合物を逆相 HPLC (0.1% TFA を有する 20 ~ 50% アセトニトリル/水勾配) 精製から主溶出成分として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.9 (d, 3 H), 1.2 (d, 3 H), 2.9 – 3.2 (m, 2 H), 3.2 – 3

. 45 (m, 6H), 3.5 – 3.75 (m, 3H), 3.8 – 4.1 (m, 3H), 4.15 (t, 1H), 4.35 – 4.6 (m, 1H), 4.85 – 5.1 (m, 1H), 7.85 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : $C_{23}H_{24}ClN_5O_8$ につき 534。

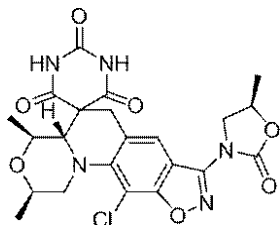
【0572】

実施例 22

((2R, 4S, 4aS) – 11-クロロ-2, 4-ジメチル-8-((R) – 5-メチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) – 2, 4, 4a, 6-テトラヒドロ-1H, 1'-H-スピロ [イソキサゾロ [4, 5-g] [1, 4] オキサジノ [4, 3-a] キノリン-5, 5'-ピリミジン] – 2', 4', 6' (3'H) – トリオン

10

【化272】



実施例 22 を中間体 55 から調製した。標題化合物を超臨界流体クロマトグラフィー (Chiralpak IA カラム, 60% CO_2 , 40% MeOH) から主溶出成分として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.9 (d, 3H) 1.2 (d, 3H) 1.45 (d, 3H) 2.9 – 3.1 (m, 2H) 3.6 – 3.8 (m, 3H) 3.9 – 4.05 (m, 2H) 4.2 (dd, 1H) 4.5 (d, 1H) 7.85 (s, 1H) 11.4 (s, 1H) 11.8 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : $C_{22}H_{22}ClN_5O_7$ につき 504。

20

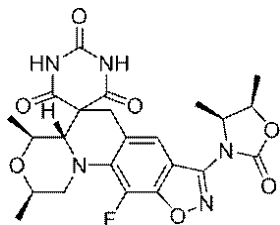
【0573】

実施例 23

((2R, 4S, 4aS) – 8-((4S, 5R) – 4, 5-ジメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) – 11-フルオロ-2, 4-ジメチル-2, 4, 4a, 6-テトラヒドロ-1H, 1'-H-スピロ [イソキサゾロ [4, 5-g] [1, 4] オキサジノ [4, 3-a] キノリン-5, 5'-ピリミジン] – 2', 4', 6' (3'H) – トリオン

30

【化273】



40

実施例 23 を中間体 56 から調製した。標題化合物を逆相 HPLC (0.1% TFA を有する 20 ~ 50% アセトニトリル/水勾配) 精製から主溶出成分として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.9 (d, 3H) 1.15 (d, 3H), 1.3 (d, 3H), 1.4 (d, 3H), 2.9 (d, 1H), 3.1 (t, 1H), 3.6 – 3.7 (m, 2H), 3.7 – 3.8 (m, 1H), 3.9 (d, 1H), 4.1 (d, 1H), 4.5 – 4.6 (m, 1H), 4.8 – 5.1 (m, 1H), 7.6 (s, 1H), 11.4 (s, 1H), 11.8 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : $C_{22}H_{22}FN_5O_7$ につき 504。

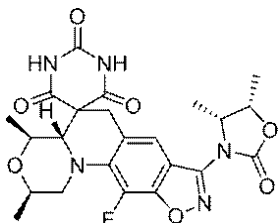
50

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_7$ につき 502; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -221$ ($c = 0.1$; MeOH)。

【0574】

実施例 24

(2R, 4S, 4aS) - 8 - ((4R, 5S) - 4, 5 - ジメチル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' - H - スピロ [イソキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン
【化 274】



10

実施例 24 を中間体 57 から調製した。標題化合物を逆相 HPLC (0.1% TFA を有する 20 ~ 50% アセトニトリル / 水勾配) 精製から主溶出成分として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.9 (d, 3 H), 1.15 (d, 3 H), 1.35 (d, 3 H), 1.33 (d, 3 H), 2.8 - 3.0 (m, 1 H), 3.1 (t, 1 H), 3.5 - 3.7 (m, 2 H), 3.7 - 3.9 (m, 1 H), 3.9 (d, 1 H), 4.1 (d, 1 H), 4.6 (m, 1 H), 5.0 (m, 1 H), 7.6 (s, 1 H), 11.5 (s, 1 H), 11.8 (s, 1 H). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_7$ につき 502; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -117$ ($c = 0.1$; MeOH).

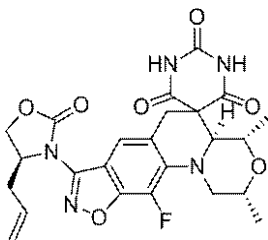
20

【0575】

実施例 25

(2R, 4S, 4aS) - 8 - ((S) - 4 - アリル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 2, 4, 4a, 6 - テトラヒドロ - 1H, 1' - H - スピロ [イソキサゾロ [4, 5 - g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 - a] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (3' H) - トリオン

【化 275】



40

実施例 25 を中間体 61 から調製した。標題化合物を逆相 HPLC (0.1% TFA を有する 20 ~ 50% アセトニトリル / 水勾配) 精製から主溶出成分として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.7 - 1.0 (m, 3 H), 1.1 (d, 3 H), 2.55 - 2.65 (m, 2 H), 2.7 (d, 1 H), 2.8 - 3.0 (m, 2 H), 3.1 (t, 1 H), 3.5 - 3.7 (m, 2 H), 3.7 - 3.9 (m, 1 H), 4.1 (d, 1 H), 4.6 - 4.7 (m, 2 H), 5.0 - 5.3 (m, 2 H), 5.7 - 5.85 (m, 1 H), 7.6 (s, 1 H), 11.4 (s, 1 H), 11.8

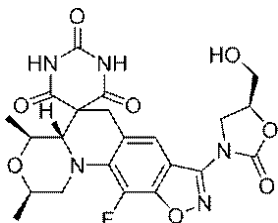
50

(s, 1 H). MS (ES) MH^+ : $C_{24}H_{24}FN_5O_7$ につき 514。

【0576】

実施例 26

(2R, 4S, 4aS) - 11-フルオロ-8-((S)-5-(ヒドロキシメチル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2,4-ジメチル-2,4,4a,6-テトラヒドロ-1H,1'-H-スピロ[イソキサゾロ[4,5-g][1,4]オキサジノ[4,3-a]キノリン-5,5'-ピリミジン]-2',4',6'-(3'H)-トリオン
【化276】



10

実施例 26 を中間体 43 から調製した。標題化合物を超臨界流体クロマトグラフィー (Chiralpak IA カラム, 70% CO_2 , 30% MeOH) から主溶出成分として得、主溶出成分を単離した。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.9 (d, 3 H) 1.1 (d, 3 H) 2.9 (d, 1 H) 3.0 - 3.2 (m, 1 H) 3.5 - 3.8 (m, 5 H) 3.85 - 4.0 (m, 2 H) 4.0 - 4.2 (m, 2 H) 4.75 - 4.9 (m, 1 H) 5.2 (t, 1 H) 7.8 (s, 1 H) 11.4 (s, 1 H) 11.75 (s, 1 H)。

20

MS (ES) MH^+ : $C_{22}H_{22}FN_5O_8$ につき 504。

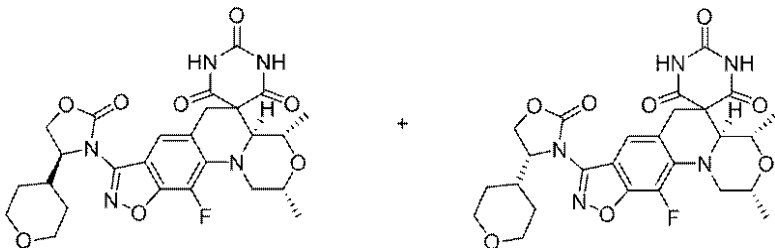
【0577】

実施例 27 及び 28

((2R, 4S, 4aS) - 11-フルオロ-2,4-ジメチル-8-[(4R-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)-1,2,4,4a-テトラヒドロ-2'H,6H-スピロ[1,4-オキサジノ[4,3-a][1,2]オキサゾロ[4,5-g]キノリン-5,5'-ピリミジン]-2',4',6'-(1'H,3'H)-トリオン及び (2R, 4S, 4aS) - 11-フルオロ-2,4-ジメチル-8-[(4S-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)-1,2,4,4a-テトラヒドロ-2'H,6H-スピロ[1,4-オキサジノ[4,3-a][1,2]オキサゾロ[4,5-g]キノリン-5,5'-ピリミジン]-2',4',6'-(1'H,3'H)-トリオン

30

【化277】



40

実施例 27 及び実施例 28 を中間体 65 から調製した。標題化合物を逆相 HPLC (0.1% TFA を有する 20~50% アセトニトリル/水勾配) 精製により分離した。標題化合物に対応する 2 つのジアステレオマーを単離したが、各オキサゾリジン環の形状は決定されなかった。

50

【0578】

実施例 27 は第 1 溶出ジアステレオマーである。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 0.9 (d, 3 H), 1.15 (d, 3 H), 1.2 – 1.5 (m, 4 H), 2.9 (d, 1 H), 3.0 – 3.3 (m, 4 H), 3.6 – 3.7 (m, 4 H), 3.7 – 4.0 (m, 3 H), 4.1 (d, 1 H), 4.4 – 4.7 (m, 2 H), 7.6 (s, 1 H), 11.5 (s, 1 H), 11.8 (s, 1 H). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{FN}_5\text{O}_8$ につき 558。

【0579】

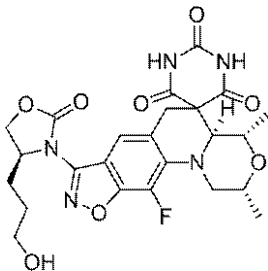
実施例 28 は第 2 溶出ジアステレオマーである。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 0.9 (d, 3 H) 1.15 (d, 3 H) 1.2 – 1.5 (m, 4 H) 2.2 – 2.4 (m, 1 H) 2.9 (d, 1 H) 3.0 – 3.3 (m, 3 H) 3.5 – 3.7 (m, 2 H) 3.7 – 4.0 (m, 4 H) 4.1 (d, 1 H) 4.4 – 4.7 (m, 3 H) 7.6 (s, 1 H) 11.45 (s, 1 H) 11.8 (s, 1 H). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{FN}_5\text{O}_8$ につき 558。

【0580】

実施例 29

(2R, 4S, 4aS) – 11 – フルオロ – 8 – ((S) – 4 – (3 – ヒドロキシプロピル) – 2 – オキソオキサゾリジン – 3 – イル) – 2, 4 – ジメチル – 2, 4, 4a, 6 – テトラヒドロ – 1H, 1' – H – スピロ [イソキサゾロ [4, 5 – g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 – a] キノリン – 5, 5' – ピリミジン] – 2', 4', 6' (3' H) – トリオン

【化 278】



実施例 29 を中間体 69 から調製した。標題化合物を超臨界流体クロマトグラフィー (Chiralpak IA カラム) から主溶出成分として得、主溶出成分を単離した。

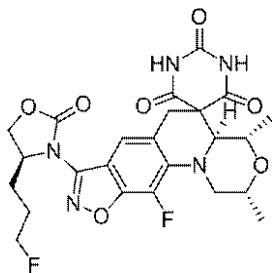
^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 0.9 (d, 3 H) 1.1 (d, 3 H) 1.3 – 1.5 (m, 2 H) 1.7 – 2.0 (m, 2 H) 2.9 (d, 1 H) 3.0 – 3.2 (m, 1 H) 3.3 – 3.45 (m, 2 H) 3.6 – 3.85 (m, 3 H) 3.9 – 4.15 (m, 2 H) 4.3 – 4.7 (m, 4 H) 7.6 (s, 1 H) 11.45 (s, 1 H) 11.8 (s, 1 H). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_8$ につき 532。

【0581】

実施例 30

(2R, 4S, 4aS) – 11 – フルオロ – 8 – ((S) – 4 – (3 – フルオロプロピル) – 2 – オキソオキサゾリジン – 3 – イル) – 2, 4 – ジメチル – 2, 4, 4a, 6 – テトラヒドロ – 1H, 1' – H – スピロ [イソキサゾロ [4, 5 – g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 – a] キノリン – 5, 5' – ピリミジン] – 2', 4', 6' (3' H) – トリオン

【化 2 7 9】



出発物質は中間体 70 であった。標題化合物を超臨界流体クロマトグラフィー (Chiralpak IA カラム) から主溶出成分として得、主溶出成分を単離した。.

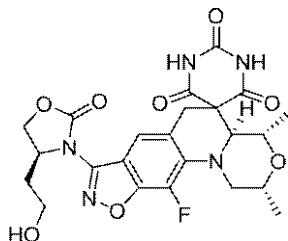
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.9 (d, 3 H) 1.15 (d, 3 H) 1.5 – 2.05 (m, 4 H) 2.9 (d, 1 H) 3.05 – 3.2 (m, 1 H) 3.6 – 4.2 (m, 5 H) 4.3 – 4.7 (m, 5 H) 7.6 (s, 1 H) 11.5 (s, 1 H) 11.7 (s, 1 H). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_7$ につき 534.

【0582】

実施例 31

(2R, 4S, 4aS) – 11 – フルオロ – 8 – ((S) – 4 – (2 – ヒドロキシエチル) – 2 – オキソオキサゾリジン – 3 – イル) – 2, 4 – ジメチル – 2, 4, 4a, 6 – テトラヒドロ – 1H, 1' H – スピロ [イソキサゾロ [4, 5 – g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 – a] キノリン – 5, 5' – ピリミジン] – 2', 4', 6' (3' H) – トリオン

【化 2 8 0】



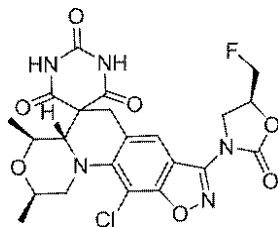
実施例 31 を中間体 74 から調製した。標題化合物を超臨界流体 クロマトグラフィー (Chiralpak IA カラム) から主溶出成分として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.9 (d, 3 H), 1.2 (d, 3 H), 1.8 – 1.9 (m, 1 H), 2.1 – 2.3 (m, 1 H), 3.0 (d, 1 H), 3.1 – 3.2 (m, 1 H), 3.5 – 3.6 (m, 2 H), 3.6 – 3.7 (m, 2 H), 3.8 – 3.9 (m, 1 H), 4.0 (d, 1 H), 4.1 (d, 1 H), 4.5 (q, 1 H), 4.6 – 4.8 (m, 3 H), 7.7 (s, 1 H), 11.5, (br. s, 2 H). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_8$ につき 518. 5.

【0583】

実施例 32

(2R, 4S, 4aS) – 11 – クロロ – 8 – ((S) – 5 – (フルオロメチル) – 2 – オキソオキサゾリジン – 3 – イル) – 2, 4 – ジメチル – 2, 4, 4a, 6 – テトラヒドロ – 1H, 1' H – スピロ [イソキサゾロ [4, 5 – g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 – a] キノリン – 5, 5' – ピリミジン] – 2', 4', 6' (3' H) – トリオン

【化 281】



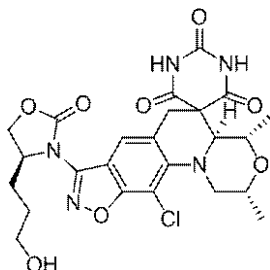
実施例 32 を中間体 77 から調製した。標題化合物を超臨界流体 クロマトグラフィー (Chiralpak IA カラム, 70% CO₂, 30% EtOH) から主溶出成分として得、主溶出成分を単離した。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.9 (d, 3 H) 1.3 (d, 3 H) 2.9 – 3.1 (m, 2 H) 3.6 – 3.7 (m, 2 H) 3.8 – 4.0 (m, 3 H) 4.25 (t, 1 H) 4.45 – 4.9 (m, 3 H) 5.0 – 5.2 (m, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 11.5 (s, 1 H) 11.7 (s, 1 H). MS (ES) MH⁺: C₂₂H₂₂ClFN₅O₇ につき 522。

【0584】

実施例 33

(2R, 4S, 4aS) – 11 – クロロ – 8 – ((S) – 4 – (3 – ヒドロキシプロピル) – 2 – オキソオキサゾリジン – 3 – イル) – 2, 4 – ジメチル – 2, 4, 4a, 6 – テトラヒドロ – 1H, 1' H – スピロ [イソキサゾロ [4, 5 – g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 – a] キノリン – 5, 5' – ピリミジン] – 2', 4', 6' (3' H) – トリオン

【化 282】



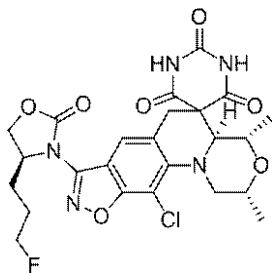
実施例 33 を中間体 79 から調製した。標題化合物を超臨界流体 クロマトグラフィー (Chiralpak IA カラム, 70% CO₂, 30% MeOH) から主溶出成分として得、主溶出成分を単離した。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.9 (d, 3 H) 1.15 (d, 3 H) 1.5 – 2.05 (m, 4 H) 2.9 (d, 1 H) 3.05 – 3.2 (m, 1 H) 3.6 – 4.2 (m, 5 H) 4.3 – 4.7 (m, 5 H) 7.6 (s, 1 H) 11.5 (s, 1 H) 11.7 (s, 1 H). MS (ES) MH⁺: C₂₄H₂₅F₂N₅O₇ につき 534。

【0585】

実施例 34

(2R, 4S, 4aS) – 11 – クロロ – 8 – ((S) – 4 – (3 – フルオロプロピル) – 2 – オキソオキサゾリジン – 3 – イル) – 2, 4 – ジメチル – 2, 4, 4a, 6 – テトラヒドロ – 1H, 1' H – スピロ [イソキサゾロ [4, 5 – g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 – a] キノリン – 5, 5' – ピリミジン] – 2', 4', 6' (3' H) – トリオン

【化 2 8 3】



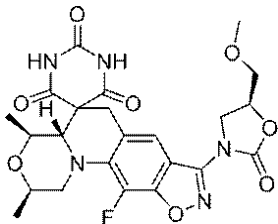
実施例 34 を中間体 80 から調製した。標題化合物を超臨界流体クロマトグラフィー (Chiralpak IA カラム, 60% CO₂, 40% MeOH) から主溶出成分として得、主溶出成分を単離した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.9 (d, 3 H) 1.2 (d, 3 H) 1.5 – 2.0 (m, 4 H) 2.9 – 3.1 (m, 2 H) 3.5 – 3.7 (m, 2 H) 3.9 – 4.05 (m, 2 H) 4.3 – 4.75 (m, 6 H) 7.7 (s, 1 H) 11.4 (s., 1 H) 11.75 (s, 1 H). MS (ES) MH⁺: C₂₄H₂₅ClFN₅O₇につき 550。

【0 5 8 6】

実施例 35

(2R, 4S, 4aS) – 11 – フルオロ – 8 – [(5S) – 4 – (メトキシメチル) – 2 – オキソ – 1, 3 – オキサゾリジン – 3 – イル] – 2, 4 – ジメチル – 1, 2, 4, 4a – テトラヒドロ – 2' H, 6 H – スピロ [1, 4 – オキサジノ [4, 3 – a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 – g] キノリン – 5, 5' – ピリミジン] – 2', 4', 6' (1' H, 3' H) – トリオン

【化 2 8 4】

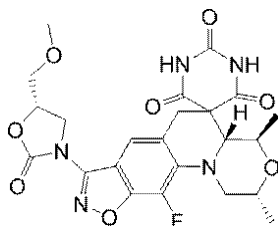


酢酸 (8 mL) 及び水 (2 mL) の混合物中の中間体 81 (445 mg, 0.99 mmol) 及びピリミジン – 2, 4, 6 (1H, 3H, 5H) – トリオン (126 mg, 0.99 mmol) を 110 °C で 2 時間熱した。溶媒を除去し、反応混合物を超臨界流体クロマトグラフィー (25% の 85 : 15 アセトニトリルメタノール及び 75% CO₂ 移動相を有する (S, S) Whelk-O1 カラム) を使用し精製し、(2R, 4S, 4aS) – 11 – フルオロ – 8 – ((S) – 5 – (メトキシメチル) – 2 – オキソオキサゾリジン – 3 – イル) – 2, 4 – ジメチル – 2, 4, 4a, 6 – テトラヒドロ – 1H, 1' H – スピロ [イソキサゾロ [4, 5 – g] [1, 4] オキサジノ [4, 3 – a] キノリン – 5, 5' – ピリミジン] – 2', 4', 6' (3' H) – トリオン (368 mg, 72.1 %) を第 1 溶出性化合物として固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.0 (d, 3 H), 1.3 (d, 3 H), 1.4 (d, 3 H), 3.1 (d, 1 H), 3. – 4.3 (m, 7 H), 4.5 – 4.8 (m, 2 H), 7.6 (s, 1 H), 11.5 (br. s., 1 H), 11.7 (br. s., 1 H). MS (ES) MH⁺: C₂₃H₂₄FN₅O₈につき 518。

【0 5 8 7】

((2R, 4R, 4aR) - 11-フルオロ-8- [(5S) - 4- (メトキシメチル) - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 2, 4-ジメチル-1, 2, 4, 4a-テトラヒドロ-2'H, 6H-スピロ [1, 4-オキサジノ [4, 3-a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5-g] キノリン-5, 5'-ピリミジン] - 2', 4', 6' (1'H, 3'H) - トリオン (27 mg) も HPLC 精製から溶出する第2成分として実施例35の合成から単離した:

【化285】



10

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.9 (d, 3H), 1.3 (d, 3H), 3.1 (d, 1H), 3.3 (s, 3H), 3.5-4.3 (m, 10H), 4.8-5.1 (m, 1H), 7.8 (s, 1H), 11.4 (s, 1H), 11.7 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_8$ につき 518.

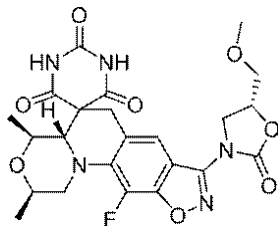
【0588】

20

実施例 36

(2R, 4S, 4aS) - 11-フルオロ-8- [(5R) - 4- (メトキシメチル) - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 2, 4-ジメチル-1, 2, 4, 4a-テトラヒドロ-2'H, 6H-スピロ [1, 4-オキサジノ [4, 3-a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5-g] キノリン-5, 5'-ピリミジン] - 2', 4', 6' (1'H, 3'H) - トリオン

【化286】



30

酢酸 (8 mL) 及び水 (2 mL) 中の中間体 82 (487 mg, 1.08 mmol) 及びピリミジン-2, 4, 6 (1H, 3H, 5H) - トリオン (138 mg, 1.08 mmol) の混合物を 110°C で 2 時間熱した。溶媒を除去し、反応混合物を超臨界流体クロマトグラフィー (40% イソプロパノール及び 60% CO_2 移動相を有する Chiralpak IA カラム) を使用し精製し、標題化合物 (408 mg, 73.1%) を第1溶出成分として固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.9 (d, 3H), 1.1 (d, 3H), 2.9-3.2 (m, 2H), 3.3 (s, 3H), 3.6-4.2 (m, 9H), 4.9-5.1 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 11.4 (s, 1H), 11.8 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_8$ につき 518.

40

【0589】

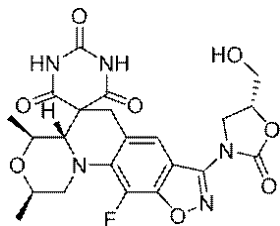
実施例 37

(2R, 4S, 4aS) - 11-フルオロ-8- [(5R) - 5- (ヒドロキシメチル) - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 2, 4-ジメチル-1, 2, 4, 4a-テトラヒドロ-2'H, 6H-スピロ [1, 4-オキサジノ [4, 3-a] [1,

50

2] オキサゾロ [4, 5-g] キノリン-5, 5'-ピリミジン]-2', 4', 6' (1' H, 3' H)-トリオン

【化287】



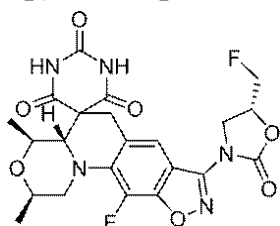
酢酸 (5 mL) 中の中間体 87 (0.10 g, 0.22 mmol) の溶液に、バルビツル酸 (0.04 g, 0.3 mmol) を加え、混合物を3時間95℃で熱した。揮発物質を真空下で完全に除去し、水 (2 mL) を残渣に加え、濾過した。残渣を酢酸アンモニウム法を使用した分取HPLCにかけ、混じりけのない標題化合物を得た。収率: 0.03 g (26%) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.88 (d, 3H), 1.13 (d, 3H), 2.90 (d, 1H), 3.13 (t, 1H), 3.58-3.78 (m, 5H), 3.89-3.94 (m, 2H), 4.08-4.14 (m, 2H), 4.86-4.87 (m, 1H), 5.26 (t, 1H), 7.77 (s, 1H), 11.44 (s, 1H), 11.81 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: C₂₂H₂₂FN₅O₈ につき 504.3.

【0590】

実施例 38

(2R, 4S, 4aS)-11-フルオロ-8-[(5R)-5-(フルオロメチル)-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-2, 4-ジメチル-1, 2, 4, 4a-テトラヒドロ-2'H, 6H-スピロ[1, 4-オキサジノ[4, 3-a][1, 2]オキサゾロ[4, 5-g]キノリン-5, 5'-ピリミジン]-2', 4', 6' (1' H, 3' H)-トリオン

【化288】



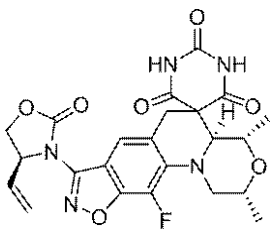
酢酸 (2 mL) 中の中間体 84 (0.05 g, 0.11 mmol) の溶液に、バルビツル酸 (0.02 g, 0.11 mmol) を加え、混合物を3時間95℃で熱した。揮発物質を真空下で完全に除去し、水 (2 mL) を残渣に加え、濾過した。酢酸アンモニウム及びアセトニトリル法を使用した分取HPLCによる精製後に標題化合物を得た。収率: 0.02 g (34%) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.89 (d, 3H), 1.14 (d, 3H), 2.90 (d, 1H), 3.11 (t, 1H), 3.62-3.71 (m, 2H), 3.71-3.78 (m, 1H), 3.88-3.95 (m, 2H), 4.10 (d, 1H), 4.22 (t, 1H), 4.67-4.71 (m, 1H), 4.77-4.84 (m, 1H), 5.09-5.12 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 11.46 (s, 1H), 11.83 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: C₂₂H₂₁F₂N₅O₇ につき 506.5.

【0591】

実施例 39

(2R, 4S, 4aS) - 11-フルオロ-2, 4-ジメチル-8-((S)-2-オキソ-4-ビニルオキサゾリジン-3-イル)-2, 4, 4a, 6-テトラヒドロ-1H, 1'-H-スピロ[イソキサゾロ[4, 5-g][1, 4]オキサジノ[4, 3-a]キノリン-5, 5'-ピリミジン]-2', 4', 6'-(3'H)-トリオン

【化289】



10

酢酸 (5 mL) 中の中間体 88 (0.15 g, 0.34 mmol) の攪拌溶液に、バルビツル酸 (0.05 g, 0.38 mmol) を加え、混合物を3時間 95℃で熱した。揮発物質を真空下で除去し、得られた残渣をメタノール (0.5 mL) に溶解し、これに水 (3 mL) を加え、濾過した。残渣を水で洗浄し、標題化合物を得た。収率: 0.05 g (30%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.90 (d, 3H), 1.14 (d, 3H), 2.94 (d, 1H), 3.11 (t, 1H), 3.64-3.68 (m, 2H), 3.76-3.80 (m, 1H), 3.94 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 4.28-4.31 (m, 1H), 4.76 (t, 1H), 5.11 (q, 1H), 5.30 (d, 1H), 5.36 (d, 1H), 5.90 (dd, 1H), 7.57 (m, 1H), 11.48 (s, 1H), 11.84 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: C₂₃H₂₂FN₅O₇につき 500.3.

20

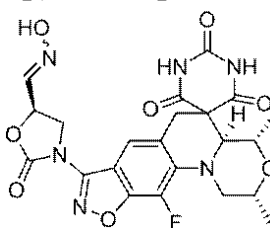
【0592】

実施例 40

(2R, 4S, 4aS) - 11-フルオロ-8-{(5R)-5-[(ヒドロキシイミノ)メチル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}-2, 4-ジメチル-1, 2, 4, 4a-テトラヒドロ-2'H, 6H-スピロ[1, 4-オキサジノ[4, 3-a][1, 2]オキサゾロ[4, 5-g]キノリン-5, 5'-ピリミジン]-2', 4', 6'-(1'H, 3'H)-トリオン

30

【化290】



40

酢酸 (10 mL) 中の中間体 89 (0.15 g, 0.3 mmol) の溶液に、バルビツル酸 (0.05 g, 0.4 mmol) を加え、混合物を3時間 95℃で熱した。揮発物質を真空下で完全に除去し、水 (4 mL) を残渣に加え、濾過した。このようにして得られた固体をメタノール中のクロロホルムの勾配を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによりさらに精製した。我々はこの化合物をE及びZ異性体の未決定の混合物 (1:2が比率) として得た。収率: 0.06 g (34%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.89 (d, 3H), 1.14 (d, 3H), 2.93 (d, 1H), 3.11 (t, 1H), 3.65-3.80 (m, 3H), 3.94 (d, 1H), 4.10 (d, 1H),

50

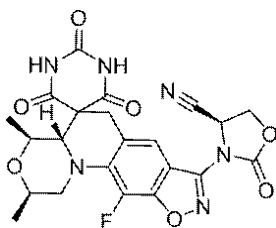
1 H), 4.30–4.32 & 4.47–4.51 (m, 1 H), 4.76 & 4.88 (t, 1 H), 5.24–5.30 & 5.48–5.55 (m, 1 H), 7.10–7.14 & 7.51–7.75 (m, 2 H), 11.28 & 11.48 (s, 1 H), 11.45 (s, 1 H), 11.85 (s, 1 H). MS (ES) MH^+ : 517.3 につき $C_{22}H_{21}FN_6O_8$.

【0593】

実施例 41

(4S)–3–[(2R, 4S, 4aS)–11–フルオロ–2, 4–ジメチル–2', 4', 6'–トリオキソ–1, 1', 2, 3', 4, 4', 4a, 6'–オクタヒドロ–2'H, 6H–スピロ[1, 4–オキサジノ[4, 3–a][1, 2]オキサゾロ[4, 5–g]キノリン–5, 5'–ピリミジン]–8–イル]–2–オキソ–1, 3–オキサゾリジン–4–カルボニトリル

【化291】



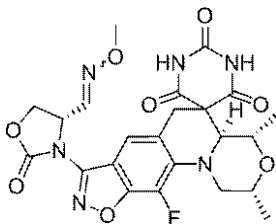
酢酸 (5 mL) 中の中間体 92 (0.08 g, 0.17 mmol) の溶液に、バルビツル酸 (0.03 g, 0.2 mmol) を加え、混合物を3時間95℃で熱した。揮発物質を真空下で完全に除去し、水 (2 mL) を残渣に加え、濾過した。得た固体をクロロホルム及びメタノールの9:1混合物を使用した分取TLCによりさらに精製した。収率: 0.03 g (34%) ^1H NMR (400 MHz, DM SO- d_6) δ : 0.89 (d, 3H), 1.15 (d, 3H), 2.92 (d, 1H), 3.13 (t, 1H), 3.65–3.82 (m, 2H), 3.95 (d, 1H), 4.82–4.86 (m, 2H), 5.58–5.61 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 11.49 (s, 1H), 11.84 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : $C_{22}H_{19}FN_6O_7$ につき 499.3。

【0594】

実施例 42

(2R, 4S, 4aS)–11–フルオロ–8–{(4S)–4–[(メトキシイミノ)メチル]–2–オキソ–1, 3–オキサゾリジン–3–イル}–2, 4–ジメチル–1, 2, 4, 4a–テトラヒドロ–2'H, 6H–スピロ[1, 4–オキサジノ[4, 3–a][1, 2]オキサゾロ[4, 5–g]キノリン–5, 5'–ピリミジン]–2', 4', 6' (1'H, 3'H)–トリオン

【化292】



酢酸 (5 mL) 中の中間体 93 (0.07 g, 0.15 mmol) の溶液に、バルビツル酸 (0.03 g, 0.2 mmol) を加え、混合物を3時間95℃で熱した。揮発物質を真空下で完全に除去し、水 (2 mL) を残渣に加え、濾過した。

得た固体をクロロホルム及びメタノールの9：1混合物を使用した分取TLCによりさらに精製した。我々はこの化合物をE及びZ異性体の未決定の混合物（約1：0.65が比率）として得た。収率：0.03 g（30%）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ：0.89（d, 3H）, 1.13（d, 3H）, 2.93（d, 1H）, 3.11（t, 1H）, 3.65–3.80（m, 3H）, 3.74 & 3.85（s, 3H）, 3.94（d, 1H）, 4.10（d, 1H）, 4.30–4.32 & 4.47–4.51（m, 1H）, 4.76 & 4.88（t, 1H）, 5.24–5.30 & 5.48–5.55（m, 1H）, 7.27 & 7.68（d, 1H）, 7.63 & 7.74（s, 1H）, 11.45（s, 1H）, 11.82（s, 1H）。MS（ES）MH⁺：C₂₃H₂₃FN₆O₈につき531.2。

10

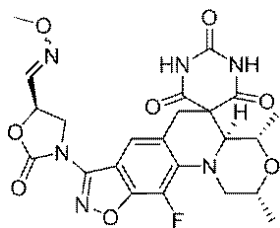
【0595】

実施例 43

（2R, 4S, 4aS）-11-フルオロ-8-〔（5R）-5-（メトキシイミノ）メチル〕-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル}-2,4-ジメチル-1,2,4,4a-テトラヒドロ-2'H,6H-スピロ〔1,4-オキサジノ〔4,3-a〕〔1,2〕オキサゾロ〔4,5-g〕キノリン-5,5'-ピリミジン〕-2',4',6'（1'H,3'H）-トリオン

【化293】

20



酢酸（5 mL）中の中間体94（0.13 g, 0.28 mmol）の溶液に、バルビツル酸（0.04 g, 0.28 mmol）を加え、混合物を3時間95℃で熱した。揮発物質を真空下で完全に除去し、水（2 mL）を残渣に加え、濾過した。このようにして得られた固体をクロロホルム及びメタノールの9：1混合物を使用した分取TLCによりさらに精製した。我々はこの化合物をE及びZ異性体の未決定の混合物として得た（約3：1が比率）。収率：0.03 g（20%）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ：0.94（d, 3H）, 1.14（d, 3H）, 2.91（d, 1H）, 3.11（t, 1H）, 3.62–3.67（m, 2H）, 3.71–3.81（m, 1H）, 3.84–3.95（m, 4H）, 4.10–4.16（m, 2H）, 4.29–4.39（m, 1H）, 5.37–5.42 & 5.73–5.75（m, 1H）, 7.30 & 7.73（d, 1H）, 7.76（s, 1H）, 11.46（s, 1H）, 11.83（s, 1H）。MS（ES）MH⁺：C₂₃H₂₃FN₆O₈につき531.2。

30

40

【0596】

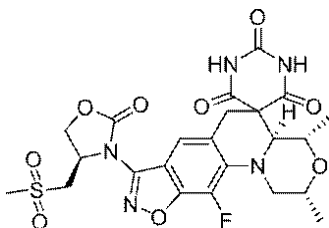
実施例 44

（2R, 4S, 4aS）-8-〔（5R）-5-（アジドメチル）-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル〕-11-フルオロ-2,4-ジメチル-1,2,4,4a-テトラヒドロ-2'H,6H-スピロ〔1,4-オキサジノ〔4,3-a〕〔1,2〕オキサゾロ〔4,5-g〕キノリン-5,5'-ピリミジン〕-2',4',6'（1'H,3'H）-トリオン

実施例 46

(2R, 4S, 4aS) - 11-フルオロ-2, 4-ジメチル-8-((R)-4-((メチルスルホニル)メチル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2, 4, 4a, 6-テトラヒドロ-1H, 1'-H-スピロ[イソキサゾロ[4, 5-g][1, 4]オキサジノ[4, 3-a]キノリン-5, 5'-ピリミジン]-2', 4', 6' (3'H) - トリオン

【化296】



10

中間体102 (0.20 g, 0.40 mmol) を使用し、実施例45の調製に記載の順に従い、実施例46を合成した。収率: 0.06 (26%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.88 (d, 3H), 1.14 (d, 3H), 2.92 (d, 1H), 3.09-3.14 (m, 4H), 3.63-3.69 (m, 2H), 3.77-3.82 (m, 2H), 3.91-3.95 (m, 2H), 4.09 (d, 1H), 4.64 (dd, 1H), 4.78 (t, 1H), 5.07-5.08 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 11.44 (s, 1H), 11.83 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_9\text{S}$ につき 566.2; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -105.76$ ($c = 1.00$; MeOH).

20

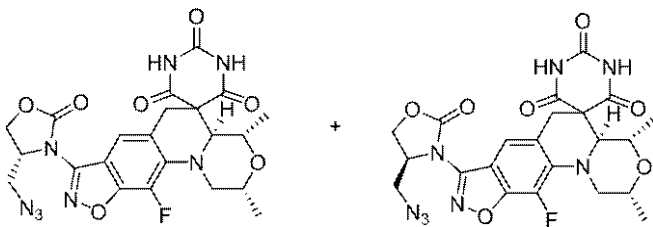
【0599】

実施例47及び実施例48

(2R, 4S, 4aS) - 8-((R)-4-(アジドメチル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-11-フルオロ-2, 4-ジメチル-2, 4, 4a, 6-テトラヒドロ-1H, 1'-H-スピロ[イソキサゾロ[4, 5-g][1, 4]オキサジノ[4, 3-a]キノリン-5, 5'-ピリミジン]-2', 4', 6' (3'H) - トリオン及び (2R, 4S, 4aS) - 8-((S)-4-(アジドメチル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-11-フルオロ-2, 4-ジメチル-2, 4, 4a, 6-テトラヒドロ-1H, 1'-H-スピロ[イソキサゾロ[4, 5-g][1, 4]オキサジノ[4, 3-a]キノリン-5, 5'-ピリミジン]-2', 4', 6' (3'H) - トリオン

30

【化297】



40

酢酸 (10 mL) 中の中間体109 (0.25 g, 0.54 mmol) の溶液に、バルビツル酸 (0.07 g, 0.54 mmol) を加え、混合物を16時間90°Cで熱した。揮発物質を真空下で完全に除去し、水 (2 mL) を残渣に加え、濾過した。このようにして得られた固体をクロロホルム中のメタノールの勾配を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによりさらに精製した。収率: 0.25 g (86%).

【0600】

キラルHPLC分析 [chiralcel OD-H (250 x 4.6) m

50

m, 5 μ m; 移動相 'A' ヘキサン; 移動相 'B': エタノール (50:50)] は1:1比率の2つの異性体の存在を示し、その異性体をキラルHPLC [カラム: chiralcel OD-H; 移動相: ヘキサン : エタノール (50:50)] により分離した。

【0601】

実施例 47 は第1溶出ジアステレオマーである。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.89 (d, 3H), 1.15 (d, 3H), 2.92 (d, 1H), 3.12 (t, 1H), 3.64–3.81 (m, 4H), 3.94 (d, 1H), 4.09–4.15 (m, 2H), 4.37–4.43 (m, 1H), 4.67 (t, 1H), 4.76–4.79 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 11.48 (s, 1H), 11.84 (s, 1H). R_T = 8.21 分: 収率: 0.04 g. MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FN}_8\text{O}_7$ につき 529.3.

10

【0602】

実施例 48 は第2溶出ジアステレオマーである。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.89 (d, 3H), 1.15 (d, 3H), 2.92 (d, 1H), 3.11 (t, 1H), 3.63–3.79 (m, 4H), 3.94 (d, 1H), 4.09–4.16 (m, 2H), 4.39–4.41 (m, 1H), 4.67 (t, 1H), 4.74–4.76 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 11.48 (s, 1H), 11.84 (s, 1H). R_T = 11.40 分: 収率: 0.03 g. MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FN}_8\text{O}_7$ につき 529.3.

20

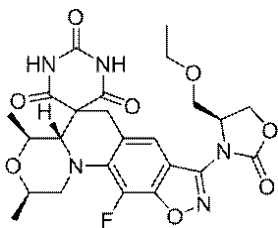
【0603】

実施例 49

(2R, 4S, 4aS)–8–[(4S)–4–(エトキシメチル)–2–オキソ–1,3–オキサゾリジン–3–イル]–11–フルオロ–2,4–ジメチル–1,2,4,4a–テトラヒドロ–2'H, 6H–スピロ[1,4–オキサジノ[4,3–a][1,2]オキサゾロ[4,5–g]キノリン–5,5'–ピリミジン]–2',4',6' (1'H, 3'H)–トリオン

30

【化298】



酢酸 (4 mL) 中の中間体 113 (0.20 g, 0.43 mmol) の溶液に、バルビツル酸 (0.06 g, 0.43 mmol) を加え、混合物を 2 時間 95°C で熱した。揮発物質を真空下で完全に除去し、残渣を酢酸アンモニウム/アセトニトリル法を使用する逆相分取 HPLC により精製した。このようにして得られた灰白色の固体を水 (1 mL) で 10 分間攪拌し、濾過し、乾燥した。収率: 0.08 g (35%)。

40

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.88 (d, 3H), 1.03 (t, 3H), 1.14 (d, 3H), 2.91 (d, 1H), 3.11 (t, 1H), 3.40–3.44 (m, 2H), 3.56–3.68 (m, 3H), 3.74–3.80 (m, 1H), 3.85 (dd, 1H), 3.93 (d, 1H), 4.09 (d, 1H), 4.41 (dd, 1H), 4.62–4.70 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 11.45 (s, 1H), 11.81 (s, 1H).

50

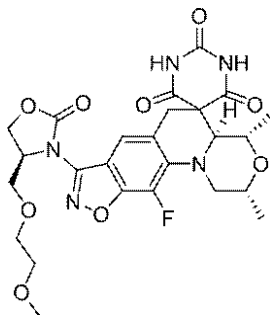
MS (ES) MH^+ : $C_{24}H_{26}FN_5O_8$ につき 532.4。

【0604】

実施例 50

(2R, 4S, 4aS) - 11-フルオロ-8- { (4S) - 4- [(2-メトキシエトキシ) メチル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル } - 2, 4-ジメチル-1, 2, 4, 4a-テトラヒドロ-2'H, 6H-スピロ [1, 4-オキサジノ [4, 3-a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5-g] キノリン-5, 5'-ピリミジン] - 2', 4', 6' (1'H, 3'H) - トリオン

【化299】



中間体 117 (0.15 g, 37% 生成物を有する) を使用し、実施例 49 の調製に記載の手順に従い、実施例 50 を合成した。精製を酢酸アンモニウム/メタノール法を使用する逆相分取 HPLC により行った。収率: 0.01 g。

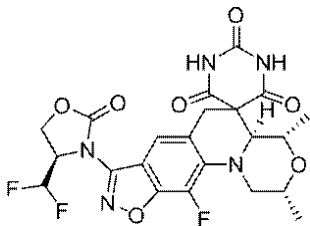
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.88 (d, 3H), 1.14 (d, 3H), 2.91 (d, 1H), 3.08-3.14 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.34-3.38 (m, 2H), 3.50-3.52 (m, 2H), 3.60-3.68 (m, 3H), 3.74-3.80 (m, 1H), 3.88-3.94 (m, 2H), 4.09 (d, 1H), 4.40-4.43 (m, 1H), 4.64-4.68 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 11.60 (br s, 2H). MS (ES) MH^+ : $C_{22}H_{28}FN_5O_9$ につき 562.4。

【0605】

実施例 51

(2R, 4S, 4aS) - 8- ((R) - 4- (ジフルオロメチル) - 2-オキソオキサゾリジン-3-イル) - 11-フルオロ-2, 4-ジメチル-2, 4, 4a, 6-テトラヒドロ-1H, 1'H-スピロ [イソキサゾロ [4, 5-g] [1, 4] オキサジノ [4, 3-a] キノリン-5, 5'-ピリミジン] - 2', 4', 6' (3'H) - トリオン

【化300】



2-プロパノール (5 mL) 中の中間体 123 (90 mg, 0.13 mmol) 及び 17 mg バルビツル酸 (17 mg, 0.13 mmol) の混合物を 90℃ で 16 時間熱した。揮発物質を真空下で除去し、水 (5 mL) 中で 10 分間残渣を攪拌し、濾過した。捕集した固体残渣の分析は 2 つのジアステレオマーの混合物の存在を示した。固体をメタノール (5 mL) に懸濁し、マイクロ波反応装置で 150℃ で 2 時間熱した。水 (10 mL) を加え、固体を濾過により捕集し、真空中で乾燥した。

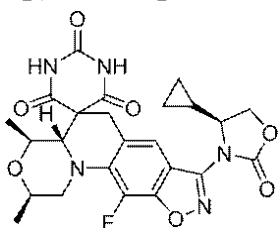
このようにして得られた固体を水性酢酸アンモニウム／アセトニトリル勾配を使用する分取HPLCによりさらに精製した。収率： 70 mg (60%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.89 (d, 3H), 1.15 (d, 3H), 2.92 (d, 1H), 3.12 (t, 1H), 3.65–3.72 (m, 2H), 3.78–3.82 (m, 1H), 3.95 (d, 1H), 4.11 (d, 1H), 4.66 (dd, 1H), 4.73 (t, 1H), 5.04–5.10 (m, 1H), 6.59 (t, 1H), 7.64 (s, 1H), 11.65 (s, 1H), 11.83 (s, 1H)。 ^{19}F NMR (376.5 MHz, DMSO- d_6) δ : -130.45 (d), -133.57 (d), -158.12 (s)。 MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_7$ につき 524.4。

10

実施例 52

(2R, 4S, 4aS)–8–((S)–4–シクロプロピル2–オキソオキサゾリジン–3–イル)–11–フルオロ–2, 4–ジメチル–2, 4, 4a, 6–テトラヒドロ–1H, 1′H–スピロ [イソキサゾロ [4, 5–g] [1, 4] オキサジノ [4, 3–a] キノリン–5, 5′–ピリミジン]–2′, 4′, 6′ (3′H)–トリオン

【化301】



20

2–プロパノール (2 mL) 中の中間体 128 (1.0 g, 2.48 mmol) 及びバルビツル酸 (0.04 g, 0.29 mmol) の混合物を電子レンジにて 130 °C で 2 時間にわたり熱した。揮発物質を真空下で除去し、水 (5 mL) 中で 10 分間残渣を攪拌し、濾過した。これをメタノール (2 mL) に懸濁し、水 (5 mL) をそれに加え、濾過した。収率： 1.0 g (79%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.28–0.30 (m, 1H), 0.42–0.44 (m, 1H), 0.52–0.57 (m, 2H), 0.89 (d, 3H), 1.15 (d, 3H), 2.94 (d, 1H), 3.12 (t, 1H), 3.62–3.69 (m, 2H), 3.73–3.82 (m, 1H), 3.95 (d, 1H), 4.11 (d, 1H), 4.19–4.21 (m, 1H), 4.23–4.28 (m, 1H), 4.66 (t, 2H), 7.53 (s, 1H), 11.48 (s, 1H), 11.84 (s, 1H)。 MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_7$ につき 514.4。

30

【0606】

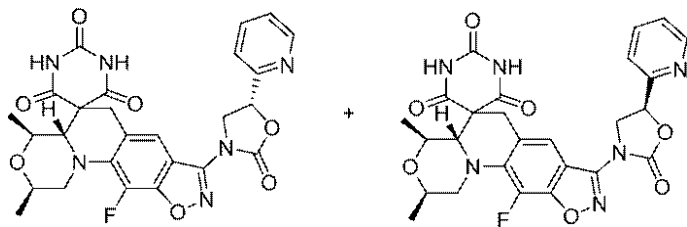
40

実施例 53 及び 54

(2R, 4S, 4aS)–11–フルオロ–2, 4–ジメチル–8–((R)–2–オキソ–5–(ピリジン–2–イル) オキサゾリジン–3–イル)–2, 4, 4a, 6–テトラヒドロ–1H, 1′H–スピロ [イソキサゾロ [4, 5–g] [1, 4] オキサジノ [4, 3–a] キノリン–5, 5′–ピリミジン]–2′, 4′, 6′ (3′H)–トリオン 及び (2R, 4S, 4aS)–11–フルオロ–2, 4–ジメチル–8–((S)–2–オキソ–5–(ピリジン–2–イル) オキサゾリジン–3–イル)–2, 4, 4a, 6–テトラヒドロ–1H, 1′H–スピロ [イソキサゾロ [4, 5–g] [1, 4] オキサジノ [4, 3–a] キノリン–5, 5′–ピリミジン]–2′, 4′, 6′ (3′H)–トリオン

50

【化 3 0 2】



2-プロパノール (10 mL) 中の中間体 133 (1.0 g, 2.27 mmol), バルビツル酸 (0.32 g, 2.50 mmol) の混合物を電子レンジにて 130℃ で 2 時間にわたり熱した。揮発物質を真空中で除去し、水 (5 mL) 中で 10 分間残渣を攪拌し、濾過した。残渣をクロロホルム中のメタノールの勾配を使用する Combiflash 器具により精製した。収率: 1.0 g (80%)。キラル HPLC 分析 [カラム: Chiralpak IC (250 x 4.6) mm 移動相: ヘキサン : エタノール (25 : 75)] は 45% + 6% + 5% + 42% の異性体の存在を示した。2つの主異性体をキラル HPLC [カラム: Chiralpak IC; 移動相: ヘキサン : エタノール (25 : 75)] により分離した。

【0607】

実施例 53 は第 1 溶出ジアステレオマーである。 $R_T = 8.98$ 分: $[a]_D^{25} = -197.07$ ($c = 0.123$; ジメチルホルムアミド)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.88 (d, 3H), 1.13 (d, 3H), 2.92 (d, 1H), 3.11 (t, 1H), 3.63–3.70 (m, 2H), 3.76–3.81 (m, 1H), 3.93 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 4.26 (dd, 1H), 4.54 (t, 1H), 5.95 (dd, 1H), 7.45 (ddd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.91 (dt, 1H), 8.65 (d, 1H), 11.40 (s, 1H), 11.80 (s, 1H)。 ^{19}F NMR (376.5 MHz, DMSO- d_6) δ : -158.1 (s)。収率: 0.25 g。MS (ES) MH^+ : $C_{26}H_{23}FN_6O_7$ につき 551.4。

【0608】

実施例 54 は第 2 溶出ジアステレオマーである。 $R_T = 17.50$ 分: $[a]_D^{25} = -109.13$ ($c = 0.103$; ジメチルホルムアミド)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.88 (d, 3H), 1.14 (d, 3H), 2.92 (d, 1H), 3.12 (t, 1H), 3.62–3.69 (m, 2H), 3.77–3.81 (m, 1H), 3.93 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 4.28 (dd, 1H), 4.52 (t, 1H), 5.95 (dd, 1H), 7.45 (ddd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.91 (dt, 1H), 8.64 (d, 1H), 11.40 (s, 1H), 11.80 (s, 1H)。 ^{19}F NMR (376.5 MHz, DMSO- d_6) δ : -158.1 (s)。収率: 0.22 g。MS (ES) MH^+ : $C_{26}H_{23}FN_6O_7$ につき 551.4。

【0609】

実施例 55 及び 56

(2R, 4S, 4aS)–11–フルオロ–2, 4–ジメチル–8–((R)–2–オキソ–4–(ピリジン–2–イル)オキサゾリジン–3–イル)–2, 4, 4a, 6–テトラヒドロ–1H, 1′H–スピロ [イソキサゾロ [4, 5–g] [1, 4] オキサジノ [4, 3–a] キノリン–5, 5′–ピリミジン]–2′, 4′, 6′ (3′H)–トリオ

10

20

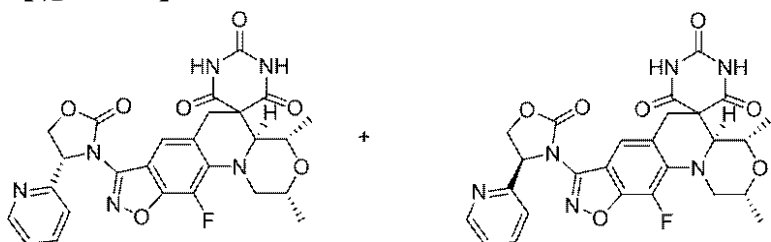
30

40

50

ン及び (2R, 4S, 4aS) - 11-フルオロ-2, 4-ジメチル-8-((S)-2-オキソ-4-(ピリジン-2-イル)オキサゾリジン-3-イル)-2, 4, 4a, 6-テトラヒドロ-1H, 1'-H-スピロ[イソキサゾロ[4, 5-g][1, 4]オキサジノ[4, 3-a]キノリン-5, 5'-ピリミジン]-2', 4', 6' (3'H)-トリオン

【化303】



10

2-プロパノール (10 mL) 中の中間体138 (1.0 g, 2.27 mmol)、バルビツル酸 (0.32 g, 2.50 mmol) の混合物を電子レンジにて130℃で2時間熱した。揮発物質を真空下で除去し、水 (5 mL) 中で10分間残渣を攪拌し、濾過した。残渣をクロロホルム中のメタノールの勾配を使用するCombi-Flash器具により精製した。収率: 0.95 g (90%)。キラルHPLC分析 [カラム: Chiralpak IC (250 x 4.6) mm 移動相: ヘキサン: エタノール (25:75)] は45% + 6% + 5% + 42%の異性体の存在を示した。2つの主異性体をキラルHPLC [カラム: Chiralpak IC; 移動相: ヘキサン: エタノール (25:75)] により分離した。

20

【0610】

実施例 55 は第1溶出ジアステレオマーである。R_T = 10.22 分:

[α]_D²⁵ = -339.4 (c = 0.10; ジメチルホルムアミド)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.88 (d, 3H), 1.12 (d, 3H), 2.91 (d, 1H), 3.09 (t, 1H), 3.60-3.67 (m, 2H), 3.71-3.76 (m, 1H), 3.93 (d, 1H), 4.09 (d, 1H), 4.35-4.43 (m, 1H), 4.94 (t, 1H), 5.72 (dd, 1H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.82 (dt, 1H), 8.54 (d, 1H), 11.48 (s, 1H), 11.83 (s, 1H)。¹⁹F NMR (376.5 MHz, DMSO-d₆) δ: -158.3 (s)。収率: 0.20 g。MS (ES) MH⁺: C₂₆H₂₃FN₆O₇につき551.4。

30

【0611】

実施例 56 は第2溶出ジアステレオマーである。R_T = 6.67 分: [α]_D²⁵ = -109.13 (c = 0.112; ジメチルホルムアミド)。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.89 (d, 3H), 1.12 (d, 3H), 2.92 (d, 1H), 3.08 (t, 1H), 3.64-3.67 (m, 2H), 3.69-3.71 (m, 1H), 3.92 (d, 1H), 4.07 (d, 1H), 4.39-4.42 (m, 1H), 4.94 (t, 1H), 5.70 (dd, 1H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.82 (dt, 1H), 8.52 (d, 1H), 11.48 (s, 1H), 11.83 (s, 1H)。¹⁹F NMR (376.5 MHz, DMSO-d₆) δ: -158.2 (s)。収率: 0.22 g。MS (ES) MH⁺: C₂₆H₂₃FN₆O₇につき551.4。

50

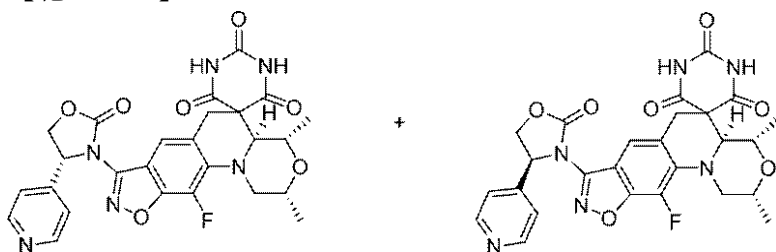
【0612】

実施例 57 及び 58

(2R, 4S, 4aS) - 11-フルオロ-2, 4-ジメチル-8-((R)-2-オキソ-4-(ピリジン-4-イル)オキサゾリジン-3-イル)-2, 4, 4a, 6-テトラヒドロ-1H, 1'-H-スピロ[イソキサゾロ[4, 5-g][1, 4]オキサジノ[4, 3-a]キノリン-5, 5'-ピリミジン]-2', 4', 6'(3'H)-トリオン及び(2R, 4S, 4aS) - 11-フルオロ-2, 4-ジメチル-8-((S)-2-オキソ-4-(ピリジン-4-イル)オキサゾリジン-3-イル)-2, 4, 4a, 6-テトラヒドロ-1H, 1'-H-スピロ[イソキサゾロ[4, 5-g][1, 4]オキサジノ[4, 3-a]キノリン-5, 5'-ピリミジン]-2', 4', 6'(3'H)-トリオン

10

【化304】



20

2-プロパノール (5 mL) 中の中間体 143 (0.52 g, 1.18 mmol), バルビツル酸 (0.17 g, 1.3 mmol) の混合物を電子レンジにて 130 °C で 2 時間熱した。揮発物質を真空中で除去し、水 (5 mL) 中で 10 分間残渣を攪拌し、濾過した。残渣をクロロホルム中のメタノールの勾配を使用する Combiflash 器具により精製した。収率: 0.63 g (97%)。キラル HPLC 分析 [カラム: Chiralpak IC (250 x 4.6) mm 移動相: ヘキサン : エタノール (50:50)] は 41% + 5% + 5% + 44% の異性体の存在を示した。2つの主異性体をキラル HPLC [カラム: Chiralpak IC; 移動相: 0.1% ジエチルアミンを有するヘキサン : エタノール (25:75)] により分離した: 化合物の最終の ¹H NMR は、試料がジエチルアミンの不純物を含むことを示唆する。

30

【0613】

実施例 57 は第 1 溶出ジアステレオマーである。t_R = 7.61 分: [α]_D²⁵ = -130.1 (c = 0.10; ジメチルホルムアミド)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.88 (d, 3H), 1.14 (d, 3H), 2.94 (d, 1H), 3.09 (t, 1H), 3.58-3.67 (m, 2H), 3.74-3.76 (m, 1H), 3.94 (d, 1H), 4.08 (d, 1H), 4.33 (dd, 1H), 4.98 (t, 1H), 5.69 (dd, 1H), 7.41 (dd, 2H), 7.71 (s, 1H), 8.57 (dd, 2H)。注意: NH プロトンに対応するピークは見られなかった。収率: 0.81 g。MS (ES) MH⁺: C₂₆H₂₃FN₆O₇ につき 551.4。

40

【0614】

実施例 58 は第 2 溶出ジアステレオマーである。t_R = 15.38 分: [α]_D²⁵ = -73.39 (c = 0.112; ジメチルホルムアミド)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.89 (d, 3H), 1.13 (d, 3H), 2.92 (d, 1H), 3.08 (t, 1H), 3.62-3.66 (m, 2H), 3.67-3.69 (m, 1H), 3.93 (d, 1H), 4.06 (d, 1H), 4.32 (dd, 1H), 4.99 (t, 1H), 5.70 (dd, 1H), 7.39 (

50

d, 2H), 7.70 (s, 1H), 8.55 (dd, 2H). 注意:
NHプロトンに対応するピークは見られなかった。収率: 0.11 g. MS
(ES) MH^+ : $C_{26}H_{23}FN_6O_7$ につき 551.4。

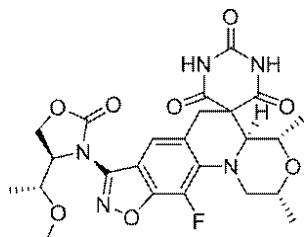
【0615】

実施例 59

(2R, 4S, 4aS) - 11-フルオロ-8-((R)-4-((R)-1-メトキシ
エチル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2, 4-ジメチル-2, 4, 4a,
6-テトラヒドロ-1H, 1'-H-スピロ [イソキサゾロ [4, 5-g] [1, 4] オキ
サジノ [4, 3-a] キノリン-5, 5'-ピリミジン]-2', 4', 6' (3'H)
ートリオン

10

【化305】



2-プロパノール (9 mL) 中の中間体 149 (0.25 g, 0.59 mmol)、バルビツル酸 (0.08 g, 0.59 mmol) の混合物をマイクロ波
反応装置で 130℃ で 2 時間にわたり熱した。揮発物質を真空下で除去し、残渣を水 (2
mL) 中で 10 分間攪拌し、濾過した。収率: 0.26 g (81%)。U
PLC は 9:1 ジアステレオマーの混合物の存在を示し、主異性体を [ヘキサン: エタノ
ール (70:30); t_R = 8.67 分] を使用するキラル HPLC により分離
し、特徴付けた。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.88
(d, 3H), 1.01 (d, 3H), 1.13 (d, 3H), 2
.91 (d, 1H), 3.10 (t, 1H), 3.28 (s, 3H),
3.63-3.69 (m, 2H), 3.76-3.78 (m, 1H), 3
.93 (d, 1H), 3.96-3.99 (m, 1H), 4.10 (d,
1H), 4.46-4.49 (m, 1H), 4.59 (t, 1H), 4
.76-4.79 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 11.48 (s
, 1H), 11.82 (s, 1H). ^{19}F NMR (376.5 MHz
, DMSO- d_6) δ : -158.11 (s). MS (ES) MH^+ :
 $C_{24}H_{26}FN_5O_8$ につき 532.4。

30

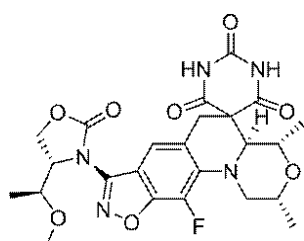
【0616】

実施例 60

(2R, 4S, 4aS) - 11-フルオロ-8-((R)-4-((S)-1-メトキシ
エチル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2, 4-ジメチル-2, 4, 4a,
6-テトラヒドロ-1H, 1'-H-スピロ [イソキサゾロ [4, 5-g] [1, 4] オキ
サジノ [4, 3-a] キノリン-5, 5'-ピリミジン]-2', 4', 6' (3'H)
ートリオン

40

【化306】



50

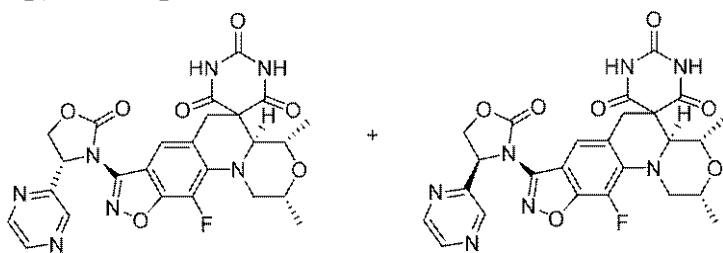
2-プロパノール (1 mL) 中の中間体 156 (0.04 g, 0.1 mmol), バルビツル酸 (0.01 g, 0.1 mmol) の混合物をマイクロ波反応装置で 130 °C で 2 時間にわたり熱した。揮発物質を真空下で除去し、水 (0.5 mL) 中で 10 分間残渣を攪拌し、濾過した。収率: 0.05 g (98%)。UPLC は 61% + 5% + 18% + 3% ジアステレオマーの混合物の存在を示し、主異性体 (61%) を *chiralpak IC* カラム [ヘキサン:エタノール (70:30); t_R = 8.42 分] を使用するキラル HPLC により分離し、特徴付けた。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.89 (d, 3H), 1.10 (d, 3H), 1.15 (d, 3H), 2.91 (d, 1H), 3.12 (t, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.63–3.70 (m, 2H), 3.76–3.80 (m, 1H), 3.93–3.99 (m, 2H), 4.11 (d, 1H), 4.51–4.26 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 11.44 (s, 1H), 11.78 (s, 1H)。 ^{19}F NMR (376.5 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : -158.17 (s)。MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_8$ につき 532.5。

【0617】

実施例 61 及び 62

(2R, 4S, 4aS) - 11-フルオロ-2, 4-ジメチル-8-((R)-2-オキソ-4-(ピラジン-2-イル)オキサゾリジン-3-イル)-2, 4, 4a, 6-テトラヒドロ-1H, 1'-H-スピロ [イソキサゾロ [4, 5-g] [1, 4] オキサジノ [4, 3-a] キノリン-5, 5'-ピリミジン] -2', 4', 6' (3'H)-トリオン及び (2R, 4S, 4aS) - 11-フルオロ-2, 4-ジメチル-8-((S)-2-オキソ-4-(ピラジン-2-イル)オキサゾリジン-3-イル)-2, 4, 4a, 6-テトラヒドロ-1H, 1'-H-スピロ [イソキサゾロ [4, 5-g] [1, 4] オキサジノ [4, 3-a] キノリン-5, 5'-ピリミジン] -2', 4', 6' (3'H)-トリオン

【化307】



2-プロパノール (1.5 mL) 中の中間体 166 (0.12 g, 0.27 mmol), バルビツル酸 (0.04 g, 0.27 mmol) の混合物を電子レンジにて 130 °C で 2 時間にわたり熱した。揮発物質を真空下で除去し、水 (5 mL) 中で 10 分間残渣を攪拌し、濾過した。収率: 0.13 g (87%)。キラル HPLC 分析 [カラム: *Chiralpak IA* (250 x 4.6) mm 移動相: ヘキサン : エタノール (40:60)] は 45% + 6% + 5% + 42% の異性体の存在を示した。2つの主異性体をキラル HPLC [カラム: *Chiralpak IA*; 移動相: ヘキサン : エタノール (40:60)] により分離した。

【0618】

実施例 61 は第1溶出ジアステレオマーである。 t_R = 9.43 分: [a] $_D^{25}$ = -310.4 (c = 0.2; MeOH)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.87 (d, 3H), 1.11

(d, 3H), 2.90 (d, 1H), 3.09 (t, 1H), 3.62–3.69 (m, 2H), 3.73–3.77 (m, 1H), 3.91 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 4.48 (dd, 1H), 4.94 (t, 1H), 5.80 (dd, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.61–8.62 (m, 2H), 8.81 (s, 1H), 11.46 (s, 1H), 11.83 (s, 1H). ^{19}F NMR (376.5 MHz, DMSO- d_6) δ : -158.25 (s). 収率: 0.04 g. MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{FN}_7\text{O}_7$ につき 552.5.

【0619】

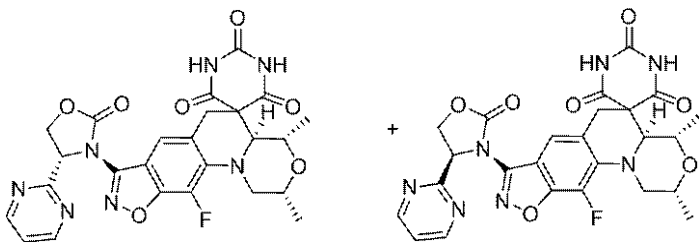
実施例 62 は第2溶出ジアステレオマーである。 $t_R = 18.04$ 分: $[\alpha]_D^{25} = -176.0$ ($c = 0.2$; MeOH). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.87 (d, 3H), 1.11 (d, 3H), 2.90 (d, 1H), 3.08 (t, 1H), 3.60–3.75 (m, 3H), 3.91 (d, 1H), 4.06 (d, 1H), 4.48 (dd, 1H), 4.95 (t, 1H), 5.81 (dd, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.62 (s, 2H), 8.82 (s, 1H), 11.47 (br s, 1H), 11.81 (br s, 1H). ^{19}F NMR (376.5 MHz, DMSO- d_6) δ : -158.15 (s). 収率: 0.05 g. MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{FN}_7\text{O}_7$ につき 552.5.

【0620】

実施例 63 及び 64

(2R, 4S, 4aS) - 11-フルオロ-2, 4-ジメチル-8-((R)-2-オキソ-4-(ピリミジン-2-イル)オキサゾリジン-3-イル)-2, 4, 4a, 6-テトラヒドロ-1H, 1'-H-スピロ [イソキサゾロ [4, 5-g] [1, 4] オキサジノ [4, 3-a] キノリン-5, 5'-ピリミジン]-2', 4', 6' (3'H)-トリオン 及び (2R, 4S, 4aS) - 11-フルオロ-2, 4-ジメチル-8-((S)-2-オキソ-4-(ピリミジン-2-イル)オキサゾリジン-3-イル)-2, 4, 4a, 6-テトラヒドロ-1H, 1'-H-スピロ [イソキサゾロ [4, 5-g] [1, 4] オキサジノ [4, 3-a] キノリン-5, 5'-ピリミジン]-2', 4', 6' (3'H)-トリオン

【化308】



2-プロパノール (1.5 mL) 中の中間体 171 (0.12 g, 0.27 mmol), バルビツル酸 (0.04 g, 0.27 mmol) の混合物を電子レンジにて 130°C で 2 時間にわたり熱した。揮発物質を真空下で除去し、水 (5 mL) 中で 10 分間残渣を攪拌し、濾過した。収率: 0.13 g (87%)。キラル HPLC 分析 [カラム: Chiralpak IC (250 x 4.6) mm 移動相: ヘキサン : エタノール (70:30)] は 45% + 6% + 5% + 42% の異性体の存在を示した。2つの主異性体をキラル HPLC [カラム: Chiralpak IC; 移動相: ヘキサン : エタノール (70:30)] により分離した。

【0621】

10

20

30

40

50

実施例 63 は第1溶出ジアステレオマーである。 $t_R = 13.09$ 分：
 $[a]_D^{25} = -183.23$ ($c = 0.31$; MeOH). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.89 (d, 3H), 1.13 (d, 3H), 2.92 (d, 1H), 3.10 (t, 1H), 3.63–3.77 (m, 3H), 3.94 (d, 1H), 4.08 (d, 1H), 4.47 (dd, 1H), 5.01 (t, 1H), 5.71 (dd, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.84 (d, 2H), 11.51 (s, 1H), 11.83 (s, 1H). ^{19}F NMR (376.5 MHz, DMSO- d_6) δ : -158.30 (s). MS (ES) MH^+ : $C_{25}H_{22}FN_7O_7$ につき552.5。 10

【0622】

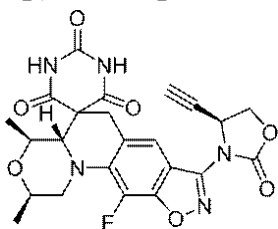
実施例 64 は第2溶出ジアステレオマーである。 $t_R = 30.80$ 分：
 $[a]_D^{25} = -112.25$ ($c = 0.38$; MeOH). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.89 (d, 3H), 1.13 (d, 3H), 2.94 (d, 1H), 3.10 (t, 1H), 3.64–3.79 (m, 3H), 3.94 (d, 1H), 4.07 (d, 1H), 4.31 (dd, 1H), 5.01 (t, 1H), 5.68 (dd, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.82 (d, 2H), 11.46 (br s, 1H), 11.81 (br s, 1H). ^{19}F NMR (376.5 MHz, DMSO- d_6) δ : -158.15 (s). MS (ES) MH^+ : $C_{25}H_{22}FN_7O_7$ につき552.5。 20

【0623】

実施例 65

(2R, 4S, 4aS)–8–((S)–4–エチニル–2–オキソオキサゾリジン–3–イル)–11–フルオロ–2, 4–ジメチル–2, 4, 4a, 6–テトラヒドロ–1H, 1′H–スピロ [イソキサゾロ [4, 5–g] [1, 4] オキサジノ [4, 3–a] キノリン–5, 5′–ピリミジン]–2′, 4′, 6′ (3′H)–トリオン

【化309】



2–プロパノール (2 mL) 中の中間体176 (0.08 g, 0.21 mmol), バルビツル酸 (0.03 g, 0.21 mmol) の混合物を電子レンジにて130℃で2時間にわたり熱した。揮発物質を真空下で除去し、水 (5 mL) 中で10分間残渣を攪拌し、濾過した。これをメタノール (0.5 mL) に懸濁し、水 (5 mL) をそれに加え、濾過した。収率: 0.09 g (92%)。Phenomenex Gemini C18 (250 X 4.6) mm, 5 μ m [移動相 'A': 水中10mM酢酸アンモニウム; 移動相 'B': アセトニトリル; $t_R = 9.72$ 分]における逆相HPLC分析は7% + 87% ジアステレオマーの混合物の存在を示し、主異性体を逆相HPLC [Phenomenex Gemini C18 (移動相 'A': 水中10mM酢酸アンモニウム; 移動相 'B': アセトニトリル)]により分離した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.88 (d, 3H), 1.14 (d, 3H), 2.92 (d, 1H), 3.11 (t, 1H), 3.62 (d, 1 40 50

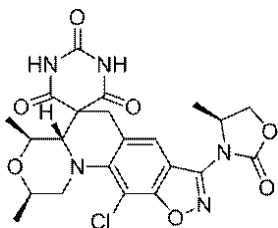
H), 3.64–3.68 (m, 2H), 3.77–3.79 (m, 1H), 3.94 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 4.51 (dd, 1H), 4.80 (t, 1H), 5.35–5.39 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 11.45 (s, 1H), 11.82 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : $C_{23}H_{20}FN_5O_7$ につき 498.4。

【0624】

実施例 66

(2R, 4S, 4aS)–11–クロロ–2, 4–ジメチル–8–((S)–4–メチル–2–オキソオキサゾリジン–3–イル)–2, 4, 4a, 6–テトラヒドロ–1H, 1'-H–スピロ [イソキサゾロ [4, 5–g] [1, 4] オキサジノ [4, 3–a] キノリン–5, 5'–ピリミジン]–2', 4', 6' (3'H)–トリオン

【化310】



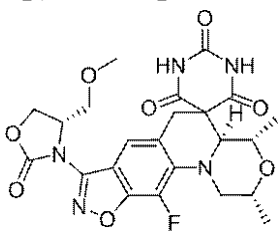
中間体 177 を使用し、実施例 2 の調製に記載の手順に従い、実施例 66 を合成した。標題化合物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン類中 50% 酢酸エチル）により得、主溶出成分を単離し、超臨界流体 クロマトグラフィー（Chiralpak I A カラム）によりさらに精製し、主溶出成分を単離した。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.9 (d, 3H) 1.2 (d, 3H) 1.4 (d, 3H) 2.9–3.15 (m, 2H) 3.5–3.7 (m, 2H) 3.9–4.1 (m, 2H) 4.1–4.25 (m, 1H) 4.4–4.8 (m, 3H) 7.7 (s, 1H) 11.4 (s, 1H) 11.8 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : $C_{22}H_{22}ClN_5O_7$ につき 504。

【0625】

実施例 67

(2R, 4S, 4aS)–11–フルオロ–8–[(4S)–4–(メトキシメチル)–2–オキソ–1, 3–オキサゾリジン–3–イル]–2, 4–ジメチル–1, 2, 4, 4a–テトラヒドロ–2'H, 6H–スピロ [1, 4–オキサジノ [4, 3–a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5–g] キノリン–5, 5'–ピリミジン]–2', 4', 6' (1'H, 3'H)–トリオン

【化311】



酢酸 (10 mL) 中の中間体 40 (0.67 g, 1.5 mmol) 及びバルビツル酸 (0.21 g, 1.6 mmol) の攪拌溶液を 95℃ で 4 時間熱した。溶媒を蒸発させ、残渣をメタノール (2 mL) 中に溶解した。水 (5 mL) を加え、固体を沈殿させ、その固体を捕集し、キラル HPLC [Chiralpak IC (250 X 4.6) mm; ヘキサン：エタノール (80：20); 1.0 mL/分] によりクロマトグラフし、第 2 溶出成分として標題化合物を分離した。 ^1H NM

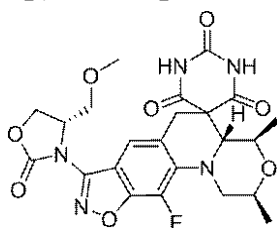
R (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.9 (d, 3H), 1.1 (d, 3H), 2.9 (d, 1H), 3.1 (t, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.5 (d, 1H), 3.6–3.7 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.85–3.9 (d, 1H), 3.9 (d, 1H), 4.1 (d, 1H), 4.45–4.5 (m, 1H), 4.6–4.7 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 11.5 (s, 1H), 11.8 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : $C_{23}H_{24}FN_5O_8$ につき518.4; $[\alpha]_D^{20} = -93.8$ ($c = 1.14$; MeOH), $R_T = 20.7$ 分.

【0626】

10

(2S, 4R, 4aR)–11–フルオロ–8–[(4S)–4–(メトキシメチル)–2–オキソ–1,3–オキサゾリジン–3–イル]–2,4–ジメチル–1,2,4,4a–テトラヒドロ–2'H,6H–スピロ[1,4–オキサジノ[4,3–a][1,2]オキサゾロ[4,5–g]キノリン–5,5'–ピリミジン]–2',4',6'–(1'H,3'H)–トリオン (キラルHPLC精製からの第1溶出成分)も実施例67の合成において単離した:

【化312】



20

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.9 (d, 3H), 1.1 (d, 3H), 2.9 (d, 1H), 3.1 (t, 1H), 3.2 (s, 3H), 3.5 (d, 1H), 3.6–3.7 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.85–3.9 (d, 1H), 3.9 (d, 1H), 4.1 (d, 1H), 4.45–4.5 (m, 1H), 4.6–4.65 (m, 2H), 7.7 (s, 1H), 11.5 (s, 1H), 11.8 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : $C_{23}H_{24}FN_5O_8$ につき518.4; $[\alpha]_D^{20} = +159.4$ ($c = 1.04$; MeOH), $R_T = 17.8$ 分.

30

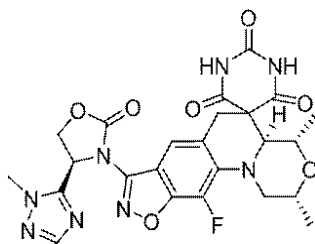
【0627】

実施例 68

(2R, 4S, 4aS)–11–フルオロ–2,4–ジメチル–8–((S)–4–(1–メチル–1H–1,2,4–トリアゾール–5–イル)–2–オキソオキサゾリジン–3–イル)–2,4,4a,6–テトラヒドロ–1H,1'H–スピロ[イソキサゾロ[4,5–g][1,4]オキサジノ[4,3–a]キノリン–5,5'–ピリミジン]–2',4',6'–(3'H)–トリオン

40

【化313】



中間体183を使用し、実施例 2の調製に記載の手順に従い、実施例 68を合成し

50

た。標題化合物をChiralpak OJ (250 x 4.6 mm) カラム (二酸化炭素 : エタノール (75 : 25) ; 1.0 mL/分) を使用するSFC精製により得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.9 (d, 3 H), 1.1 (d, 3 H), 2.9 (d, 1 H), 3.15 (m, 1 H) 3.5 - 3.8 (m, 3 H), 3.8 - 4.2 (m, 5 H), 4.55 (dd, 1 H), 4.8 - 5.1 (m, 1 H), 5.0 (dd, 1 H), 7.7 (s, 1 H), 7.9 (s, 1 H) 11.4 (s, 1 H), 11.8 (s, 1 H). MS (ES) MH⁺: C₂₄H₂₃FN₈O₇につき558。

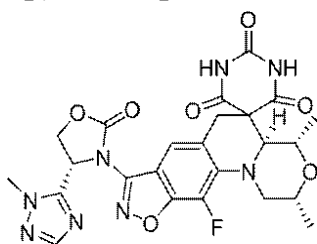
【0628】

10

実施例 69

(2R, 4S, 4aS) - 11-フルオロ-2, 4-ジメチル-8-((R)-4-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2, 4, 4a, 6-テトラヒドロ-1H, 1'-H-スピロ [イソキサゾロ [4, 5-g] [1, 4] オキサジノ [4, 3-a] キノリン-5, 5'-ピリミジン] -2', 4', 6' (3'H) -トリオン

【化314】



20

中間体189を使用し、実施例 2の調製に記載の手順に従い、実施例 69を合成した。標題化合物をChiralpak OJ (250 x 4.6 mm) カラム (二酸化炭素 : エタノール (75 : 25) ; 1.0 mL/分) を使用するSFC精製により得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.9 (d, 3 H), 1.1 (d, 3 H), 2.9 (d, 1 H), 3.15 (m, 1 H) 3.5 - 3.8 (m, 3 H), 3.8 - 4.2 (m, 5 H), 4.55 (dd, 1 H), 4.8 - 5.1 (m, 1 H), 5.0 (dd, 1 H), 7.7 (s, 1 H), 7.9 (s, 1 H) 11.4 (s, 1 H), 11.8 (s, 1 H). MS (ES) MH⁺: C₂₄H₂₃FN₈O₇につき558。

30

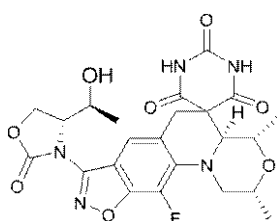
【0629】

実施例 70

(2R, 4S, 4aS) - 11-フルオロ-8-((R)-4-((S)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2, 4-ジメチル-2, 4, 4a, 6-テトラヒドロ-1H, 1'-H-スピロ [イソキサゾロ [4, 5-g] [1, 4] オキサジノ [4, 3-a] キノリン-5, 5'-ピリミジン] -2', 4', 6' (3'H) -トリオン

40

【化315】



50

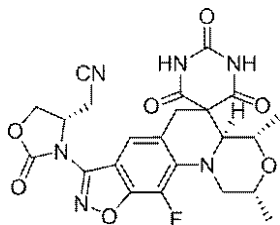
2-プロパノール (2 mL) 中の中間体 198 (0.12 g, 0.30 mmol) 及びバルビツル酸 (0.04 g, 0.30 mmol) の混合物をマイクロ波反応装置で 130℃ で 2 時間にわたり熱した。揮発物質を真空下で除去し、水 (0.5 mL) 中で 10 分間残渣を攪拌し、濾過した。収率: 0.05 g (61%)
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.89 (d, 3H), 1.04 (d, 3H), 1.14 (d, 3H), 2.92 (d, 1H), 3.10 (t, 1H), 3.59–3.69 (m, 2H), 3.77–3.78 (m, 1H), 3.94 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 4.32 (quin, 1H), 4.45–4.49 (m, 1H), 4.53–4.55 (m, 2H), 5.29 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 11.83 (br s, 2H).
¹⁹F NMR (376.5 MHz, DMSO-d₆) δ: -158.38 (s). MS (ES) M⁺: C₂₃H₂₄FN₅O₈ につき 518.3.

【0630】

実施例 71

{(4S)-3-[(2R, 4S, 4aS)-11-フルオロ-2, 4-ジメチル-2', 4', 6'-トリオキソ-1, 1', 2, 3', 4, 4', 4a, 6'-オクタヒドロ-2'H, 6H-スピロ[1, 4-オキサジノ[4, 3-a][1, 2]オキサゾロ[4, 5-g]キノリン-5, 5'-ピリミジン]-8-イル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-4-イル} アセトニトリル

【化316】



イソプロピルアルコール (5 mL) 中の中間体 200 (0.1 g, 0.23 mmol) の攪拌溶液に、バルビツル酸 (0.03 g, 0.25 mmol) を加え、混合物を 16 時間 95℃ で攪拌した。揮発物質を真空下で完全に除去し、水 (5 mL) を残渣に加え、濾過した。収率: 0.10 g (77%).
 キラル HPLC 分析 [カラム: chiralcel OD-H, 溶離液: ヘキサン: エタノール (50:50)] は、これは 33:45:17:5 の比率の 4 つの異性体の混合物であることを示した。33% の比率を有する異性体をキラル HPLC [カラム: chiralcel OD-H, 溶離液: ヘキサン: エタノール (50:50)] により分離し、実施例 71 として同定した。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.89 (d, 3H), 1.15 (d, 3H), 2.92 (d, 1H), 3.12–3.19 (m, 2H), 3.39–3.40 (m, 1H), 3.65–3.70 (m, 2H), 3.74–3.78 (m, 1H), 3.94 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 4.44 (dd, 1H), 4.78 (t, 1H), 4.87–4.89 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 11.47 (s, 1H), 11.83 (s, 1H). MS (ES) M⁺: C₂₃H₂₁FN₆O₇ につき 513.2.

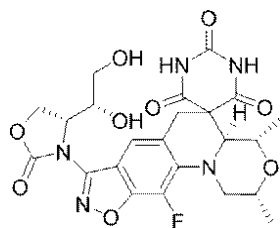
【0631】

実施例 72

(2R, 4S, 4aS)-8-((R)-4-((R)-1, 2-ジヒドロキシエチル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-11-フルオロ-2, 4-ジメチル-2, 4, 4a, 6-テトラヒドロ-1H, 1'H-スピロ[イソキサゾロ[4, 5-g][1, 4]オキサジノ[4, 3-a]キノリン-5, 5'-ピリミジン]-2', 4', 6' (

3' H) - トリオン

【化 3 1 7】



エタノール (4 mL) 中の中間体 201 (0.35 g, 0.75 mmol) の
攪拌溶液に、バルビツル酸 (0.19 g, 14.9 mmol) 及び 2 N 塩酸
(4 mL) を加え、混合物をマイクロ波反応装置で 2 時間 120 °C で熱した。揮発物
質を真空下で完全に除去し、水 (3 mL) を加え、固体を濾過し、標題化合物を
得た。収率: 0.35 g (88%) 注意: キラル HPLC 分析 [カラム:

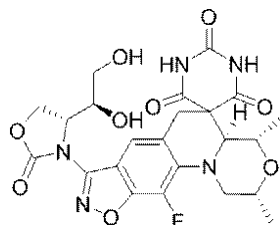
Chiralpak AD-H (250 x 4.6) mm; 移動相: ヘキサ
ン: エタノール (70:30)] は反応混合物が 89% 分離であったことを示した。主異
性体 (実施例 72) をキラル HPLC [カラム: Chiralpak AD-
H; 移動相: ヘキサン: エタノール (70:30)] により分離した。¹H NMR (
400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.88 (d, 3H), 1.13
(d, 3H), 2.92 (d, 1H), 3.10 (t, 1H), 3.3
4-3.40 (m, 2H), 3.62-3.68 (m, 2H), 3.75-
3.79 (m, 1H), 3.92 (d, 1H), 4.09 (d, 1H)
, 4.18 (q, 1H), 4.48-4.53 (m, 1H), 4.56-
4.59 (m, 1H), 4.69-4.73 (m, 1H), 4.84 (t
, 1H), 5.40 (q, 1H), 7.72 (s, 1H), 11.44
(s, 1H), 11.82 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: C
23H24FN5O9 につき 534.2.

【0632】

実施例 73

(2R, 4S, 4aS) - 8 - ((R) - 4 - ((S) - 1, 2-ジヒドロキシエチル)
- 2-オキソオキサゾリジン-3-イル) - 11-フルオロ-2, 4-ジメチル-2, 4
, 4a, 6-テトラヒドロ-1H, 1'-H-スピロ [イソキサゾロ [4, 5-g] [1,
4] オキサジノ [4, 3-a] キノリン-5, 5'-ピリミジン] - 2', 4', 6' (
3' H) - トリオン

【化 3 1 8】



中間体 202 (0.40 g, 0.85 mmol) を使用し、実施例 72 の調
製に記載の手順に従い、実施例 73 を合成した。酢酸アンモニウム法により逆相 HPL
C 精製にかけた後、生成物を得た。収率: 0.25 g (54%)。注意: キラ
ル HPLC 分析 [カラム: Chiralpak AD-H (250 x 4.6)
mm; 移動相: ヘキサン: エタノール (70:30)] は、反応は 58% の分離に
おいて化合物の混合物を生成したことを示した。主要 (実施例 73) 及び微量異性体の
両方をキラル HPLC により分離した。

【0633】

10

20

30

40

50

主異性体（実施例 73）は第2溶出ジアステレオマーである： RT = 9.9 分. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.88 (d, 3H), 1.13 (d, 3H), 2.92 (d, 1H), 3.10 (t, 1H), 3.32–3.44 (m, 2H), 3.64–3.68 (m, 2H), 3.76–3.80 (m, 1H), 3.93 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 4.19 (q, 1H), 4.49–4.53 (m, 1H), 4.56–4.60 (m, 1H), 4.70–4.73 (m, 1H), 4.84 (t, 1H), 5.40 (q, 1H), 7.72 (s, 1H), 11.43 (s, 1H), 11.81 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_9$ につき 534.2.

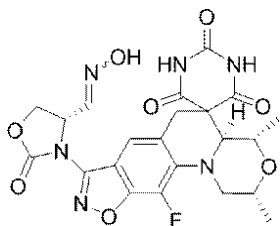
10

【0634】

実施例 74

(2R, 4S, 4aS)–11–フルオロ–8–{(4S)–4–[(ヒドロキシイミノ)メチル]–2–オキソ–1, 3–オキサゾリジン–3–イル}–2, 4–ジメチル–1, 2, 4, 4a–テトラヒドロ–2′H, 6H–スピロ[1, 4–オキサジノ[4, 3–a][1, 2]オキサゾロ[4, 5–g]キノリン–5, 5′–ピリミジン]–2′, 4′, 6′(1′H, 3′H)–トリオン

【化319】



20

酢酸 (10 mL) 中の中間体 91 (0.15 g, 0.3 mmol) の溶液に、バルビツル酸 (0.05 g, 0.4 mmol) を加え、混合物を3時間95℃で熱した。揮発物質を真空下で完全に除去し、水 (4 mL) を残渣に加え、溶液を濾過した。このようにして得られた固体をメタノール中のクロロホルムの勾配を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによりさらに精製した。化合物をE及びZ異性体 (約1:0.65が比率) の未決定の混合物として得た。収率: 0.06 g (34%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.89 (d, 3H), 1.14 (d, 3H), 2.93 (d, 1H), 3.11 (t, 1H), 3.65–3.80 (m, 3H), 3.94 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 4.30–4.32 & 4.47–4.51 (m, 1H), 4.76 & 4.88 (t, 1H), 5.24–5.30 & 5.48–5.55 (m, 1H), 7.10–7.14 & 7.51–7.75 (m, 2H), 11.28 & 11.48 (s, 1H), 11.45 (s, 1H), 11.85 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}_8$ につき 517.3.

30

40

【0635】

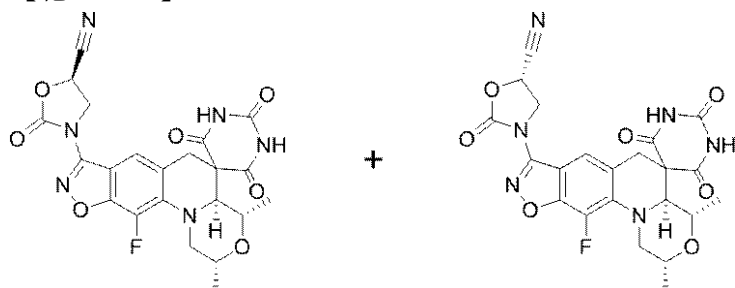
実施例 75 及び 76

(5R)–3–[(2R, 4S, 4aS)–11–フルオロ–2, 4–ジメチル–2′, 4′, 6′–トリオキソ–1, 1′, 2, 3′, 4, 4′, 4a, 6′–オクタヒドロ–2′H, 6H–スピロ[1, 4–オキサジノ[4, 3–a][1, 2]オキサゾロ[4, 5–g]キノリン–5, 5′–ピリミジン]–8–イル]–2–オキソ–1, 3–オキサゾリジン–5–カルボニトリル及び (5S)–3–[(2R, 4S, 4aS)–11–フルオロ–2, 4–ジメチル–2′, 4′, 6′–トリオキソ–1, 1′, 2, 3′, 4, 4′, 4a, 6′–オクタヒドロ–2′H, 6H–スピロ[1, 4–オキサジノ[4, 3–a][1, 2]オキサゾロ[4, 5–g]キノリン–5, 5′–ピリミジン]–8–イ

50

ル] - 2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-5-カルボニトリル

【化 3 2 0】



10

酢酸 (5 mL) 中の中間体 203 (0.13 g, 0.3 mmol) の溶液に、バルビツル酸 (0.04 g, 0.3 mmol) を加え、混合物を 3 時間 95℃で熱した。揮発物質を真空下で完全に除去し、水 (2 mL) を残渣に加え、溶液を濾過した。HPLC 分析 [カラム Xbridge C18 (150 mm x 4.6 mm) 3.5 μm, 移動相: 水中 10 mM 酢酸アンモニウム及びメタノール] は、1:1 異性体の混合物を生成した反応を示し、それを逆相 HPLC (Xbridge C18; 移動相: 水中 10 mM 酢酸アンモニウム及びメタノール) により分離した。収率: 0.03 g (34%)。

【0636】

20

実施例 75 (極性の低い異性体): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.88 (d, 3H), 1.13 (d, 3H), 2.88 (d, 1H), 3.10 (t, 1H), 3.58-3.68 (m, 2H), 3.76-3.82 (m, 1H), 3.94 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 4.31-4.35 (m, 1H), 4.45 (t, 1H), 5.88 (dd, 1H), 7.67 (s, 1H), 11.60 (br s, 2H). MS (ES) MH⁺: C₂₂H₁₉FN₆O₇ につき 499.3。

【0637】

実施例 76 (極性の高い異性体): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.88 (d, 3H), 1.13 (d, 3H), 2.90 (d, 1H), 3.11 (t, 1H), 3.64-3.70 (m, 2H), 3.74-3.80 (m, 1H), 3.93 (d, 1H), 4.09 (d, 1H), 4.30-4.34 (m, 1H), 4.47 (t, 1H), 5.89 (dd, 1H), 7.67 (s, 1H), 11.44 (s, 1H), 11.81 (s, 1H). MS (ES) MH⁺: C₂₂H₁₉FN₆O₇ につき 499.3。

30

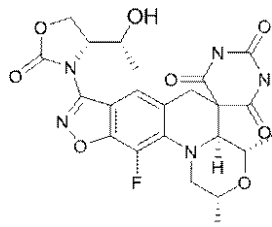
【0638】

実施例 77

(2R, 4S, 4aS) - 11-フルオロ-8-((R)-4-((R)-1-ヒドロキシエチル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2, 4-ジメチル-2, 4, 4a, 6-テトラヒドロ-1H, 1'-H-スピロ [イソキサゾロ [4, 5-g] [1, 4] オキサジノ [4, 3-a] キノリン-5, 5'-ピリミジン] -2', 4', 6' (3'H) - トリオン

40

【化 3 2 1】



2-プロパノール (1 mL) 中の中間体 211 (0.07 g, 0.17 mmol) 及びバルビツル酸 (0.02 g, 0.17 mmol) の混合物をマイクロ波反応装置で 130℃ で 2 時間にわたり熱した。揮発物質を真空下で除去し、水 (0.5 mL) 中で残渣を 10 分間攪拌し、濾過した。収率: 0.08 g (90%)

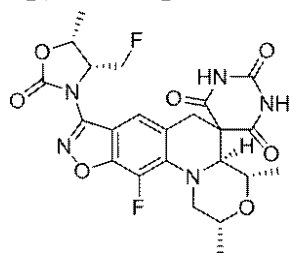
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.89 (d, 3H), 0.98 (d, 3H), 1.15 (d, 3H), 2.92 (d, 1H), 3.12 (t, 1H), 3.64–3.69 (m, 2H), 3.75–3.78 (m, 1H), 3.93 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 4.29 (br s, 1H), 4.52–4.60 (m, 3H), 5.27 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 11.49 (s, 1H), 11.83 (s, 1H). ^{19}F NMR (376.5 MHz, DMSO- d_6) δ : -158.15 (s). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_8$ につき 518.4。

【0639】

実施例 78

(2R, 4S, 4aS) - 11-フルオロ-8-((4R, 5R) - 4-(フルオロメチル) - 5-メチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル) - 2, 4-ジメチル-2, 4, 4a, 6-テトラヒドロ-1H, 1'-H-スピロ [イソキサゾロ [4, 5-g] [1, 4] オキサジノ [4, 3-a] キノリン-5, 5'-ペリミジン] - 2', 4', 6' (3'H) - トリオン

【化 3 2 2】



2-プロパノール (0.5 mL) 中の中間体 216 (0.03 g, 0.06 mmol) 及びバルビツル酸 (0.008 g, 0.06 mmol) の混合物をマイクロ波反応装置で 130℃ で 2 時間にわたり熱した。揮発物質を真空下で除去し、残渣を水 (1 mL) に 10 分間攪拌し、濾過した。これをメタノール (0.5 mL) に懸濁し、これに水 (1 mL) を加え、濾過した。収率: 0.03 g (81%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.89 (d, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.51 (d, 3H), 2.93 (d, 1H), 3.12 (t, 1H), 3.65–3.70 (m, 2H), 3.77–3.78 (m, 1H), 3.95 (d, 1H), 4.11 (d, 1H), 4.35–4.58 (m, 1H), 4.71 (dd, 1H), 4.86–4.89 (m, 1H), 4.99–5.01 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 11.46 (s, 1H), 11.82 (s, 1H). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_7$ につき 520.5。

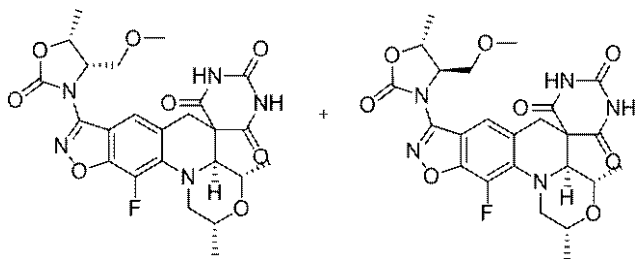
【0640】

実施例 79 及び 80

(2R, 4S, 4aS) - 11-フルオロ-8-((4S, 5R)-4-(メトキシメチル)-5-メチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2, 4-ジメチル-2, 4, 4a, 6-テトラヒドロ-1H, 1'-H-スピロ[イソキサゾロ[4, 5-g][1, 4]オキサジノ[4, 3-a]キノリン-5, 5'-ピリミジン]-2', 4', 6' (3'H)-トリオン及び(2R, 4S, 4aS) - 11-フルオロ-8-((4R, 5R)-4-(メトキシメチル)-5-メチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-2, 4-ジメチル-2, 4, 4a, 6-テトラヒドロ-1H, 1'-H-スピロ[イソキサゾロ[4, 5-g][1, 4]オキサジノ[4, 3-a]キノリン-5, 5'-ピリミジン]-2', 4', 6' (3'H)-トリオン

10

【化323】



20

2-プロパノール (5 mL) 中の中間体 221 (0.28 g, 0.67 mmol), バルビツル酸 (0.09 g, 0.67 mmol) の混合物を電子レンジにて 130℃ で 2 時間にわたり熱した。揮発物質を真空下で除去し、水 (5 mL) 中で 10 分間残渣を攪拌し、濾過した。生成物をメタノール (0.5 mL) に懸濁し、水 (5 mL) をそれに加え、濾過した。収率: 0.34 g (96%)。キラル HPLC [カラム: Chiralpak IA (250 x 4.6) mm, 移動相: ヘキサン: エタノール (50:50) 中 0.1% ジエチルアミン] は 17% + 51% のジアステレオマーの存在を示した。これらのピークを逆相 HPLC [Chiralpak IA; 移動相: ヘキサン: エタノール (50:50) 中 0.1% ジエチルアミン] により分離した。

30

【0641】

実施例 79 (第 1 溶出ジアステレオマー): $t_R = 6.53$ 分; $[a]_D^{25} = -121.46$ ($c = 0.22$; MeOH). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.88 (d, 3H), 1.13 (d, 3H), 1.46 (d, 3H), 2.88 (d, 1H), 3.09 (t, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.56-3.59 (m, 2H), 3.67 (t, 1H), 3.74-3.77 (m, 1H), 3.85-3.88 (m, 1H), 3.93-3.95 (m, 1H), 4.09 (d, 1H), 4.55 (s, 1H), 5.02 (t, 1H), 7.66 (s, 1H), 11.40 (br s, 2H). ^{19}F NMR (376.5 MHz, DMSO- d_6) δ : -158.49 (s). MS (ES) MH^+ : $C_{24}H_{26}FN_5O_8$ につき 532.5。

40

【0642】

実施例 80 (第 2 溶出ジアステレオマー): $t_R = 8.22$ 分; $[a]_D^{25} = -129.17$ ($c = 0.30$; MeOH). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.89 (d, 3H), 1.14 (d, 3H), 1.45 (d, 3H), 2.90 (d, 1H), 3.12 (t, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.55-3.62 (m, 2H), 3.66 (t, 1H), 3.77-3.78 (m, 1H), 3.82-3.86 (m, 1H), 3.92-3.94 (m, 1H), 4.10

50

(d, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.76 (t, 1H), 7.61 (s, 1H), 11.18 (br s, 2H). ^{19}F NMR (376.5 MHz, DMSO- d_6) δ : -158.21 (s). MS (ES) MH^+ : $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_8$ につき 532.5。

【0643】

生物学的活性

式(I)の化合物は細菌のDNAジャイレースを阻害し、したがってその抗菌効果に興味をもたれる。これらの化合物はグラム陽性細菌、グラム陰性細菌及び非定型細菌に対して活性である。これらの特性を、例えば以下の分析を使用して評価してもよい。

【0644】

感受性試験(MIC) 分析1

臨床検査標準協会(CLSI)ガイドラインに従って、微量液体希釈法により最小阻止濃度(MICs)を決定した。手短に言うと、微生物懸濁液を0.5マクファーランド標準液に調節し、 $3 \times 10^5 \sim 7 \times 10^5$ コロニー形成単位(CFU)/mLの最終接種菌液を得た。無菌陽イオン調節Mueller-Hinton Broth(Beckton Dickinson)中で、大半の微生物について細菌接種菌液を調製した。2.5%ウマ溶血(Hema Resource & Supply Inc.)を加えた陽イオン調節Mueller-Hinton Broth中で、上記の通り連鎖球菌を調製した。2倍段階希釈の薬剤を含有する2 μL のDMSOを含有するウェルに、100 μL の接種菌液量を加えた(Tecan EVOロボットを使用)。播種した全微量希釈トレイを周囲空气中、35 $^\circ\text{C}$ で18~24時間インキュベートした。インキュベーション後、試験読取鏡を使用して、OD600nmで読み取って目視読取りにより確認した、目視可能な増殖を阻止した薬剤の最低濃度をMICとして記録した。研究室品質の対照菌株及び規定のMICスペクトルを有する市販の対照化合物を使用して、CLSIガイドラインに従って分析の遂行をモニターした。表1は、分析1で試験した実施例1~77のMIC結果(μM)を示す。表2は、分析1で試験した実施例78~80のMIC結果($\mu\text{g}/\text{mL}$)を示す。

10

20

【表 15】

表 1

実施例	S p y ^a	S p n ^b	S p n ^c	S a u ^d	S a u ^e	S a u ^f
	MIC	MIC	MIC	MIC	MIC	MIC
	(μ M)	(μ M)	(μ M)	(μ M)	(μ M)	(μ M)
1	0.39	0.78	0.78	0.39	3.1	0.78
2	3.1	12	3.1	3.1	12	6.2
3	0.78	1.6	1.6	0.39	1.6	1.6
4	0.36	0.42	0.46	0.25	0.67	0.47
5	0.36	0.39	0.46	0.36	0.78	0.71
6	3.1	6.2	3.1	1.6	6.2	12
7	6.2	25	12	6.2	12	25
8	12	50	50	6.2	12	200
9	0.78	1.6	1.6	0.78	0.78	12
10	25	50	50	6.2	12	200
11	3.1	3.1	3.1	1.6	1.6	25
12	3.1	6.2	6.2	1.6	3.1	25
13	0.39	0.78	0.78	0.39	0.78	0.78
14	0.78	0.78	0.78	0.39	0.78	1.6
15	<0.2 0	0.28	0.39	0.28	0.78	0.39
16	0.39	0.39	0.39	0.39	1.6	1.6
17	0.55	0.55	0.55	0.28	0.78	0.39
18	12	3.1	6.2	3.1	6.2	12
19	<0.2 0	<0.2 0	0.24	0.14	0.78	0.28
20	0.28	0.28	0.28	0.28	1.1	0.39
21	0.78	1.6	1.6	0.78	3.1	3.1
22	0.39	0.39	0.39	<0.20	0.78	0.78
23	0.39	0.78	0.78	0.39	0.78	0.78
24	0.78	1.6	1.6	0.39	1.6	1.6
25	0.78	0.78	0.78	0.39	0.39	1.6
26	<0.2 0	0.28	0.55	2.2	12	1.6
27	0.78	0.78	0.78	0.78	3.1	1.6
28	25	25	25	25	50	50
29	0.39	0.39	0.78	3.1	12	3.1
30	0.39	0.39	0.39	<0.20	0.78	0.78

10

20

30

40

【表 16】

31	0.39	0.78	0.78	3.1	12	3.1
32	<0.2 0	0.39	0.39	<0.20	0.78	0.39
33	0.39	0.39	0.39	3.1	12	6.2
34	0.39	0.39	0.39	<0.20	0.78	1.6
35	0.2	0.39	0.39	<0.20	1.6	0.39
36	0.78	1.6	1.6	0.78	3.1	1.6
37	0.39	0.39	0.78	3.1	25	6.2
38	<0.2 0	0.39	0.39	<0.20	1.65	0.78
39	0.39	0.78	0.78	0.39	1.6	1.6
40	0.28	0.39	0.78	0.78	3.1	1.6
41	0.78	0.39	0.78	0.78	1.6	1.6
42	0.39	0.39	0.39	<0.20	0.39	1.6
43	0.78	0.78	1.6	0.39	0.78	1.6
44	0.78	0.78	1.6	0.78	3.1	3.1
45	0.39	0.39	0.55	<0.20	0.39	0.78
46	0.39	0.78	1.6	1.6	6.2	1.6
47	0.27 9	0.39	0.55	<0.20	0.78	0.78
48	6.2	12	12	6.2	12	50
49	0.78	0.78	1.6	0.39	0.78	0.78
50	1.6	1.6	1.6	1.6	3.1	1.6
51	0.55	0.78	0.78	0.28	0.55	0.78
52	0.78	1.6	1.6	0.78	1.6	3.1
53	0.46 4	0.39	0.55	0.098	0.39	0.55
54	0.78	0.78	0.78	0.39	0.78	1.6
55	0.78	0.78	0.78	0.78	1.6	1.6
56	3.1	6.2	6.2	3.1	6.2	25
57	0.78	0.78	1.6	1.6	6.2	3.1
58	12	50	25	12	50	50
59	1.6	1.6	1.6	0.78	1.6	3.1
60	1.6	1.6	1.6	0.78	1.6	1.6
61	0.78	0.78	0.78	0.78	3.1	1.6
62	3.1	6.2	3.1	3.1	6.2	6.2
63	0.39	0.39	0.39	0.78	3.1	>200
64	6.2	12	6.2	6.2	25	25
65	0.78	0.78	1.6	0.39	1.6	1.6

10

20

30

40

【表 17】

66	0.39	0.39	0.78	0.39	0.78	0.78
67	0.28	0.4	0.55	0.28	0.55	0.55
68	3.1	3.1	6.2	12	25	12
69	3.1	12	12	12	25	12
70	1.6	1.6	3.1	12	50	25
71	1.6	1.6	1.6	3.1	6.2	3.1
72	0.39	0.78	3.1	25	50	25
73	0.78	0.78	3.1	25	100	25
74	1.6	1.6	1.6	6.2	12	12
75	0.55	0.78	1.62	0.28	2.2	0.39
76	0.39	0.39	0.78	0.39	1.6	0.78
77	0.78	0.78	0.78	3.1	12	6.2

^a化膿性連鎖球菌、生体内菌株。^b肺炎球菌、生体内菌株。^c肺炎球菌、生体内菌株。^d黄色ブドウ球菌、生体内菌株、MSQS。^e黄色ブドウ球菌、生体内菌株、MRQR。^f黄色ブドウ球菌、血清。

【表 18】

表 2

実施例	S p y ^a	S p n ^b	S p n ^c	S a u ^d	S a u ^e	S a u ^f
	M I C	M I C	M I C	M I C	M I C	M I C
	(μ g /	(μ g / m	(μ g /	(μ g /	(μ g /	(μ g / m
	m l)	l)	m l)	m l)	m l)	l)
78	1	2	2	1	2	1
79	1	2	1	1	2	1
80	16	64	32	16	32	16

^a化膿性連鎖球菌、生体内菌株。^b肺炎球菌、生体内菌株。^c肺炎球菌、ATCC 49619。^d黄色ブドウ球菌、生体内菌株、ATCC 29213。^e黄色ブドウ球菌、生体内菌株、MRQR。^f黄色ブドウ球菌、生体内菌株、MRSA。

【0645】

感受性試験 (MIC) 分析 2

臨床検査標準協会 (CLSI) ガイドラインに従って、微量液体希釈法により最小阻止濃度 (MICs) を決定した。手短に言うと、微生物懸濁液を 0.5 マクファーランド標準液に調節し、 $3 \times 10^5 \sim 7 \times 10^5$ コロニー形成単位 (CFU) / mL の最終接種菌液を得た。大腸菌、肺炎桿菌及び緑膿菌を含む無菌陽イオン調節 Mueller-Hinton Broth (Beckton Dickinson) 中で、通常、細菌接種菌液を調製した。0.5% 酵母抽出物 (Beckton Dickinson) と 30 mL の $15 \mu\text{g} / \text{mL}$ ウシヘマチン貯蔵液 (Sigma)、及び 3 mL の $15 \mu\text{g} / \text{mL}$ β -ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (Sigma) を含有する無菌陽イオン調節 Mueller-Hinton Broth 中で、インフルエンザ菌細菌接種菌液を調製した。CLSI ガイドラインに従って、寒天希釈法を使用して、ナイセリアの菌株を MIC について試験した。微量液体希釈法には、2 倍段階希釈の薬剤を含有する 2 μL の DMSO を含有するウェルに、100 μL の接種菌液量を加えた (Tecan EVO ロボットを使用)。播種した全微量希釈トレイを周囲空气中、35℃で 18~24 時間インキュベートした。インキュベーション後、試験読取鏡を使用して、OD600nm で読み取って目視読取りにより確認した、目視可能な増殖を阻止した薬剤の最低濃度を MIC として記

録した。研究室品質の対照菌株及び規定のMICスペクトルを有する市販の対照化合物を使用して、CLSIガイドラインに従って分析の遂行をモニターした。表3は、分析2で試験した実施例1～77のMIC結果(μM)を示す。表4は、分析2で試験した実施例78～80のMIC結果($\mu\text{g}/\text{mL}$)を示す。

【表19】

実施例	表3			
	H i n ^a	E c o ^b	K p n ^c	P a e ^d
	MIC (μM)	MIC (μM)	MIC (m M)	MIC (μM)
1	0.78	50	>200	>200
2	1.6	100	>200	>200
3	1.6	50	>200	>200
4	0.47	9.9	200	>200
5	0.33	4	>200	>200
6	3.1	100	121	>200
7	12	200	>200	>200
8	12	>200	>200	>200
9	0.39	50	>200	>200
10	25	>200	>200	>200
11	3.1	50	>200	>200
12	3.1	100	>200	>200
13	0.78	12	200	>200
14	0.78	25	200	>200
15	<0.20	12	>200	>200
16	0.78	25	200	>200
17	0.39	50	>200	>200
18	3.1	>200	>200	>200
19	0.28	8.8	200	>200
20	0.39	25	>200	>200
21	1.6	50	200	>200
22	0.78	12	200	>200
23	0.39	6.2	100	>200
24	3.1	50	>200	>200
25	0.78	12	200	>200
26	<0.20	25	>200	>200
27	0.39	100	>200	>200
28	25	>200	>200	>200
29	0.78	100	>200	>200

10

20

30

40

【表 20】

30	0.39	25	200	>200	
31	0.39	100	>200	>200	
32	0.27	1.5	200	200	
33	0.78	100	>200	>200	
34	0.39	25	200	>200	
35	0.78	50	>200	>200	
36	1.6	100	>200	>200	10
37	0.39	200	>200	>200	
38	0.39	25	200	>200	
39	0.39	25	200	>200	
40	0.39	12	>200	>200	
41	0.78	25	>200	>200	
42	0.39	25	200	>200	
43	1.6	50	>100	>100. 000	20
44	0.78	50	>200	>200	
45	0.39	25	200	>200	
46	0.78	100	>200	>200	
47	0.78	25	200	>200	
48	6.2	200	>200	>200	
49	1.6	50	>200	>200	
50	3.1	200	>200	>200	
51	0.39	12	100	>200	30
52	0.78	25	200	>200	
53	1.1	35	>200	>200	
54	3.1	100	>200	>200	
55	0.39	50	>200	>200	
56	3.1	>200	>200	>200	
57	0.39	100	>200	>200	
58	6.2	>200	>200	>200	
59	1.6	100	>200	>200	40
60	1.6	100	>200	>200	
61	<0.20	100	>200	>200	

6 2	3. 1	> 2 0 0	> 2 0 0	> 2 0 0
6 3	0. 3 9	1 0 0	> 2 0 0	> 2 0 0
6 4	3. 1	> 2 0 0	> 2 0 0	> 2 0 0
6 5	0. 7 8	3. 1	2 0 0	> 2 0 0
6 6	0. 7 8	6. 2	1 0 0	> 2 0 0
6 7	0. 5 5	2 5	> 2 0 0	> 2 0 0
6 8	1. 6	2 0 0	> 2 0 0	> 2 0 0
6 9	3. 1	> 2 0 0	> 2 0 0	> 2 0 0
7 0	1. 6	2 0 0	> 2 0 0	> 2 0 0
7 1	1. 6	5 0	> 2 0 0	> 2 0 0
7 2	3. 1	> 2 0 0	> 2 0 0	> 2 0 0
7 3	6. 2	> 2 0 0	> 2 0 0	> 2 0 0
7 4	0. 7 8	1 0 0	> 2 0 0	> 2 0 0
7 5	0. 7 8	1 0 0	> 2 0 0	> 2 0 0
7 6	0. 7 8	5 0	> 2 0 0	> 2 0 0
7 7	0. 7 8	2 0 0	> 2 0 0	> 2 0 0

10

表 4

	H i n ^a	E c o ^b	E c o ^c	K p n ^d	K p n ^e	P a e ^f
实施例	M I C	M I C	M I C	M I C	M I C	M I C
	(μg/ ml)	(μg/ ml)	(μg/ ml)	(μg/ ml)	(μg/ ml)	(μg/ ml)
78	2	16	32	>64	>64	>64
79	0.5	32	64	>64	>64	>64
80	1	>64	>64	>64	>64	>64

^aインフルエンザ菌、ATCC 49247。^b大腸菌、生体内菌株、ATCC 25922。^c大腸菌、ATCC 35218。^d肺炎桿菌、臨床分離株、ムコイド。^e肺炎桿菌、ATCC 700603。^f緑膿菌、PAO1。

DNAジャイレース超らせん活性蛍光偏光分析

黒色の384ウェルポリスチレンアッセイプレートにおいて、35 mM トリス-HCl (pH7.5)、24 mM KCl、4 mM MgCl₂、2 mM ジチオスレイトール、1.8 mM スペルミジン、5% (v/v) グリセロール、200 nM ウシ血清アルブミン、0.8% ジメチルスルホキシド及び0.3 mM ATPから成る分析緩衝液中の5 nM 大腸菌DNAジャイレースA/B四量体及び130マイクログラム/mLの三重鎖形成性配列TTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTC（配列番号1）含有形態緩和プラスミドの30マイクロリットル／ウェルを、室温で（通常30分間）、5～10個の異なる濃度の試験化合物の存在下または非存在下にインキュベートした。

。pH 3.5 の 150 mM NaCl 及び 150 mM 酢酸ナトリウムから成る 3×三重鎖形成性緩衝液中の 40 nM オリゴデオキシヌクレオチドプローブを 10 マイクロリットル／ウェル添加することにより、超らせん反応を失活させた。オリゴデオキシヌクレオチドプローブは、5'-BODIPY-FL-標識 T T C T T C T T C（配列番号 2）であった。60 分後、偏光子を備えた 485 nm の励起フィルター及び 535 nm の発光フィルターを使用して、Tecan Ultra プレート読取装置で BODIPY-FL の蛍光異方性を測定した。2 つの対照反応を使用して、非線形回帰により IC₅₀ を決定した。第 1 対照反応物は試験化合物を含有せず 0.8 % DMSO を含有し（100 % 活性）、第 2 対照反応物は 5 μM シプロフロキサシン及び 0.8 % DMSO を含有した（0 % 活性）。

10

【0647】

上記の DNA ジャイレース超らせん活性蛍光偏光分析に基づき生体外分析で試験した際、表 5 に示したとおり、実施例 1～77 の大腸菌 DNA ジャイレース超らせん IC₅₀ 分析阻害活性を決定した。

【表 2 3】

表 5

実施例	大腸菌ジャイレ ースF P 平均 I C 5 0 (μ M)
1	1 . 3
2	2 . 7
3	1 . 4 4
4	0 . 3 9
5	0 . 1 6 9
6	3 . 3
7	9 . 7
8	7 . 3
9	0 . 7 1
1 0	6 . 7
1 1	1 . 2
1 2	3 . 2
1 3	0 . 5 1
1 4	0 . 5 7
1 5	0 . 1 3
1 6	0 . 1 9
1 7	0 . 1 4
1 8	0 . 8 1
1 9	0 . 1 6
2 0	0 . 4 2
2 1	0 . 5 4
2 2	0 . 2 1
2 3	0 . 5 2
2 4	> 2 . 1
2 5	0 . 2 6
2 6	0 . 1 7
2 7	0 . 5 3
2 8	> 2 . 1

10

20

30

40

【表 2 4】

2 9	0. 2 7
3 0	0. 5
3 1	0. 4 2
3 2	0. 6 3
3 3	0. 2 6
3 4	0. 2 3
3 5	0. 3 1
3 6	0. 5 9
3 7	0. 1 2
3 8	0. 0 6 7
3 9	0. 0 9 7
4 0	0. 3 8
4 1	0. 4 6
4 2	0. 2 9
4 3	0. 4 4
4 4	0. 5 3
4 5	0. 2 6
4 6	0. 1 7
4 7	0. 1 5
4 8	> 2. 1
4 9	0. 3 8
5 0	0. 2
5 1	0. 4 3
5 2	0. 9
5 3	0. 3 8
5 4	0. 9 4
5 5	0. 1 5
5 6	1. 9
5 7	0. 7 6
5 8	1. 5
5 9	0. 8 6
6 0	0. 9 5
6 1	0. 3 4

10

20

30

40

【表 2 5】

6 2	1 . 4
6 3	0 . 3 8
6 4	> 2 . 1
6 5	0 . 1 2
6 6	0 . 1 7
6 7	0 . 3 3
6 8	0 . 2 2
6 9	0 . 6
7 0	0 . 6 1
7 1	0 . 1 6
7 2	0 . 2 9
7 3	0 . 3 4
7 4	0 . 4 7
7 5	0 . 7 1
7 6	0 . 5 5
7 7	0 . 5 3
7 8	0 . 4 4
7 9	> 2 . 1
8 0	0 . 1 7

10

20

【0 6 4 8】

マウス大腿モデルにおける黄色ブドウ球菌に対する実施例 5 の生体内有効性

研究の目的はマウス大腿感染症モデルにおいて、黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）に対する実施例 5 の有効性及び薬物動態学的／薬力学的（PK／PD）関係性を決定することであった。

30

【0 6 4 9】

使用した黄色ブドウ球菌株は、アメリカ合衆国培養細胞系統保存機関（ATCC 33591）（MRSA）から得たメチシリン抵抗性分離株を含んだ。さらに、3つの黄色ブドウ球菌臨床分離株を使用した。（1）メチシリン感受性分離株（MSSA）；（2）USA 300 遺伝子型の、新しいメチシリン抵抗性臨床分離株（USA 300）及び（3）USA 100 遺伝子型の、新しいメチシリン抵抗性臨床分離株（USA 1000）。

【0 6 5 0】

CLSIガイドラインに従って、微量液体希釈法を使用して各分離株に対するMICを測定した（Raynerら、*Clinical pharmacodynamics of linezolid in seriously ill patients treated in a compassionate use program*, *Clin Pharmacokinet* 2003年、42:1411-23）。各菌株に対し10個の別個の測定を実施し、全てのPK／PD計算で並数MICを使用した。

40

【0 6 5 1】

動物実験委員会（Institutional Animal Care and Use Committee（IACUC））認可プロトコル11-03-iに従って、全手順を行った。第-4日目に150mg/kg ip及び第-1日目に100mg/kg ip、でシクロホスファミドを使用して、マウスを好中球減少性にした（Andesら、*In vivo pharmacodynamics of a new Oxazo*

50

lidinone (Linezolid)、AAC 2002年、46(11):3484-9)。感染の2時間前に、50mg/kgのアミノベンゾトリアゾール(ABT)を経口でマウスに投与してチトクロムP450(CYP450)活性を阻害し;12時間後、マウスに第2回目の50mg/kg投与を行った。各黄色ブドウ球菌分離株を同様の様式で調製した。新しいオーバーナイトプレート(overnight plate)を使用して、25mLのトリプチックソイブロスト(TSB)培地を播種した。培地を200rpmで振とうしながら、37℃で一晩インキュベートした。一晩後の培地をTSB中で1:10に希釈し、OD600nmを決定し、その分離株に特異的な希釈計算機に入れた。一晩後の培地の計算量を適切な量の生理食塩水にピペットで入れ、 5×10^5 CFU/大腿の標的接種菌液レベルを得て、生存可能数を二重測定した。

10

【0652】

次にマウスを対照グループまたは治療グループに割り当てた。感染2時間後、1グループの10匹のマウスを安楽死させて、治療開始における感染大腿での生存可能数を測定した。残りのグループのマウスに、(1)実施例5、(2)対照化合物(レボフロキサシンもしくはリネゾリド)、または(3)媒体を投与した。治療開始後24時間で、有効性を測定した。二酸化炭素での窒息及び頸部脱臼によりマウスを安楽死させ、感染大腿を取り出して精査した。大腿を秤量し、均質化するため1mLの生理食塩水を含有する管に移した。大腿組織を均質化し(Omni THホモジナイザー、Omni International、ワーレントン、バージニア州)、100μLのホモジネートを生理食塩中で段階希釈し、生存可能数決定のためトリプチックソイ寒天プレートに上に蒔いた。プレートを37℃で一晩インキュベートした。

20

【0653】

最初に、各分離株に対し単一投与時間経過調査を行い、最適な投与計画を決定した。黄色ブドウ球菌MRSA分離株に対しては、1日1回(uid)投与が最適な投与計画であると決定し、他の全分離株に対しては、1日2回(bid, q12)投与計画が最適であると決定した。時間経過調査後、各分離株に対し2つの別個の投与反応調査を行い、結果を合わせて有効性に関連するAUC/MIC比を得た。所定のqdまたはbid q12で2.5~160mg/kg/日をマウスに投与し、投与量はボーラス腹腔内投与による10mL/kgであり、治療期間は24時間であった。

【0654】

30

黄色ブドウ球菌で感染させたサテライトマウスのグループを血漿中濃度決定に使用した。感染2時間後に投与を開始し、0.5、1、2、4、6、8、12及び24時間の時点で、二酸化炭素での窒息及び頸部脱臼後、顎下出血または心臓穿刺により全血試料を得た。エチレンジアミン四酢酸(EDTA)(Beckton Dickinson)を含有するマイクロ容器管に全血を試料採取した。1時点あたり3匹のマウスを使用した。13200rpmで5分間遠心分離することにより血漿を分離し、生物分析まで-20℃で保管した。

【0655】

タンパク質沈殿を使用して、実施例5を含有する生物試料を抽出した。試料の1容量に対し、内部標準(グリブリド)を含有するアセトニトリルを5容量加えた。次に混合物を混合し、プレートを3200rpmで5分間遠心分離した。200μL量の上澄み液を乾燥させ、移動相において再度溶液にし、混合物を液体クロマトグラフィー質量分析法(LC-MS)に注入した。データを取得し、実施例5を定量化するため、Analyst v1.4.2で制御したSciex API 4000を使用した。LC-MS装置パラメータを以下の表6及び7に示す。

40

【表 2 6】

表 6 血漿中の実施例 5 を検出する液体クロマトグラフィー条件

パラメータ	条件												
カラム	ACE C8, 20×2.1 mm												
カラム温度	室温												
流速	0.60 mL/分												
勾配	<table> <tr> <th>時間 (分)</th><th>%B</th></tr> <tr> <td>0.50</td><td>10</td></tr> <tr> <td>1.50</td><td>95</td></tr> <tr> <td>2.00</td><td>95</td></tr> <tr> <td>2.01</td><td>10</td></tr> <tr> <td>2.30</td><td>停止</td></tr> </table>	時間 (分)	%B	0.50	10	1.50	95	2.00	95	2.01	10	2.30	停止
時間 (分)	%B												
0.50	10												
1.50	95												
2.00	95												
2.01	10												
2.30	停止												
移動相 A	10 mM ギ酸アンモニウム + 0.1% 水酸化アンモニウム												
移動相 B	0.1% 水酸化アンモニウムを有する ACN												
シリンジ洗浄 1	1:1:1:1 MeOH:CAN:IPA:H ₂ O + 0.2% [NH ₄ OH]												
シリンジ洗浄 2	10:90 MeOH:H ₂ O + 0.2% ギ酸												

10

20

【表 2 7】

表 7 実施例 5 及びグリブライド検出用 MS/MS パラメータ

パラメータ	条件					
質量分析計	S c i e x A P I 4 0 0 0					
供給源温度	5 5 0℃					
注入量	1 0 μ L					
イオンモード	E S I −					
MRM遷移	化合物 I D	Q 1	Q 3	D P	C E	C X P
	実施例 5	4 8 6 . 1 3	4 2 . 0 9	− 8 5	− 6 5	− 5
	グリブライド	4 9 2 . 0 0	1 7 0 . 0 0	− 5 5	− 4 −	− 1 0

30

【0656】

薬物動態学的データ解析：

1 時点あたり 3 匹の各動物における化合物の平均血漿中濃度を計算することにより、各投与グループの血漿中プロファイルを得た。各投与グループについて、ゼロから無限大までの血漿中濃度時間曲線の下面積 (AUC)；最大血漿中薬剤濃度 (C_{max})；最大濃度に達するまでの時間 (t_{max})；及び血漿中半減期 ($t_{1/2}$) を、ノンコンパートメント (non-compartmental) 解析 (WinNonLin 5.2、Pharsight) により決定した。ノンコンパートメントモデル 200 を解析で使用した。

40

【0657】

第 2 投与後の蓄積がないことを仮定して、単一投与後に得た AUC 値を 2 倍することにより、bid 投与計画の AUC を決定した。

薬力学的データ解析：試料希釈及び組織重量を調査するため、各動物の大腿から増殖した細菌のコロニー数を調節し、組織 1 グラムあたりの CFU を決定した (CFU/g)。各

50

グループ内の動物間での標準誤差を計算することにより、各投与グループにおける変動性を決定した。

【0658】

薬物動態学的／薬力学的解析：

前処置グループで得られた平均 $\log \text{ CFU/g}$ を、治療グループにおいて別個の各動物で得られた $\log \text{ CFU/g}$ から差し引いた。 $\log \text{ CFU/g}$ におけるデルタを有効性グループにおける各動物について決定し、PK/PD解析において使用した。四分位間法を使用して統計学的異常値を決定し、解析から除外した。

【0659】

各投与グループのAUCの薬物動態学的パラメータは、各黄色ブドウ球菌分離株に対する実施例5のMICに関連した。各投与グループについてMICに対するAUCの比を決定し、各動物の CFU/g に対してプロットした。マウスの非結合型分率22.1%を使用して、遊離血漿中濃度を計算した。この値は、 $1 \mu\text{M} \sim 50 \mu\text{M}$ の範囲の実施例5のマウスタンパク質非結合型分率の平均に由来した。

【0660】

非線形回帰 (WinNonlin 5.2, Pharsight) により、有効性とPK/PD指標全AUCの間の関係性を決定した。以下に示すS字形 $E_{\max}$ モデルを使用してデータをモデル化した。このモデルにおいて、 $E_{\max}$ は薬剤非存在下で観測される最大増殖であり、 E_0 は最大死滅であり、 EC_{50} は50%の反応を生じさせる濃度であり、NはHill因子である。

【数1】

$$E = E_{\max} - (E_{\max} - E_0) \cdot \frac{C^N}{C^N + EC_{50}^N}$$

【0661】

混合した投与グループにおいて、及び別個の投与計画に対して、PK/PD解析を行った。モデル計算したパラメータにおける変動性、赤池基準及び重み付き残差解析を評価することにより、フィッティングの良好性を決定した。

【0662】

モデル化により決定したPK/PDパラメータを使用して、静的反応に達するのに必要な曝露量、及び治療開始におけるコロニー数を対照とした、コロニー数における1 log減少を決定した。

【0663】

実施例5に対して決定した4つの黄色ブドウ球菌分離株のMIC値を表8に示す。

【表28】

表8 黄色ブドウ球菌分離株に対する並数MIC値

菌株	実施例5 MIC ($\mu\text{g/mL}$)
MSSA	0.0625
MRSA	0.125
USA100	0.125
USA300	0.25

【0664】

ABT存在下における実施例5の腹腔内投与に伴う血漿中曝露量を、黄色ブドウ球菌MSSA、MRSA及びUSA300で感染した好中球減少性マウス大腿において決定した。合わせたデータを解析して、コンセンサス投与／曝露量関係性を構築した。最良の関係性はべき乗関係性、 $Y = (1, 0.22, 7) * (X^{1.2019})$ で関係づけられ、Yは $\eta\text{g/h/mL}$ におけるAUC無限大であり、Xは mg/kg での測定した投与量である。

10

20

30

40

50

【0665】

図1は、ABTで前処置した好中球減少性マウスの大腿における、黄色ブドウ球菌USA100に対する実施例5の投与反応を示す。各点は5匹の動物の平均を示す。エラーバーは標準誤差を示す。治療の開始時点において、細菌の量は 5.93 ± 0.09 CFU/gであった。細菌は媒体グループにおいて $3.3 \log$ CFU/g増殖した。比較用に、別の実験においてリネゾリドを腹腔内投与した。

【0666】

治療開始から、媒体対照グループにおいて、各黄色ブドウ球菌分離株は対数で2以上増殖し；MSSA、MRSA、USA100及びUSA300はそれぞれ 1.96 ± 0.08 、 3.2 ± 0.12 、 2.66 ± 0.16 及び 3.1 ± 0.21 CFU/g増殖した。試験した投与量はいずれも媒体対照グループに匹敵するレベルに再増殖しなかったため、黄色ブドウ球菌MRSAを1日1回（uid）投与した。12時間空けて等しい投与量を2回投与する投与計画（bid、q12）を用いて、他の3つの分離株を試験した。

10

【0667】

単純な投与反応調査からPK/PDパラメータを計算した。AUC/MICパラメータは、活性と一番良く相関したパラメータであることを仮定した。これは、この駆動力が生体外両方で有効性と一番良く相関することが示されているからである。全投与反応調査について、投与溶液を解析して測定した投与量を評価し、コンセンサス曝露量関係性を使用して血漿中曝露量を見積もった。

【0668】

20

好中球減少性マウスモデルにおける黄色ブドウ球菌MSSAのPK/PDパラメータを2つの投与反応調査から作成した。平衡及び $1-1 \log$ 減少でのAUC値をそれぞれ28及び $69 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ と決定した。

【0669】

好中球減少性マウスモデルにおける黄色ブドウ球菌MRSAのPK/PDパラメータを2つの投与反応調査から作成した。平衡及び $1-1 \log$ 減少でのAUC値をそれぞれ24及び $55 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ と決定した。

【0670】

好中球減少性マウスモデルにおける黄色ブドウ球菌USA300のPK/PDパラメータを2つの投与反応調査から作成した。平衡及び $1-1 \log$ 減少でのAUC値をそれぞれ91及び $150 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ と決定した。

30

【0671】

好中球減少性マウスモデルにおける黄色ブドウ球菌USA100のPK/PDパラメータを2つの投与反応調査から作成した。平衡及び $1-1 \log$ 減少でのAUC値をそれぞれ25及び $47 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ と決定した。

【0672】

計算した有効性に対する遊離AUC/MIC比

黄色ブドウ球菌動物モデルに対して計算した遊離血漿中AUC/MICの大きさを表9に示す。

【表 29】

表 9 黄色ブドウ球菌分離株に対する実施例 5 の遊離血漿中 AUC/MIC の大きさ

生体内モデル	N ^a	終点	AUC/MIC (遊離)
黄色ブドウ球菌 MSSA 好中球減少性投与反応	2	EC ₅₀ ± SEM (%CV) ^b	71 ± 28 (44%)
		平衡 ± SEM (%CV) ^c	98 ± 17 (17%)
		1 - log 減少 ± SEM (%CV) ^d	245 ± 81 (33%)
黄色ブドウ球菌 MRSA 好中球減少性投与反応	2	EC ₅₀ ± SEM (%CV)	53 ± 25 (47%)
		平衡 ± SEM (%CV)	43 ± 5 (11%)
		1 - log 減少 ± SEM (%CV)	96 ± 35 (36%)
黄色ブドウ球菌 USA300 好中球減少性投与反応	2	EC ₅₀ ± SEM (%CV)	73 ± 38 (52%)
		平衡 ± SEM (%CV)	80 ± 5 (12%)
		1 - log 減少 ± SEM (%CV)	132 ± 16 (12%)
黄色ブドウ球菌 USA100 好中球減少性投与反応	2	EC ₅₀ ± SEM (%CV)	34 ± 14 (40%)
		平衡 ± SEM (%CV)	43 ± 5 (12%)
		1 - log 減少 ± SEM (%CV)	83 ± 23 (28%)

^a 調査数。^b 有効濃度中央値 ± 平均の標準誤差 (分散の%係数)。^c 平衡 ± 平均の標準誤差 (分散の%係数)。^d 1 - log 減少 ± 平均の標準誤差 (分散の%係数)。

【0673】

要約

実施例 5 は投与範囲にわたり非線形薬物動態を示した。吸収は良好であり、最大濃度には投与後 0.5 時間で達した。投与量/曝露量関係性を、いくつかの有効性調査及び投与溶液の測定濃度からの血漿中 PK 曝露量に基づき構築した。モデルにおいて、別個の分離株及びマウス遊離血漿中レベルに対する並数 MIC 値と組み合わせてこのコンセンサス曝露量を使用して、静菌的有効性に関連する遊離 AUC/MIC の大きさ、及び 1 - log 減少に対する遊離 AUC/MIC の大きさを決定した。

【0674】

好中球減少性大腿モデルにおいて投与反応調査を行って、有効性に必要な、相対的な遊離 AUC/MIC の大きさを決定した。静菌的有効性に必要な遊離 AUC/MIC 比及び 1 - log 減少に対する遊離 AUC/MIC 比は、初期細菌量を基準として、それぞれ 43 ~ 98 及び 83 ~ 245 の範囲であった。

【0675】

マウス大腿モデルにおける化膿性連鎖球菌に対する実施例 5 の生体内有効性

研究の目的はマウス好中球減少性大腿感染症モデルにおいて、化膿性連鎖球菌 (S. pyogenes) に対する実施例 5 の有効性及び薬物動態学的/薬力学的 (PK/PD) 関係性を決定することであった。この調査においては、アメリカ合衆国培養細胞系統保存機関から得た化膿性連鎖球菌 ATCC 12384 を使用した。

【0676】

CLSI ガイドラインに従って、微量液体希釈法を使用して化膿性連鎖球菌 ATCC 1

10

20

30

40

50

2384に対するMICを測定した。各菌株に対し3個の別個の測定を実施し、全てのPK/PD計算で並数MICを使用した。全ての動物実験を、地方倫理委員会許可と共に英国内務省認可下で行った。内務省個人免許コースの1、2及び3部を完了し、現行の個人免許を所有する技術者により全実験を行った。

【0677】

腹腔内注射により、感染4日前に150mg/kgで、及び感染1日前に100mg/kgでシクロホスファミド（Baxter、ノーフォーク、英国）を用いて免疫抑制することにより、全動物を一時的に好中球減少性にした（Andesら、下記）。免疫抑制の第2ラウンドの24時間後、 $\sim 5 \times 10^5$ CFU/マウス大腿を使用して、一時的な吸入麻酔（3%イソフルラン）下、両側方大腿筋への筋肉内注射によりマウスを化膿性連鎖球菌ATCC 12384で感染させた。この調査においては、大腿における疼痛が通常、歩行困難を引き起こし、影響を受けた肢が使用できなくなり、ブプレノルフィン0.06mg/kgをこの調査における全マウスに皮下投与した。ブプレノルフィンを感染時から開始して12時間の間隔で再投与し、進行中の疼痛の軽減を確実にした。

10

【0678】

有効性試験においては、感染後2時間の前処置グループにおいて6匹のマウスを使用し；媒体対照及び医学的治療グループにおいて8匹のマウスを使用した。試験薬剤及び媒体で治療する感染前15分及び感染後12時間の動物に、50mg/kgの1-アミノベンゾトリアゾールを経口経管栄養により投与した。感染後2時間及び14時間で、10mL/kgで腹腔内投与して、抗菌治療を行った。感染後2時間及び14時間で、SC投与により比較グループを100mg/kgのリネゾリドで治療した。対照グループを媒体（0.2M メグルミン/30% HPβCD）のみで治療した。

20

【0679】

感染後24時間（またはマウスが所定の終点に達した場合はより早い時間）の有効性調査では、ペントバルビトン過剰投与を使用したヒトによる安楽死前に、全動物の臨床状態を評価した。両大腿を除去し、別個に秤量した。ビードビーターを使用して、氷冷した無菌リン酸緩衝生理食塩水中、別個の大腿組織試料を均質化した。次に大腿ホモジネートを血液寒天上で定量的に培養し、計数前に37℃で24時間インキュベートした。

【0680】

上記のとおり化膿性連鎖球菌で感染させたサテライトマウスのグループを血漿中濃度測定に使用した。感染2時間後に投与を開始し、0.5、1、2、4、6、8、12及び24時間の時点で全血試料を得た。治療後の特定の時点でサテライトPK調査からのマウスを5%イソフルオランの吸入により安楽死させ、心臓穿刺によりマウスをただちに出血させた。ヘパリン処理した血液試料を13200rpmで5分間遠心分離することにより分離させた。分析のため依頼人に輸送する前に、血漿試料をマイナス80℃で保管した。

30

【0681】

本調査のPK部分については、1単位投与あたり、1時点あたり3匹のマウスを使用した。最終作業順序の意図しない変化に起因し、80及び160mg/kgの初期投与グループに、アミノベンゾトリアゾールを用いた前処置なしで実施例5を投与した。これを実行した後、残りのマウスを投与グループに再分布し、グループサイズを1時点あたり2匹のマウスに減らした。

40

【0682】

タンパク質沈殿を使用して、実施例5を含有する生物試料を抽出した。試料の1容量に対し、内部標準（グリブライド）を含有するアセトニトリルを5容量加えた。次に混合物を混合し、プレートを3200rpmで5分間遠心分離した。200μL量の上澄み液を乾燥させ、移動相において再度溶液にし、混合物を液体クロマトグラフィー質量分析法（LC-MS）に注入した。データを取得し、実施例5を定量化するため、Analyst v1.4.2で制御したSciex API 4000を使用した。LC-MS装置パラメータを表6及び7に示す。

【0683】

50

1 時点あたり 2 ～ 3 匹の各動物における化合物の平均血漿中濃度を計算することにより、各投与グループの血漿中プロファイルを得た。各投与グループについて、ゼロから無限大までの血漿中濃度時間曲線の下面積 (AUC) ; 最大血漿中薬剤濃度 ($C_{\max}$) ; 最大濃度に達するまでの時間 ($t_{\max}$) ; 及び血漿中半減期 ($t_{1/2}$) を、ノンコンパートメント (non-compartmental) 解析 (WinNonLin 5. 2、Pharsight) により決定した。ノンコンパートメントモデル 200 を解析で使用した。

【0684】

第 2 投与後の蓄積がないことを仮定して、単一投与後に得た AUC 値を 2 倍することにより、bid 投与計画の AUC を決定した。

10

試料希釈を調査するため、各動物の大腿から増殖した細菌のコロニー数を調節し、1 大腿あたりの CFU を決定した (CFU/大腿)。各グループ内の動物間での標準誤差を計算することにより、各投与グループにおける変動性を決定した。

【0685】

前処置グループで得られた平均 log CFU/g を、治療グループにおいて別個の各動物で得られた log CFU/g から差し引いた。log CFU/g におけるデルタを有効性グループにおける各動物について決定し、PK/PD 解析において使用した。四分位間法を使用して統計学的異常値を決定し、解析から除外した。

【0686】

各投与グループの AUC の薬物動態学的パラメータは、化膿性連鎖球菌 ATCC 12384 に対する実施例 5 の MIC に関連した。各投与グループについて MIC に対する AUC の比を決定し、各動物の CFU/大腿に対してプロットした。マウスの非結合型分率 22. 1 % を使用して、遊離血漿中濃度を計算した。この値は、1 μ M ～ 50 μ M の範囲の実施例 5 のマウスタンパク質非結合型分率の平均に由来した。

20

【0687】

非線形回帰 (WinNonlin 5. 2、Pharsight) により、有効性と PK/PD 指標全 AUC の間の関係性を決定した。以下に示す S 字形 $E_{\max}$ モデルを使用してデータをモデル化した。このモデルにおいて、 $E_{\max}$ は薬剤非存在下で観測される最大増殖であり； E_0 は最大死滅であり、 EC_{50} は 50 % の反応を生じさせる濃度であり、N は Hill 因子である。

30

【数 2】

$$E = E_{\max} - (E_{\max} - E_0) \cdot \frac{C^N}{C^N + EC_{50}^N}$$

【0688】

混合した投与グループにおいて、及び別個の投与計画に対して、PK/PD 解析を行った。モデル計算したパラメータにおける変動性、赤池基準及び重み付き残差解析を評価することにより、フィッティングの良好性を決定した。

【0689】

モデル化により決定した PK/PD パラメータを使用して、静的反応に達するのに必要な曝露量、及び治療開始におけるコロニー数を対照とした、コロニー数における 1-log 減少及び 2-log 減少を決定した。

40

【0690】

実施例 5 に対して決定した化膿性連鎖球菌 ATCC 12384 の MIC 値は 0. 125 μ g/mL であった。

【0691】

ABT 存在下における実施例 5 の腹腔内投与に伴う血漿中曝露量を、化膿性連鎖球菌 ATCC 12384 で感染した好中球減少性マウス大腿において決定した。各サテライト PK について計算した薬物動態学的パラメータを表 10 に示す。このデータを、黄色ブドウ球菌好中球減少性大腿モデルにおける血漿中曝露量について構築したコンセンサス投与／

50

曝露量関係性と比較した。このコンセンサス関係性を $Y = (1, 0.22, 7) * (X^{1.2019})$ として規定し、 Y は $\eta \text{ g h/mL}$ における AUC 無限大であり、 X は mg/kg での測定した投与量である。

【表 30】

表 10 化膿性連鎖球菌感染マウスにおける A B T 存在下で投与した実施例 5 の血漿中薬物動態

投与量 (mg/kg)		AUC inf
計画値	測定値	(ng時間/mL)
10	4.1	32629
40	25.4	108851
60	44.2	153295
80	66.2	251172
160	142.0	613542

10

【0692】

図 2 は、A B T で前処置した好中球減少性マウスの大腿における、化膿性連鎖球菌 A T C C 1 2 3 8 4 に対する実施例 5 の投与反応を示す。各点は 16 個の大腿の平均を示す。治療の開始時点において、細菌の量は $6.38 \pm 0.03 \text{ CFU/g}$ であった。細菌は媒体グループにおいて $2.6 - 1 \log \text{ CFU/g}$ 増殖した。比較用に、別の実験においてアモキシシリンを腹腔内投与した。

20

【0693】

投与反応調査から PK/PD パラメータを計算した。AUC/MIC パラメータは、活性と一番良く相関したパラメータであることを仮定した。これは、この駆動力が、系列の以前の化合物両方で有効性と一番良く相関し、生体外有効性と強く関連することが示されているからである。投与溶液を解析して測定した投与量を評価し、コンセンサス曝露量関係性を使用して血漿中曝露量を見積もった。計算した AUC 値を $\mu \text{g h/mL}$ で示す。

【0694】

好中球減少性マウスモデルにおける化膿性連鎖球菌 A T C C 1 2 3 8 4 の PK/PD パラメータを単一投与反応調査から作成した。平衡、 $1 - 1 \log$ 減少及び $2 - 1 \log$ 減少での AUC 値をそれぞれ 60、76 及び $95 \mu \text{g h/mL}$ と決定した。

30

【0695】

化膿性連鎖球菌 A T C C 1 2 3 8 4 に対して計算した遊離血漿中 AUC/MIC の大きさを表 11 に示す。

【表 31】

表 11 化膿性連鎖球菌 A T C C 1 2 3 8 4 に対する実施例 5 の遊離血漿中 AUC/MIC の大きさ

生体内モデル	N	終点	AUC/MIC (遊離)
化膿性連鎖球菌好中球減少性投与反応	1	$EC_{50} \pm \text{SEM} (\% \text{CV})^b$	$151 \pm 7 (5\%)$
		平衡 $\pm \text{SEM} (\% \text{CV})$	$106 \pm 5 (5\%)$
		$1 - 1 \log$ 減少 $\pm \text{SEM} (\% \text{CV})$	$135 \pm 5 (4\%)$
		$2 - 1 \log$ 減少 $\pm \text{SEM} (\% \text{CV})$	$168 \pm 6 (4\%)$

* 調査数。

^b 有効濃度中央値 $\pm$ 平均の標準誤差 (分散の % 係数)。

40

【0696】

要約

50

実施例5薬物動態は投与範囲にわたり、黄色ブドウ球菌好中球減少性大腿モデルにおいて示された曝露量と一致する曝露量を示した。モデルにおいて、化膿性連鎖球菌ATCC12384のMIC値及びマウス遊離血漿中レベルと組み合わせてこのコンセンサス曝露量を使用して、静菌的有効性に関連する遊離AUC/MICの大きさ、ならびに1-log減少及び2-log減少に対する遊離AUC/MICの大きさを決定した。

【0697】

実施例5は、好中球減少性マウスにおいて、化膿性連鎖球菌ATCC12384に対し、投与量に依存する生体内有効性を示した。静菌的有効性に必要な遊離AUC/MIC比ならびに1-log減少及び2-log減少に必要な遊離AUC/MIC比は、初期細菌量を基準として、それぞれ106、135及び168であった。

10

実施例5の生体外抗菌活性

【0698】

この研究の目的は、グラム陽性、グラム陰性、選好性及び嫌気性細菌分離株の集団に対する実施例5の生体外抗菌活性を決定することであった。行った試験には、最小阻害濃度(MIC)、最小殺菌濃度(MBCs)ならびに血清(マウス及びヒト)存在下におけるMICsが含まれた。これらの調査において使用した細菌分離株は、最近入手した地理的に多様な臨床分離株から主に成るが、CLSI品質対照参照菌株、内部スクリーニングパネル培養液、及び規定された抵抗性機構を有する分離株も含んだ。

【0699】

20

CLSI微量液体希釈法または寒天希釈法(淋菌)のいずれかを使用して、MIC値を決定した。微量液体希釈感受性試験では、貯蔵化合物の母プレートを調製し、段階的に2倍希釈した薬剤の2μL分割量を96ウェルの娘プレートの1~11カラムに配置するのに使用した。カラム12は薬剤を含有せず、増殖対照としての役割をした。100μLの接種菌液量(5×10⁵CFU/mL)を、Tecan Freedom EVOまたはPerkin-Elmer MiniTrak(商標)MultiPosition液体取扱ロボットのいずれかを使用して、96ウェルプレートの各ウェルに直接加えた。10分離株以上を含有する生物グループについて、MIC範囲、MIC₅₀及びMIC₉₀を決定した。MIC₅₀及びMIC₉₀を、組み合わせたセットの試験臨床分離株のそれぞれ50%及び90%の増殖を阻害する化合物濃度として規定した。1つ以上のCLSI品質対照参照生物及び対照化合物を使用して、感受性試験を確実なものとし、試験日または対照化合物間で変動がないことを確実にした。臨床検査標準協会ガイドライン(Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard、第9版、Wayne, PA.、32巻、2号; Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria; approved standard、第7版、Wayne, PA.、27巻、2号; 及びMethods for determining bactericidal activity of antimicrobial agents; approved guideline、Wayne, PA.、19巻18号)に従って、各生物/薬剤組合せに対して得られるMIC及びMBC値を決定した。参照細菌株のQC範囲と、参照化合物の感受性限界点の判読はCLSI文書 Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-first informational supplement、Wayne, PA.、31巻、1号、及びPerformance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-second informational supplement、Wayne, PA.、32巻、3号において記載されている。微量液体希釈MIC試験を、寒天希釈を使用した嫌気性菌及び淋菌以外の全試験試料に対して行った。レジオネラ感染

30

40

50

症の微量液体希釈MICは、レジオネラブロス中で行った。移動前に、レジオネラ・ニューモフィラの菌株を緩衝炭末酵母抽出物（BCYE）寒天プレート上で48時間初期増殖させた。

【0700】

個々の分離株に対するMIC値を目視で読み取り、CUMPER（Cumulative Percentageの略称）；企業内統計学ソフトウェアプログラムを使用して、MIC決定（MIC範囲、MIC₅₀、MIC₉₀）及び累積パーセント阻害プロット作成を行った。

【0701】

個々のグラム陽性、グラム陰性及び嫌気性細菌分離株に対する実施例5の抗菌スペクトルを表12及び13に示す。全体として、実施例5はブドウ球菌、連鎖球菌、インフルエンザ菌、カタル球菌、クロストリジウム spp、フィネゴルディア・マグナ及びプレボテラ・メラニノゲニカ試験分離株に対して活性であった。特性評価されたジャイレース及びトポイソメラーゼ変異を有する黄色ブドウ球菌、肺炎球菌及び化膿性連鎖球菌株に対する実施例5及び比較物の抗菌活性も評価した。キノロン、ノボビオシン及びクーマイシンA1に抵抗性を生じることが公知であるgyrA、gyrB、ParCまたはParEのいずれかにおいて頻繁に変異する細菌臨床分離株に対し、実施例5の交差抵抗性は見られなかった。

【0702】

実施例5及び比較物を、676個の最近入手したグラム陽性及び選好性グラム陰性細菌臨床分離株の集団に対するMIC₉₀調査において評価した。黄色ブドウ球菌の100菌株に対し、実施例5（MIC₉₀ 0.25 µg/mL）は試験した化合物で最も活性が高く、レボフロキサシン、リネゾリド及びバンコマイシンに抵抗性である分離株に対しこの活性を維持した。この高い度合いの抗菌活性は、表皮ブドウ球菌（MIC₉₀ 0.25 µg/mL、n=37）、S. ヘモリチカス（MIC₉₀ 0.25 µg/mL、n=21）、S. ルグドゥネンシス（MIC₉₀ 0.5 µg/mL、n=11）及び腐性ブドウ球菌（MIC₉₀ 0.5 µg/mL、n=16）を含む凝固酵素陰性ブドウ球菌の99菌株に対しても観測され、交差抵抗性も無かった。肺炎球菌、化膿性連鎖球菌及びS. アガラクチアそれぞれの100菌株に対し、実施例5は非常に活性であり、それぞれ0.125 µg/mL及び0.25 µg/mLのMIC₅₀及びMIC₉₀値であった。レボフロキサシン、エリスロマイシンまたはアモキシシリンに抵抗性である連鎖球菌のいずれに対しても実施例5の交差抵抗性は観測されなかった。

【0703】

ブドウ球菌及び連鎖球菌と比較して、E. フェカリス（n=51）を有する腸球菌に対して観測された実施例5の活性は低く、一番低いMICs（MIC範囲0.125~2 µg/mL及びMIC₉₀ 2 µg/mL）となり、フェシウム菌MICは約8倍高くなった（MIC₉₀ 16 µg/mL）。枯草菌及びセレウス菌（炭疽菌の代替として）それぞれの11菌株に対し、実施例5の活性を測定した。両種に対するMIC₉₀は0.5 µg/mLであった。炭疽菌に対する実施例5のBSL3試験により、この活性を確かめた（MIC範囲0.125~1 µg/mL、及びMIC₉₀ 0.5 µg/mL）。

【0704】

実施例5の抗菌活性は、インフルエンザ菌（n=29）、レジオネラ・ニューモフィラ（n=11）及び淋菌の17菌株を含む、選好性グラム陰性生物も包含した。これらの生物グループに対するMIC範囲は、それぞれ0.125~1 µg/mL、0.008~0.06 µg/mL及び0.03~0.25 µg/mLであった。対応するMIC₉₀は、それぞれ1 µg/mL、0.06 µg/mL及び0.125 µg/mLであった。シプロフロキサシン抵抗性の淋菌株において、実施例5の交差抵抗性は観測されなかった。

【0705】

実施例5のMIC値にける血清タンパク質結合有効性を、マウス及びヒト血清（0、10、25及び50%）の両方の濃度を変化させて評価した。9個の黄色ブドウ球菌試験菌

10

20

30

40

50

株に対し、50%ヒト血清の存在下、実施例5で2倍～8倍のMICの増加を観測し、50%マウス血清においてより大きなタンパク質結合有効性（8～32倍のMIC増加）を観測した。

【0706】

7個の黄色ブドウ球菌株及び1菌株の化膿性連鎖球菌に対する殺菌活性について、実施例5及び比較物を評価した。実施例5、レボフロキサシン及びバンコマイシンは全試験菌株に対して殺菌性であり、最小殺菌濃度（MBCs）はMICの2倍以内であった。実施例の殺菌活性を生体外時間-死滅調査により確認した。

【表32】

表12 種々の細菌分離株に対する実施例5の生体外抗菌活性

生物	実施例5 MIC μg/mL	M
アシネトバクター・バウマンニ（生体内菌株）	4	
アシネトバクター・バウマンニ（多剤抵抗性）	16	
アシネトバクター・バウマンニ	4	
セバシア菌	64	
カンジダ・アルビカンス（ATCC 90028 CLSI QC菌株）	>64	
シトロバクター・フロインディ	16	20
シトロバクター・コセリ	64	
エンテロバクター・エロゲネス	64	
エンテロバクター・クロアカ	32	
エンテロバクター・クロアカ（染色体AmpC）	32	
エンテロコッカス・フェカリス（ATCC 29212 CLSI QC菌株）	1	
エンテロコッカス・フェカリス	2	
エンテロコッカス・フェカリス（バンコマイシン-R, フルオロキノリン-R）	0.5	
フェシウム菌	16	30
フェシウム菌（バンコマイシン-R, フルオロキノリン-R）	8	
大腸菌（ATCC 25922 CLSI QC菌株）	2	
大腸菌（K12 (W3110)）	2	
大腸菌（ATCC 25922のTolC-）	<0.06	
大腸菌+ 2% ヒト血清（ATCC 25922）	<0.06	
大腸菌（ATCC 35218 CLSI QC菌株）	4	
インフルエンザ菌（ATCC 49619 CLSI QC菌株）	0.25	40
クレブシエラ・オキシトカ	32	
肺炎桿菌（ATCC 700603 CLSI QC菌株）	>64	
肺炎桿菌	64	
肺炎桿菌（生体内菌株）	16	
肺炎桿菌	64	
カタル球菌（ATCC 43617）	0.125	
プロテウス・ミラビリス	8	

【表 3 3】

生物	実施例 5 I C μ g / m L	M
プロテウス・ブルガリス	3 2	
緑膿菌 (P A O 1)	> 6 4	
緑膿菌 (P A O 1, m e x A B C D X Y -)	2	
緑膿菌 (臨床分離株)	> 6 4	
霊菌	> 6 4	
黄色ブドウ球菌 (A T C C 2 9 2 1 3, C L S I Q C 菌株)	0. 1 2 5	10
黄色ブドウ球菌 + 2 % ヒト血清 (A T C C 2 9 2 1 3, C L S I Q C 菌株)	0. 2 5	
黄色ブドウ球菌 (M S S A, 生体内菌株)	0. 1 2 5	
黄色ブドウ球菌 (M R S A, フルオロキノロン R)	0. 2 5	
黄色ブドウ球菌 (M R S A)	0. 5	
黄色ブドウ球菌 (生体内菌株)	0. 2 5	
黄色ブドウ球菌 (M u 3, V I S A)	0. 2 5	
黄色ブドウ球菌 (M R S A, U S A 1 0 0)	0. 1 2 5	20
表皮ブドウ球菌 (M R S E)	0. 2 5	
スタフィロコッカス・ヘモリチカス	0. 2 5	
スタフィロコッカス・ルグドゥネンシス	1	
スタフィロコッカス・サプロフィティクス	0. 5	
ストレプトコッカス・アガラクチア	0. 5	
ストレプトコッカス・コンステラータス	0. 0 3	
化膿性連鎖球菌	0. 1 2 5	
化膿性連鎖球菌	0. 2 5	
肺炎球菌 (A T C C 4 9 6 1 9, C L S I Q C 菌株)	0. 2 5	
肺炎球菌 (生体内菌株)	0. 2 5	30
肺炎球菌 (ペニシリン, - エリスロマイシン - 及び フルオロキノロン - 抵抗性)	0. 2 5	
ステノトロホモナス・マルトフィリア	> 6 4	

【表 3 4】

表 1 3 抗菌性細菌種に対する実施例 5 の生体外抗菌活性

生物	実施例 5 MIC μ g / mL
クロストリジウム・ディフィシル (ATCC 70057, CLSI QC菌株)	0.125
クロストリジウム・ディフィシル	0.125
ウェルシュ菌	0.5
アクネ菌	2
フィネゴルディア・マグナ (ATCC 53516)	<0.03
バクテロイデス・テタイオタオミクロン	8
バクテロイデス・テタイオタオミクロン (ATCC 29741, CLSI QC菌株)	8
プレボテラ・メラニノゲニカ	0.25
バクテロイデス・フラジリス (ATCC 25285, CLSI QC菌株)	2
バクテロイデス・フラジリス	4
バクテロイデス・フラジリス	4
バクテロイデス・フラジリス	4
バクテロイデス・フラジリス	8

10

20

【0707】

要約

実施例 5 は、フルオロキノロンに抵抗性であることが公知の分離株を含む、主要なグラム陽性細菌種（黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、スタフィロコッカス・ヘモリチカス、肺炎球菌、化膿性連鎖球菌及びストレプトコッカス・アガラクチア）、選好性グラム陰性細菌種（インフルエンザ菌、レジオネラ・ニューモフィラ、カタル球菌、淋菌）、ならびに嫌気性細菌種（クロストリジウム・ディフィシル）に対する生体外抗菌活性を有する DNA ジャイレース／トポイソメラーゼ阻害剤である。マクロライド、 β -ラクタム、糖ペプチド及びオキサゾリジノンを含む他の薬剤クラスへの抵抗性を有する最近の細菌臨床分離株に対し、実施例 5 で交差抵抗性は観測されなかった。

30

【0708】

連続継代での黄色ブドウ球菌及び化膿性連鎖球菌における抵抗性の出現

この調査の目標は、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌、メチシリン抵抗性黄色ブドウ球菌及びメチシリン抵抗性化膿性連鎖球菌の代表的な分離株において、連続継代間の実施例 5 の抵抗性の出現を決定することであった。

【0709】

新しく増殖させた黄色ブドウ球菌 516 及び 2398 ならびに化膿性連鎖球菌 838 を血液寒天プレート (Remel, Lenexa KS) から回収し、3 mL の陽イオン調節 Mueller-Hinton 2 Broth (MHB2) (Sigma-Aldrich、セント・ルイス、ミズーリ州) 中で懸濁させ、試料を継代ゼロとして冷凍した。これらの培養液を、無菌生理食塩水 (Remel) 中で 0.5 マクファーランドに希釈し、次に新しいブロス中で 1:200 に希釈し、接種菌液として使用した。実験を通して使用した培地及び接種菌液条件は、黄色ブドウ球菌については MHB2 及び周囲空气中 36℃、化膿性連鎖球菌 838 については 2.5% ウマ溶血を添加した MHB2 及び 5% CO₂ (Hema Resource Inc.、オーロラ、オレゴン州) 中 36℃ であった。

40

【0710】

50

2倍で増加する段階希釈濃度の実施例5をDMSO中で作製し、各濃度の40 μ Lを24ウェル培養プレート(Costar、コーニング、ニューヨーク州)のウェルに分注した。プレートを密閉し、-80 $^{\circ}$ Cで冷凍し、毎日解凍した。総量で2mLの接種菌液を各ウェルに加え、プレートを20~24時間行った。目視可能な細胞増殖が行われた最高濃度の試験化合物を含有するウェルからの細菌細胞を20%グリセロール中で冷凍し、-70 $^{\circ}$ Cで保管し、無菌生理食塩水(Remel)中0.5マクファーランドに逆希釈し、その後新しい培地へ希釈した。次に0.5 $\times$ MICからの細胞を示すこの希釈培地を、増段階濃度の試験化合物を含有する新しい24ウェル培養プレートに分注した。これを20日間繰り返した。

【0711】

次に、化合物非存在下で、冷凍した試料を血液寒天プレート上で単一コロニー精製し、標準微量液体希釈分析を使用し、臨床検査標準協会の文書M07-A8(Methods for dilution antimicrobia susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard、第8版、Wayne, PA.、29巻、2号、2009年)に従って行って、感受性を試験した。感受性の減少を示す、実施例5に対する高いMIC値を有する幾回かの継代からの分離株を、配列解析による検討用を選択した。標準ゲノムDNA調製キット(Promega、マディソン、ウィスコンシン州)を使用して、選択した分離株の全ゲノムDNAを調製した。High Fidelity PCR mix(Roche、ナットリー、ニュージャージー州)を使用して、DNAジヤイレース(gyrA及びgyrB)ならびにトポイソメラーゼIV(parC及びparE)のサブユニット両方をコードする遺伝子を増幅した。ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)生成物をQIAquick PCR Purificationキット(Qiagen、バレンシア、カリフォルニア州)を使用して精製し、黄色ブドウ球菌及び肺炎球菌に適切なプライマーを使用して、Applied Biosystems 3100 Genetic Analyzer(ABI、フォスター・シティー、カリフォルニア州)で配列決定した。変化が観測された場合、第2の独立したPCR生成物を増幅し、配列決定して、変動が本物でありPCR増幅中の取り込み誤差の結果ではないことを確かめた。

【0712】

阻害濃度未満の実施例5を含有する液体培地中で、20回の継代にわたる黄色ブドウ球菌及び化膿性連鎖球菌の増殖を行って、抵抗性の発生を調査した。増加する選択圧の実施例5の存在下、20回の継代後、黄色ブドウ球菌及び化膿性連鎖球菌ARC838の変異体が単離され、開始培養液に対し32倍、16倍及び8倍感受性が減少したことを示した。この実施例5に対する感受性の喪失は、4倍よりも大きいリネゾリド、バンコマイシン及びレボフロキサシンに対する感受性のいずれの変化とも関連しなかった。

【0713】

淋菌に対して試験した実施例5の生体外活性及び有効性

淋菌は世界的な性行為感染症の重大な原因である。歴史的にペニシリンは淋病の治療において有効であったが、プラスミド媒介ペニシリナーゼ産生淋菌(PPNG)株が世界中に広がり、PPNGの低蔓延で知られる特定の地理的領域、他のペニシリン抵抗性機構へのペニシリンの経験的使用を制限している。さらに、フルオロキノロン(シプロフロキサシン)、テトラサイクリン及びマクロライド(アジスロマイシン)を含む、淋菌感染症の経験的な治療に使用される代替的な抗菌クラスの薬剤のいくつかに対して抵抗性が生じている。CLSI参照寒天希釈法により、アジスロマイシン、シプロフロキサシン、ペニシリン及びテトラサイクリンに非感受性である分離株を含む100個の淋菌の集団を、実施例5及び比較薬剤に対して生体外で試験した。結果は、実施例5が、試験した全分離株に対して高活性であることを示し(MIC値 $\leq$ 0.25 μ g/ml)、試験した他の比較物クラスとの交差抵抗性が無いことがわかった。

【0714】

JMI Laboratories(ノース・リバティー、アイオワ州、米国)製の総

10

20

30

40

50

量100系統の臨床淋菌分離株及びATCC品質対照淋菌分離株を試験した。集団は以下の特性を有する菌株を含んだ。

【表35】

表現型	分離株番号
シプロフロキサシン抵抗性	47 ^a
ペニシリン抵抗性	63 ^b
シプロフロキサシンR及びペニシリンR	24 ^c
総量	100 ^d

^a大半が北アメリカ分離株、いくつかはヨーロッパ分離株

^bおよそ等しい数の北アメリカ分離株及びヨーロッパ分離株

^c大半が北アメリカ分離株、いくつかはヨーロッパ分離株

^d≥0.5 µg/mL（非感受性）のアジスロマイシンMICを有する27個の分離株

10

【0715】

方法

A. M07-A9 [2012] において記載されるとおり、淋菌用参照CLSI寒天希釈法を使用して、淋菌のMICを決定した。

B. 淋菌試験用寒天希釈プレート（1%の規定補助剤を有するGC寒天基準）を、JMI Laboratoriesにより作製した。

C. 比較薬剤は、Sigma-Aldrichを通じてJMI Laboratoriesより、またはそれぞれの製造業者により提供された。

D. 比較化合物の品質対照（QC）範囲及び判断基準は、CLSI M100-S23 [2013] 及びEUCAST [2013] において公開されているとおりであった。QC菌株は淋菌ATCC 49226であった。

【0716】

実施例5は、試験した全リン菌株に対し活性であり、≤0.004~0.25 µg/mLのMIC範囲を示し、0.06/0.125 µg/mLのMIC_{50/90}を示した。総量で99.0%の分離株が≤0.125 µg/mLのMIC値を示した。0.25 µg/mLのMICを有する分離株が1つのみあった。

20

30

【0717】

実施例5はペニシリン中間体及びペニシリン抵抗性菌株に対し同様な活性を示し、0.06 µg/mLの並数MC値、ならびにそれぞれ0.06/0.06 µg/mL及び0.06/0.12 µg/mL [≤0.06 µg/mLにおいて85.7%の分離株] の、MIC_{50/90}値を有した。

【0718】

シプロフロキサシン中間体及びシプロフロキサシン抵抗性菌株も、実施例5に対する0.06 µg/mLの並数MC値を示し、MIC_{50/90}値は0.06/0.12 µg/mLであった。

40

【0719】

実施例5はテトラサイクリン中間体及びテトラサイクリン抵抗性菌株に対し同様な活性を示し、0.06 µg/mLでの並数MC値、ならびにそれぞれ0.06/0.06 µg/mL及び0.06/0/0.12 µg/mL [≤0.06 µg/mLにおいて66.7%の分離株] のMIC_{50/90}値であった。

【0720】

アジスロマイシン感受性分離株及びアジスロマイシン中間体分離株の並数値は0.06 µg/mLであり、それぞれ0.06/0.06 µg/mL及び0.06/0/0.12 µg/mL [≤0.06 µg/mLにおいて66.7%の分離株] のMIC_{50/90}値であった。

50

【0721】

全ての100分離株に対するアジスロマイシンのMIC_{50/90}値は0.25/0.5 µg/mLであり；セフィキシムでは0.03/0.06 µg/mLであり；セフトリアキソンでは0.015/0.06 µg/mLであり；シプロフロキサシンでは0.25/>2 µg/mLであり；ペニシリンでは2/>2 µg/mLであり；テトラサイクリンでは1/2 µg/mLである。

【0722】

実施例5 (MIC₉₀、0.12 µg/mL) はアジスロマイシン (MIC₉₀、0.5 µg/mL) の4倍活性が高く、セフィキシム及びセフトリアゾン (MIC₉₀、0.06 µg/mL) よりも2倍活性が低く、テトラサイクリン (MIC₉₀、2 µg/mL) よりも16倍活性が高く、シプロフロキサシン及びペニシリン (MIC₉₀、2 µg/mL) よりも>32倍活性が高い。

10

【0723】

QC菌株 (淋菌ATCC 49226) に対して試験した際、実施例5のMIC値は0.06、0.12及び0.12 µg/mLであった。

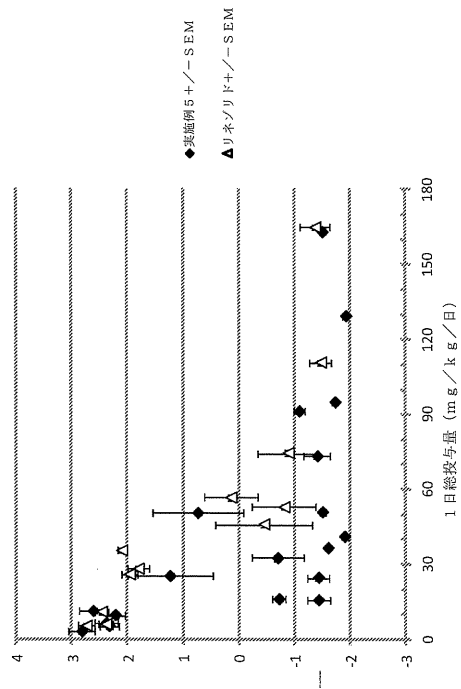
【0724】

要約

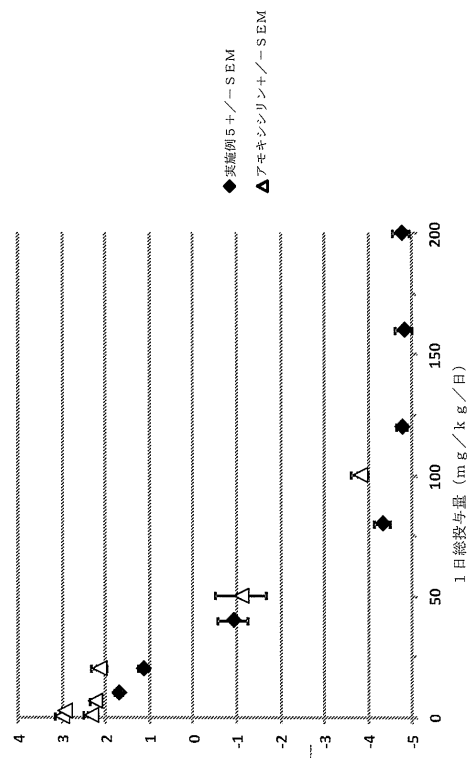
実施例5は淋菌分離株に対して活性が高く、99.0%の分離株が≤0.125 µg/mLのMIC値を示した。実施例5はセフィキシム及びセフトリアキソンよりも2倍低い活性を示し、アジスロマイシン、シプロフロキサシン、ペニシリン及びテトラサイクリンよりも4倍～>32倍高い活性であった。実施例5の並数MIC値は、比較薬剤に非感受性であるものを含む様々なサブセットの分離株と同じまま (0.06 µg/mL) であった。感受性表現型 (シプロフロキサシン感受性、テトラサイクリン感受性及びアジスロマイシン感受性) のMIC₉₀値は0.06 µg/mLであった。非感受性表現型では、MIC₉₀値は0.06～0.12 µg/mLであり、比較薬剤を有する実施例5の活性レベルが高く、有意な交差抵抗性が無いことを示した。

20

【図 1】



【図 2】



【配列表】

0006285960000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
C 1 2 N 15/09 (2006.01) C 1 2 N 15/00 A

- (72)発明者 バサラブ, グレゴリー・スティーブン
アメリカ合衆国マサチューセッツ州02451, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 35, ア
ストラゼネカ・アールアンドディー・ボストン
- (72)発明者 ゴウラヴァラム, マッドハスダン・レディ
アメリカ合衆国マサチューセッツ州02451, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 35, ア
ストラゼネカ・アールアンドディー・ボストン, ケア・オブ・アストロゼネカ・インテレクチュア
ル・プロパティ
- (72)発明者 ホーク, シェイラ・イレネ
アメリカ合衆国マサチューセッツ州02451, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 35, ア
ストラゼネカ・アールアンドディー・ボストン, ケア・オブ・アストロゼネカ・インテレクチュア
ル・プロパティ
- (72)発明者 ジョウ, フェイ
アメリカ合衆国マサチューセッツ州02451, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 35, ア
ストラゼネカ・アールアンドディー・ボストン

審査官 黒川 美陶

- (56)参考文献 国際公開第2010/043893 (WO, A1)
国際公開第2007/072151 (WO, A1)
国際公開第2004/031195 (WO, A1)
国際公開第2006/120563 (WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D
CAplus/REGISTRY (STN)