

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6767392号
(P6767392)

(45) 発行日 令和2年10月14日 (2020. 10. 14)

(24) 登録日 令和2年9月23日 (2020. 9. 23)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/08 (2006. 01)

C O 7 D 471/08 C S P

A 6 1 K 31/437 (2006. 01)

A 6 1 K 31/437

C O 7 D 519/00 (2006. 01)

C O 7 D 519/00 3 O 1

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

A 6 1 P 31/04

A 6 1 K 45/00 (2006. 01)

A 6 1 K 45/00

請求項の数 19 (全 137 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-558028 (P2017-558028)
 (86) (22) 出願日 平成28年5月6日 (2016. 5. 6)
 (65) 公表番号 特表2018-515504 (P2018-515504A)
 (43) 公表日 平成30年6月14日 (2018. 6. 14)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2016/060142
 (87) 国際公開番号 W02016/177862
 (87) 国際公開日 平成28年11月10日 (2016. 11. 10)
 審査請求日 平成31年4月5日 (2019. 4. 5)
 (31) 優先権主張番号 15305701.3
 (32) 優先日 平成27年5月7日 (2015. 5. 7)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 欧州特許庁 (EP)
 (31) 優先権主張番号 16305144.4
 (32) 優先日 平成28年2月8日 (2016. 2. 8)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 516118969
 ミュタビリス
 MUTABILIS
 フランス国, 93230 ロマンビル, ア
 ブニユ ガストン ルセル 102
 (74) 代理人 100099759
 弁理士 青木 篤
 (74) 代理人 100123582
 弁理士 三橋 真二
 (74) 代理人 100117019
 弁理士 渡辺 陽一
 (74) 代理人 100141977
 弁理士 中島 勝
 (74) 代理人 100150810
 弁理士 武居 良太郎

最終頁に続く

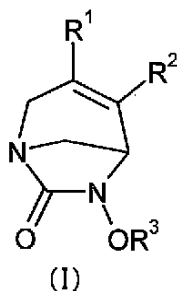
(54) 【発明の名称】 複素環式化合物及び細菌感染の治療又は予防におけるその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式 (I) :

【化 1】

式中、R¹がAを表し、そしてR²がBを表す化合物、並びに式中、R¹がBを表し、そしてR²がAを表す化合物

からなる群から選ばれる化合物であって、

Aが、置換されないか、又は1又は複数のT¹により置換され、飽和、部分的若しくは完全に不飽和の又は芳香族の4～10員の複素環を表し；

B が、水素原子；フッ素原子； $-(CH_2)_mOQ^1$ ； $-(CH_2)_m-CN$ ； $-(CH_2)_m-OC(O)Q^1$ ； $-(CH_2)_m-C(O)OQ^1$ ； $-(CH_2)_m-OC(O)NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-C(O)ONQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1OQ^2$ ； $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1-NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1S(O)_2NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1S(O)_2Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)OQ^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_n-NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_n-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ ； $-(CH_2)_n-NH-CH=NQ^3$ ； $-(CH_2)_m-C(NHQ^3)=NQ^4$ を表すか；又は

置換されないか、若しくは1又は複数の T^2 により置換され、 (C_1-C_3) -アルキル； (C_1-C_3) -フルオロアルキル； $O-(C_1-C_3)$ -フルオロアルキル； $-(CH_2)_m-(C_3-C_6)$ -シクロアルキル； $-(CH_2)_m-(C_3-C_6)$ -シクロフルオロアルキルを表し；

R^3 が、 $-SO_3H$ 、 $-CFHCOOH$ 又は $-CF_2COOH$ を表し；

Q^1 及び Q^2 が、同一であるか又は異なっており、独立して水素原子； $-(CH_2)_r-NHQ^3$ ； $-(CH_2)_r-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ ； $-(CH_2)_r-NH-CH=NQ^3$ ； $(CH_2)_n-C(NHQ^3)=NQ^4$ ； $-(CH_2)_r-OQ^3$ ； $-(CH_2)_n-CONHQ^3$ を表すか；又は

置換されないか、若しくは1又は複数の T^2 により置換され、 (C_1-C_3) -アルキル； (C_1-C_3) -フルオロアルキル；飽和、部分的若しくは完全に不飽和の又は芳香族の $-(CH_2)_m-(4-、5-又は6員の少なくとも1の窒素原子を含む複素環)$ を表すか；又は
 Q^1 、 Q^2 及びそれらが結合する窒素原子は、一緒に置換されないか、若しくは1又は複数の T^2 により置換され、飽和又は部分的に不飽和の4-、5-又は6員の1、2又は3のヘテロ原子を含む複素環を形成し；

Q^3 及び Q^4 は、同一であるか又は異なっており、独立して水素原子または (C_1-C_3) -アルキルを表し；

T^1 は、同一であるか又は異なっており、独立してフッ素原子； $-(CH_2)_mOQ^1$ ； $-(CH_2)_m-CN$ ； $-(CH_2)_m-OC(O)Q^1$ ； $-(CH_2)_m-C(O)OQ^1$ ； $-(CH_2)_m-OC(O)OQ^1$ ； $-(CH_2)_m-OC(O)NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-C(O)ONQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1OQ^2$ ； $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1-NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1S(O)_2NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1S(O)_2Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)OQ^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ ； $-(CH_2)_m-NH-CH=NQ^3$ ； $-(CH_2)_m-C(NHQ^3)=NQ^4$ ； $-(X)-(CH_2)_pOQ^1$ ； $-(X)-(CH_2)_n-CN$ ； $-(X)-(CH_2)_p-OC(O)Q^1$ ； $-(X)-(CH_2)_n-C(O)OQ^1$ ； $-(X)-(CH_2)_p-OC(O)OQ^1$ ； $-(X)-(CH_2)_p-OC(O)NQ^1Q^2$ ； $-(X)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1Q^2$ ； $-(X)-(CH_2)_n-C(O)ONQ^1Q^2$ ； $-(X)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1OQ^2$ ； $-(X)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1-NQ^1Q^2$ ； $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1C(O)Q^2$ ； $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1S(O)_2NQ^1Q^2$ ； $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1S(O)_2Q^2$ ； $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1C(O)OQ^2$ ； $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$ ； $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1Q^2$ ； $-(X)-(CH_2)_p-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ ； $-(X)-(CH_2)_p-NH-CH=NQ^3$ ； $-(X)-(CH_2)_n-C(NHQ^3)=NQ^4$ ； $-C(O)-(CH_2)_nOQ^1$ ； $-C(O)-(CH_2)_n-CN$ ； $-C(O)-(CH_2)_n-OC(O)Q^1$ ； $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)OQ^1$ ； $-C(O)-(CH_2)_n-OC(O)OQ^1$ ； $-C(O)-(CH_2)_n-OC(O)NQ^1Q^2$ ； $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1Q^2$ ； $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)ONQ^1Q^2$ ； $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1OQ^2$ ； $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1-NQ^1Q^2$ ； $-C(O)-(CH_2)_n-NQ^1C(O)Q^2$ ； $-C(O)-(CH_2)_n-NQ^1S(O)_2NQ^1Q^2$ ； $-C(O)-(CH_2)_n-NQ^1S(O)_2Q^2$ ； $-C(O)-(CH_2)_n-NQ^1C(O)OQ^2$ ； $-C(O)-(CH_2)_n-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$ ； $-C(O)-(CH_2)_n-NQ^1Q^2$ ； $-C(O)-(CH_2)_n-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ ； $-C(O)-(CH_2)_n-NH-CH=NQ^3$ ； $-C(O)-(CH_2)_n-C(NHQ^3)=NQ^4$

10

20

30

40

50

を表すか；又は

T^1 は、同一であるか又は異なっており、独立して、置換されないか、若しくは1又は複数の T^2 により置換され、 $-(CH_2)_m-$ （4-、5-又は6員の飽和、部分的若しくは完全に不飽和の又は芳香族の複素環）； $-(X)-(CH_2)_m-$ （4-、5-又は6員の飽和、部分的若しくは完全に不飽和の又は芳香族の複素環）； (C_1-C_3) -アルキル； (C_1-C_3) -フルオロアルキル； $-(X)-(C_1-C_3)$ -アルキル； $-(X)-(C_1-C_3)$ -フルオロアルキル； $-(CH_2)_m-(C_3-C_6)$ -シクロアルキル； $-(X)-(CH_2)_m-(C_3-C_6)$ -シクロアルキル； $-(CH_2)_m-(C_3-C_6)$ -シクロフルオロアルキル； $-(X)-(CH_2)_m-(C_3-C_6)$ -シクロフルオロアルキル； $-C(O)-(CH_2)_m-$ （4-、5-又は6員の飽和、部分的若しくは完全に不飽和の又は芳香族の複素環）； $-C(O)-(C_1-C_3)$ -アルキル； $-C(O)-(C_1-C_3)$ -フルオロアルキル； $-C(O)O-(C_1-C_3)$ -フルオロアルキル； $-C(O)-(CH_2)_m-(C_3-C_6)$ -シクロアルキル； $-C(O)-(CH_2)_m-(C_3-C_6)$ -シクロフルオロアルキル； $-C(O)-(CH_2)_m-(C_3-C_6)$ -シクロフルオロアルキルを表し；

10

T^2 は、同一であるか又は異なっており、独立して-OH；-NH₂；-CONH₂を表し；

mは、同一であるか又は異なっており、独立して0、1、2又は3を表し；

nは、同一であるか又は異なっており、独立して1、2又は3を表し；

pは、同一であるか又は異なっており、独立して2又は3を表し；

rは、 $(CH_2)_r$ が直接炭素原子に結合している場合は1、2又は3であり、そうでない場合rは2又は3であり；

20

Xは、同一であるか又は異なっており、独立してO；S；S(O)；S(O)₂又はN(Q³)を表し；

ここで、

アルキル、シクロアルキル、フルオロアルキル、シクロフルオロアルキルおよび複素環から選ばれる基の中に存在する任意の炭素原子は、酸化されてC=O基を形成することができ；

複素環内に存在する任意の硫黄原子は、酸化されてS=O基又はS(O)₂基を形成でき；

複素環内に存在するか、又は3置換されて三級アミノ基を形成している基内に存在する任意の窒素原子は、さらにメチル基により四級化することができる、

30

化合物、並びにラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、幾何異性体、又は医薬として許容されるそれらの塩。

【請求項2】

Aが、置換されないか、又は1又は複数の T^1 により置換され、飽和、部分的若しくは完全に不飽和の又は芳香族の4-、5-又は6員の少なくとも1の窒素原子を含む複素環を表すか；又は

置換されないか、又は1又は複数の T^1 により置換され、飽和、部分的若しくは完全に不飽和の又は芳香族の4-、5-又は6員の、少なくとも1の窒素原子及びさらにO、S、S(O)、S(O)₂及びNから選ばれる少なくとも1のさらなるヘテロ原子又はヘテロ原子基を含む複素環

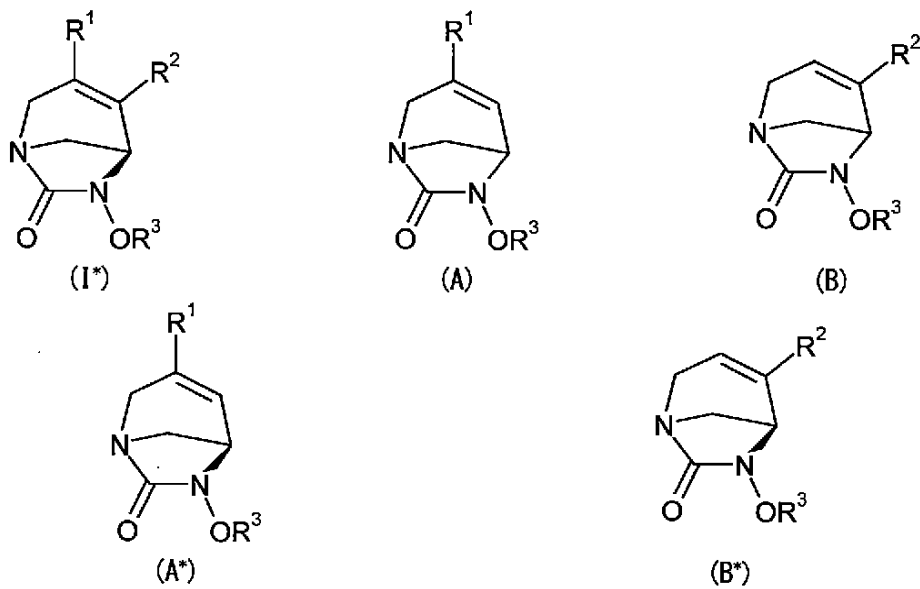
40

を表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

以下の式(I^{*})、(A)、(B)、(A^{*})および(B^{*})：

【化 2】



10

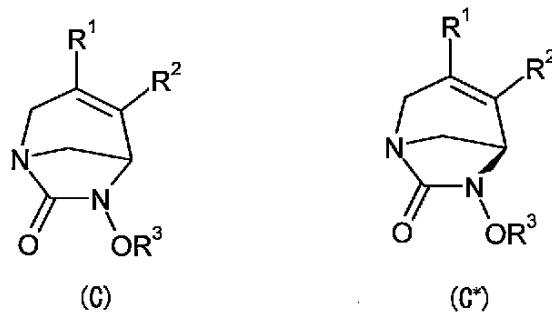
{ 式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は、請求項 1 又は 2 に定義される }
 で表される化合物から選ばれる、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

20

【請求項 4】

以下の式 (C) および (C*) :

【化 3】



30

{ 式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は、請求項 1 又は 2 に定義されるが、ただし B は水素原子を d 表さない }

で表される化合物から選ばれる、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

40

B が、H を表すか、又は置換されないか、若しくは 1 又は複数の T^2 により置換され、
 (C_1-C_3) -アルキル、 $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)Q^2$
 を表し；ここで T^2 、 m 、 Q^1 及び Q^2 は、請求項 1 に定義されるとおりであり、請求項 1
 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

T^1 が、置換されないか、若しくは 1 又は複数の T^2 により置換され、 (C_1-C_3) -アル
 キル； $(CH_2)_mOQ^1$ 、 $(CH_2)_mC(O)OQ^1$ 、 $(CH_2)_mNQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-$
 $C(O)NQ^1OQ^2$ ； $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1-NQ^1Q^2$ ；
 $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1S(O)_2NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-$
 $NQ^1C(O)NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NH-C(NHQ^3)$

50

= NQ^4 を表すか；

置換されないか、若しくは1又は複数の T^2 により置換され、 $-C(O)(C_1-C_3)$ -アルキル； $-C(O)(CH_2)_nOQ^1$ 、 $-C(O)(CH_2)_nC(O)OQ^1$ 、 $-C(O)(CH_2)_nNQ^1Q^2$ 、 $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1OQ^2$ ； $-C(O)(CH_2)_n-C(O)NQ^1-NQ^1Q^2$ ； $-C(O)(CH_2)_n-NQ^1C(O)Q^2$ ； $-C(O)(CH_2)_n-NQ^1S(O)_2NQ^1Q^2$ ； $-C(O)(CH_2)_n-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$ ； $-C(O)(CH_2)_n-NQ^1Q^2$ ； $-C(O)(CH_2)_n-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ ； $-(X)-(C_1-C_3)$ -アルキル； $-(X)-(CH_2)_pOQ^1$ 、 $-(X)-(CH_2)_nC(O)OQ^1$ 、 $-(X)-(CH_2)_pNQ^1Q^2$ 、 $-(X)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1OQ^2$ ； $-(X)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1-NQ^1Q^2$ ； $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1C(O)Q^2$ ； $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1S(O)_2NQ^1Q^2$ ； $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$ ； $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1Q^2$ ； $-(X)-(CH_2)_p-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ を表し；ここで T^2 、 m 、 n 、 p 、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 及び Q^4 は、請求項1に定義される通りであり、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

Aが、置換されないか、又は1又は複数の T^1 により置換され、5又は6員の単環の少なくとも1の窒素原子及びさらにO、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 及びNから選ばれる少なくとも1のさらなるヘテロ原子又はヘテロ原子基を含む複素環を表すか、又は8～10員の二環の少なくとも1の窒素原子及びさらにO、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 及びNから選ばれる少なくとも1のさらなるヘテロ原子又はヘテロ原子基を含む複素環を表し；および

Bが、水素原子を表すか、又は置換されないか、若しくは1又は複数の T^2 により置換され、 (C_1-C_3) -アルキル、 $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1Q^2$ を表し、ここで T^2 、 m 、 Q^1 及び Q^2 は、請求項1に定義されるとおりであり；そして

T^1 が、 $-(C_1-C_3)$ -アルキル、 $-(CH_2)_mOQ^1$ ； $-(CH_2)_m-C(O)OQ^1$ ； $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1Q^2$ ； $-C(O)-(C_1-C_3)$ -アルキル、 $-C(O)-(CH_2)_nOQ^1$ ； $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)OQ^1$ ； $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1Q^2$ ； $-C(O)-(CH_2)_n-NQ^1C(O)Q^2$ ； $-C(O)-(CH_2)_n-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$ ； $-C(O)-(CH_2)_n-NQ^1Q^2$ ； $-(X)-(C_1-C_3)$ -アルキル； $-(X)-(CH_2)_pOQ^1$ ； $-(X)-(CH_2)_n-C(O)OQ^1$ ； $-(X)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1Q^2$ ； $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1C(O)Q^2$ ； $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$ ； $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1Q^2$ を表し；ここで T^2 、 m 、 n 、 p 、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 及び Q^4 は、請求項1に定義されるとおりであり、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

T^1 が、置換されないか、若しくは1又は複数の T^2 により置換され、 (C_1-C_3) -アルキル； $(CH_2)_mOQ^1$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1Q^2$ ； $(CH_2)_mC(O)OQ^1$ 、 $(CH_2)_mNQ^1Q^2$ を表し、ここで T^2 、 m 、 Q^1 及び Q^2 は、請求項1に定義されるとおりであり請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

Bが水素原子である、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項10】

請求項1～9のいずれか一項に記載の少なくとも1の化合物、及び医薬として許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項11】

抗菌化合物から選ばれる少なくとも1の化合物をさらに含む、請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項12】

請求項1～9のいずれか一項に記載の単一化合物；

請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物と、1又は複数の抗菌化合物；

10

20

30

40

50

請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物と、1 又は複数の -ラクタム化合物；又は

請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物と、1 又は複数の抗菌化合物と、1 又は複数の -ラクタム化合物

を含む、請求項 10 又は 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

抗菌化合物が、アミノグリコシド、-ラクタム、グリシルサイクリン、テトラサイクリン、キノロン、フルオロキノロン、グリコペプチド、リポペプチド、マクロライド、ケトライド、リンコサミド、ストレプトグラミン、オキサゾリジノン、ポリミキシン、並びにこれらの混合物から選ばれ；又は

ベータラクタム化合物が、-ラクタム系およびそれらの混合物から選ばれる、請求項 11 又は 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 の化合物と、セフトジジムを含む、医薬組成物。

【請求項 15】

請求項 10 ~ 12 のいずれか一項に記載の医薬組成物と、請求項 10 ~ 12 のいずれか一項の少なくとも 1 の第二の組成物とを含む、キット。

【請求項 16】

請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 の化合物を含む医薬組成物と；
セフトジジムを含む医薬組成物とを含む、キット。

【請求項 17】

医薬としての使用；又は

細菌感染の治療又は予防のための使用；又は

抗菌剤及び/又は -ラクタム阻害剤としての使用；又は

1 又は複数の -ラクタマーゼを産生する細菌により引き起こされる細菌感染を治療又は予防するための使用；又は

グラム陽性細菌又はグラム陰性細菌により引き起こされる細菌感染を治療又は予防するための使用のための、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物又は組成物。

【請求項 18】

治療を必要とする患者に、同時、分離、又は連続投与することにより、細菌感染を治療又は予防するための、請求項 15 又は 16 に記載のキット。

【請求項 19】

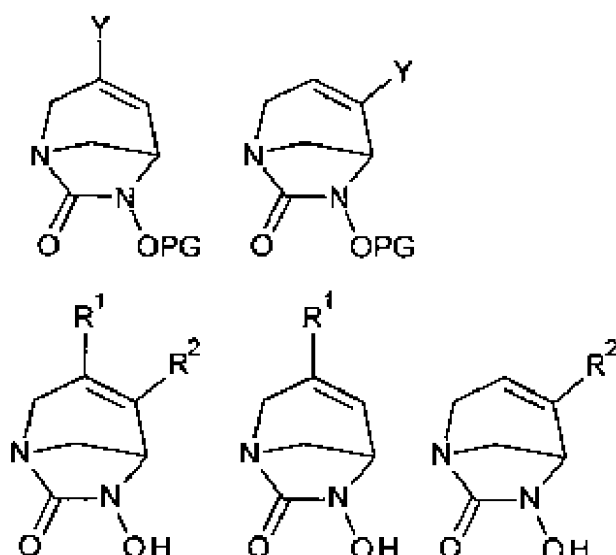
以下の式：

10

20

30

【化 4】



10

{ 式中、 R^1 、 R^2 は、請求項 1 に定義されるとおりであり、 Y はハロゲン、 $-B(OR)_2$ 、又は SnR_3 であり、ここで R は、アルキルであるか、 OR が、 B と一緒に結合して、例えば 5 員を含む環を形成し；そして PG が、アリル、ベンジル、tertブチルジメチルシリル (TBDMS)、tert-ブトキシカルボニル (Boc) から選ばれる }

20

で表される化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、複素環式化合物、それらの製造方法、細菌感染の予防または治療のための、これらの化合物を含む医薬組成物、および、場合により他の抗菌剤および/または β -ラクタム化合物と組み合わせた使用に関する。本発明はまた、 β -ラクタマーゼ阻害剤として

30

【0002】

既知の抗菌性化合物が効果的ではない細菌株をもたらしうる抗菌作用に対する抵抗性の持続的な進化が存在することが記載されてきている。

【0003】

したがって、細菌の抗生物質耐性を克服することができる有効な化合物および組成物を提供する必要性が存在している。

【0004】

本発明の目的は、抗菌剤および/または β -ラクタマーゼ阻害剤として使用することができる複素環式化合物を提供することである。本発明の目的はまた、細菌感染症の予防または治療に用いることができる複素環式化合物を提供することである。本発明の別の目的は、細菌の抗生物質耐性を克服することができる複素環式化合物を提供することである。本発明の目的はまた、このような複素環式化合物を場合により 1 又は複数の他の抗菌剤と組み合わせて含み、細菌感染症の予防または治療のための、そして細菌の構成物質抵抗性を克服することができる医薬組成物を提供することである。

40

他の目的は、本発明の説明の全体を通して明らかになるであろう。

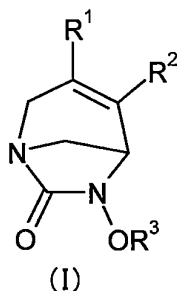
【0005】

したがって、本発明は、式 (I) において、 R^1 が A を表し、そして R^2 が B を表す化合物、及び式 (I) において、 R^1 が B を表し、 R^2 が A を表す化合物、からなる群から選択される化合物、及びラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオ異性体、幾何異性体、又は

50

それらの医薬として許容される塩を提供する：

【化 1】



10

{ 式中、

A は、置換されないか、若しくは 1 又は複数の T^1 により置換され、飽和、部分的若しくは完全に不飽和の又は芳香族の 4 ~ 10 員の複素環を表し；

B は、水素原子；フッ素原子； $-(CH_2)_mOQ^1$ ； $-(CH_2)_m-CN$ ； $-(CH_2)_m-OC(O)Q^1$ ； $-(CH_2)_m-C(O)OQ^1$ ； $-(CH_2)_m-OC(O)OQ^1$ ； $-(CH_2)_m-OC(O)NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-C(O)ONQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1OQ^2$ ； $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1-NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1S(O)_2NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1S(O)_2Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)OQ^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_n-NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_n-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ ； $-(CH_2)_n-NH-CH=NQ^3$ ； $-(CH_2)_m-C(NHQ^3)=NQ^4$ ；又は置換されないか、若しくは 1 又は複数の T^2 により置換され、 (C_1-C_3) -アルキル； (C_1-C_3) -フルオロアルキル； $O-(C_1-C_3)$ -フルオロアルキル； $-(CH_2)_m-(C_3-C_6)$ -シクロアルキル； $-(CH_2)_m-(C_3-C_6)$ -シクロフルオロアルキルを表し；

20

R^3 は $-SO_3H$ 、 $-CFHCOOH$ 又は $-CF_2COOH$ であり；

Q^1 及び Q^2 は、同一であるか異っており、独立して水素原子； $-(CH_2)_r-NHQ^3$ ； $-(CH_2)_r-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ ； $-(CH_2)_r-NH-CH=NQ^3$ ； $(CH_2)_n-C(NHQ^3)=NQ^4$ ； $-(CH_2)_r-OQ^3$ ； $-(CH_2)_n-CONHQ^3$ ；又は置換されないか、若しくは 1 又は複数の T^2 により置換され、 (C_1-C_3) -アルキル； (C_1-C_3) -フルオロアルキル；飽和、部分的若しくは完全に不飽和の又は芳香族の $-(CH_2)_m-(4-, 5-又は 6-員の少なくとも 1 の窒素原子を含む複素環)$ を表し；又は Q^1 、 Q^2 及びそれらが結合する窒素原子は、一緒に置換されないか、若しくは 1 又は複数の T^2 により置換され、飽和又は部分的に不飽和の 4 -、5 -又は 6 -員の 1、2 又は 3 のヘテロ原子を含む複素環を表し；

30

Q^3 及び Q^4 は、同一であるか又は異っており、独立して水素原子又は (C_1-C_3) -アルキルを表し；

T^1 は、同一であるか又は異っており、独立してフッ素原子； $-(CH_2)_mOQ^1$ ； $-(CH_2)_m-CN$ ； $-(CH_2)_m-OC(O)Q^1$ ； $-(CH_2)_m-C(O)OQ^1$ ； $-(CH_2)_m-OC(O)OQ^1$ ； $-(CH_2)_m-OC(O)NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-C(O)ONQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1OQ^2$ ； $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1-NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1S(O)_2NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1S(O)_2Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)OQ^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ ； $-(CH_2)_m-NH-CH=NQ^3$ ； $-(CH_2)_m-C(NHQ^3)=NQ^4$ ； $-(X)-(CH_2)_pOQ^1$ ； $-(X)-(CH_2)_n-CN$ ； $-(X)-(CH_2)_p-OC(O)Q^1$ ； $-(X)-(CH_2)_n-C(O)OQ^1$ ； $-(X)-(CH_2)_p-OC(O)OQ^1$ ； $-(X)-(CH_2)_p-OC(O)NQ^1Q^2$ ； $-(X)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1Q^2$ ； $-(X)-(CH_2)_n-$

40

50

$C(O)ONQ^1Q^2$; $-(X)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1OQ^2$; $-(X)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1-NQ^1Q^2$; $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1C(O)Q^2$; $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1S(O)_2NQ^1Q^2$; $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1S(O)_2Q^2$; $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1C(O)OQ^2$; $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$; $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1Q^2$; $-(X)-(CH_2)_p-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$; $-(X)-(CH_2)_p-NH-CH=NQ^3$; $-(X)-(CH_2)_n-C(NHQ^3)=NQ^4$; $-C(O)-(CH_2)_nOQ^1$; $-C(O)-(CH_2)_n-CN$; $-C(O)-(CH_2)_n-OC(O)Q^1$; $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)OQ^1$; $-C(O)-(CH_2)_n-OC(O)OQ^1$; $-C(O)-(CH_2)_n-OC(O)NQ^1Q^2$; $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1Q^2$; $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)ONQ^1Q^2$; $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1OQ^2$; $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1-NQ^1Q^2$; $-C(O)-(CH_2)_n-NQ^1C(O)Q^2$; $-C(O)-(CH_2)_n-NQ^1S(O)_2NQ^1Q^2$; $-C(O)-(CH_2)_n-NQ^1S(O)_2Q^2$; $-C(O)-(CH_2)_n-NQ^1C(O)OQ^2$; $-C(O)-(CH_2)_n-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$; $-C(O)-(CH_2)_n-NQ^1Q^2$; $-C(O)-(CH_2)_n-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$; $-C(O)-(CH_2)_n-NH-CH=NQ^3$; $-C(O)-(CH_2)_n-C(NHQ^3)=NQ^4$ を表し; 又は

T^1 は、同一であるか又は異なっており、独立して、置換されないか、若しくは 1 又は複数の T^2 により置換される、 $-(CH_2)_m$ - (4-、5-又は 6 員の飽和、部分的若しくは完全に不飽和の又は芳香族の複素環); $-(X)-(CH_2)_m$ - (4-、5-又は 6 員の飽和、部分的若しくは完全に不飽和の又は芳香族の複素環); (C_1-C_3) -アルキル; (C_1-C_3) -フルオロアルキル; $-(X)-(C_1-C_3)$ -アルキル; $-(X)-(C_1-C_3)$ -フルオロアルキル; $-(CH_2)_m-(C_3-C_6)$ -シクロアルキル; $-(X)-(CH_2)_m-(C_3-C_6)$ -シクロアルキル; $-(CH_2)_m-(C_3-C_6)$ -シクロフルオロアルキル; $-(X)-(CH_2)_m-(C_3-C_6)$ -シクロフルオロアルキル; $-C(O)-(CH_2)_m$ - (4-、5-又は 6 員の飽和、部分的若しくは完全に不飽和の又は芳香族の複素環); $-C(O)-(C_1-C_3)$ -アルキル; $-C(O)-(C_1-C_3)$ -フルオロアルキル; $-C(O)O-(C_1-C_3)$ -フルオロアルキル; $-C(O)-(CH_2)_m-(C_3-C_6)$ -シクロアルキル; $-C(O)-(CH_2)_m-(C_3-C_6)$ -シクロアルキル; $-C(O)-(CH_2)_m-(C_3-C_6)$ -シクロフルオロアルキル; $-C(O)-(CH_2)_m-(C_3-C_6)$ -シクロフルオロアルキルを表し;

T^2 は、同一であるか又は異なっており、独立して-OH; $-NH_2$; $-CONH_2$ を表し;

m は、同一であるか又は異なっており、独立して 0、1、2 又は 3 を表し;

n 、同一であるか又は異なっており、独立して 1、2 又は 3 を表し;

p 、同一であるか又は異なっており、独立して 2 又は 3 を表し;

r は、 $(CH_2)_r$ が炭素原子に直接結合する場合 1、2 又は 3 であり、又はそうでない場合 2 又は 3 であり、好ましくは r は 2 又は 3 であり;

X は、同一であるか又は異なっており、独立して O; S; $S(O)$; $S(O)_2$ 又は $N(Q^3)$ を表し;

ここで、任意の炭素原子は、アルキル、シクロアルキル、フルオロアルキル、シクロフルオロアルキル及び複素環から選ばれる基に存在する任意の炭素原子は、酸化されて $C=O$ 基を形成することができ;

複素環に存在する任意の硫黄原子は、酸化されて $S=O$ 基又は $S(O)_2$ 基を形成することができ;

複素環に存在するか、又は三置換されており、そうして 3 級アミノ基を形成する基に存在する任意の窒素原子は、さらにメチル基により 4 級化することができる}

【0006】

好ましくは、本発明の化合物において、

A は、置換されないか、又は 1 又は複数の T^1 により置換され、飽和、部分的若しくは完全に不飽和の又は芳香族の 4 ~ 10 員の複素環を表し;

B は、水素原子; フッ素原子; $-(CH_2)_mOQ^1$; $-(CH_2)_m-CN$; $-(CH_2)_m-OC(O)Q^1$; $-(CH_2)_m-C(O)OQ^1$; $-(CH_2)_m-OC(O)OQ^1$; $-(CH_2)_m-$

$OC(O)NQ^1Q^2$; $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1Q^2$; $-(CH_2)_m-C(O)ONQ^1Q^2$
 $;$ $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1OQ^2$; $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1-NQ^1Q^2$; $-(CH_2)_n-NQ^1C(O)Q^2$; $-(CH_2)_n-NQ^1S(O)_2NQ^1Q^2$; $-(CH_2)_n-NQ^1S(O)_2Q^2$; $-(CH_2)_n-NQ^1C(O)OQ^2$; $-(CH_2)_n-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$; $-(CH_2)_n-NQ^1Q^2$; $-(CH_2)_n-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$; $-(CH_2)_n-NH-CH=NQ^3$; $-(CH_2)_m-C(NHQ^3)=NQ^4$; 又は置換されないか、若しくは1又は複数の T^2 により置換され、 (C_1-C_3) -アルキル; (C_1-C_3) -フルオロアルキル; $O-(C_1-C_3)$ -フルオロアルキル; $-(CH_2)_m-(C_3-C_6)$ -シクロアルキル; $-(CH_2)_m-(C_3-C_6)$ -シクロフルオロアルキルを表し;

R^3 は、 $-SO_3H$ 、 $-CFHCOOH$ 又は $-CF_2COOH$ を表し;

10

Q^1 及び Q^2 は、同一であるか又は異なっており、独立して水素原子; $-(CH_2)_p-NHQ^3$; $-(CH_2)_p-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$; $-(CH_2)_p-NH-CH=NQ^3$; $(CH_2)_n-C(NHQ^3)=NQ^4$; $-(CH_2)_p-OQ^3$; $-(CH_2)_n-CONHQ^3$; 又は置換されないか、若しくは1又は複数の T^2 により置換され、 (C_1-C_3) -アルキル; (C_1-C_3) -フルオロアルキル; 飽和、部分的若しくは完全に不飽和の又は芳香族の $-(CH_2)_m-(4-、5-又は6員の少なくとも1の窒素原子を含む複素環)$ を表し; 又は Q^1 、 Q^2 及びそれらが結合する窒素原子は、一緒に、置換されないか、若しくは1又は複数の T^2 により置換され、飽和又は部分的に不飽和の4-、5-又は6員の、1、2又は3のヘテロ原子を含む複素環を形成し;

Q^3 及び Q^4 は、同一であるか又は異なっており、独立して水素原子又は (C_1-C_3) -アルキルを表し;

20

T^1 は、同一であるか又は異なっており、独立してフッ素原子; $-(CH_2)_mOQ^1$; $-(CH_2)_m-CN$; $-(CH_2)_m-OC(O)Q^1$; $-(CH_2)_m-C(O)OQ^1$; $-(CH_2)_m-OC(O)OQ^1$; $-(CH_2)_m-OC(O)NQ^1Q^2$; $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1Q^2$; $-(CH_2)_m-C(O)ONQ^1Q^2$; $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1OQ^2$; $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1-NQ^1Q^2$; $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)Q^2$; $-(CH_2)_m-NQ^1S(O)_2NQ^1Q^2$; $-(CH_2)_m-NQ^1S(O)_2Q^2$; $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)OQ^2$; $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$; $-(CH_2)_m-NQ^1Q^2$; $-(CH_2)_m-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$; $-(CH_2)_m-NH-CH=NQ^3$; $-(CH_2)_m-C(NHQ^3)=NQ^4$; $-(X)-(CH_2)_pOQ^1$; $-(X)-(CH_2)_n-CN$; $-(X)-(CH_2)_p-OC(O)Q^1$; $-(X)-(CH_2)_n-C(O)OQ^1$; $-(X)-(CH_2)_p-OC(O)OQ^1$; $-(X)-(CH_2)_p-OC(O)NQ^1Q^2$; $-(X)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1Q^2$; $-(X)-(CH_2)_n-C(O)ONQ^1Q^2$; $-(X)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1OQ^2$; $-(X)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1-NQ^1Q^2$; $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1C(O)Q^2$; $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1S(O)_2NQ^1Q^2$; $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1S(O)_2Q^2$; $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1C(O)OQ^2$; $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$; $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1Q^2$; $-(X)-(CH_2)_p-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$; $-(X)-(CH_2)_p-NH-CH=NQ^3$; $-(X)-(CH_2)_n-C(NHQ^3)=NQ^4$ を表し; 又は

30

T^1 は、同一であるか又は異なっており、独立して置換されないか、若しくは1又は複数の T^2 により置換され、 $-(CH_2)_m-(4-、5-又は6員の飽和、部分的若しくは完全に不飽和の又は芳香族の複素環)$; $-(X)-(CH_2)_m-(4-、5-又は6員の飽和、部分的若しくは完全に不飽和の又は芳香族の複素環)$; (C_1-C_3) -アルキル; (C_1-C_3) -フルオロアルキル; $O-(C_1-C_3)$ -フルオロアルキル; $-(CH_2)_m-(C_3-C_6)$ -シクロアルキル; $-(X)-(CH_2)_m-(C_3-C_6)$ -シクロアルキル; $-(CH_2)_m-(C_3-C_6)$ -シクロフルオロアルキル; $-(X)-(CH_2)_m-(C_3-C_6)$ -シクロフルオロアルキルを表し;

40

T^2 は、同一であるか又は異なっており、独立して $-OH$; $-NH_2$; $-CONH_2$ を表し;

m は、同一であるか又は異なっており、独立して0、1、2又は3を表し;

n は、同一であるか又は異なっており、独立して1、2又は3を表し;

p は、同一であるか又は異なっており、独立して2又は3を表し;

50

Xは、同一であるか又は異なっており、独立してO ; S ; S (O) ; S (O)₂又はN (Q³)を表し ;

ここで、

アルキル、シクロアルキル、フルオロアルキル、シクロフルオロアルキル及び複素環から選ばれる基において存在する任意の炭素原子は、酸化されてC = O基を形成することができ ;

複素環において存在する任意の硫黄原子は、酸化されてS = O基又はS (O)₂基を形成することができ ;

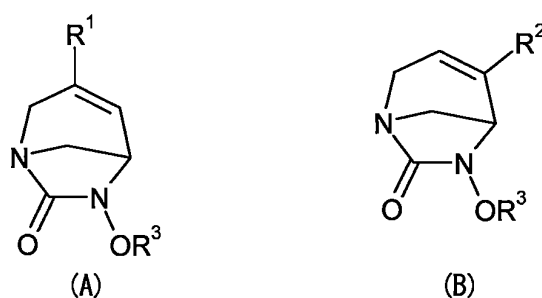
複素環において存在する任意の窒素原子、又は三置換されており、そうして3級アミノ基を形成する基に存在する任意の窒素原子は、さらにメチル基により4級化することができる。

10

【 0 0 0 7 】

好ましくは、本発明の化合物は、R¹、R²及びR³が式 (I) に定義される、式 (A) 及び (B) の化合物から選ばれる :

【 化 2 】

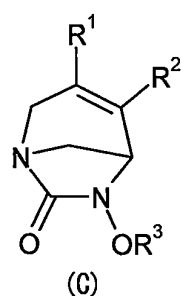


20

【 0 0 0 8 】

また、好ましくは、本発明の化合物は、R¹、R²及びR³が式 (I) に定義されるが、ただしBが水素原子を表さない、式 (C) で表される化合物から選ばれる :

【 化 3 】



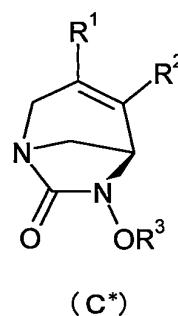
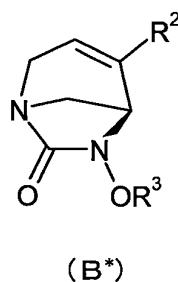
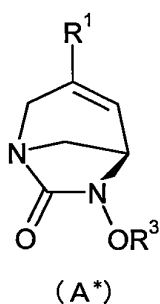
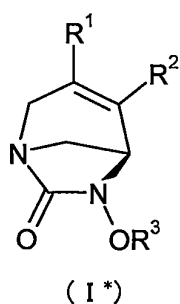
30

40

【 0 0 0 9 】

より好ましくは、本発明の化合物は、式 (I^{*})、(A^{*})、(B^{*})、(C^{*}) :

【化4】



10

{ 式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、それぞれ式(I)、(A)、(B)及び(C)に定義される }

で表される化合物から選ばれる。

【0010】

本発明の化合物では、Aは、置換されないか、又は1又は複数の T^1 により置換され、飽和、部分的若しくは完全に不飽和の又は芳香族の4～10員の複素環を表す。好ましい態様では、Aは、置換されないか、又は1又は複数の T^1 により置換され、炭素結合が飽和された、部分的若しくは完全に不飽和の又は芳香族の4～10-員の複素環を表す。

20

【0011】

好ましくは、Aは、置換されないか、又は1又は複数の T^1 により置換され、4-、5-又は6員の単環の複素環、又は8～10員の二環複素環を表す。より好ましくは、非置換であるか、または1又は複数の T^1 で置換されている、少なくとも1個の窒素原子を含む4、5または6員単環式複素環または少なくとも1個の窒素原子を含む8～10員二環の複素環を表す。

【0012】

同様に好ましくは、非置換であるか、または1又は複数の T^1 で置換されて、少なくとも1つの窒素原子を含み、さらにO、S、 $S(O)_2$ 及びNから選択される少なくとも1つのさらなるヘテロ原子またはヘテロ原子基を含む5員または6員の単環式複素環を表すか、或いは少なくとも1の窒素原子及びO、S、 $S(O)_2$ およびNから選択される少なくとも1つのさらなるヘテロ原子またはヘテロ原子基を含む8員～10員の二環式複素環を表す。そのような複素環は、有利には、O、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ およびNから選択される1,2又は3個のさらなるヘテロ原子またはヘテロ原子基を含むことができる。

30

【0013】

より好ましくは、Aは、非置換であるか、または1又は複数の T^1 で置換され、4,5または6員単環式複素環を表し、さらにより好ましくは、少なくとも1つの窒素原子を含み、そしておそらく少なくとも1個のさらなるヘテロ原子またはヘテロ原子基、例えば1、2、または3のO、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ およびNから選択されるさらなるヘテロ原子またはヘテロ原子基、を含む4,5または6員の単環の複素環を表す。

40

【0014】

本発明は、特に、Aが、

置換されないか、又は1又は複数の T^1 により置換されており、飽和、部分的に又は完全に不飽和、又は芳香族の、少なくとも1の窒素原子を含む4-、5-又は6員の複素環を表すか；又は

置換されないか、又は1又は複数の T^1 により置換されており、飽和、部分的に又は完全に不飽和、又は芳香族の、少なくとも1の窒素原子及びO、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ およびNから選択される少なくとも1のさらなるヘテロ原子またはヘテロ原子基を含む4-、5-又は6員の複素環を表す化合物を提供する。

50

【 0 0 1 5 】

本発明の好ましい化合物は、式 (A) 及び (B) の化合物であって、A が、置換されないか、又は 1 又は複数の T^1 により置換されており、アゼチジニル、オキセタニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、オキサジアゾリル、ピロリル、ピロリジニル、ピリジニル、テトラヒドロピリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピラゾリル、ピリミジニル、ピラジニル、テトラゾリル、イミダゾリル、チエニル、フラニル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、2-ピロリジノニル、イミダゾール-2, 4-ジオン、1, 2, 4-オキサジアゾール-5 オン、1, 5-ジヒドロピロリル-2-オン、ピラジノン、ピリダジノン、ピリドン、ピリミドン、ジオキサニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラニル、テトラヒドロフラニル、ジオキサニル、テトラヒドロピラニルから選ばれる基をあらわす、化合物である。本発明の式 (A^{*}) 及び (B^{*}) の対応する化合物も同等に好ましい。本発明の同等に好ましい化合物は、式 (C) の化合物であって、A が、置換されないか、又は 1 又は複数の T^1 により置換されており、アゼチジニル、オキセタニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、オキサジアゾリル、ピロリル、ピロリジニル、ピリジニル、テトラヒドロピリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピラゾリル、ピリミジニル、ピラジニル、テトラゾリル、イミダゾリル、チエニル、チアゾリル、フラニル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、2-ピロリジノニル、イミダゾール-2, 4-ジオン、1, 2, 4-オキサジアゾール-5 オン、1, 5-ジヒドロピロリル-2-オン、ピラジノン、ピリダジノン、ピリドン、ピリミドン、ジオキサニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラニル、テトラヒドロフラニル、ジオキサニル、テトラヒドロピラニルから選ばれる基を表す、化合物である。本発明の式 (C^{*}) の対応する化合物も同等に好ましい。

【 0 0 1 6 】

好ましくは、本発明の化合物において、B は、H 又は置換されないか、若しくは 1 又は複数の T^2 により置換されている、 (C_1-C_3) -アルキル、 $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)Q^2$ であり、ここで T^2 、 m 、 Q^1 及び Q^2 は上に定義したとおりであり、好ましくは Q^1 及び Q^2 は、H 又は (C_1-C_3) -アルキルである。好ましくは、本発明の化合物において、B は、H 又は (C_1-C_3) -アルキルを表す。

【 0 0 1 7 】

好ましくは、本発明の化合物において、B は、H 又は置換されないか、若しくは 1 又は複数の T^2 により置換されている、 (C_1-C_3) -アルキル、 $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1Q^2$ であり、ここで T^2 、 m 、 Q^1 及び Q^2 は上に定義したとおりであり、好ましくは Q^1 及び Q^2 は、H 又は (C_1-C_3) -アルキルを表す。好ましくは、本発明の化合物において、B は、H 又は (C_1-C_3) -アルキルを表す。

【 0 0 1 8 】

好ましくは、本発明の化合物において、 T^1 は、置換されないか、若しくは 1 又は複数の T^2 により置換されている、 (C_1-C_3) -アルキル； $-(CH_2)_mOQ^1$ ； $-(CH_2)_mC(O)OQ^1$ ； $(CH_2)_mNQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1OQ^2$ ； $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1-NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1S(O)_2NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ ；置換されないか、若しくは 1 又は複数の T^2 により置換されている、 $-C(O)(C_1-C_3)$ -アルキル； $-C(O)(CH_2)_nOQ^1$ ； $-C(O)(CH_2)_nC(O)OQ^1$ ； $-C(O)(CH_2)_nNQ^1Q^2$ ； $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1OQ^2$ ； $-C(O)(CH_2)_n-C(O)NQ^1-NQ^1Q^2$ ； $-C(O)(CH_2)_n-NQ^1C(O)Q^2$ ； $-C(O)(CH_2)_n-NQ^1S(O)_2NQ^1Q^2$ ； $-C(O)(CH_2)_n-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$ ； $-C(O)(CH_2)_n-NQ^1Q^2$ ； $-C(O)(CH_2)_n-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ ； $-(X)-(C_1-C_3)$ -アルキル； $-(X)-(CH_2)_pOQ^1$ ； $-(X)-(CH_2)_nC(O)OQ^1$ ； $-(X)-(CH_2)_pNQ^1Q^2$ ； $-(X)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1OQ^2$ ； $-(X)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1-NQ^1$

Q^2 ; $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1C(O)Q^2$; $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1S(O)_2NQ^1Q^2$; $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$; $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1Q^2$; $-(X)-(CH_2)_p-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ を表し、ここで T^2 、 m 、 n 、 p 、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 及び Q^4 は、上で定義される通りであり、好ましくは Q^1 、 Q^2 、 Q^3 及び Q^4 は、各々同一であるか又は異なっており、 H 又は $-(C_1-C_3)$ -アルキルを表す。好ましくは、本発明の化合物において、 $T^1-(C_1-C_3)$ -アルキル、 $-(CH_2)_mOQ^1$; $-(CH_2)_m-C(O)OQ^1$; $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1Q^2$; $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)Q^2$; $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$; $-(CH_2)_m-NQ^1Q^2$; $-C(O)-(C_1-C_3)$ -アルキル、 $-C(O)-(CH_2)_nOQ^1$; $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)OQ^1$; $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1Q^2$; $-C(O)-(CH_2)_n-NQ^1C(O)Q^2$; $-C(O)-(CH_2)_n-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$; $-C(O)-(CH_2)_n-NQ^1Q^2$; $-(X)-(C_1-C_3)$ -アルキル; $-(X)-(CH_2)_pOQ^1$; $-(X)-(CH_2)_n-C(O)OQ^1$; $-(X)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1Q^2$; $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1C(O)Q^2$; $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$; $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1Q^2$ を表し、ここで T^2 、 m 、 n 、 p 、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 及び Q^4 は上で定義される通りであり、好ましくは Q^1 、 Q^2 、 Q^3 及び Q^4 は、各々同一であるか又は異なっており、 H 又は $r-(C_1-C_3)$ -アルキルを表す。

【0019】

好ましくは、本発明の化合物において、 T^1 は、置換されないか、若しくは1又は複数の T^2 により置換されている、 (C_1-C_3) -アルキル; $(CH_2)_mOQ^1$ 、 $(CH_2)_mC(O)OQ^1$ 、 $(CH_2)_mNQ^1Q^2$ を表し、ここで T^2 、 m 、 Q^1 及び Q^2 は、上で定義される通りである。好ましくは、本発明の化合物において、 T^1 は、 (C_1-C_3) -アルキル; OQ^1 、 $C(O)OQ^1$ 、 $(CH_2)_mNQ^1Q^2$ を表し、ここで m 、 Q^1 及び Q^2 は上で定義される通りであり、好ましくは Q^1 及び Q^2 は、 H 又は (C_1-C_3) -アルキルを表す。

【0020】

好ましくは、本発明の化合物において、 T^1 は、置換されないか、若しくは1又は複数の T^2 により置換されている、 (C_1-C_3) -アルキル; $(CH_2)_mOQ^1$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1Q^2$; $(CH_2)_mC(O)OQ^1$ 、 $(CH_2)_mNQ^1Q^2$ を表し、ここで T^2 、 m 、 Q^1 及び Q^2 は、上で定義される通りである。好ましくは、本発明の化合物において、 T^1 は、 (C_1-C_3) -アルキル; OQ^1 、 $C(O)OQ^1$ 、 $(CH_2)_mNQ^1Q^2$ 、 $C(O)NQ^1Q^2$ を表し; ここで m 、 Q^1 及び Q^2 は、上で定義される通りであり、好ましくは Q^1 及び Q^2 は、 H 又は (C_1-C_3) -アルキルを表す。

【0021】

本発明は、構成として、好ましい特徴の各々の組合せにも関する。

【0022】

好ましくは、本発明の化合物において、:

A は、置換されないか、又は1又は複数の T^1 により置換されている、飽和、部分的若しくは完全に不飽和の又は芳香族の4~10員の複素環を表す。好ましい態様であらば、 A は、置換されないか、又は1又は複数の T^1 により置換されている、炭素結合された、飽和、部分的若しくは完全に不飽和の又は芳香族の4~10員の複素環を表すか; 又は A は、置換されないか、又は1又は複数の T^1 により置換され、5又は6員の単環の複素環であって、少なくとも1の窒素原子及びさらに O 、 S 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 及び N から選ばれる少なくとも1のさらなるヘテロ原子又はヘテロ原子基を含む複素環、或いは8~10員の二環の複素環であって、少なくとも1の窒素原子及び O 、 S 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 及び N から選ばれる少なくとも1のさらなるヘテロ原子又はヘテロ原子基を含む複素環を表す。そのようなヘテロ環は、有利には、 O 、 S 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 及び N から選ばれる1、2、又は3のさらなるヘテロ原子又はヘテロ原子基を含み; そして B は、 H 又は置換されないか、若しくは1又は複数の T^2 により置換されている、 (C_1-C_3) -アルキル、 $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)Q^2$ を表し、ここで T^2 、 m 、 Q^1 及び Q^2 は、上で定義される通りであり、好ましくは Q^1 及び Q^2 は、 H 又は $(C$

$_1-C_3$)-アルキルである。好ましくは、本発明の化合物において、Bは、H又は (C_1-C_3) -アルキルを表し；そして

T^1 は、置換されないか、若しくは1又は複数の T^2 により置換されている、 (C_1-C_3) -アルキル； $(CH_2)_mOQ^1$ 、 $(CH_2)_mC(O)OQ^1$ 、 $(CH_2)_mNQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1OQ^2$ ； $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1-NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)Q^2$ ； $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1S(O)_2NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ を表し；置換されないか、若しくは1又は複数の T^2 により置換されている、 $-C(O)(C_1-C_3)$ -アルキル； $-C(O)(CH_2)_nOQ^1$ 、 $-C(O)(CH_2)_nC(O)OQ^1$ 、 $-C(O)(CH_2)_nNQ^1Q^2$ 、 $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1OQ^2$ ； $-C(O)(CH_2)_n-C(O)NQ^1-NQ^1Q^2$ ； $-C(O)(CH_2)_n-NQ^1C(O)Q^2$ ； $-C(O)(CH_2)_n-NQ^1S(O)_2NQ^1Q^2$ ； $-C(O)(CH_2)_n-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$ ； $-C(O)(CH_2)_n-NQ^1Q^2$ ； $-C(O)(CH_2)_n-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ を表し、ここで T^2 、m、n、p、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 及び Q^4 は、上で定義される通りであり、好ましくは Q^1 、 Q^2 、 Q^3 及び Q^4 は、各々同一であるか又は異なっており、H又は $-(C_1-C_3)$ -アルキルを表す。好ましくは、本発明の化合物において、 T^1 は、 $-(C_1-C_3)$ -アルキル、 $-(CH_2)_mOQ^1$ ； $-(CH_2)_m-C(O)OQ^1$ ； $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1Q^2$ ； $-C(O)-(C_1-C_3)$ -アルキル、 $-C(O)-(CH_2)_nOQ^1$ ； $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)OQ^1$ ； $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1Q^2$ ； $-C(O)-(CH_2)_n-NQ^1C(O)Q^2$ ； $-C(O)-(CH_2)_n-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$ ； $-C(O)-(CH_2)_n-NQ^1Q^2$ ； $-(X)-(C_1-C_3)$ -アルキル； $-(X)-(CH_2)_pOQ^1$ ； $-(X)-(CH_2)_nC(O)OQ^1$ 、 $-(X)-(CH_2)_pNQ^1Q^2$ 、 $-(X)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1OQ^2$ ； $-(X)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1-NQ^1Q^2$ ； $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1C(O)Q^2$ ； $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1S(O)_2NQ^1Q^2$ ； $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$ ； $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1Q^2$ ； $-(X)-(CH_2)_p-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ を表し、ここで T^2 、m、n、p、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 及び Q^4 は、上で定義される通りであり、好ましくは Q^1 、 Q^2 、 Q^3 及び Q^4 は、各々同一であるか又は異なっており、H又は $-(C_1-C_3)$ -アルキルを表す。好ましくは、本発明の化合物において、 T^1 は、置換されないか、若しくは1又は複数の T^2 により置換されている、 (C_1-C_3) -アルキル； $(CH_2)_mOQ^1$ 、 $(CH_2)_mC(O)OQ^1$ 、 $(CH_2)_mNQ^1Q^2$ を表し、ここで T^2 、m、 Q^1 及び Q^2 は上で定義された通りである。好ましくは、本発明の化合物において、 T^1 は、 (C_1-C_3) -アルキル； OQ^1 、 $C(O)OQ^1$ 、 $(CH_2)_mNQ^1Q^2$ を表し、ここでm、 Q^1 及び Q^2 は、上で定義される通りであり、好ましくは Q^1 及び Q^2 は、H又は (C_1-C_3) -アルキルを表す。

【0023】

好ましくは、本発明の化合物において、 T^1 は、置換されないか、若しくは1又は複数の T^2 により置換されている、 (C_1-C_3) -アルキル； $(CH_2)_mOQ^1$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1Q^2$ ； $(CH_2)_mC(O)OQ^1$ 、 $(CH_2)_mNQ^1Q^2$ を表し、ここで T^2 、m、 Q^1 及び Q^2 は、上で定義されたとおりである。好ましくは、本発明の化合物において、 T^1 は、 (C_1-C_3) -アルキル； OQ^1 、 $C(O)OQ^1$ 、 $-(CH_2)_mNQ^1Q^2$ ； $(CH_2)_mNQ^1Q^2$ を表し、ここでm、 Q^1 及び Q^2 は、上で定義される通りであり、好ましくは Q^1 及び Q^2 は、H or (C_1-C_3) -アルキルを表す。

【0024】

好ましくは、本発明の化合物において：

Aは、置換されないか、又は1又は複数の T^1 により置換されている、5又は6員の単環の複素環であって、少なくとも1の窒素原子及びさらにO、S、 $S(O)$ 、 $S(O)$

10

20

30

40

50

₂及びNから選ばれる少なくとも1のさらなるヘテロ原子又はヘテロ原子基を含む複素環、又は8～10員の二環の複素環であって、少なくとも1の窒素原子及びO、S、S(O)、S(O)₂及びNから選ばれる少なくとも1のさらなるヘテロ原子又はヘテロ原子基を含む複素環を表す。そのような複素環は、有利には、O、S、S(O)、S(O)₂及びNから選ばれる1、2又は3のさらなるヘテロ原子又はヘテロ原子基を含み；そして

Bは、H又は置換されないか、若しくは1又は複数のT²により置換されている、(C₁-C₃)-アルキル、-(CH₂)_m-C(O)NQ¹Q²、-(CH₂)_m-NQ¹C(O)Q²を表し、ここでT²、m、Q¹及びQ²は、上で定義される通りであり、好ましくはQ¹及びQ²は、H又は(C₁-C₃)-アルキルである。好ましくは、Bは、H又は(C₁-C₃)-アルキルであり；そして

10

T¹は、-(C₁-C₃)-アルキル、-(CH₂)_mOQ¹；-(CH₂)_m-C(O)OQ¹；-(CH₂)_m-C(O)NQ¹Q²；-(CH₂)_m-NQ¹C(O)Q²；-(CH₂)_m-NQ¹C(O)NQ¹Q²；-(CH₂)_m-NQ¹Q²；-C(O)-(C₁-C₃)-アルキル、-C(O)-(CH₂)_nOQ¹；-C(O)-(CH₂)_n-C(O)OQ¹；-C(O)-(CH₂)_n-C(O)NQ¹Q²；-C(O)-(CH₂)_n-NQ¹C(O)Q²；-C(O)-(CH₂)_n-NQ¹C(O)NQ¹Q²；-C(O)-(CH₂)_n-NQ¹Q²；-(X)-(C₁-C₃)-アルキル；-(X)-(CH₂)_pOQ¹；-(X)-(CH₂)_n-C(O)OQ¹；-(X)-(CH₂)_n-C(O)NQ¹Q²；-(X)-(CH₂)_p-NQ¹C(O)Q²；-(X)-(CH₂)_p-NQ¹C(O)NQ¹Q²；-(X)-(CH₂)_p-NQ¹Q²を表し；ここでT²、m、n、p、Q¹、Q²、Q³及びQ⁴は上で定義される通りであり、好ましくはQ¹、Q²、Q³及びQ⁴ 各々同一であるか又は異なっており、H又は-(C₁-C₃)-アルキルを表す。好ましくは、T¹は、置換されないか、若しくは1又は複数のT²により置換されている、(C₁-C₃)-アルキル；(CH₂)_mOQ¹、(CH₂)_mC(O)OQ¹、(CH₂)_mNQ¹Q²を表し、ここでT²、m、Q¹及びQ²は、上で定義されたとおりである。好ましくは、本発明の化合物において、T¹は、(C₁-C₃)-アルキル；OQ¹、C(O)OQ¹、(CH₂)_mNQ¹Q²を表し、ここでm、Q¹及びQ²は、上で定義される通りであり、好ましくはQ¹及びQ²は、H又は(C₁-C₃)-アルキルを表す。好ましくは、T¹は、置換されないか、若しくは1又は複数のT²により置換されている、(C₁-C₃)-アルキル；(CH₂)_mOQ¹、-(CH₂)_m-C(O)NQ¹Q²；(CH₂)_mC(O)OQ¹、(CH₂)_mNQ¹Q²を表し、ここでT²、m、Q¹及びQ²は、上で定義されたとおりである。好ましくは、本発明の化合物において、T¹は、(C₁-C₃)-アルキル；OQ¹、C(O)OQ¹、(CH₂)_mNQ¹Q²、-C(O)NQ¹Q²を表し、ここでm、Q¹及びQ²は、上で定義される通りであり、好ましくはQ¹及びQ²は、H又は(C₁-C₃)-アルキルを表す。

20

30

【0025】

好ましくは、本発明の化合物において、

Aは、置換されないか、又は1又は複数のT¹により置換されている、飽和、部分的若しくは完全に不飽和の又は芳香族の4～10員の複素環を表す。好ましい態様では、Aは、置換されないか、又は1又は複数のT¹により置換されている、炭素結合された飽和、部分的若しくは完全に不飽和の又は芳香族の4～10員の複素環を表すか；又はAは、置換されないか、又は1又は複数のT¹により置換されている、5又は6員の単環の複素環であって、少なくとも1の窒素原子及びO、S、S(O)、S(O)₂及びNから選ばれる少なくとも1のさらなるヘテロ原子又はヘテロ原子基を含む複素環を表すか、又は8～10員の二環の複素環であって、少なくとも1の窒素原子及びO、S、S(O)、S(O)₂及びNから選ばれる少なくとも1のさらなるヘテロ原子又はヘテロ原子基を含む複素環を表す。そのような複素環は、有利には、O、S、S(O)、S(O)₂及びNから選ばれる1、2又は3のさらなるヘテロ原子又はヘテロ原子基を含むことができ；そして

40

Bは、H又は置換されないか、若しくは1又は複数のT²により置換されている、(C₁-C₃)-アルキル、-(CH₂)_m-C(O)NQ¹Q²を表し、ここでT²、m、Q¹及びQ²は、上で定義される通りであり、好ましくはQ¹及びQ²は、H又は(C₁-C₃)-アルキルである。好ましくは、本発明の化合物において、Bは、H又は(C₁-C₃)-アルキルを表

50

し；そして

T^1 は、置換されないか、若しくは1又は複数の T^2 により置換されている、 (C_1-C_3) -アルキル； $(CH_2)_mOQ^1$ 、 $(CH_2)_mC(O)OQ^1$ 、 $(CH_2)_mNQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1OQ^2$ ； $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1-NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)Q^2$ ； $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1S(O)_2NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ を表し；置換されないか、若しくは1又は複数の T^2 により置換されている、 $-C(O)(C_1-C_3)$ -アルキル； $-C(O)(CH_2)_nOQ^1$ 、 $-C(O)(CH_2)_nC(O)OQ^1$ 、 $-C(O)(CH_2)_nNQ^1Q^2$ 、 $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1OQ^2$ ； $-C(O)(CH_2)_n-C(O)NQ^1-NQ^1Q^2$ ； $-C(O)(CH_2)_n-NQ^1C(O)Q^2$ ； $-C(O)(CH_2)_n-NQ^1S(O)_2NQ^1Q^2$ ； $-C(O)(CH_2)_n-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$ ； $-C(O)(CH_2)_n-NQ^1Q^2$ ； $-C(O)(CH_2)_n-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ ； $-(X)-(C_1-C_3)$ -アルキル； $-(X)-(CH_2)_pOQ^1$ 、 $-(X)-(CH_2)_nC(O)OQ^1$ 、 $-(X)-(CH_2)_pNQ^1Q^2$ 、 $-(X)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1OQ^2$ ； $-(X)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1-NQ^1Q^2$ ； $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1C(O)Q^2$ ； $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1S(O)_2NQ^1Q^2$ ； $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$ ； $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1Q^2$ ； $-(X)-(CH_2)_p-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ を表し；ここで T^2 、 m 、 n 、 p 、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 及び Q^4 は上で定義される通りであり、好ましくは Q^1 、 Q^2 、 Q^3 及び Q^4 は、各々同一であるか又は異なっており、H又は $-(C_1-C_3)$ -アルキルを表す。好ましくは、本発明の化合物において、 T^1 は、 $-(C_1-C_3)$ -アルキル、 $-(CH_2)_mOQ^1$ ； $-(CH_2)_m-C(O)OQ^1$ ； $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1Q^2$ ； $-C(O)-(C_1-C_3)$ -アルキル、 $-C(O)-(CH_2)_nOQ^1$ ； $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)OQ^1$ ； $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1Q^2$ ； $-C(O)-(CH_2)_n-NQ^1C(O)Q^2$ ； $-C(O)-(CH_2)_n-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$ ； $-C(O)-(CH_2)_n-NQ^1Q^2$ ； $-(X)-(C_1-C_3)$ -アルキル； $-(X)-(CH_2)_pOQ^1$ ； $-(X)-(CH_2)_n-C(O)OQ^1$ ； $-(X)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1Q^2$ ； $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1C(O)Q^2$ ； $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$ ； $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1Q^2$ を表し、ここで T^2 、 m 、 n 、 p 、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 及び Q^4 は、上で定義される通りであり、好ましくは Q^1 、 Q^2 、 Q^3 及び Q^4 は各々同一であるか又は異なっており、H又は $-(C_1-C_3)$ -アルキルを表す。好ましくは、本発明の化合物において、 T^1 は、置換されないか、若しくは1又は複数の T^2 により置換されている、 (C_1-C_3) -アルキル； $(CH_2)_mOQ^1$ 、 $(CH_2)_mC(O)OQ^1$ 、 $(CH_2)_mNQ^1Q^2$ を表し、ここで T^2 、 m 、 Q^1 及び Q^2 は、上で定義されたとおりである。好ましくは、本発明の化合物において、 T^1 は、 (C_1-C_3) -アルキル； OQ^1 、 $C(O)OQ^1$ 、 $(CH_2)_mNQ^1Q^2$ を表し、ここで m 、 Q^1 及び Q^2 は上で定義される通りであり、好ましくは Q^1 及び Q^2 は、H又は (C_1-C_3) -アルキルを表す。

【0026】

好ましくは、本発明の化合物において、 T^1 は、置換されないか、若しくは1又は複数の T^2 により置換されている、 (C_1-C_3) -アルキル； $(CH_2)_mOQ^1$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1Q^2$ ； $(CH_2)_mC(O)OQ^1$ 、 $(CH_2)_mNQ^1Q^2$ を表し、ここで T^2 、 m 、 Q^1 及び Q^2 は、上で定義されたとおりである。好ましくは、本発明の化合物において、 T^1 は、 (C_1-C_3) -アルキル； OQ^1 、 $C(O)OQ^1$ 、 $-(CH_2)_mNQ^1Q^2$ を表し、ここで m 、 Q^1 及び Q^2 は上で定義される通りであり、好ましくは Q^1 及び Q^2 は、H又は (C_1-C_3) -アルキルを表す。

【0027】

好ましくは、本発明の化合物において、：

Aは、置換されないか、又は1又は複数の T^1 により置換されている、5又は6員の単環の複素環であって、少なくとも1の窒素原子及びさらにO、S、S(O)、S(O)₂及びNから選ばれる少なくとも1のさらなるヘテロ原子又はヘテロ原子基を含む複素環を

10

20

30

40

50

表すか、又は 8 ~ 10 員の二環の複素環であって、少なくとも 1 の窒素原子及び O、S、S(O)、S(O)₂ 及び N から選ばれる少なくとも 1 のさらなるヘテロ原子又はヘテロ原子基を含む複素環を表す。そのような複素環は、有利には、O、S、S(O)、S(O)₂ 及び N から選ばれる 1、2 又は 3 のさらなるヘテロ原子又はヘテロ原子基を含むことができ；そして

B は、H 又は 置換されないか、若しくは 1 又は複数の T² により置換されている、(C₁-C₃)-アルキル、-(CH₂)_m-C(O)NQ¹Q² を表し、ここで T²、m、Q¹ 及び Q² は、上で定義される通りであり、好ましくは Q¹ 及び Q² は、H 又は (C₁-C₃)-アルキルである。好ましくは、B は、H 又は (C₁-C₃)-アルキルを表し；そして

T¹ は、-(C₁-C₃)-アルキル、-(CH₂)_mOQ¹；-(CH₂)_m-C(O)OQ¹；-(CH₂)_m-C(O)NQ¹Q²；-(CH₂)_m-NQ¹C(O)Q²；-(CH₂)_m-NQ¹C(O)NQ¹Q²；-(CH₂)_m-NQ¹Q²；-C(O)-(C₁-C₃)-アルキル、-C(O)-(CH₂)_nOQ¹；-C(O)-(CH₂)_n-C(O)OQ¹；-C(O)-(CH₂)_n-C(O)NQ¹Q²；-C(O)-(CH₂)_n-NQ¹C(O)Q²；-C(O)-(CH₂)_n-NQ¹C(O)NQ¹Q²；-C(O)-(CH₂)_n-NQ¹Q²；-(X)-(C₁-C₃)-アルキル；-(X)-(CH₂)_pOQ¹；-(X)-(CH₂)_n-C(O)OQ¹；-(X)-(CH₂)_n-C(O)NQ¹Q²；-(X)-(CH₂)_p-NQ¹C(O)Q²；-(X)-(CH₂)_p-NQ¹C(O)NQ¹Q²；-(X)-(CH₂)_p-NQ¹Q² を表し、ここで T²、m、n、p、Q¹、Q²、Q³ 及び Q⁴ は、上で定義される通りであり、好ましくは Q¹、Q²、Q³ 及び Q⁴ は、各々同一であるか又は異なっており、H 又は (C₁-C₃)-アルキルを表す。好ましくは、T¹ は、置換されないか、若しくは 1 又は複数の T² により置換されている、(C₁-C₃)-アルキル；(CH₂)_mOQ¹、(CH₂)_m-C(O)OQ¹、(CH₂)_m-NQ¹Q² を表し、ここで T²、m、Q¹ 及び Q² は、上で定義されたとおりである。好ましくは、本発明の化合物において、T¹ は、(C₁-C₃)-アルキル；OQ¹、C(O)OQ¹、(CH₂)_m-NQ¹Q² を表し、ここで m、Q¹ 及び Q² は、上で定義される通りであり、好ましくは Q¹ 及び Q² は、H 又は (C₁-C₃)-アルキルを表す。好ましくは、T¹ は、置換されないか、若しくは 1 又は複数の T² により置換されている、(C₁-C₃)-アルキル；(CH₂)_mOQ¹、-(CH₂)_m-C(O)NQ¹Q²；(CH₂)_m-C(O)OQ¹、(CH₂)_m-NQ¹Q² を表し、ここで T²、m、Q¹ 及び Q² は、上で定義されたとおりである。好ましくは、本発明の化合物において、T¹ は、(C₁-C₃)-アルキル；OQ¹、C(O)OQ¹、(CH₂)_m-NQ¹Q²、-C(O)NQ¹Q² を表し、ここで m、Q¹ 及び Q² は、上で定義される通りであり、好ましくは Q¹ 及び Q² は、H 又は (C₁-C₃)-アルキルを表す。

【0028】

好ましくは、本発明の化合物において：

A は、置換されないか、又は 1 又は複数の T¹ により置換されている、5 又は 6 員の単環の複素環であって、少なくとも 1 の窒素原子及びさらに O、S、S(O)、S(O)₂ 及び N から選ばれる少なくとも 1 のさらなるヘテロ原子又はヘテロ原子基を含む複素環を表すか、又は 8 ~ 10 員の二環の複素環であって、少なくとも 1 の窒素原子及びさらに O、S、S(O)、S(O)₂ 及び N から選ばれる少なくとも 1 のさらなるヘテロ原子又はヘテロ原子基を含む複素環を表す。そのような複素環は、有利には、1、2 又は 3 の O、S、S(O)、S(O)₂ 及び N から選ばれるさらなるヘテロ原子又はヘテロ原子基を含むことができ；そして

B は、H 又は (C₁-C₃)-アルキルを表し；そして

T¹ は、置換されないか、若しくは 1 又は複数の T² により置換されている、(C₁-C₃)-アルキル；(CH₂)_mOQ¹、(CH₂)_m-C(O)OQ¹、(CH₂)_m-NQ¹Q²、-(CH₂)_m-C(O)NQ¹Q² を表し；ここで T²、m、Q¹ 及び Q² は、上で定義されたとおりである。好ましくは、本発明の化合物において、T¹ は (C₁-C₃)-アルキル；OQ¹、C(O)OQ¹、(CH₂)_m-NQ¹Q²、-C(O)NQ¹Q² を表し；ここで m、Q¹ 及び Q² は、上で定義される通りであり、好ましくは Q¹ 及び Q² は、H 又は (C₁-C₃)-アルキルを表す。好ましくは T¹ は、置換されないか、若しくは 1 又は複数の T² により置換されて

いる、 (C_1-C_3) -アルキル； $(CH_2)_mOQ^1$ 、 $(CH_2)_mC(O)OQ^1$ 、 $(CH_2)_mNQ^1Q^2$ を表し、ここで T^2 、 m 、 Q^1 及び Q^2 は、上で定義されたとおりである。好ましくは、本発明の化合物において、 T^1 は、 (C_1-C_3) -アルキル； OQ^1 、 $C(O)OQ^1$ 、 $(CH_2)_mNQ^1Q^2$ を表し、ここで m 、 Q^1 及び Q^2 上で定義される通りであり、好ましくは Q^1 及び Q^2 は、 H 又は (C_1-C_3) -アルキルを表す。

【0029】

好ましくは、本発明の化合物において、：

Aは、置換されないか、又は1又は複数の T^1 により置換されている、飽和、部分的若しくは完全に不飽和の又は芳香族の4～10員の複素環を表す。好ましい態様では、Aは、置換されないか、又は1又は複数の T^1 により置換されている、炭素結合された飽和、部分的若しくは完全に不飽和の又は芳香族の4～10員の複素環を表すか；またはAは、置換されないか、又は1又は複数の T^1 により置換されている、5又は6員の単環の複素環であって、少なくとも1の窒素原子及びさらにO、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 及びNから選ばれる少なくとも1のさらなるヘテロ原子又はヘテロ原子基を含む複素環を表すか、又は8～10員の二環の複素環であって、少なくとも1の窒素原子及びさらにO、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 及びNから選ばれる少なくとも1のさらなるヘテロ原子又はヘテロ原子基を含む複素環を表す。このような複素環は、有利には、1、2又は3のO、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 及びNから選ばれるさらなるヘテロ原子又はヘテロ原子基を含むことができ；そして

BはHを表し；そして

T^1 は、置換されないか、若しくは1又は複数の T^2 により置換されている、 (C_1-C_3) -アルキル； $(CH_2)_mOQ^1$ 、 $(CH_2)_mC(O)OQ^1$ 、 $(CH_2)_mNQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1OQ^2$ ； $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1-NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1S(O)_2NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ を表し；置換されないか、若しくは1又は複数の T^2 により置換されている、 $-C(O)(C_1-C_3)$ -アルキル； $-C(O)(CH_2)_nOQ^1$ 、 $-C(O)(CH_2)_nC(O)OQ^1$ 、 $-C(O)(CH_2)_nNQ^1Q^2$ 、 $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1OQ^2$ ； $-C(O)(CH_2)_n-C(O)NQ^1-NQ^1Q^2$ ； $-C(O)(CH_2)_n-NQ^1C(O)Q^2$ ； $-C(O)(CH_2)_n-NQ^1S(O)_2NQ^1Q^2$ ； $-C(O)(CH_2)_n-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$ ； $-C(O)(CH_2)_n-NQ^1Q^2$ ； $-C(O)(CH_2)_n-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ ； $-(X)-(C_1-C_3)$ -アルキル； $-(X)-(CH_2)_pOQ^1$ 、 $-(X)-(CH_2)_nC(O)OQ^1$ 、 $-(X)-(CH_2)_pNQ^1Q^2$ 、 $-(X)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1OQ^2$ ； $-(X)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1-NQ^1Q^2$ ； $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1C(O)Q^2$ ； $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1S(O)_2NQ^1Q^2$ ； $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$ ； $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1Q^2$ ； $-(X)-(CH_2)_p-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ を表し；ここで T^2 、 m 、 n 、 p 、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 及び Q^4 は、上で定義される通りであり、好ましくは Q^1 、 Q^2 、 Q^3 及び Q^4 は、各々同一であるか又は異なっており、 H 又は $-(C_1-C_3)$ -アルキルを表す。好ましくは、本発明の化合物において、 T^1 は、 $-(C_1-C_3)$ -アルキル、 $-(CH_2)_mOQ^1$ ； $-(CH_2)_m-C(O)OQ^1$ ； $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1Q^2$ ； $-C(O)-(C_1-C_3)$ -アルキル、 $-C(O)-(CH_2)_nOQ^1$ ； $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)OQ^1$ ； $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1Q^2$ ； $-C(O)-(CH_2)_n-NQ^1C(O)Q^2$ ； $-C(O)-(CH_2)_n-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$ ； $-C(O)-(CH_2)_n-NQ^1Q^2$ ； $-(X)-(C_1-C_3)$ -アルキル； $-(X)-(CH_2)_pOQ^1$ ； $-(X)-(CH_2)_n-C(O)OQ^1$ ； $-(X)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1Q^2$ ； $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1C(O)Q^2$ ； $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$ ； $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1Q^2$ を表し；ここで T^2 、 m 、 n 、 p 、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 及び Q^4 上で定義される通りであり、好ましくは Q^1 、 Q^2 、 Q^3 及び Q^4 は、各々同一であるか又は異なっており、 H 又は $-(C_1-C_3)$ -アルキルを表す。好ましくは、本発明の化合物において、 T^1 は、置換されないか、若し

くは1又は複数の T^2 により置換されている、 (C_1-C_3) -アルキル； $(CH_2)_mOQ^1$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1Q^2$ ； $(CH_2)_mC(O)OQ^1$ 、 $(CH_2)_mNQ^1Q^2$ を表し、ここで T^2 、 m 、 Q^1 及び Q^2 は、上で定義されたとおりである。好ましくは、本発明の化合物において、 T^1 は、 (C_1-C_3) -アルキル； OQ^1 、 $C(O)OQ^1$ 、 $(CH_2)_mNQ^1Q^2$ 、 $-C(O)NQ^1Q^2$ を表し；ここで m 、 Q^1 及び Q^2 は、上で定義される通りであり、好ましくは Q^1 及び Q^2 は、H又は (C_1-C_3) -アルキルを表す。

【0030】

好ましくは、本発明の化合物において：

Aは、置換されないか、又は1又は複数の T^1 により置換されている、5又は6員の単環の複素環であって、少なくとも1の窒素原子及びさらにO、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 及びNから選ばれる少なくとも1のさらなるヘテロ原子又はヘテロ原子基を含む、複素環を表すか、又は8～10員の二環の複素環であって、少なくとも1の窒素原子及びさらにO、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 及びNから選ばれる少なくとも1のさらなるヘテロ原子又はヘテロ原子基を含む複素環を表す。このような複素環は、有利には、1、2又は3の、O、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 及びNから選ばれるさらなるヘテロ原子又はヘテロ原子基を含むことができ；そして

Bは、Hを表し；そしてd

T^1 は、 $-(C_1-C_3)$ -アルキル、 $-(CH_2)_mOQ^1$ ； $-(CH_2)_m-C(O)OQ^1$ ； $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$ ； $-(CH_2)_m-NQ^1Q^2$ ； $-C(O)-(C_1-C_3)$ -アルキル、 $-C(O)-(CH_2)_nOQ^1$ ； $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)OQ^1$ ； $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1Q^2$ ； $-C(O)-(CH_2)_n-NQ^1C(O)Q^2$ ； $-C(O)-(CH_2)_n-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$ ； $-C(O)-(CH_2)_n-NQ^1Q^2$ ； $-(X)-(C_1-C_3)$ -アルキル； $-(X)-(CH_2)_pOQ^1$ ； $-(X)-(CH_2)_n-C(O)OQ^1$ ； $-(X)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1Q^2$ ； $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1C(O)Q^2$ ； $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$ ； $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1Q^2$ を表し；ここで T^2 、 m 、 n 、 p 、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 及び Q^4 は、上で定義される通りであり、好ましくは Q^1 、 Q^2 、 Q^3 及び Q^4 は、各々同一であるか又は異なっており、H又は (C_1-C_3) -アルキルを表す。好ましくは、 T^1 は、置換されないか、若しくは1又は複数の T^2 により置換されている、 (C_1-C_3) -アルキル； $(CH_2)_mOQ^1$ 、 $(CH_2)_mC(O)OQ^1$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1Q^2$ ； $(CH_2)_mNQ^1Q^2$ を表し、ここで T^2 、 m 、 Q^1 及び Q^2 は、上で定義されたとおりである。好ましくは、本発明の化合物において、 T^1 は、 (C_1-C_3) -アルキル； OQ^1 、 $C(O)OQ^1$ 、 $(CH_2)_mNQ^1Q^2$ 、 $-C(O)NQ^1Q^2$ を表し；ここで m 、 Q^1 及び Q^2 上で定義される通りであり、好ましくは Q^1 及び Q^2 は、H又は (C_1-C_3) -アルキルを表す。

【0031】

好ましくは、本発明の化合物において、：

Aは、置換されないか、又は1又は複数の T^1 により置換されている、5又は6員の単環の複素環であって、少なくとも1の窒素原子及びさらにO、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 及びNから選ばれる少なくとも1のさらなるヘテロ原子又はヘテロ原子基を含む複素環を表すか、又は8～10員の二環の複素環であって、少なくとも1の窒素原子及びさらにO、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 及びNから選ばれる少なくとも1のさらなるヘテロ原子又はヘテロ原子基を含む複素環を表す。このような複素環は、有利には、1、2又は3の、O、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 及びNから選ばれるさらなるヘテロ原子又はヘテロ原子基を含むことができ；そして

Bは、Hを表し；そして

T^1 は、置換されないか、若しくは1又は複数の T^2 により置換されている、 (C_1-C_3) -アルキル； $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1Q^2$ ； $(CH_2)_mOQ^1$ 、 $(CH_2)_mC(O)OQ^1$ 、 $(CH_2)_mNQ^1Q^2$ を表し、ここで T^2 、 m 、 Q^1 及び Q^2 は、上で定義されたとおりである。好ましくは、本発明の化合物において、 T^1 は、 (C_1-C_3) -アルキル； OQ^1 、 $C(O)OQ^1$ 、 $(CH_2)_mNQ^1Q^2$ 、 $-C(O)NQ^1Q^2$ を表し、ここで m 、 Q^1 及び Q^2

上で定義される通りであり、好ましくは Q^1 及び Q^2 は、H又は (C_1-C_3) -アルキルを表す。

【0032】

「アルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、別段の指定がない限り、鎖中に1～3個の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖であり得る脂肪族炭化水素基を指す。好ましいアルキル基は、鎖中に1または2個の炭素原子を有する。アルキル基の具体例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルが挙げられるが、これらに限定されない。好ましくは、アルキル基はメチルまたはエチルである。

【0033】

「フルオロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、少なくとも1つのフッ素原子で置換されたアルキル基を指す。用語「アルキル」は上記で定義した通りである。フルオロアルキル基の具体例としては、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0034】

「シクロアルキル」という用語は、3個～6個の炭素原子、好ましくは3個～4個の炭素原子の飽和単環式または二環式の非芳香族炭化水素環を指し、これは1又は複数の不飽和を含み得る。単環式シクロアルキル基の具体例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルが挙げられる。好ましくは、シクロアルキル基は、シクロプロピルまたはシクロブチルである。

【0035】

「フルオロシクロアルキル」という用語は、少なくとも1個のフッ素原子で置換されたシクロアルキル基を指す。「シクロアルキル」という用語は、上で定義したとおりである。フルオロシクロアルキル基の具体例として、フルオロシクロプロピル、ジフルオロシクロプロピル、フルオロシクロブチル、ジフルオロシクロブチルが挙げられる。

【0036】

「複素環」という用語は、本明細書において、特別に言及される異なる定義を伴わない場合には、単独で、または別のラジカルと組み合わせ、単環の、飽和、部分的にまたは完全に不飽和、または芳香族の炭化水素ラジカルを指し、好ましくは4～10員の炭化水素ラジカルであって、N、O、S、 $S(O)$ または $S(O)_2$ などの少なくとも1つのヘテロ原子を含むラジカルである。好ましくは、複素環は、単環式の飽和、部分または完全不飽和または芳香族炭化水素ラジカルであって、少なくとも1つの窒素原子およびN、O、S、 $S(O)$ または $S(O)_2$ などの少なくとも1つのさらなるヘテロ原子を含む炭化水素ラジカル、好ましくは4～6員炭化水素ラジカルを指す。複素環の炭素原子は、酸化されて $C(O)$ 基を形成することもできる。適切な複素環は、Handbook of Chemistry and Physics, 76th Edition, CRC Press, Inc., 1995-1996, p.2-25～2-26にも開示されている。代表的な複素環基としては、アゼチジニル、オキセタニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、オキサジアゾリル、ピロリル、ピロリジニル、ピリジル、テトラヒドロピリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピラゾリル、ピリミジニル、ピラジニル、テトラゾリル、イミダゾリル、チエニル、チアジアゾリル、フラニル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、2-ピロリジノニル、イミダゾール-2,4-ジオン、1,2,4-オキサジアゾール-5-オン、1,5-ジヒドロピロリル-2-オン、ピラジノン、ピリダジノン、ピリドン、ピリミドン、ジオキサニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラニル、テトラヒドロフラニル、ジオキサニル、テトラヒドロピラニルが挙げられるが、これらに限定されない。好ましくは、本発明の化合物において、複素環は、複素環の炭素原子（また前記炭素結合された複素環）により、化合物の構造によって化合物の構造に連結される。

【0037】

さらに、本発明のいくつかの化合物は、塩基性アミノ基を含んでもよく、そうして酸性基(R^3)- OSO_3H 、 $-OCFHC O_2H$ または $-OCF_2C O_2H$ との内部双性イオン塩（または両性イオン）を形成することができ、このような内部双性イオン塩もまた本発明に

10

20

30

40

50

含まれる。

【0038】

「場合により置換されている」という表現は、「置換されないか、又はさらに定義された化学基によって置換されている」または「非置換またはさらに定義されている化学基で置換」を意味する。

【0039】

「ラセミ体」という用語は、本明細書では等量の2つの特定のエナンチオマーを指すために使用される。

【0040】

「エナンチオマー」という用語は、本明細書では、2つの特定の立体異性体のうちの1つであって、互いに重なり合わない鏡像であるが、反射によって互いに関連するものを指すために使用される。

【0041】

本発明による化合物は、1つ以上の不斉炭素原子を含み、したがって光学異性体の形態で、ならびにそのラセミまたは非ラセミ混合物の形態で存在し得る。本発明の化合物は、単一の異性体として、または立体化学異性体の混合物として利用することができる。ジアステレオ異性体、すなわち、重ね合わせることができない立体化学異性体は、クロマトグラフィー、蒸留、結晶化または昇華などの従来の手段によって分離することができる。光学異性体（エナンチオマー）は、光学活性な出発物質を使用することにより、ラセミ混合物を慣用の方法に従って分割することにより、例えば光学活性の酸または塩基での処理によるジアステレオ異性体塩の形成またはキラルクロマトグラフィーカラムを用いることにより、得ることができる。

【0042】

本明細書で使用される場合、「医薬として許容される塩」という表現は、開示される化合物の誘導体であって、親化合物が、その酸または塩基塩を調製することにより改変されている誘導体を指す。医薬として許容される塩の例としては、限定されないが、アミンなどの塩基性残基の無機または有機酸塩；カルボン酸のような酸性残基のアルカリまたは有機塩；等が挙げられる。本発明の医薬として許容される塩は、塩基性部分または酸性部分を含む親化合物から、従来の化学的方法によって合成することができる。さらに、「医薬として許容される塩」という表現は、本発明の化合物の比較的非毒性の無機および有機の酸または塩基の付加塩を指す。これらの塩は、化合物の最終的な単離および精製の間に、*in situ*で調製することができる。特に、酸付加塩は、精製された形態の精製化合物を有機酸または無機酸と別々に反応させ、そのようにして形成された塩を単離することによって調製することができる。酸付加塩の例として、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、スルファミン酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、ホウ酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、トシル酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、ナフチル酸塩、メシル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グルクロン酸塩、グルタミン酸塩、ラクトビオン酸塩、マロン酸塩、サリチル酸塩、メチレンビス-b-ヒドロキシナフトエ酸塩、ゲンチシン酸塩、イセチオン酸塩、ジ-p-トルオイル酒石酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、シクロヘキシルスルファミン酸塩、キナテトラウリルスルホン酸塩などが挙げられる。塩基付加塩の例として、トロメタミン、メグルミン、エボラミンなどのアンモニウム塩、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、亜鉛またはマグネシウム塩などの金属塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N-メチル-D-グルカミンなどの有機塩基との塩が挙げられる。適切な塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Sciences、第17版、Mack Publishing Company、Easton、PA、1985、p. 1418、P.H. Stahl、C.G. Wermuth、Handbook of Pharmaceutical salts-Properties、Selection and Use、Wiley-VCH、2002、及び S.M. Berge et al. "Pharmaceutical Salts" J. Pharm. Sci.、66 : p.1-19 (1977) に記載されている。

【0043】

本発明の化合物はまた、1つ以上の原子が、同じ原子番号を有するが、通常自然界に見られる原子量または質量数とは異なる原子量または質量数で置き換えられる同位体標識化合物を含む。上述の化合物に含まれるのに適した同位体の例は、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{18}F 、 ^{19}F 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{17}O または ^{18}O に限定されない。同位体標識化合物は、薬物および/または基質組織分布研究において有用である。重水素(^2H)のようなより重い同位体による置換は、より大きな代謝安定性(例えば、インビボ半減期の増加または用量要求の減少)をもたらす。同位体標識された化合物は、任意の適切な方法によって、またはそうでなければ使用される非標識試薬の代わりに、適切な同位体標識試薬を使用するプロセスによって調製される。

【0044】

10

本発明は、抗菌性を有する化合物及び/又はラクタマーゼ阻害剤として作用する化合物を提供する。

【0045】

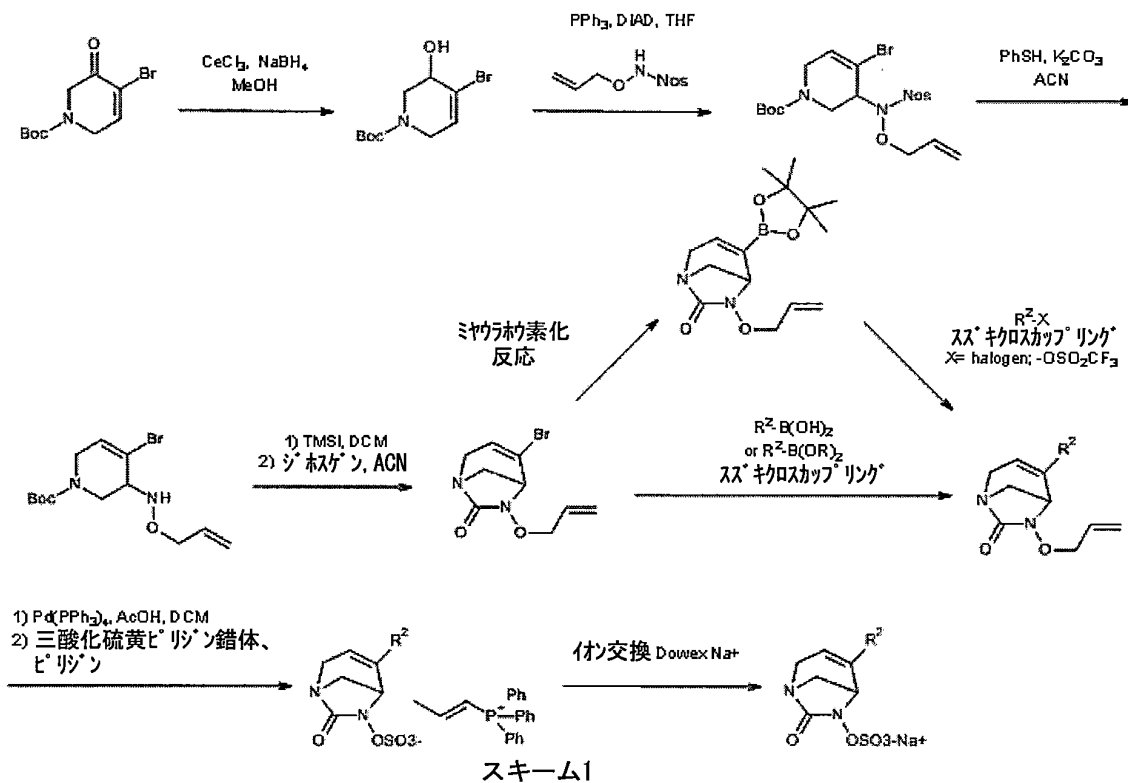
本発明は、本発明に係る化合物の調製のための方法も提供する。特に本発明は、本発明にかかる式(I)、(A)、(B)、(C)、(I^{*})、(A^{*})、(B^{*})、(C^{*})の化合物内から選択される化合物の調製方法を提供する。

【0046】

本発明にかかる一般的な方法は、スキーム1、2、3及び4に表され、ここでR²は、様々な置換基を表す。

【化5】

20

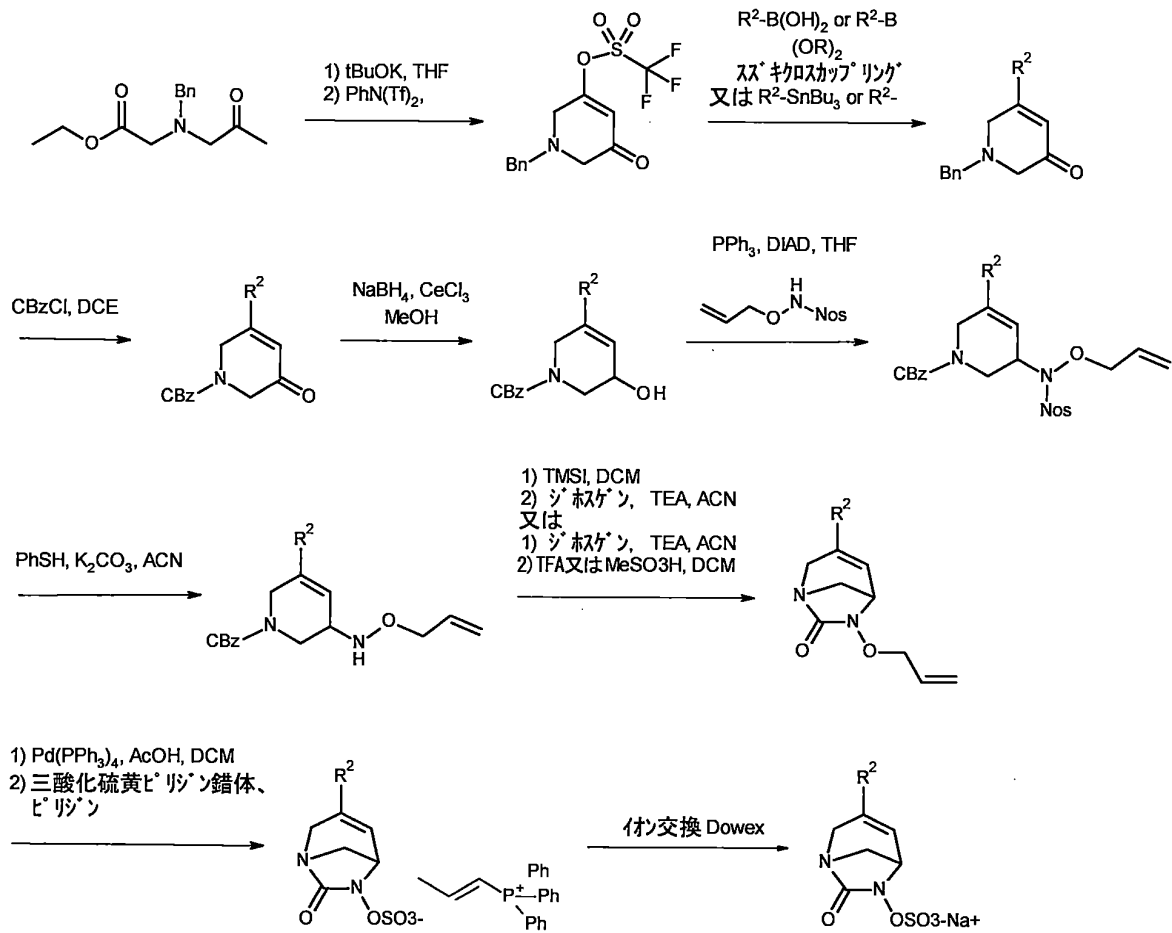


30

40

【0047】

【化6】



10

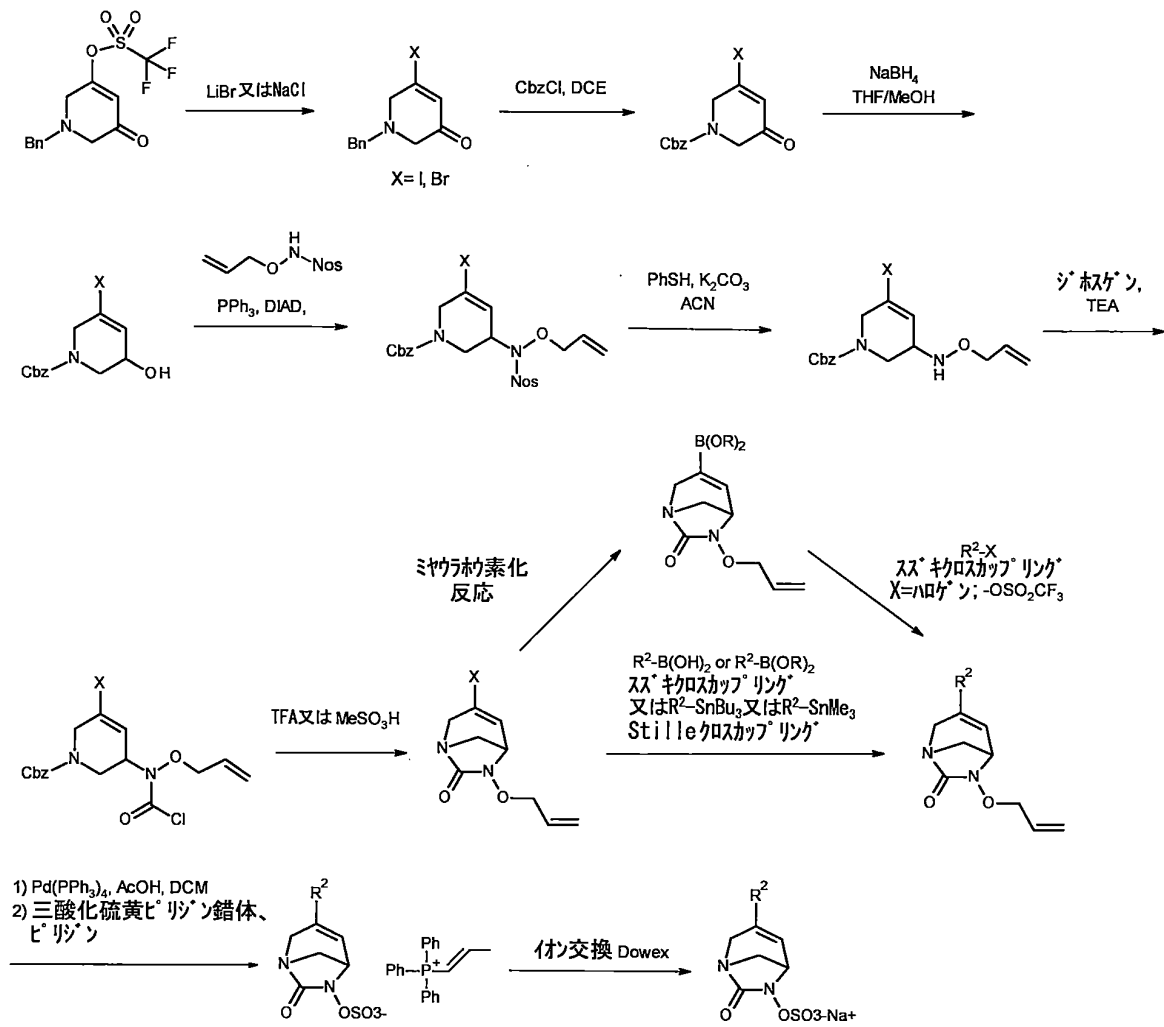
20

スキーム2

【0048】

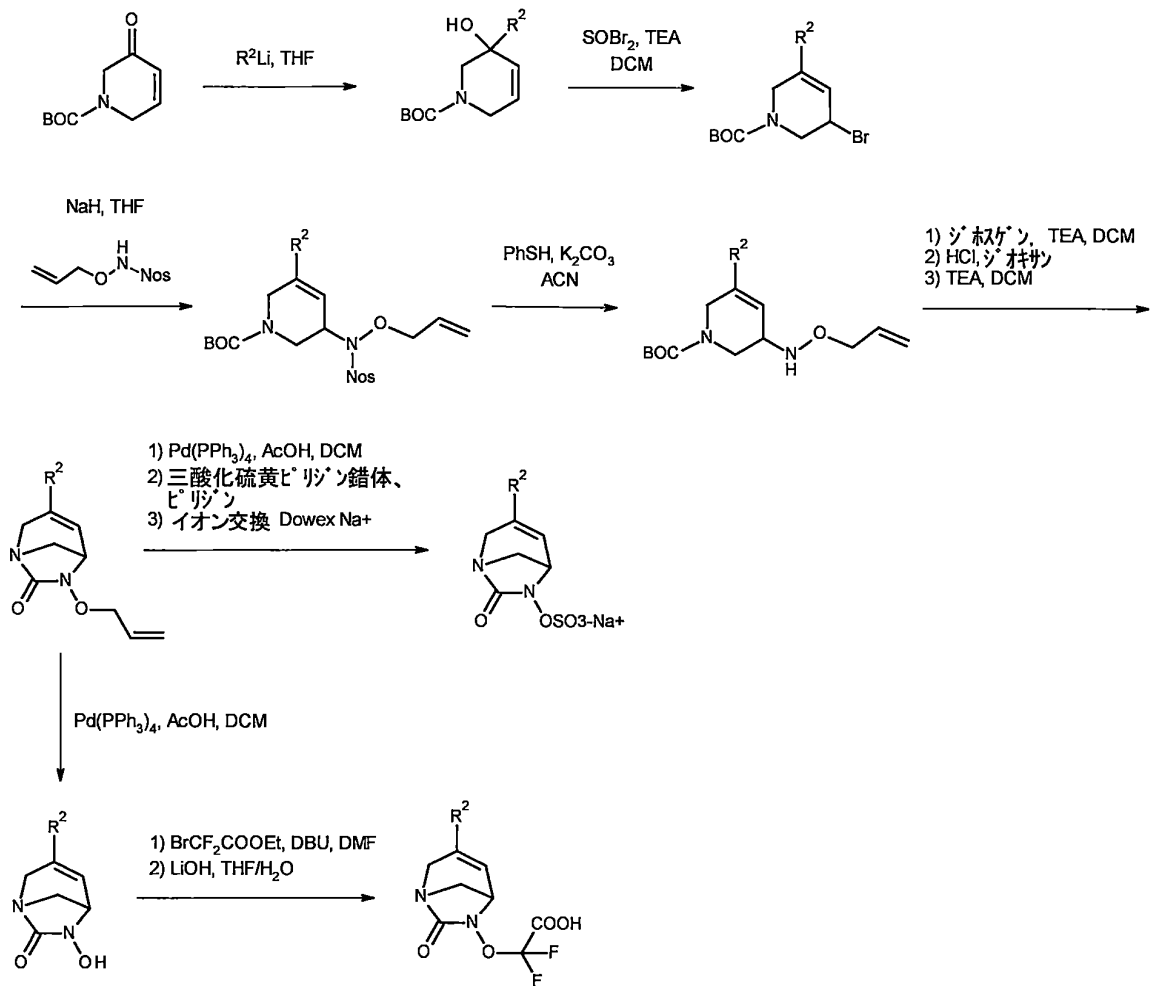
30

【化 7】



【 0 0 4 9 】

【化 8】



10

20

スキーム 4

30

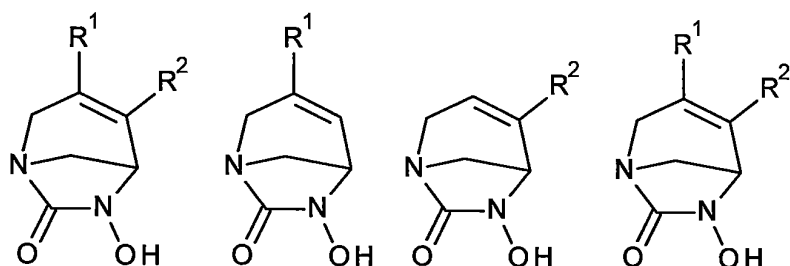
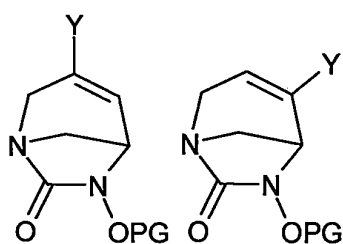
【 0 0 5 0 】

スキーム 1、2、3 および 4 のプロセスは、本発明に係るさらなる化合物を調製するために適合させることができる。本発明による化合物のさらなる製造方法は、スキーム 1、2、3 および 4 の方法から派生されうる。

【 0 0 5 1 】

本発明は、以下の式：

【化 9】

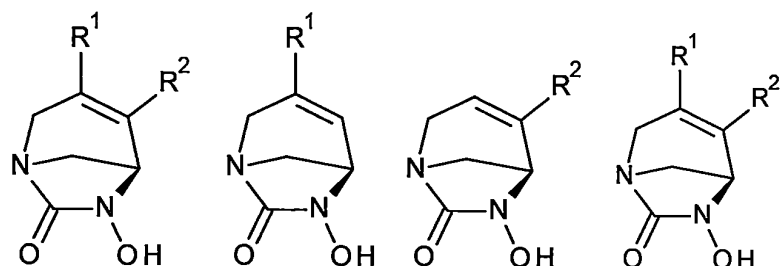
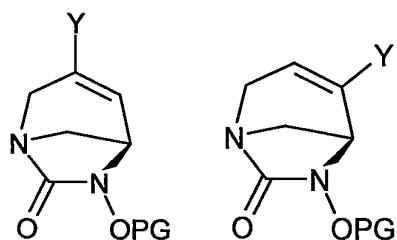


10

好ましくは、以下の式：

【化 10】

20



30

{ 式中、

R^1 、 R^2 は、上で定義される通りであり、

Y はハロゲン、 $-B(OR)_2$ 又は SnR_3 であり、ここで R は、アルキルであるか、 OR が、 B と一緒に結合して、例えば5員を含む環を形成し；そして

PG は、例えばアリル、ベンジル、*tert*ブチルジメチルシリル(TBDMS)、*tert*-ブトキシカルボニルなどの中から選ばれる保護基である。}

40

で表される化合物にも関する。当該化合物は、特に、本発明に係る式(I)、(A)、(B)、(C)、(B1)、(I*)、(A*)、(B*)、(C*)の化合物の製造のための中間体化合物である。

【0052】

本発明は、また、 R^1 、 R^2 および R^3 が様々な置換基を表す本発明の化合物の調製のために、本明細書で提供される実験部分のスキームに表される特定の方法を提供する。これらの方法はまた、本発明によるさらなる化合物を調製するために適合させることもできる。本発明による化合物のさらなる製造方法は、これらの方法から派生されうる。

【0053】

50

本発明はまた、細菌の制御における本発明の化合物の使用を提供する。本発明による化合物は、通常、少なくとも1つの医薬として許容される賦形剤と組み合わせて使用される。

【0054】

「医薬として許容される」という表現は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、又は他の問題若しくは合併症を引き起こすことなく、合理的なベネフィット/リスク比に見合った、人や動物の組織と接触して使用するために適している化合物、材料、組成物、及び/又は投与形態を指す。

【0055】

本発明はまた、医薬的に許容される賦形剤と混合して、少なくとも1つの本発明の化合物を含む組成物、好ましくは医薬組成物を提供する。したがって、本発明による組成物は、式(I)、(A)、(B)、(C)、(I^{*})、(A^{*})、(B^{*})および(C^{*})の化合物から選ばれる少なくとも1の化合物と、医薬として許容される賦形剤とを混合して含む。

【0056】

本発明による組成物は、少なくとも1種以上の抗菌剤をさらに含むことができ、好ましくは、これらの抗菌剤の少なくとも1種は β -ラクタムである。

【0057】

「 β -ラクタム」または「 β -ラクタム」という用語は、 β -ラクタム単位、すなわち β -ラクタム化学基又は部分を含む抗菌性化合物を指す。

【0058】

「医薬として許容される担体」又は「医薬として許容される賦形剤」という用語は、人や動物において二次的反応、例えばアレルギー反応をもたらない、任意の賦形剤、溶媒、分散媒体、吸収遅延剤、希釈剤またはアジュバントなど、例えば保存剤又は抗酸化剤、充填剤、結合剤、崩壊剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁化剤、溶媒、分散媒体、コーティング、抗菌剤、等張剤および吸収遅延剤などに使用される。典型的な、賦形剤の非限定的例として、マンニトール、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、ナトリウムサッカライド、タルク、セルロース、ナトリウムクロスカルメロース、グルコース、ゼラチン、デンプン、ラクトース、リン酸二カルシウム、スクロース、カオリン、炭酸マグネシウム、湿潤剤、乳化剤、可溶化剤、滅菌水、生理食塩水、pH緩衝剤、非イオン性界面活性剤、潤滑剤、安定化剤、結合剤および食用油、例えば落花生油、ゴマ油などが挙げられる。さらに、当該分野で一般的に使用される種々の賦形剤を含むことができる。医薬として許容される担体または賦形剤は、当業者に周知であり、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mac k Publishing Company, Easton, USA, 1985)、Merck Index (Merck & Company, Rahway, NJ)、Gilman et al., (Eds., the pharmacological basis of therapeutics, 8th Ed., Pergamon press, 1990)に記載されるのを含む。任意の慣用の媒体またはアジュバントが本発明の活性成分と適合しない場合を除いて、治療組成物におけるその使用が意図される。

【0059】

本明細書で使用される「抗菌剤」という表現は、細菌増殖の阻害、低減または防止、対象への感染を引き起こす細菌の能力の阻害または低減、または環境において感染性を保つか又は増幅する細菌の能力を阻害又は低減、或いは細菌の感染性又は毒性の低減を可能にする、任意の物質、化合物またはそれらの組み合わせを意味する。

【0060】

抗菌剤は、以下のファミリー：アミノグリコシド、 β -ラクタム、グリシルサイクリン、テトラサイクリン、キノロン、フルオロキノロン、グリコペプチド、リポペプチド、マクロライド、ケトライド、リンコサミド、ストレプトグラミン、オキサゾリジノンおよびポリミキシンの中から、単独で又は混合して選択することができる。好ましくは、さらなる抗菌剤は、ペータラクタム系の中から選択され、そしてより好ましくはペニシリン系、セファロスポリン系、ベネム系、カルバベネム系、モノバクタム系の中から単独でまたは

10

20

30

40

50

混合して選択される。

【 0 0 6 1 】

ペニシリンの中でも、抗菌剤は、好ましくはアモキシシリン、アンピシリン、アズロシリン、メゾシリン、アパラシリン、ヘタシリン、バカンピシリン、カルベニシリン、スルベニシリン、テモシリン、チカルシリン、ピペラシリン、メシリナム、ピブメシリナム、メチシリン、シクラシリン、タラムファシリン、アスポキシシリン、オキサシリン、クロキサシリン、ジクロキサシリン、フルクロキサシリン、ナフシリン、およびピバムピシリンからなる群から、単独でまたは混合して、選択される。

【 0 0 6 2 】

セファロsporinの中でも、抗菌剤は、好ましくはセファトリアジン、セファゾリン、セフォキシチン、セファレキシン、セファレチン、セフチゾキシム、セファセリル、セフブフェラゾン、セフプロジル、セフチピプロール、セフタピプロールメダカリル、セフトロリン、セフトロリンホサミニル、セファロニウム、セフミノックス、セフォラニド、セフォテタン、セフチブテン、セフカペンピボキシル、セフジトレンピボキシル、セフダロキシム、セフロキサジン、セフトロザン、及び S - 6 4 9 2 6 6、セファロチン、セファロリジン、セファクロール、セファドロキシル、セファマンドール、セファゾリン、セファレキシン、セファラジン、セフチゾキシム、セフェタゾール、セファログリシン、セフォニシド、セフォジジム、セフピロム、セフタジジム、セフトリアクソン、セフピラミド、セフブペラゾン、セフォゾプラン、セフェピム、セフォセリス、セフルプレナム、セフゾナム、セフミゾール、セフクリジン、セフィキシム、セフチブテン、セフジニル、セフポドキシムアキセチル、セフポドキシム・プロキセチル、セフテラム・ピボキシル、セフェタメット・ピボキシル、セフカペン・ピボキシル、セフジトレン・ピボキシル、セフロキシム、セフロキシムアキセチル、ロラカルベフ、およびラタモキシフェンからなる群から、単独または混合して選ばれる。

【 0 0 6 3 】

カルバペネムの中でも、抗菌剤は、好ましくは、イミペネム、ドリペネム、メロペネム、ピアペネム、エルタペネムおよびパニペネムからなる群から、単独で又は混合して選択される。

【 0 0 6 4 】

モノバクタムの中でも、抗菌剤は、好ましくは、アズトレオナム、チゲモナム、カルモナム、BAL30072およびノカルジシンAからなる群から単独または混合して選択される。

【 0 0 6 5 】

本発明はまた、少なくとも本発明の式 (I)、(A)、(B)、(C)、(I^{*})、(A^{*})、(B^{*})、(C^{*}) の化合物と、セファタジジムを含む組成物に関する。

【 0 0 6 6 】

本発明はまた、以下の：

- ・本発明の医薬組成物、及び
- ・ 1 又は複数の抗菌剤を含む少なくとも1種の他の組成物、好ましくは抗菌剤のうちの少なくとも 1 つは ラクタムである、を含むキットを提供する。

この 2 つの組成物はそれぞれ、1つの特定の医薬として許容される担体と、各々別々に調製することができ、その後混合され、特に時に混合することができる。

【 0 0 6 7 】

本発明はまた、以下の：

本発明の式 (I)、(A)、(B)、(C)、(I^{*})、(A^{*})、(B^{*})、(C^{*}) の化合物を少なくとも含む医薬組成物；及び

セフタジジムを含む医薬組成物

を含むキットに関する。

【 0 0 6 8 】

本発明はまた、医薬としての使用のための、本発明の式 (I)、(A)、(B)、(C)、(I^{*})、(A^{*})、(B^{*})、及び (C^{*}) の化合物のなかから選ばれる化合物に関する

る。

【0069】

本発明はまた、医薬の製造のための、本発明の式(I)、(A)、(B)、(C)、(I^{*})、(A^{*})、(B^{*})、及び(C^{*})の化合物のなかで選ばれる化合物にも関する。

【0070】

本発明はまた、抗菌剤としてのその使用のための、本発明の式(I)、(A)、(B)、(C)、(I^{*})、(A^{*})、(B^{*})、及び(C^{*})の化合物の中で選ばれる化合物に関する。

【0071】

本発明はまた、抗菌剤含有医薬の製造のための、本発明の式(I)、(A)、(B)、(C)、(I^{*})、(A^{*})、(B^{*})、及び(C^{*})の化合物の中で選ばれる化合物の使用、又は本発明に記載の医薬組成物の使用に関する。

10

【0072】

本発明はまた、 β -ラクタマーゼ阻害剤含有医薬の製造のための、本発明の式(I)、(A)、(B)、(C)、(I^{*})、(A^{*})、(B^{*})、及び(C^{*})の化合物の中で選ばれる化合物の使用、又は本発明に記載の医薬組成物の使用に関する。

【0073】

本発明はまた、抗菌剤及び β -ラクタマーゼ阻害剤を含む医薬の製造のための、本発明の式(I)、(A)、(B)、(C)、(I^{*})、(A^{*})、(B^{*})、及び(C^{*})の化合物の中で選ばれる化合物の使用、又は本発明に記載の医薬組成物の使用に関する。

20

【0074】

本発明はまた、少なくとも1の細菌感染の治療又は予防のための、本発明の式(I)、(A)、(B)、(C)、(I^{*})、(A^{*})、(B^{*})、及び(C^{*})の化合物の中で選ばれる化合物の使用、又は本発明に記載の医薬組成物の使用、又は本発明に記載のキットの使用に関する。

【0075】

本発明はまた、少なくとも1の細菌感染の治療又は予防に有用な医薬の製造のための、本発明の式(I)、(A)、(B)、(C)、(I^{*})、(A^{*})、(B^{*})、及び(C^{*})の化合物の中で選ばれる化合物の使用、又は本発明に記載の医薬組成物の使用、又は本発明に記載のキットの使用に関する。

30

【0076】

本明細書で使用される用語「予防」、「予防する」および「予防の」は、細菌による感染を予防するため、または関連する感染症および/または疾患の発生を予防するための、本発明の化合物または組成物の投与を意味する。

【0077】

「予防」、「予防する」および「予防の」という用語はまた、細菌による感染が疑われるか、又はそうでない場合細菌による感染のリスクにある患者に投与することにより、少なくとも1の細菌感染を予防するために、本発明の化合物又は組成物を投与することを包含する。

【0078】

本明細書で使用される「治療」、「治療する」および「治療の」という用語は、特に、本発明による化合物または組成物を、感染症を患う患者への投与を意味することが意図される。本明細書で使用する用語「治療」、「治療する」および「治療の」はまた、以下の：

40

- ・細菌感染症または細菌感染症に関連する1つ以上の症状を軽減または排除すること、または
- ・細菌感染症または細菌感染症に関連する1つ以上の症状の進行を遅らせること、または
- ・細菌感染症または細菌感染症に関連する1つ以上の症状の重篤度を軽減すること、または
- ・細菌感染症の臨床症状を抑制すること、または

50

・細菌感染によって引き起こされる有害な症状の発現を抑制すること

を目的として、本発明の化合物または組成物を、場合により1つまたは複数のさらなる抗菌剤と組み合わせて投与することを指す。

【0079】

本明細書で使用される「感染」または「細菌感染」という表現は、その増殖が阻害された場合に対象に利益をもたらすであろう対象の中又は上での細菌の存在を含む。このように、細菌の存在に言及することに加えて、「感染」または「細菌感染」という用語はまた、望ましくない通常の細菌叢をさす。用語「感染」には、細菌によって引き起こされる感染が含まれる。そのような細菌感染の例は、尿路感染 (UTI)、腎臓感染 (腎盂腎炎)、婦人科および産科感染症、気道感染 (RTI)、慢性気管支炎の急性増悪 (AECB)、コミュニティ感染肺炎 (CAP)、院内感染性肺炎 (HAP)、ベンチレーター関連肺炎 (VAP)、腹腔内肺炎 (IAI)、急性中耳炎、急性副鼻腔炎、敗血症、カテーテル関連敗血症、軟性下かん、クラミジア、皮膚感染、菌血症である。

10

【0080】

本明細書で使用される用語「増殖」は、1つ以上の微生物の増殖を指し、細菌などの微生物の再生または増殖を含む。この用語はまた、微生物を生きたままにするプロセスを含む、微生物の進行中の代謝プロセスの維持を含む。

【0081】

本発明によれば、細菌はグラム陽性細菌またはグラム陰性細菌の中から選択され、好ましくはグラム陰性細菌である。本発明によれば、「ベータ-ラクタマーゼ」または「 β -ラクタマーゼ」を産生する細菌の中から細菌を選択することもできる。これらの細菌は、当業者に周知である。本明細書で使用される「ベータ-ラクタマーゼ」または「 β -ラクタマーゼ」という用語は、 β -ラクタム環を分解することができる任意の酵素またはタンパク質または任意の他の物質を指す。「ベータ-ラクタマーゼ」または「 β -ラクタマーゼ」という用語は、細菌によって産生される酵素であって、抗菌剤などの化合物に存在する β -ラクタム環を部分的にまたは完全に加水分解する能力を有する酵素を含む。

20

【0082】

グラム陽性細菌のなかでは、本発明に記載の細菌は、好ましくは、スタフィロコッカス (Staphylococcus) 属、ストレプトコッカス (Streptococcus) 属、スタフィロコッカス種 (例えば、スタフィロコッカス アウレウス (Staphylococcus aureus)、スタフィロコッカス エピデルミジス (Staphylococcus epidermidis))、ストレプトコッカス種 (例えば、ストレプトコッカス ニューモニア (Streptococcus pneumoniae)、ストレプトコッカス アガラクチア (Streptococcus agalactiae)、エンテロコッカス (Enterococcus) 種 (例えば、エンテロコッカス ファエカリス (Enterococcus faecalis) 及びエンテロコッカス ファエシウム (Enterococcus faecium)) のの中から選択される。

30

【0083】

グラム陰性細菌の中では、本発明に記載の細菌は、好ましくは、アシネトバクター (Acinetobacter) 種 (例えば、アシネトバクター バウマンニー (Acinetobacter baumannii))、シトロバクター (Citrobacter) 種、エシェリキア (Escherichia) 種 (例えば、エシェリキア・コリ (Escherichia coli))、ヘモフィルス インフルエンザ (Haemophilus influenza)、モルガネラ モルガニ (Morganella morganii)、クレブシエラ (Klebsiella) 種 (例えば、クレブシエラ ニューモニア (Klebsiella pneumoniae))、エンテロバクター (Enterobacter) 種 (例えば、エンテロバクター クロアカエ (Enterobacter cloacae))、ナイセリア ゴノールホエ (Neisseria gonorrhoeae)、ブルクホルデリア (Burkholderia) 種 (例えば、ブルクホルデリア セバシア (Burkholderia cepacia))、(プロテウス (Proteus) 種 (例えば、プロテウス ミラビリス (Proteus mirabilis))、セラチア (Serratia) 種 (例えば、セラチア マルセッセンズ (Serratia marcescens))、シユードモナス アエルギノーサ (Pseudomonas aeruginosa) のの中から選択される。

40

【0084】

本発明は、こうして、好ましくは、1以上のベータラクタマーゼを産生する細菌により

50

引き起こされる細菌感染の治療又は予防において使用するための、本発明の式 (I)、(A)、(B)、(C)、(I^{*})、(A^{*})、(B^{*})、及び (C^{*}) の化合物の中で選ばれる化合物、又は本発明の医薬組成物の使用、又は本発明のキットに関する。好ましくは、細菌は、グラム陽性細菌又はグラム陰性細菌、より好ましくはグラム陰性細菌の中から選ばれる。

【0085】

本発明は、こうして、好ましくは、1以上のベータラクタマーゼを産生する細菌により引き起こされる細菌感染の治療又は予防のための医薬の製造のための、本発明の式 (I)、(A)、(B)、(C)、(I^{*})、(A^{*})、(B^{*})、及び (C^{*}) の化合物の中で選ばれる化合物、又は本発明の医薬組成物の使用に関する。好ましくは、細菌は、グラム陽性細菌又はグラム陰性細菌、より好ましくはグラム陰性細菌の中から選ばれる。

10

【0086】

本発明はまた、好ましくは、1以上のベータラクタマーゼを産生する細菌により引き起こされる細菌感染の治療又は予防において、患者に同時に、別々に、又は連続して投与するための、本発明のキットに関する。好ましくは、細菌は、グラム陽性細菌又はグラム陰性細菌、より好ましくはグラム陰性細菌の中から選ばれる。

【0087】

本発明はまた、好ましくは、1以上のベータラクタマーゼを産生する細菌により引き起こされる細菌感染の治療又は予防のため、1又は複数の抗菌剤、好ましくはさらなる抗菌剤のうちの少なくとも1がラクタムである、と組み合わせて使用するための、本発明の式 (I)、(A)、(B)、(C)、(I^{*})、(A^{*})、(B^{*})、及び (C^{*}) の化合物の中で選ばれる化合物を指す。好ましくは、細菌は、グラム陽性細菌又はグラム陰性細菌、より好ましくはグラム陰性細菌の中から選ばれ、そしてここで本発明の式 (I)、(A)、(B)、(C)、(I^{*})、(A^{*})、(B^{*})、及び (C^{*}) の化合物の中で選ばれる化合物、並びにさらなる抗菌剤は、同時に、別々に、又は連続して投与される。

20

【0088】

本発明は、好ましくは、1以上のベータラクタマーゼを産生する細菌により引き起こされる細菌感染の治療又は予防のための、本発明の式 (I)、(A)、(B)、(C)、(I^{*})、(A^{*})、(B^{*})、及び (C^{*}) の化合物の中で選ばれる化合物、本発明の医薬組成物、又は本発明に記載のキットの使用に関する。好ましくは、細菌は、グラム陽性細菌又はグラム陰性細菌、より好ましくはグラム陰性細菌の中から選ばれる。

30

【0089】

本発明は、好ましくは、1以上のベータラクタマーゼを産生する細菌により引き起こされる細菌感染の治療又は予防の方法であって、本発明の式 (I)、(A)、(B)、(C)、(I^{*})、(A^{*})、(B^{*})、及び (C^{*}) の化合物の中で選ばれる化合物、本発明の医薬組成物、又は本発明に記載のキットを、治療有効量で、それらを必要とする患者に投与することを含む、方法に関する。好ましくは、細菌は、グラム陽性細菌又はグラム陰性細菌、より好ましくはグラム陰性細菌の中から選ばれる。

【0090】

「患者」という用語は、細菌に感染するリスクのあるヒトまたは動物、又は細菌に、好ましくはグラム陽性細菌およびグラム陰性細菌に、より好ましくはグラム陰性菌により感染されたヒト又は動物を意味する。本明細書で使用される場合、用語「患者」は、哺乳動物のような温血動物または動物をいい、好ましくは本明細書に記載の感染症又は病気にかかっているか、かかる可能性を有するヒトまたはヒトの子供である。本明細書に記載の疾患および病気の治療を必要とする対象の同定は、十分に当業者の能力および知識の範囲内である。獣医師または医師は、臨床試験の使用により、身体検査、医学的または家族歴、または生物学的および診断的検査、そのような治療を必要とする対象を容易に同定することができる。

40

【0091】

本明細書で使用される表現「治療上有効な量」または「医薬として有効な量」は、それ

50

を必要とする患者に投与された場合に、化合物が有用性を有する疾患状態、病気、または疾病の治療に有効であるために十分である本発明の化合物の量を指す。このような量は、研究者または臨床医が観察している組織系または患者の生物学的または医学的応答を引き出すのに十分であろう。「治療有効量」を構成する本発明の化合物の量は、特に、化合物自体およびその生物学的活性、投与に使用される組成物、投与時間、投与経路、化合物の排除率、処置の期間、処置される疾患状態または障害のタイプ、およびその重症度、本発明の化合物と組み合わせてまたは同時に投与される薬物、ならびに年齢、体重、一般的健康状態、性別、患者の食生活に応じて変化する。このような「治療上有効な量」は、その技術分野の知識および本開示を考慮して当業者によって決定され得る。好ましくは、本発明による化合物は、1日当たり0.1～30gの量で投与される。

10

【0092】

本発明の化合物は、非経口投与のための生理学的緩衝水溶液中に提供され得る。本発明の化合物は、単位用量形態でも投与することができる。「単位用量」という表現は、患者に投与することができ、かつ容易に取り扱い及びパッケージングをすることができる一回用量であって、本明細書に記載の活性化合物自体を含む物理的および化学的に安定な単位用量として、または薬学的に許容される組成物として、の用量を意味する。本明細書で提供される化合物は、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤との混合によって医薬組成物に処方することができる。そのような単位用量組成物は、経口投与、特に錠剤、単純なカプセルまたは軟質ゲルカプセル剤の形態で、又はまたは鼻腔内投与、特に粉末、点鼻薬またはエアロゾルの形態で；または経皮投与、例えば局所的に軟膏、クリーム、ローション、ゲルまたはスプレー、または経皮パッチにより使用するために剤形することができる。

20

【0093】

医薬組成物は、単位投薬形態で都合よく投与することができ、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy、第20版、Gennaro, AR., Ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA、2000に記載されるように、医薬の分野において周知の任意の方法によって調製することができる。

【0094】

好ましい製剤は、本発明の化合物が経口または非経口投与のために製剤化された医薬組成物を含む。経口投与のためには、錠剤、ピル、粉末、カプセル剤、トローチ剤などは、以下の成分の1つ以上、または類似の性質の化合物を含有することができる：結合剤、例えば微晶質セルロースまたはトラガカントゴム；希釈剤、例えばデンプン又はラクトース；崩壊剤、例えばデンプン及びセルロース誘導体；潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム；コロイド状二酸化ケイ素などの流動促進剤；スクロースまたはサッカリンなどの甘味剤；またはペパーミントまたはサリチル酸メチルなどの香味剤。カプセル剤は、硬カプセル剤または軟カプセル剤の形態であってもよく、これらは一般に、場合により可塑剤とブレンドされたゼラチンブレンドおよびデンプンカプセル剤から作られる。さらに、投与単位形態は、投与単位の物理的形態を変更する種々の他の物質、例えば、糖、セラックまたは腸溶性物質のコーティングを含むことができる。他の経口剤形シロップまたはエリキシルは、甘味剤、防腐剤、染料、着色剤および香味料を含有してもよい。さらに、活性化合物は、速溶性、調節放出または徐放性調製物および製剤に組み込まれてもよく、そのような徐放性製剤は好ましくは、バイモデルである。好ましい錠剤は、ラクトース、コーンスターチ、ケイ酸マグネシウム、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウムまたはタルクを任意の組み合わせで含む。

30

40

【0095】

非経口投与のための液体調製物には、滅菌水性または非水性溶液、懸濁液およびエマルションが含まれる。液体組成物はまた、結合剤、緩衝剤、保存剤、キレート剤、甘味剤、香味剤および着色剤などを含み得る。非水性溶媒には、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油などの植物油、およびオレイン酸エチルなどの有機エステルが含まれる。水性担体には、アルコールと水の混合物、緩衝化媒体、および

50

生理食塩水が含まれる。特に、生体適合性、生分解性ラクチドポリマー、ラクチド/グリコリドコポリマー、またはポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンコポリマーは、活性化合物の放出を制御するのに有用な賦形剤であり得る。静脈内投与用のビヒクルは、液体および栄養補充剤、電解質補充剤など、例えばリンガルデキストロースに基づくものを含むことができる。活性化合物のための他の潜在的に有用な非経口送達システムには、エチレン-酢酸ビニルコポリマー粒子、浸透圧ポンプ、移植可能な注入システムおよびリボソームが含まれる。

【 0 0 9 6 】

代わりの投与様式として、吸入用製剤が含まれ、それには、乾燥粉末、エアロゾルまたは液滴などの手段を含む。それらは、例えば、ポリオキシエチレン-9-ラウリルエーテル、グリココレートおよびデオキシコレートを含む水溶液、または点鼻薬の形態で投与するための油性溶液、または鼻腔内に適用されるゲルであり得る。口腔投与のための製剤には、例えば、ロゼンジまたはパスタイルが含まれ、そして香味基剤、例えばスクロース又はアカシア、及び他のグリココレートなどの他の賦形剤も含まれ得る。直腸投与に適した製剤は、固体ベースの担体を有する単位用量坐剤として好都合に提示され、サリチレートを含み得る。皮膚への局所適用のための製剤では、軟膏、クリーム、ローション、ペースト、ゲル、スプレー、エアロゾル、または油の形態をとる。使用できる担体には、石油ゼリー、ラノリン、ポリエチレングリコール、アルコール、またはそれらの組み合わせが含まれる。

【 0 0 9 7 】

経皮投与に適した製剤は、個別のパッチとして提供することができ、ポリマーまたは接着剤に溶解および/または分散した親油性エマルジョンまたは緩衝化水溶液であり得る。

【 実施例 】

【 0 0 9 8 】

以下の実施例は、本発明を例示するために提供され、決して本発明の範囲を限定するものと解釈すべきではない。第1部は化合物（中間体および最終化合物）の調製を表し、第2部は本発明の化合物の抗菌活性の評価を表す。

【 0 0 9 9 】

化合物の調製及び生物学的活性：

本実施例で使用される略語やシンボルは、以下のものを含む：

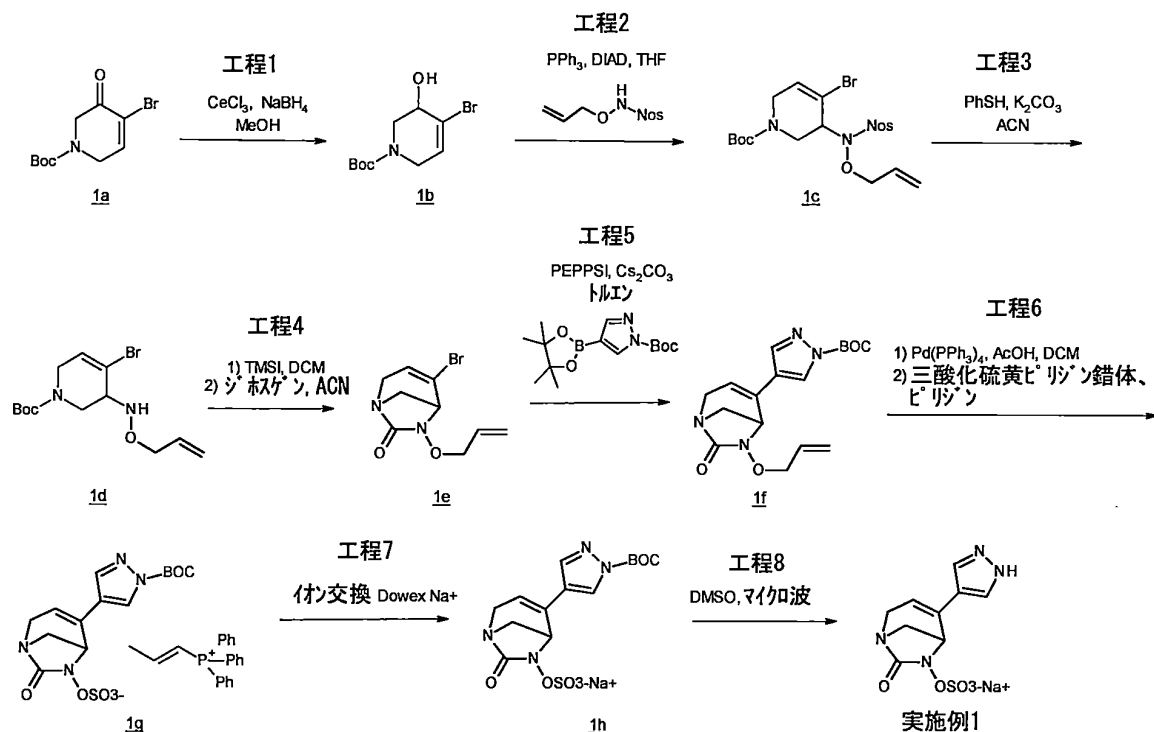
ACHN:	1,1 -アゾビス(シクロヘキサンカルボニトリル)	
ACN:	アセトニトリル	
AcOH:	酢酸	
Bn:	ベンジル	
Boc:	tert-ブトキシカルボニル	
Boc ₂ O:	tert-ブトキシカルボニル無水物	
BocON:	[2-(tert-ブトキシカルボニルオキシイミノ)-2-フェニルアセトニトリル]	
bs:	ブロードシングレット	
Burgess reagent:	メチル N-(トリエチルアンモニオスルホニル)カルバメート	40
Cbz:	カルボキシベンジル	
CbzCl:	ベンジルクロロホルメート	
CFU:	コロニー形成ユニット	
CLSI:	臨床研究標準協会	
d:	ダブルット	
DBU:	1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン	
DCM:	ジクロロメタン	
DCE:	1,2-ジクロロエタン	
dd:	ダブルットのダブルット	
ddd:	ダブルットのダブルットのダブルット	50

ddt :	ダブルレットのダブルレットのトリプレット	
dq:	ダブルレットのクアドレット	
dt :	ダブルレットのトリプレット	
DTA:	ジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレート	
DEAD:	ジエチルアゾジカルボキシレート	
Dess-Martin periodinane:	1,1,1-トリス(アセチルオキシ)-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンジオドキソール-3-(1H)-オン	
DIAD:	ジイソプロピルアゾジカルボキシレート	
DIPEA:	N,N-ジイソプロピルエチルアミン	
DMAP:	4-ジメチルアミノピリジン	10
DMF:	N,N-ジメチルアミノピリジン	
DMSO:	ジメチルスルホキシド	
EtOAc:	酢酸エチル	
E T ² O:	ジエチルエーテル	
h:	時間	
HATU:	1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム-3-オキシドヘキサフルオロホスフェート	
iPrOH:	イソプロパノール	
m :	マルチプレット	
min:	分	20
MeOH:	メタノール	
MeONa:	ナトリウムメトキシド	
MIC:	最小阻害濃度	
MS:	質量分析	
MsCl:	メタンスルホニルクロリド	
NBS:	N-ブロモスクシンイミド	
NMR:	核磁気共鳴分析	
Ns:	ノシル、ニトロベンゼンスフホニル	
Pd(Ph ₃) ₄ :	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)	
PG:	保護基	30
PhSH:	チオフェノール	
PMe ₃ :	トリメチルリン	
PPh ₃ :	トリフェニルリン	
Ppm:	百万分の1	
q:	クアドレット	
rt:	室温	
s:	シングレット	
SEM:	[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル	
t:	トリプレット	
td:	トリプレットのダブルレット	40
TBAF:	テトラ-n-ブチルアンモニウムフロリド	
TBDMSOTf:	トリフルオロメタンスルホン酸tert-ブチルジメチルシリルエステル	
TBSOTf:	トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート	
tBuOK:	カリウムtert-ブトキシド	
TEA:	トリエチルアミン	
Tf:	トリフルオロメタンスルホネート	
TFA:	トリフルオロ酢酸	
THF:	テトラヒドロフラン	
THP:	テトラヒドロピラニル	50

TLC: 薄層クロマトグラフィー
 TMSI: ヨードトリメチルシラン
 Tr: トリチル(トリフェニルメチル)

【0100】

実施例1：ナトリウム(7-オキソ-4-ピラゾール-4-イル-1,6-ジアザ-ピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル)スルフェートの合成
 【化11】



【0101】

工程1：中間体tert-ブチル4-ブromo-3-ヒドロキシ-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(1b)の調製

不活性雰囲気下の250mL丸底フラスコ内で、tert-ブチル4-ブromo-3-オキソ-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(1a、Tetrahedron Lett. 1994, 35,3589-3592に従って調製した)(2.875g、10.41mmol)を無水MeOH(50mL)で希釈した。清澄な溶液を氷浴で0℃に冷却し、次いで塩化セリウム(III)七水和物を加えた(4.46g、11.97mmol)。NaBH₄(0.492g、13.01mmol)を20分かけて少しずつ加えた。得られた懸濁液を出発物質が完全に変換されるまで攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、MeOH(50mL)で洗浄した。濾液をEtOAc(250mL)で希釈し、0℃に冷却した。0.1M塩酸水溶液を加えてpH5~6にした。水層をEtOAcで抽出した(3×75mL)。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc 60/40)により精製して、所望のtert-ブチル4-ブromo-3-ヒドロキシ-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(1b)(2.85g、10.24mmol、98%)を得た。

MS m/z ([M-(tert-butyl)+H]⁺) 222-224.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (ppm) 1.49 (s, 9H), 2.50 (bs, 1H), 3.66 (dd, J = 13.7/4.0 Hz, 1H), 3.73-3.90 (m, 2H), 4.08 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 4.24 (bs, 1H), 6.20 (bs, 1H).

【0102】

工程 2：中間体 tert-ブチル 3-[アリルオキシ-(4-ニトロフェニル)スルホニル-アミノ]-4-ブromo-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(1c)の調製

不活性雰囲気下、THF (100 mL) 中の tert-ブチル 4-ブromo-3-ヒドロキシ-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(1b) (2.85 g、10.25 mmol) の溶液に、N-(アリルオキシ)-2-ニトロベンゼンスルホンアミド (3.97 g、15.37 mmol)、PPh₃ (8.06 g、30.74 mmol) および DIAD (6.05 mL、30.74 mmol) を加えた。淡黄色の溶液は橙色の懸濁液になった。反応物を室温で 12 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。淡橙色の残渣を DCM (50 mL) に溶解し、減圧下で濃縮して橙色の油状物を得た。シリカゲル (トルエン/Et₂O 85/15) でのフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、純粋な tert-ブチル 3-[アリルオキシ-(4-ニトロフェニル)スルホニル-アミノ]-4-ブromo-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(1c) (3.73 g、7.20 mmol、71%) を淡黄色の油状物として得た。

MS m/z ([M-(tert-Butyl)+H]⁺) 462-464.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): (ppm) 1.39 (bs, 9H), 3.11-3.42 (m, 1H), 3.64 (d, J = 18.8 Hz, 1H), 3.93-4.56 (m, 4H), 4.64 (bs, 1H), 5.17-5.33 (m, 2H), 5.75-5.92 (m, 1H), 6.43 (bs, 1H), 7.64 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.72-7.87 (m, 2H), 8.18 (d, J = 7.1 Hz, 1H).

【0103】

工程 3：中間体 tert-ブチル 3-アリルオキシアミノ-4-ブromo-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(1d)の調製

不活性雰囲気下の 100 mL 丸底フラスコ中に、tert-ブチル 3-[アリルオキシ-(4-ニトロフェニル)スルホニル-アミノ]-4-ブromo-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(1c) (3.72 g、7.18 mmol) を室温で ACN (70 mL) で希釈した。透明な黄色の溶液に、チオフェノール (3.68 mL、35.88 mmol) および K₂CO₃ (7.44 g、53.82 mmol) を添加した。得られた黄色の懸濁液を橙色に変え、12 時間攪拌した。混合物を 0.45 μm PTFE 膜で濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗化合物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (トルエン/アセトン 98/2) で精製して、所望の tert-ブチル 3-アリルオキシアミノ-4-ブromo-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(1d) (1.84 g、5.51 mmol、77%) を得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 331-333.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): (ppm) 1.52 (bs, 9H), 3.32 (dd, J = 13.6/ 3.7 Hz, 1H), 3.57-3.83 (m, 2H), 4.05-4.40 (m, 4H), 5.17-5.39 (m, 2H), 5.82 (bs, 1H), 5.90-6.08 (m, 1H), 6.26 (bs, 1H).

【0104】

工程 4：中間体 6-アリルオキシ-4-ブromo-1,6-ジアザ-ピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン(1e)の調製

不活性雰囲気下の 250 mL 丸底フラスコ中で、tert-ブチル 3-アリルオキシアミノ-4-ブromo-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(1d) (1.84 g、5.51 mmol) を無水 DCM (150 mL) に希釈した。次いで、TMSI (1.23 mL、8.26 mmol) を 10 分かけてゆっくりと加えた。得られた黄色の懸濁液を、出発物質の完全な変換が達成されるまで室温で 10 分間攪拌した。反応混合物を氷浴で 0℃ に冷却し、MeOH (10 mL) でクエンチした。得られた淡黄色溶液を減圧下で濃縮乾固して、粗 3-アリルオキシアミノ-4-ブromo-5,6-ジヒドロピリジンを含む茶色のガム (2.09 g) を得、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。

【0105】

不活性雰囲気下の 500 mL 丸底フラスコ内で、粗 3-アリルオキシアミノ-4-ブromo-

5, 6-ジヒドロピリジンを無水ACN (150 mL) で希釈した。黄色溶液を0 に冷却し、TEA (3.07 mL、22.03 mmol) を添加した。ACN (60 mL) で希釈したジホスゲン (366 μ L、3.03 mmol) を1時間かけてゆっくりと加えた。反応混合物を出発物質が完全に変換されるまで0 で1時間撹拌した。薄茶色の溶液を減圧下で濃縮し、茶色の残渣をEtOAc (200 mL) に取り、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄した。有機層をNa₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (トルエン/EtOAc 85/15) により精製し、純粋な6-アリルオキシ-4-ブロモ-1, 6-ジアザピシクロ [3.2.1] オクト-3-エン-7-オン (1e) を淡黄色固体として得た (638 mg、2.46 mmol、2工程で45%)。

10

MS m/z ([M+H]⁺) 259-261.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (ppm) 3.20 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 10.9/3.1 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 18.0/2.1 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 18.0/3.4 Hz, 1H), 4.05-4.09 (m, 1H), 4.39-4.56 (m, 2H), 5.31-5.46 (m, 2H), 6.00-6.13 (m, 2H).

【0106】

工程5：中間体 tert-ブチル4-(6-アリルオキシ-7-オキソ-1, 6-ジアザピシクロ [3.2.1] オクト-3-エン-4-イル) ピラゾール-1-カルボキシレート (1f) の調製

不活性雰囲気下の5mL密閉管中で、6-アリルオキシ-4-ブロモ-1, 6-ジアザピシクロ [3.2.1] オクト-3-エン-7-オン (1e) (79.3 mg、0.306 mmol) を室温で無水トルエン (3.1 mL) で希釈した。無水Cs₂CO₃ (133 mg、0.408 mmol) および tert-ブチル4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピラゾール-1-カルボキシレート (60 mg、0.204 mmol) を加えた。得られた白色懸濁液にアルゴンを10分間バブリングし、次いでPEPPSI触媒を加えた (10.4 mg、0.015 mmol)。混合物を100 で50分間マイクロ波で加熱して、出発物質の最大変換率に到達させた。混合物を0.45 μ mの膜を通して濾過し、茶色の濾液をEtOAc (10 mL) で希釈し、ブライン (2 x 2 mL) で洗浄した。水層をEtOAc (2 x 2 mL) で抽出した。有機層をNa₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗物質 (148 mg) を得た。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (DCM/EtOAc 100/0 から70/30) によりさらに精製して、純粋な tert-ブチル4-(6-アリルオキシ-7-オキソ-1, 6-ジアザピシクロ [3.2.1] オクト-3-エン-4-イル) ピラゾール-1-カルボキシレート (1f) を黄味がかった油状物 (34 mg、0.098 mmol、32%) として得た。

20

30

MS m/z ([M+H]⁺) 347.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): (ppm) 1.51 (s, 9H), 3.04 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 10.9/2.8 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 18.8/2.0 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 18.8/2.8 Hz, 1H), 3.93 (bd, J = 2.7 Hz, 1H), 4.21-4.38 (m, 2H), 5.13-5.28 (m, 2H), 5.68-5.72 (m, 1H), 5.80-5.95 (m, 1H), 7.58 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.87 (bs, 1H).

【0107】

工程6：中間体 トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム tert-ブチル4-(7-オキソ-1, 6-ジアザピシクロ [3.2.1] オクト-3-エン-4-イル) ピラゾール-1-カルボキシレートスルフェート (1g) の調製

40

tert-ブチル4-(6-アリルオキシ-7-オキソ-1, 6-ジアザピシクロ [3.2.1] オクト-3-エン-4-イル) ピラゾール-1-カルボキシレート (1f) (27 mg、0.078 mmol) の無水DCM (1 mL) 溶液に氷酢酸 (9 μ L、0.156 mmol) およびPd(PPh₃)₄ (45 mg、0.039 mmol) を加えた。室温で45分間撹拌した後、ピリジン (1 mL) および三酸化硫黄ピリジン錯体 (62 mg、0.390 mmol) を反応混合物に添加した。得られた白色懸濁液を光から保護し、反応が完了するまで一晩撹拌した。懸濁液を濾過し、固体をDCM (3 x 5 mL) で洗浄し、濾液を真空下で濃縮し、次いでシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (DCM / アセトン: 1

50

00/0~25/75) により精製して、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム tert-ブチル4-(7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-4-イル)ピラゾール-1-カルボキシレートスルフェート(1g)(35mg)を得た。

MS m/z ([M-H]⁻) 385.

MS m/z ([M+H]⁺) 303 (トリフェニル-プロフベニル-ホスホニウム).

【0108】

工程7：中間体 ナトリウム tert-ブチル4-(7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-4-イル)ピラゾール-1-カルボキシレートスルフェート(1h)

H₂O(200μl)に溶解したトリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム tert-ブチル4-(7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-4-イル)ピラゾール-1-カルボキシレートスルフェート(1g)(35mg)を、Dowexナトリウムフォームカラム(2N NaOH水溶液で保存され、そしてH₂Oで中性pHになるまで洗浄したDowex(登録商標)50WX8水素フォーム)に適用した。所望の化合物を含有する画分を合わせ、凍結し、凍結乾燥して、tert-ブチル4-(7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-4-イル)ピラゾール-1-カルボキシレートスルフェート(1h)(17.5mg、0.265mmol、2工程で55%)を白色非晶質固体として得た。

MS m/z ([M-H]⁻) 385

【0109】

工程8：ナトリウム(7-オキソ-4-ピラゾール-4-イル-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル)スルフェート(実施例1)

2mL密閉管中で、ナトリウム tert-ブチル4-(7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-4-イル)ピラゾール-1-カルボキシレートスルフェート(1h)(14.4mg、0.035mmol)をDMSO(600μL)で希釈した。得られた溶液をアルゴンで飽和させ、マイクロ波で140℃で5分間加熱した。この溶液は黄色に変わり、直接凍結され、凍結乾燥された。残渣をH₂O(2mL)に溶解し、0.20μm膜で濾過し、もう一度凍結乾燥した。淡黄色固体をH₂O(200μL)に溶解し、Dowexナトリウムフォームカラム(2N NaOHの水溶液で貯蔵され、H₂Oで中性pHになるまで洗浄したDowex(登録商標)50WX8水素フォーム)に適用した。所望の化合物を含む画分を合わせ、凍結し、凍結乾燥して、ナトリウム(7-オキソ-4-ピラゾール-4-イル-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル)スルフェート(実施例1)(5.4mg、0.018mmol、49%)を淡黄色固体として得た。

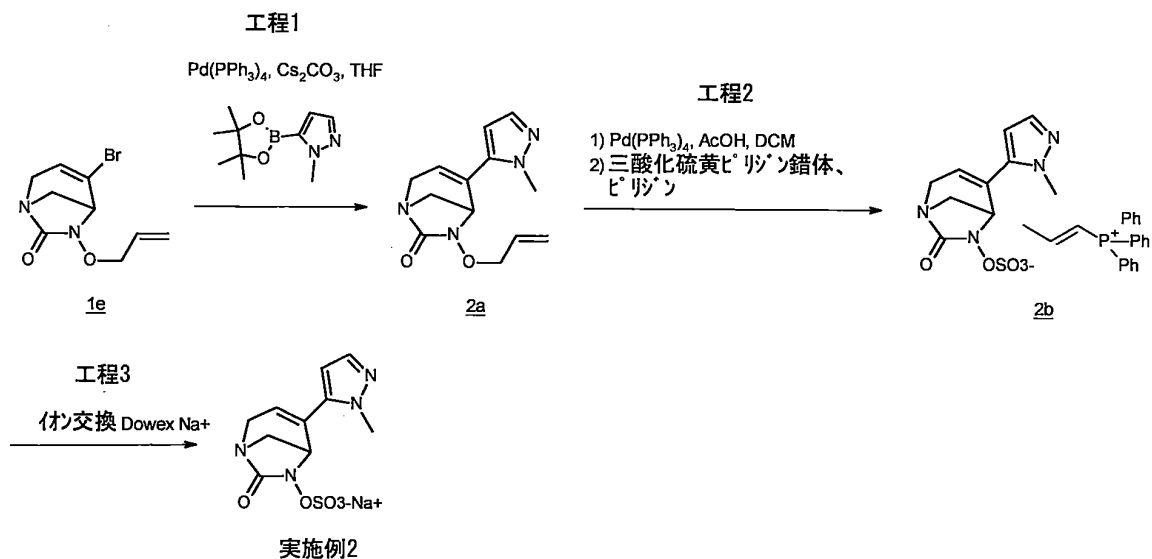
MS m/z ([M-H]⁻) 285.

¹H NMR (400 MHz, D₂O): (ppm) 3.46 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 11.2/ 3.6 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 18.6/ 3.6 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 18.6/ 1.7 Hz, 1H), 4.65-4.67 (m, 1H), 5.91-5.94 (m, 1H), 7.78-7.83 (bs, 2H).

【0110】

実施例2：ナトリウム[4-(2-メチルピラゾール-3-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェートの合成

【化 1 2】



10

【0 1 1 1】

20

工程 1 : 中間体 6-アリルオキシ-4-(2-メチルピラゾール-3-イル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン(2a)の調製

Wheaton バイアル中に、6-アリルオキシ-4-ブromo-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン(1e)(30mg、0.116mmol)、1-メチル-1H-ピラゾール-5-ボロン酸ピナコールエステル(28.9mg、0.139mmol)および無水Cs₂CO₃(75.4mg、0.232mmol)を無水THF(1.3mL)に溶解した。アルゴンを10分間バブリングすることによって溶液を脱気し、Pd(PPh₃)₄(4.0mg、0.0033mmol)を添加した。反応混合物を60で90分間加熱した。H₂O(1mL)を加え、混合物をEtOAc(2×1mL)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して粗物質を得、これを分取TLC(トルエン/アセトン:8/2)で精製して、所望の生成物6-アリルオキシ-4-(2-メチルピラゾール-3-イル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン(2a)(8.8mg、0.034mmol、29%)を得た。

30

MS m/z ([M+H]⁺) 261.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): (ppm) 3.23 (m, 1H), 3.58-3.63 (m, 1H), 3.83-4.05 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.28-4.44 (m, 2H), 5.23-5.31 (m, 2H), 5.74-5.77 (m, 1H), 5.82-5.96 (m, 1H), 6.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H).

【0 1 1 2】

工程 2 : 中間体 トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム[4-(2-メチルピラゾール-3-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(2b)の調製

40

実施例1(工程6)に記載の方法を用いて、中間体6-アリルオキシ-4-(2-メチルピラゾール-3-イル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン(2a)(52mg、0.198mmol)をトリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム[4-(2-メチルピラゾール-3-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(2b)(56.7mg)に変換し、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/アセトン80/20から0/100)で精製した後、非晶質固体として得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 301.

MS m/z ([M-H]⁻) 299.

50

MS m/z ($[M + H]^+$) 303 (トリフェニル-プロペニル-ホスホニウム)。

【0113】

工程3：ナトリウム [4-(2-メチルピラゾール-3-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ [3.2.1] オクト-3-エン-6-イル] スルフェート (実施例2) の調製

実施例1 (工程7) に記載の手順を使用して、トリフェニル- (プロペニル) -ホスホニウム [4-(2-メチルピラゾール-3-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ [3.2.1] オクト-3-エン-6-イル] スルフェート (b) (56.7 mg) を、イオン交換 (Dowex ナトリウムフォームカラム) 後に、[4-(2-メチルピラゾール-3-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ [3.2.1] オクト-3-エン-6-イル] スルフェート (実施例2) (34.6 mg、0.107 mmol、2段階で54%) に変換し、凍結乾燥後の白色非晶質固体として得た。

10

MS m/z ($[M + H]^+$) 301.

MS m/z ($[M-H]^-$) 299.

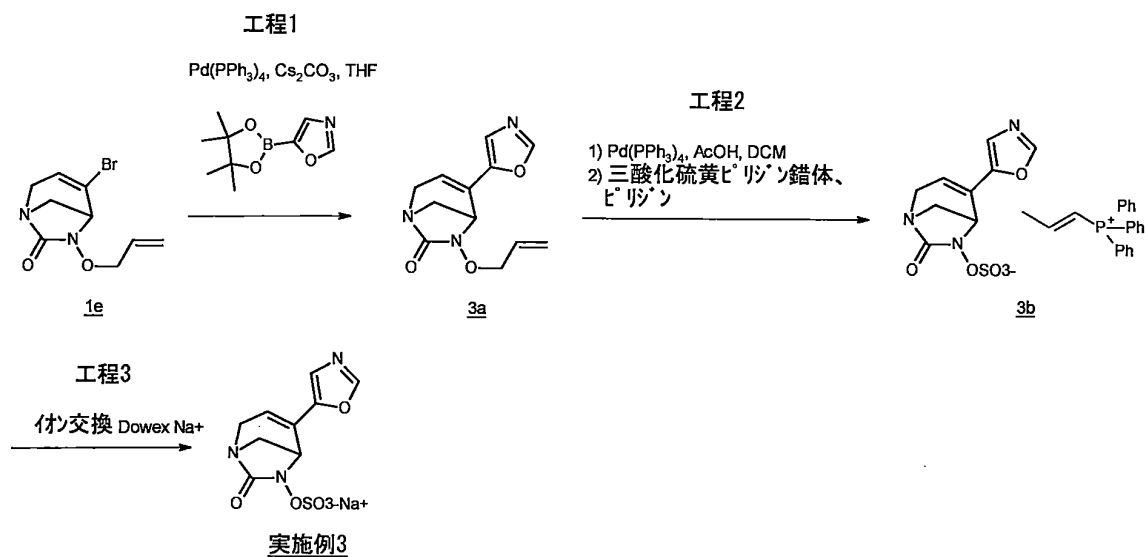
1H NMR (300 MHz, D_2O): (ppm) 3.53-3.57 (m, 1H), 3.73-3.95 (m, 5H), 4.07-4.14 (m, 1H), 4.53-4.54 (m, 1H), 6.00 (bs, 1H), 6.41 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H).

【0114】

実施例3：ナトリウム [4-(オキサゾール-5-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ [3.2.1] オクト-3-エン-6-イル] スルフェートの合成

【化13】

20



30

【0115】

工程1：中間体 6-アリルオキシ-4-(オキサゾール-5-イル)-1,6-ジアザビシクロ [3.2.1] オクト-3-エン-7-オン (3a) の調製

40

実施例2 (工程1) に記載の手順を用いて、中間体 6-アリルオキシ-4-ブromo-1,6-ジアザビシクロ [3.2.1] オクト-3-エン-7-オン (1e) (30 mg、0.116 mmol) を、6-アリルオキシ-4-(オキサゾール-5-イル)-1,6-ジアザビシクロ [3.2.1] オクト-3-エン-7-オン (3a) (2.4 mg、0.010 mmol、8.4%) に、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) オキサゾール (27.1 mg、0.139 mmol) を用いて変換し、そして分取 TLC (トルエン/アセトン: 8/2) により精製後に得た。

MS m/z ($[M+H]^+$) 248, ($[M+Na]^+$) 270.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): (ppm) 3.17 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 10.9/3.0$ Hz, 1H), 3.84-4.00 (m, 2H), 4.17-4.18 (m, 1H), 4.35-4.46 (m, 2H), 5.29-5.36

50

(m, 2H), 5.94-6.07 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.81 (s, 1H).

【0116】

工程2：中間体 トリフェニル-（プロペニル）-ホスホニウム[4-（オキサゾール-5-イル）-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート（図3b）の調製

実施例1（工程6）に記載の手順を用いて、中間体6-アリルオキシ-4-（オキサゾール-5-イル）-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン（3a）（47mg、0.190mmol）を、トリフェニル-（プロペニル）-ホスホニウム[4-（オキサゾール-5-イル）-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート（3b）（60.6mg）へと変換し、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（DCM / アセトン 80 / 20 から 10 / 90）による精製後に、非晶質固体として得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 288.

MS m/z ([M-H]⁻) 286.

MS m/z ([M+H]⁺) 303 (トリフェニル-プロペニル-ホスホニウム).

【0117】

工程3：ナトリウム[4-（オキサゾール-5-イル）-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート（実施例3）の調製

実施例1（工程7）に記載の手順を使用して、トリフェニル-（プロペニル）-ホスホニウム[4-（オキサゾール-5-イル）-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート（実施例3b）（60.6mg）を、イオン交換（Dowex ナトリウムフォームカラム）後に、ナトリウム[4-（オキサゾール-5-イル）-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート（実施例3）（25.2mg、0.081mmol、2段階で43%）に変換し、凍結乾燥後に白色非晶質固体として得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 288

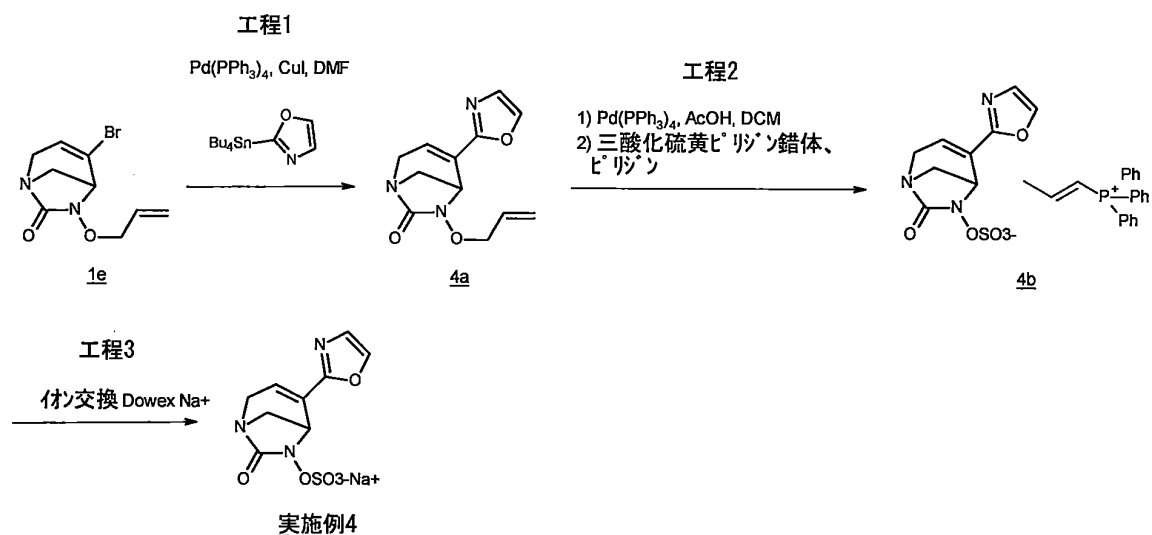
MS m/z ([M-H]⁻) 286.

¹H NMR (300 MHz, D₂O): (ppm) 3.49 (dd, J = 11.4/0.7 Hz, 1H), 3.75 (ddd, J = 1.4/3.1/0.7 Hz, 1H), 3.87-4.12 (m, 2H), 4.73-4.74 (m, 1H), 6.22-6.24 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 8.12 (s, 1H).

【0118】

実施例4：ナトリウム[4-（オキサゾール-2-イル）-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェートの合成

【化14】



10

20

30

40

50

【 0 1 1 9 】

工程 1 : 中間体 6-アリルオキシ-4-(オキサゾール-2-イル)-1, 6-ジアザピシクロ [3 . 2 . 1] オクト-3-エン-7-オン (4 a) の調製

Wheaton バイアル中で、6-アリルオキシ-4-プロモ-1, 6-ジアザピシクロ [3 . 2 . 1] オクト-3-エン-7-オン (1 e) (30 mg、0.116 mmol)、2-(トリ-n-ブチル-tert-ブチルスタンニル)オキサゾール (53.9 mg、0.0151 mmol) および無水 CuI (22.0 mg、0.116 mmol) を無水 DMF (1.2 mL) に溶解した。アルゴンを 5 分間バブリングすることによって溶液を脱気し、Pd(PPh₃)₄ (13.4 mg、0.012 mmol) を添加した。反応物を 80 ° で 2 時間撹拌した。EtOAc (1 mL)、続いてフッ化カリウムの飽和溶液 (1 mL) を添加した。混合物を室温で 1 時間撹拌した。有機層を分離し、ブライン (2 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、粗製物質を得、これを分取 TLC (トルエン / アセトン : 7 / 3) により精製して、所望される 6-アリルオキシ-4-(オキサゾール-2-イル)-1, 6-ジアザピシクロ [3 . 2 . 1] オクト-3-エン-7-オン (4 a) (8.4 mg、0.034 mmol、29%) を得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 248, ([M+Na]⁺) 270.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): (ppm) 3.14 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 11.0/3.0 Hz, 1H), 3.83-4.03 (m, 2H), 4.36-4.46 (m, 2H), 4.75-4.76 (m, 1H), 5.24-5.35 (m, 2H), 5.95-6.05 (m, 1H), 6.50-6.51 (m, 1H), 7.14 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.60 (bs, 1H).

【 0 1 2 0 】

工程 2 : 中間体 トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [4-(オキサゾール-2-イル)-7-オキソ-1, 6-ジアザピシクロ [3 . 2 . 1] オクト-3-エン-6-イル] スルフェート (4 b)

実施例 1 (工程 6) に記載の手順を用いて、中間体 6-アリルオキシ-4-(オキサゾール-2-イル)-1, 6-ジアザピシクロ [3 . 2 . 1] オクト-3-エン-7-オン (4 a) (71 mg、0.287 mmol) を、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [4-(オキサゾール-2-イル)-7-オキソ-1, 6-ジアザピシクロ [3 . 2 . 1] オクト-3-エン-6-イル] スルフェート (4 b) へと変換し、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (DCM / アセトン 80 / 20 から 10 / 90) による精製の後、非晶質固体として得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 288.

MS m/z ([M-H]⁻) 286.

MS m/z ([M+H]⁺) 303 (トリフェニル-プロペニル-ホスホニウム)。

【 0 1 2 1 】

工程 3 : ナトリウム [4-(オキサゾール-2-イル)-7-オキソ-1, 6-ジアザピシクロ [3 . 2 . 1] オクト-3-エン-6-イル] スルフェート (実施例 4) の精製

実施例 1 (工程 7) に記載の手順を使用して、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [4-(オキサゾール-2-イル)-7-オキソ-1, 6-ジアザピシクロ [3 . 2 . 1] オクト-3-エン-6-イル] スルフェート (4 b) を、イオン交換 (Dowex ナトリウムフォームカラム) 後にナトリウム [4-(オキサゾール-2-イル)-7-オキソ-1, 6-ジアザピシクロ [3 . 2 . 1] オクト-3-エン-6-イル] スルフェート (実施例 4) (24.4 mg、0.079 mmol、2段階で 27%) へと変換し、凍結乾燥後の白色非晶質固体として得た。

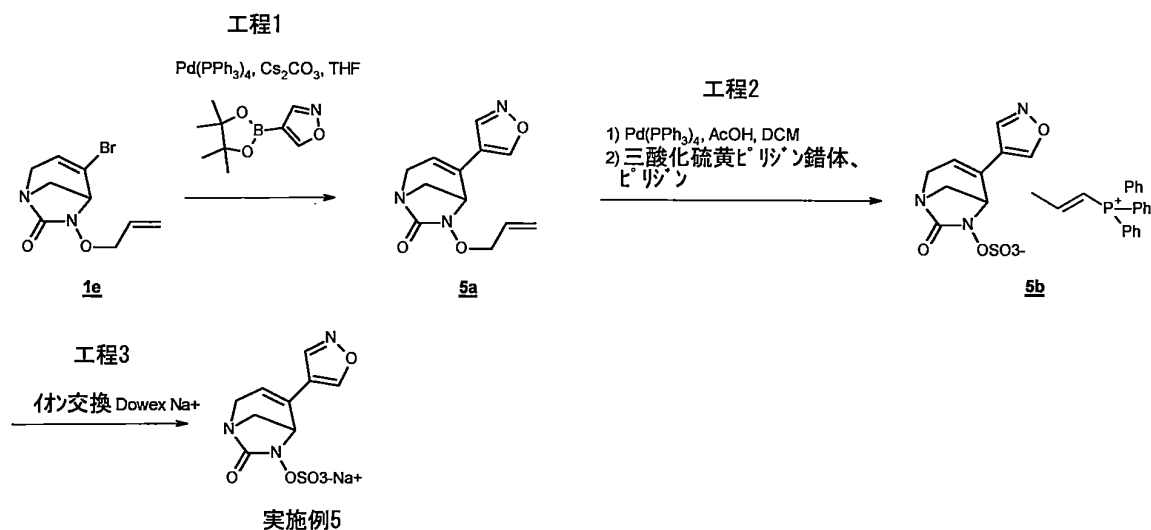
MS m/z ([M+H]⁺) 288.

MS m/z ([M-H]⁻) 286.

¹H NMR (300 MHz, D₂O): (ppm) 3.47 (dd, J = 11.4/0.7 Hz 1H), 3.79 (ddd, J = 11.4/3.7/0.7 Hz 1H), 3.92-4.16 (m, 2H), 5.01-5.02 (m, 1H), 6.69-6.71 (m, 1H), 7.23 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 0.9 Hz, 1H).

【 0 1 2 2 】

実施例 5 : ナトリウム (7 - オキソ - 4 - イソキサゾール - 4 - イル - 1 , 6 - ジアザ - ビシクロ
[3 . 2 . 1] オクト - 3 - エン - 6 - イル) スルフェートの合成
【 化 1 5 】



10

20

【 0 1 2 3 】

工程 1 : 中間体 6 - アリルオキシ - 4 - イソキサゾール - 4 - イル - 1 , 6 - ジアザピシクロ
[3 . 2 . 1] オクト - 3 - エン - 7 - オン (5 a) の調製

Wheaton バイアル中で、6 - アリルオキシ - 4 - プロモ - 1 , 6 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - エン - 7 - オン (1 e) (30 mg、0 . 116 mmol)、4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) イソキサゾール (27 . 1 mg、0 . 139 mmol) および無水 Cs_2CO_3 (75 . 4 mg、0 . 232 mmol) を無水 THF (1 . 3 mL) に溶解した。アルゴンを 10 分間バブリングすることによって溶液を脱気し、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4 . 0 mg、0 . 003 mmol) を添加した。反応物を室温で 45 分間撹拌した。 H_2O (1 mL) を加え、混合物を EtOAc (2 × 1 mL) で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して粗物質を得て、これを分取 TLC (トルエン / アセトン : 8 / 2) で精製して、所望の生成物である 6 - アリルオキシ - 4 - イソキサゾール - 4 - イル - 1 , 6 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - エン - 7 - オン (5 a) (3 . 0 mg、0 . 012 mmol、10%) を得た。

30

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 248.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : (ppm) 3.23 (dd, $J = 10.9/0.4$ Hz, 1H), 3.64 (ddd, $J = 10.9/3.4/0.4$ Hz, 1H), 3.87 (dd, $J = 18.8/2.1$ Hz, 1H), 3.99 (dd, $J = 18.8/3.4$ Hz, 1H), 4.04-4.08 (m, 1H), 4.39-4.57 (m, 2H), 5.34-5.48 (m, 2H), 5.85-5.90 (m, 1H), 5.96-6.13 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.42 (s, 1H).

【 0 1 2 4 】

40

工程 2 : 中間体 トリフェニル - (プロペニル) - ホスホニウム (7 - オキソ - 4 - イソキサ
ゾール - 4 - イル - 1 , 6 - ジアザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - エン - 6 - イル) スル
フェート (5 b) の調製

実施例 1 (工程 6) に記載の手順を使用して、中間体 6 - アリルオキシ - 4 - イソキサゾール - 4 - イル - 1 , 6 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - エン - 7 - オン (5 a) (35 mg、0 . 142 mmol) を、トリフェニル - (プロペニル) - ホスホニウム (7 - オキソ - 4 - イソキサゾール - 4 - イル - 1 , 6 - ジアザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 3 - エン - 6 - イル) スルフェート (5 b) (57 mg) へと変換し、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (DCM / アセトン 100 / 0 から 0 / 100) で精製した後、非晶質固体として得た。

50

MS m/z ($[M+H]^+$) 288.

MS m/z ($[M-H]^-$) 286.

MS m/z ($[M+H]^+$) 303 (トリフェニル-プロペニル-ホスホニウム)。

【0125】

工程3：ナトリウム(7-オキソ-4-イソキサゾール-4-イル-1,6-ジアザ-ピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル)スルフェート(実施例5)の調製

実施例1(工程7)に記載の手順を使用して、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム(7-オキソ-4-イソキサゾール-4-イル-1,6-ジアザ-ピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル)スルフェート(5b)(57mg)をイオン交換(Dowexナトリウムフォームカラム)後にナトリウム(7-オキソ-4-イソキサゾール-4-イル-1,6-ジアザ-ピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル)スルフェート(実施例5)(19.4mg、0.062mmol、2段階で44%)に変換し、凍結乾燥後に白色の非晶質固体として得た。

MS m/z ($[M+H]^+$) 288.

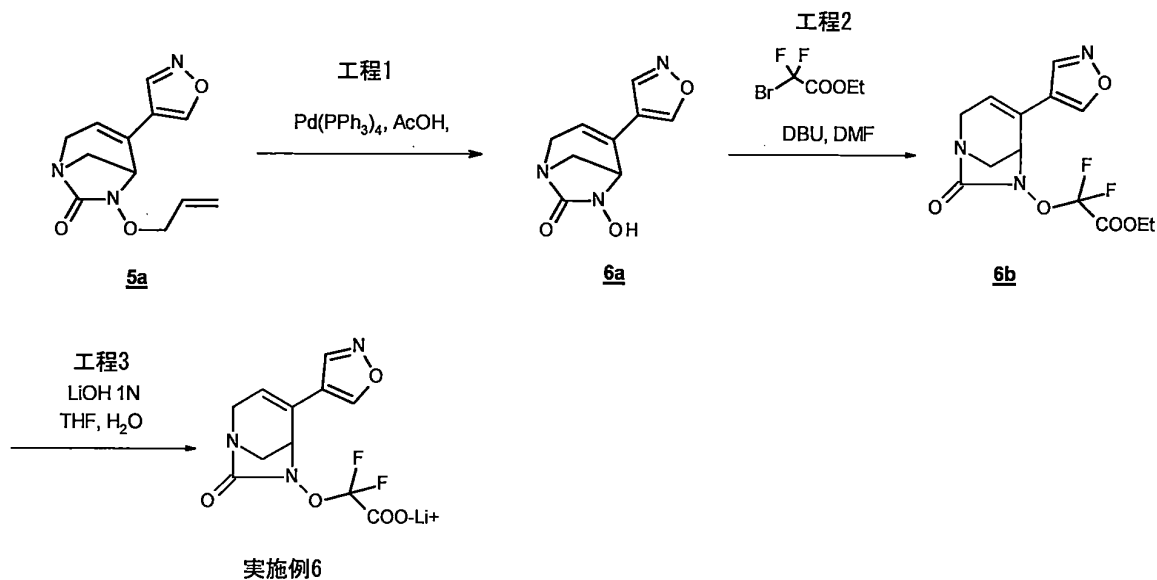
MS m/z ($[M-H]^-$) 286.

1H NMR (400 MHz, D_2O): (ppm) 3.50 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.74 (dd, $J = 11.4/3.0$ Hz, 1H), 3.87 (dd, $J = 18.8/3.5$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 18.8/2.0$ Hz, 1H), 4.65-4.69 (m, 1H), 6.06-6.11 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.75 (s, 1H).

【0126】

実施例6：リチウムジフルオロ-(4-イソキサゾール-4-イル-7-オキソ-1,6-ジアザ-ピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イルオキシ)-アセテートの合成

【化16】



【0127】

工程1：中間体6-ヒドロキシ-4-イソキサゾール-4-イル-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン(6a)の調製

6-アリルオキシ-4-イソキサゾール-4-イル-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン(5a)(400mg、1.62mmol)および氷AcOH(185μl、3.24mmol)の無水DCM(16mL)溶液に、室温でPd(PPh₃)₄(935mg、0.81mmol)を一度に加えた。20分間攪拌した後、混合物を窒素フラックス下で蒸発させた。油状残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィー(DCM/アセトン7/3)により精製して、6-ヒドロキシ-4-イソオキサゾール-4-イル-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7- (6a)(275mg、1.33m

mol、82%)を得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 208.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): (ppm) 3.22 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 3.2/11.3 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 2.2/18.8 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 3.2/18.8 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 1.1/2.5 Hz, 1H), 5.84-5.86 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.47 (s, 1H).

【0128】

工程2：中間体 エチル 2, 2-ジフルオロ-2-[(4-イソキサゾール-4-イル-7-オキソ-1, 6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル)オキシ]アセテート (6b) の調製

6-ヒドロキシ-4-イソキサゾール-4-イル-1, 6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン(6a)(227mg、1.09mmol)を-20℃でDMF(12mL)に溶解し、DBU(179μL、1.20mmol)およびエチル 2-プロモ-2, 2-ジフルオロ-アセテート(702μL、5.48mmol)を加えた。1時間攪拌した後、反応混合物を窒素フラックス下で蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/Et₂O 9/1)で精製して、エチル 2, 2-ジフルオロ-2-[(4-イソキサゾール-4-イル-7-オキソ-1, 6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル)オキシ]アセテート(6b)を得、これをMTBE(214mg、0.65mmol、59%)でトリチュレートした。

MS m/z ([M+H]⁺) 330.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): (ppm) 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.29 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 2.7/11.4 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 2.1/18.8 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 3.4/18.8 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.36 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 5.91-5.95 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.52 (s, 1H).

【0129】

工程3：リチウムジフルオロ-(4-イソキサゾール-4-イル-7-オキソ-1, 6-ジアザ-ピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イルオキシ)-アセテート(実施例6)の調製

エチル 2, 2-ジフルオロ-2-[(4-イソキサゾール-4-イル-7-オキソ-1, 6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル)オキシ]アセテート(6b)(188mg、0.57mmol)をTHF(3.3mL)およびH₂O(2.1mL)に0℃で溶解した。次いで、LiOH 1N(730μL、0.73mmol)の溶液を滴下した。混合物を0℃で1時間攪拌した。反応混合物を0.5NのHCl(330μL、0.16mmol)で酸性化し、濃縮してTHFを除去した。得られた水層を凍結し、そして凍結乾燥した。得られた塩をiPrOHで可溶化し、シリカゲルケーキで濾過した。濾液を濃縮し、残渣をMTBEでトリチュレートして、リチウムジフルオロ-(4-イソキサゾール-4-イル-7-オキソ-1, 6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イルオキシ)-アセテート(実施例6)(131mg、0.43mmol、76%)を白色固体として得た。

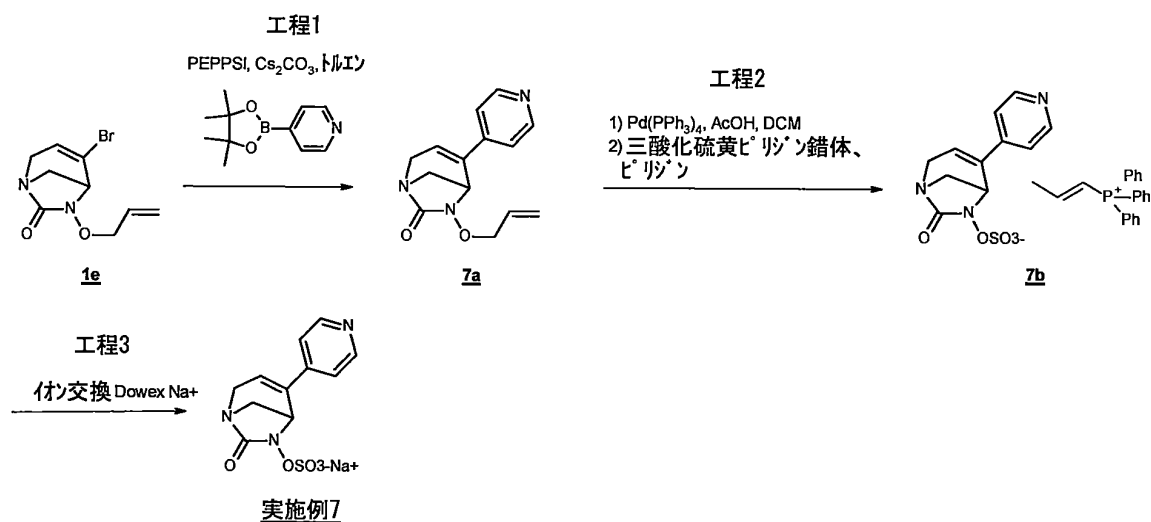
MS m/z ([M+H]⁺) 208.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): (ppm) 3.29 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 2.8/11.3 Hz, 1H), 3.73-3.81 (m, 1H), 3.92 (dd, J = 1.7/18.6 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.03-6.07 (m, 1H), 8.96 (s, 1H), 9.28 (s, 1H).

【0130】

実施例7：ナトリウム-ピリジル)-7-オキソ-1, 6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェートの合成

【化 17】



10

【0131】

工程1：中間体 6-アリルオキシ-4-(4-ピリジル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン(7a)の調製

20

Wheatonバイアルに、6-アリルオキシ-4-ブromo-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン(1e)(30mg、0.116mmol)、4-ピリジンボロン酸ピナコールエステル(28.5mg、0.139mmol)およびCs₂CO₃(75.4mg、0.232mmol)を無水トルエン(1.2mL)に溶解した。アルゴンを10分間バブリングすることによって溶液を脱気し、PEPPSI触媒(3.9mg、0.004mmol)を添加した。反応物をマイクロ波下、100℃で2時間撹拌した。H₂O(1mL)を加え、混合物をEtOAc(2×1mL)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗物質を得、これを分取TLC(トルエン/アセトン55/45)で精製して、所望の6-アリルオキシ-4-(4-ピリジル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン(7a)(6.0mg、0.023mmol、20%)を得た。

30

MS m/z ([M+H]⁺) 258.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): (ppm) 3.21 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 10.9/3.0 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 19.0/2.0 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 19.0/2.0 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.43-4.58 (m, 2H), 5.34-5.36 (m, 1H), 5.37-5.42 (m, 1H), 6.00-6.10 (m, 1H), 6.13-6.17 (m, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 8.59-8.63 (m, 2H).

【0132】

工程2：中間体トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム[4-(4-ピリジル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(7b)の合成

40

実施例1(工程6)に記載の手順を用いて、中間体6-アリルオキシ-4-(4-ピリジル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン(7a)(50mg、0.194mmol)を、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム[4-(4-ピリジル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(7b)へと変換し、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/アセトン50/50からアセトン/ピリジン96/4)による精製後、非晶質固体として得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 298.

MS m/z ([M-H]⁻) 296.

MS m/z ([M+H]⁺) 303(トリフェニル-プロペニル-ホスホニウム)。

50

【0133】

工程3：ナトリウム[4-(4-ピリジル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(実施例7)の調製

実施例1(工程7)に記載の手順を用いて、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム[4-(4-ピリジル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(7b)を、イオン交換(Dowexナトリウムフォームカラム)後に、ナトリウム[4-(4-ピリジル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]-スルフェート(実施例7)(3.9mg、0.013mmol、2段階で7%)へと変換し、凍結乾燥後の白色非晶質固体として得た。

MS m/z ($[M+H]^+$) 298.

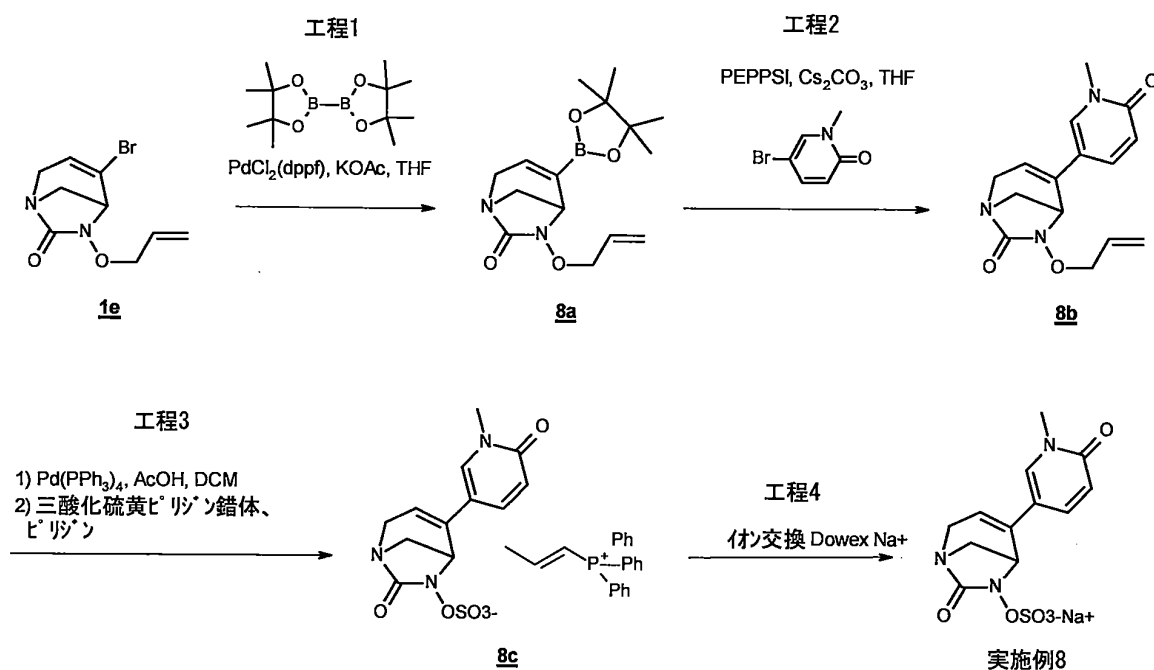
MS m/z ($[M-H]^-$) 296.

1H NMR (400 MHz, D_2O): (ppm) 3.47 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 11.3/3.2$ Hz, 1H), 3.92 (dd, $J = 19.2/3.5$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J = 19.2/2.2$ Hz, 1H), 4.82-4.85 (m, 1H), 6.39-6.42 (m, 1H), 7.47-7.50 (m, 2H), 8.47-8.51 (m, 2H).

【0134】

実施例8：ナトリウム[4-(N-メチル-6-オキソ-3-ピリジル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェートpの合成

【化18】



【0135】

工程1：中間体(6-アリルオキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン(8a)の合成

Wheatonバイアル中で、6-アリルオキシ-4-ブromo-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン(1e)(10.0g、0.039mmol)、KOAc(11.4mg、0.116mmol)およびビス(ピナコラト)ジボロン(11.8mg、0.046mmol)を無水THF(0.5mL)に溶解した。アルゴンを10分間バブリングすることによって溶液を脱気し、 $Pd(dppf)Cl_2$ (1.6mg、0.002mmol)を添加した。反応物をマイクロ波下、80℃で60分間撹拌した。 H_2O (1mL)を加え、そして混合物をEtOAc(2×1mL)で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、吸引下で濃縮して粗物質を得、これをシリカゲルクロマト

グラフィー（シクロヘキサン／EtOAc 8／2）で精製して、所望の生成物（6-アリルオキシ-4-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-1，6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン（8a）（2.2 mg、0.007 mmol、19%）を得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 307.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): (ppm) 1.24 (s, 6H), 1.25 (s, 6H), 3.04 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 10.7/2.9 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 19.2/1.9 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 19.2/3.1 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.34-4.48 (m, 2H), 5.25 (dq, J = 10.4/1.2 Hz, 1H), 5.35 (dq, J = 17.2/1.5 Hz, 1H), 5.96-6.08 (m, 1H), 6.41-6.45 (m, 1H).

10

【0136】

工程2：中間体6-アリルオキシ-4-（N-メチル-6-オキソ-3-ピリジル）-1，6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン（8b）の調製

Wheatonバイアル中で、（6-アリルオキシ-4-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-1，6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン（8a）（30 mg、0.098 mmol）、5-ブロモ-N-メチルピリジン-2（1H）-オン（22.1 mg、0.118 mmol）およびCs₂CO₃（63.8 mg、0.196 mmol）を無水THF（0.7 mL）に溶解した。アルゴンを10分間バブリングすることによって溶液脱ガスし、PEPPSI触媒（3.3 mg、0.005 mmol）を加え、反応物をマイクロ波下、80℃で2時間撹拌した。混合物をろ過し、そして減圧下で濃縮して粗物質を得、これを分取TLC（DCM/EtOAc 60／40）で精製して、6-アリルオキシ-4-（N-メチル-6-オキソ-3-ピリジル）-1，6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン（8b）（4.0 mg、0.014 mmol、14%）を得た。

20

MS m/z ([M+H]⁺) 288.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): (ppm) 3.09 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.55 (dd, J = 10.8/3.0 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 18.7/2.1 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 18.7/3.4 Hz, 1H), 3.98-4.01 (m, 1H), 4.33-4.51 (m, 2H), 5.25-5.36 (m, 2H), 5.60-5.64 (m, 1H), 5.89-6.05 (m, 1H), 6.47-6.52 (m, 1H), 7.20-7.35 (m, 2H).

【0137】

30

工程3：中間体トリフェニル-（プロペニル）-ホスホニウム[4-（N-メチル-6-オキソ-3-ピリジル）-7-オキソ-1，6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート（8c）の調製

実施例1（工程6）に記載の手順を用いて、中間体6-アリルオキシ-4-（N-メチル-6-オキソ-3-ピリジル）-1，6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン（8b）（33 mg、0.115 mmol）を、トリフェニル-（プロペニル）-ホスホニウム[4-（N-メチル-6-オキソ-3-ピリジル）-7-オキソ-1，6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート（8c）に変換し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（DCM／アセトン50／50～0／100）により精製後非晶質個体として得た。

40

MS m/z ([M+H]⁺) 328.

MS m/z ([M-H]⁻) 326.

MS m/z ([M+H]⁺) 303（トリフェニル-プロペニル-ホスホニウム）

【0138】

工程4：ナトリウム[4-（N-メチル-6-オキソ-3-ピリジル）-7-オキソ-1，6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート（実施例8）の調製

実施例1（工程7）に記載の手順を使用して、トリフェニル-（プロペニル）-ホスホニウム[4-（N-メチル-6-オキソ-3-ピリジル）-7-オキソ-1，6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート（8c）を、イオン交換（Dowexナトリウムフォームカラム）でナトリウム[4-（N-メチル-6-オキソ-3-ピリジル）-

50

7-オキシ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(実施例8)(10.8mg、0.031mmol、2段階で27%)へと変換し、凍結乾燥後に白色非晶質固体として得た。

MS m/z ($[M+H]^+$) 328.

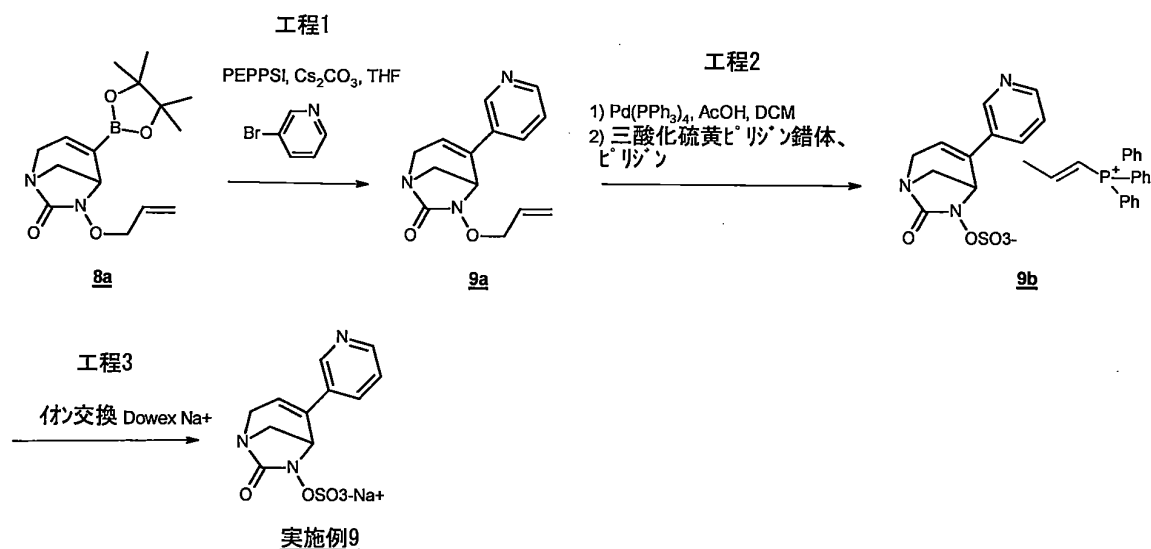
MS m/z ($[M-H]^-$) 326.

1H NMR (400 MHz, D_2O): (ppm) 3.46 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.71-3.76 (m, 1H), 3.85 (dd, $J = 18.9/3.6$ Hz, 1H), 4.02 (dd, $J = 18.8/2.1$ Hz, 1H), 4.68-4.71 (m, 1H), 5.96-6.00 (m, 1H), 6.61-6.65 (m, 1H), 7.74-7.78 (m, 2H).

【0139】

実施例9：ナトリウム[4-(3-ピリジル)-7-オキシ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェートの合成

【化19】



【0140】

工程1：中間体6-アリルオキシ-(3-ピリジル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン(9a)の調製

バイアル中で、(6-アリルオキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン(8a)(200mg、0.653mmol)、3-ブロモピリジン(155mg、0.980mmol)、乾燥 Cs_2CO_3 (424mg、1.306mmol)を無水THF(4mL)に溶解した。アルゴンで5分間脱気し、そしてPEPPSI触媒(89mg、0.130mmol)を添加した。反応物をマイクロ波下、80℃で1時間撹拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して粗物質を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/アセトン100/0から50/50)により精製して、所望の産物6-アリルオキシ-4-(3-ピリジル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン(9a)(68mg、0.264mmol、27%)をガム状物として得た。

MS m/z ($[M+H]^+$) 258.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): (ppm) 3.21 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.65 (dd, $J = 10.8/3.0$ Hz, 1H), 3.86 (dd, $J = 18.8/2.1$ Hz, 1H), 3.99 (dd, $J = 18.8/3.4$ Hz, 1H), 4.22-4.24 (m, 1H), 4.41-4.54 (m, 2H), 5.29-5.33 (m, 1H), 5.33-5.40 (m, 1H), 5.94-5.97 (m, 1H), 5.98-6.07 (m, 1H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.66-7.70 (m, 1H), 8.52 (dd, $J = 4.8/1.6$ Hz, 1H), 8.61-8.64 (m, 1H).

【0141】

工程2：中間体トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム[4-(3-ピリジル)-7-オ

キソ-1, 6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(9b)の調製

実施例1(工程6)に記載の手順を使用して、中間体6-アリルオキシ-4-(3-ピリジル)-1, 6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン(9a)(102mg、0.397)を、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム[4-(3-ピリジル)-7-オキシ-1, 6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(9b)へと変換し、非晶質固体として得た。粗生成物を精製することなく次の工程で使用了。

MS m/z ([M+H]⁺) 298.

MS m/z ([M-H]⁻) 296.

MS m/z ([M+H]⁺) 303 (トリフェニル-プロペニル-ホスホニウム)。

【0142】

工程3：ナトリウム[4-(3-ピリジル)-7-オキシ-1, 6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(実施例9)

実施例1(工程7)に記載の手順を用いて、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム[4-(3-ピリジル)-7-オキシ-1, 6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(9b)を、イオン交換(Dowex ナトリウムフォームカラム)後に、[4-(3-ピリジル)-7-オキシ-1, 6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]-スルフェートに変換した。凍結乾燥後、残渣をC18(H₂O/ACN 99/1)でのクロマトグラフィーにより精製した。G10カラム(H₂O溶出)上を通過させた後、ナトリウム[4-(3-ピリジル)-7-オキシ-1, 6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(実施例9)(5.3mg、0.017mmol、2段階で5%)を回収し、凍結乾燥後に白色無定形固体として得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 298.

MS m/z ([M-H]⁻) 296.

¹H NMR (400 MHz, D₂O): (ppm) 3.49 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 11.3/3.1 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 18.9/3.4 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 18.9/1.9 Hz, 1H), 4.76-4.78 (m, 1H), 6.16-6.19 (m, 1H), 7.44 (dd, J = 8.0/4.9 Hz, 1H), 7.86-7.91 (m, 1H), 8.40-8.44 (m, 1H), 8.56-8.59 (m, 1H).

【0143】

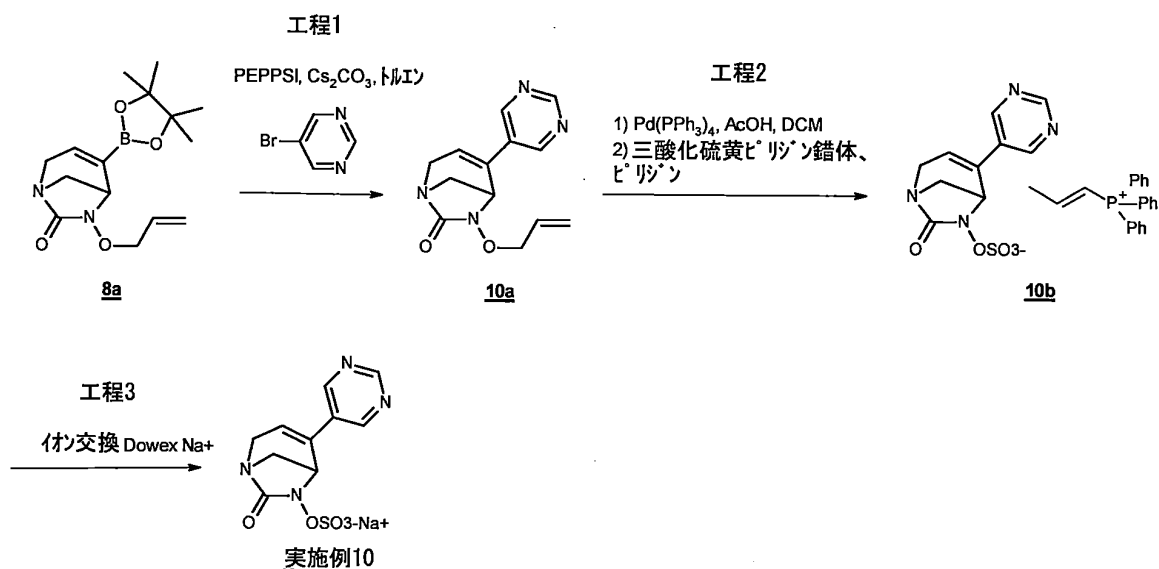
実施例10：ナトリウム[4-(ピリミジン-5-イル)-7-オキシ-1, 6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェートの合成

10

20

30

【化 20】



10

【 0 1 4 4 】

20

工程 1 : 中間体 6-アリルオキシ-4-(ピリミジン-5-イル)-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン(10a)の調製

Wheaton バイアル中で、(6-アリルオキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン(8a)(250mg、0.816mmol)、5-ブロモピリミジン(156mg、0.980mmol)、乾燥Cs₂CO₃(530mg、1.630mmol)を無水トルエン(5mL)に溶解した。この溶液をアルゴン下で5分間脱気し、そしてPEPPSI触媒(28mg、0.041mmol)を添加した。反応物をマイクロ波下、100℃で1.5時間撹拌した。混合物をろ過し、減圧かで濃縮して粗物質を得、これをシリカゲル上でのクロマトグラフィー(DCM / アセトン 100 / 0 ~ 50 / 50)により精製して、所望の生成物である6-アリルオキシ-4-(ピリミジン-5-イル)-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン(10a)(55mg、0.213mmol、26%)をガム状物として得た。

30

MS m/z ([M+H]⁺) 259.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): (ppm) 3.21 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 10.9/3.0 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 19.0/2.1 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 19.0/3.4 Hz, 1H), 4.18-4.21 (m, 1H), 4.39-4.54 (m, 2H),

【 0 1 4 5 】

工程 2 : 中間体トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム[4-(ピリミジン-5-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(10b)の調製

40

実施例 1 (工程 6) に記載の手順を用いて、中間体 6-アリルオキシ-4-(ピリミジン-5-イル)-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン(10a)(102mg、0.397mmol)を、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム[4-(ピリミジン-5-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(10b)へと変換し、非晶質固体として得た。粗生成物を精製することなく次の工程で使用した。

MS m/z ([M+H]⁺) 299.

MS m/z ([M-H]⁻) 297.

MS m/z ([M+H]⁺) 303 (トリフェニル-プロペニル-ホスホニウム)

50

【0146】

工程3：ナトリウム[4-(ピリジン-5-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(実施例10)の調製

実施例1(工程7)に記載の手順を使用して、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム[4-(ピリジン-5-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(10b)を、イオン交換(Dowexナトリウムフォームカラム)後に、ナトリウム[4-(ピリジン-5-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェートへと変換した。凍結乾燥後、残渣をC18(H₂O/ACN 99/1)でのクロマトグラフィーにより精製して、ナトリウム[4-(ピリジン-5-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(実施例10)(2.4mg、0.007mmol、2段階で4%)を凍結乾燥後の白色非晶質固体として得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 299.

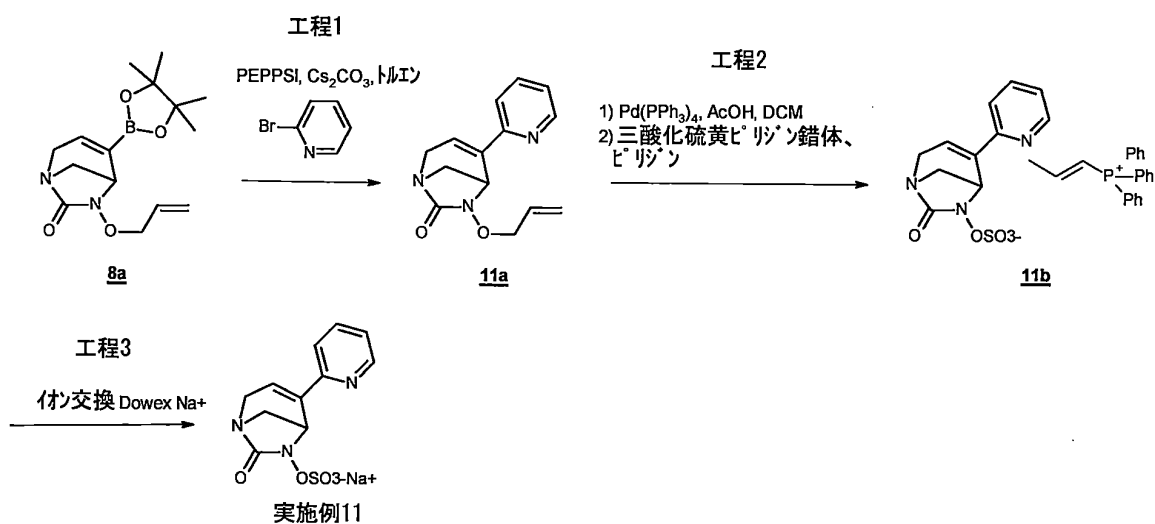
MS m/z ([M-H]⁻) 297.

¹H NMR (400 MHz, D₂O): (ppm) 3.53 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 11.4/3.2 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 19.2/3.5 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 19.2/2.1 Hz, 1H), 4.82-4.85 (m, 1H), 6.34-6.37 (m, 1H), 8.87 (s, 2H), 9.04 (s, 1H).

【0147】

実施例11：ナトリウム[4-(2-ピリジル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェートの合成

【化21】



【0148】

工程1：中間体6-アリルオキシ-4-(2-ピリジル)-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン(11a)の調製

実施例10(工程1)に記載の手順を使用して、中間体(6-アリルオキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン(8a)(50mg、0.163mmol)を、6-アリルオキシ-4-(2-ピリジル)-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン(11a)(19mg、0.074mmol、45%)へと、2-ブロモピリジン(31mg、0.196mmol)、PEPPSI触媒(22mg、0.032mmol)を使用して変換し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/アセトン100/0~80/20)による精製後に得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 258.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): (ppm) 3.17 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 10.9/3.1 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 19.0/2.2 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 19.0/3.4 Hz, 1H), 4.3

1-4.45 (m, 2H), 4.98-5.02 (m, 1H), 5.19-5.25 (m, 1H), 5.28-5.30 (m, 1H), 5.84-5.99 (m, 1H), 6.30-6.34 (m, 1H), 7.16 (ddd, J = 7.5/4.9 Hz, J = 1.0 Hz, 1H), 7.43-7.48 (m, 1H), 7.65 (dd, J = 7.7/1.8 Hz, 1H), 8.54 (ddd, J = 4.9/1.8/1.0 Hz, 1H).

【 0 1 4 9 】

工程 2 : 中間体トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム[4-(2-ピリジル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート (11b) の合成

実施例1 (工程6) に記載の手順を使用して、中間体6-アリルオキシ-4-(2-ピリジル)-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (11a) (100mg、0.389mmol) を、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム[4-(2-ピリジル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート (11b) を非晶質固体として得、これを精製することなく次の工程で使用した。

10

MS m/z ([M + H]⁺) 298.

MS m/z ([M-H]⁻) 296.

MS m/z ([M+H]⁺) 303 (トリフェニル-プロペニル-ホスホニウム) .

【 0 1 5 0 】

工程 3 : ナトリウム[4-(2-ピリジル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート (実施例11) の調製

実施例1 (工程7) に記載の手順を用いて、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム[4-(2-ピリジル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート (11b) を、イオン交換 (Dowexナトリウムフォームカラム) 後に、[4-(2-ピリジル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェートへと変換した。凍結乾燥後に、残留物をC18 (H₂O/ACN 99/1) でのクロマトグラフィーにより精製して、ナトリウム[4-(2-ピリジル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]ナトリウム (実施例11) (1.2mg、0.004mmol、2段階で1%) を凍結乾燥後の白色非晶質固体として得た。

20

MS m/z ([M+H]⁺) 298.

MS m/z ([M-H]⁻) 296.

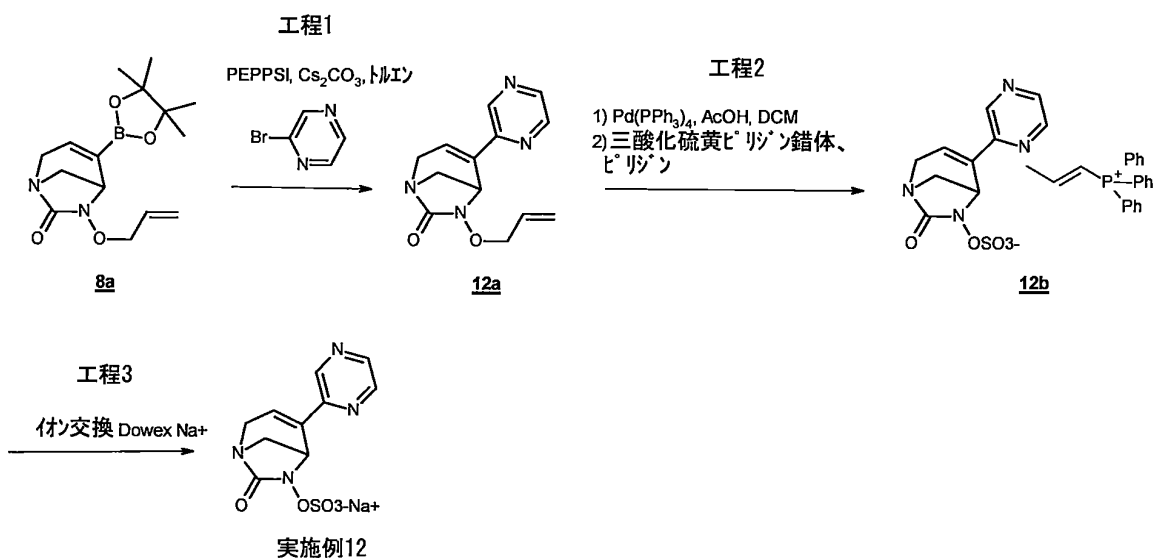
¹H NMR (400 MHz, D₂O): (ppm) 3.49 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 11.3/3.2 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 19.1/3.5 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 19.1/2.1 Hz, 1H), 5.02-5.04 (m, 1H), 6.48-6.51 (m, 1H), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.87-7.92 (m, 1H), 8.48-8.51 (m, 1H).

30

【 0 1 5 1 】

実施例12 : ナトリウム[4-(ピラジン-2-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェートの合成

【化 2 2】



10

【 0 1 5 2 】

工程 1 : 中間体6-アリルオキシ-4-(ピラジン-2-イル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (12a) の調製

20

実施例10 (工程 1) に記載の手順を使用して、中間体 (6-アリルオキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (8a) (250mg, 0.817mmol) を6-アリルオキシ-4-(ピラジン-2-イル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (12a) (57 mg, 0.221 mmol、27%)へと、2-ブロモピラジン (195mg, 1.220mmol)、PEPPSI触媒 (111mg, 0.163mmol) を使用して変換し、そして精シリカゲルクロマトグラフィー (DCM/アセトン100/0~80/20) により精製後に得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 259.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): (ppm) 3.18 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 10.9/2.9 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 19.2/2.2 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 19.2/3.4 Hz, 1H), 4.32-4.45 (m, 2H), 4.91-4.94 (m, 1H), 5.21-5.32 (m, 2H), 5.86-6.00 (m, 1H), 6.48-6.52 (m, 1H), 8.44 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 2.5/1.5 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 1.5 Hz, 1H).

30

【 0 1 5 3 】

工程 2 : 中間体トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム[4-(ピラジン-2-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート (12b) の合成

実施例1 (工程6) に記載の手順を用いて、中間体6-アリルオキシ-4-(ピラジン-2-イル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (12a) (57mg, 0.220mmol) をトリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム[4-(ピラジン-2-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート (12b) を非晶質固体として得、これを精製せずに次の工程で使用した。

40

MS m/z ([M+H]⁺) 298.

MS m/z ([M-H]⁻) 296.

MS m/z ([M+H]⁺) 303 (トリフェニル-プロペニル-ホスホニウム)。

【 0 1 5 4 】

工程 3 : ナトリウム[4-(ピラジン-2-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート (実施例12) の調製

実施例1 (工程7) に記載の手順を使用して、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム[4-(ピラジン-2-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]

50

スルフェート (12b) を、イオン交換 (Dowexナトリウムフォームカラム) 後に、ナトリウム [4-(ピラジン-2-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタ-3-エン-6-イル]スルフェートへと変換した。凍結乾燥後、残渣をC18 (H₂O/ACN 99/1) でのクロマトグラフィーにより精製して、ナトリウム[4-(ピラジン-2-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタ-3-エン-6-イル]スルフェート (実施例12) (1.2mg、0.004mmol、2段階で2%) を凍結乾燥後に白色非晶質固体として得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 298.

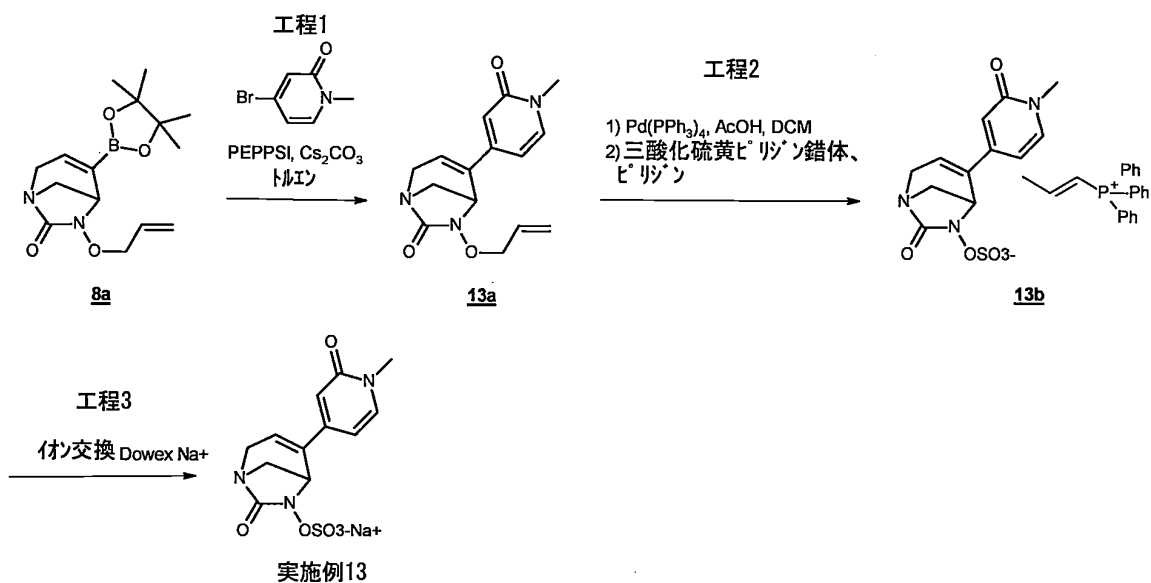
MS m/z ([M-H]⁻) 296.

¹H NMR (400 MHz, D₂O): (ppm) 3.50 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 11.4/3.1 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 19.4/3.5 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 19.4/2.0 Hz, 1H), 5.12-5.15 (m, 1H), 6.65-6.68 (m, 1H), 8.49-8.52 (m, 1H), 8.58-8.61 (m, 1H), 8.79-8.81 (m, 1H).

【0155】

実施例13：ナトリウム[4-(N-メチル-2-オキソ-4-ピリジル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタ-3-エン-6-イル]スルフェートの合成

【化23】



【0156】

工程1：中間体6-アリルオキシ-4-(N-メチル-2-オキソ-4-ピリジル)-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタ-3-エン-7-オン (13a) の調製

実施例10 (工程1) に記載の手順を使用して、中間体 (6-アリルオキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタ-3-エン-7-オン (8a) (250mg、0.817mmol) を6-アリルオキシ-4-(N-メチル-2-オキソ-4-ピリジル)-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタ-3-エン-7-オン (13a) (100mg、0.348mmol、43%) へと、4-プロモ N-メチル-ピリジン-2-オン (230mg、1.220mmol)、PEPPSI触媒 (111mg、0.163mmol) を用いて変換し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/アセトン100/0 ~ 50/50) で精製した。

MS m/z ([M+H]⁺) 288.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): (ppm) 3.12 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.61 (dd, J = 10.9/3.0 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 19.1/2.0 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 19.1/3.4 Hz, 1H), 4.19-4.22 (m, 1H), 4.37-4.48 (m, 2H), 5.28-5.39 (m, 2H), 5.96-6.05 (m, 1H), 6.05-6.08 (m, 1H), 6.19 (dd, J = 7.1/2.0 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.1 Hz, 1H).

【 0 1 5 7 】

工程 2 : 中間体トリフェニル- (プロペニル) -ホスホニウム[4- (N-メチル-2-オキソ-4-ピリジル) -7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート (13b) の調製

実施例1 (工程6) に記載の手順を用いて、中間体6-アリルオキシ-4- (N-メチル-2-オキソ-4-ピリジル) -1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (57mg、0.220mmol) をトリフェニル- (プロペニル) -ホスホニウム[4- (N-メチル-2-オキソ-4-ピリジル) -7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート (13b) へと変換し、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (DCM/アセトン50/50から0/100) による精製後、非晶質固体として得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 328.

MS m/z ([M-H]⁻) 326.

MS m/z ([M+H]⁺) 303 (トリフェニル-プロペニル-ホスホニウム) .

【 0 1 5 8 】

工程 3 : ナトリウム[4- (1-メチル-2-オキソ-4-ピリジル) -7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェートの調製 (実施例13)

実施例1 (工程7) に記載の手順を使用して、トリフェニル- (プロペニル) -ホスホニウム[4- (N-メチル-2-オキソ-4-ピリジル) -7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-エン-6-イル]スルフェート (13b) を、イオン交換 (Dowexナトリウムフォームカラム) 後に、ナトリウム[4- (N-メチル-2-オキソ-4-ピリジル) -7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-エン-6-イル]スルフェート (実施例13) (18.2mg、0.052mmol、2工程で15%) を凍結乾燥後に白色非晶質固体として得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 328.

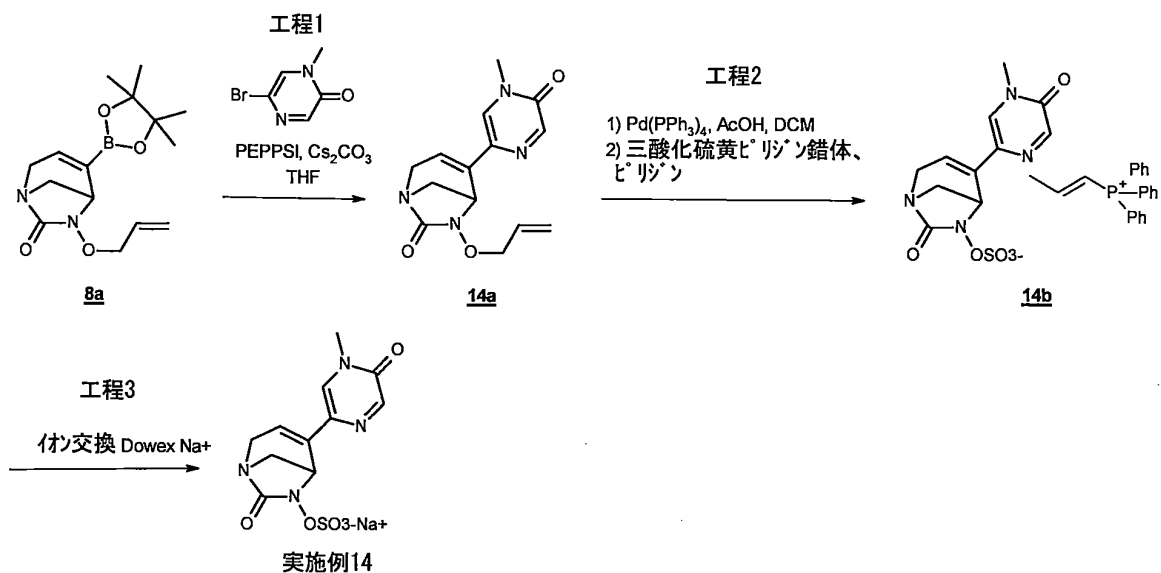
MS m/z ([M-H]⁻) 326.

¹H NMR (400 MHz, D₂O): (ppm) 3.40 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.75 (d, J = 10.8/3.1 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 19.4/3.4 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 19.4/2.0 Hz, 1H), 4.69-4.72 (m, 1H), 6.30-6.33 (m, 1H), 6.51-6.55 (m, 1H), 6.55-6.58 (m, 1H), 7.52 (d, J = 7.1 Hz, 1H).

【 0 1 5 9 】

実施例 14 : ナトリウム[4- (4-メチル-5-オキソ-ピラジン-2-イル) -7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェートの合成

【 化 2 4 】



10

20

30

40

50

【 0 1 6 0 】

工程 1 : 中間体6-アリルオキシ-4-(4-メチル-5-オキソ-ピラジン-2-イル)-1,6-ジアザ
ピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (14a) の調製

実施例9 (工程 1) に記載の手順を使用して、中間体 (6-アリルオキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (8a) (200mg、0.653mmol) を6-アリルオキシ-4-(4-メチル-5-オキソ-ピラジン-2-イル)-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (14a) (65mg、0.225mmol、35%) へと、5-プロモ-1-メチル-ピラジン-2-オン (150mg、0.790mmol)、PEPPSI触媒 (89mg、0.130mmol) を用いて変換し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/アセトン100/0~50/50) で精製して得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 289.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): (ppm) 3.15 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.58-3.64 (m, 1H), 3.82-3.97 (m, 2H), 4.32-4.47 (m, 2H), 4.51 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.26-5.36 (m, 2H), 5.90-6.01 (m, 1H), 6.04-6.08 (m, 1H), 7.24 (bs, 1H), 8.10 (bs, 1H).

【 0 1 6 1 】

工程 2 : 中間体トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム[4-(4-メチル-5-オキソ-ピラジン-2-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート (14b) の調製

実施例1 (工程6) に記載の手順を使用して、中間体6-アリルオキシ-4-(4-メチル-5-オキソ-ピラジン-2-イル)-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (14a) (65mg、0.225mmol) をトリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム[4-(4-メチル-5-オキソ-ピラジン-2-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート (14b) へと変換し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (DCM/アセトン50/50~0/100) で精製した後、非晶質固体として得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 329.

MS m/z ([M-H]⁻) 327.

MS m/z ([M+H]⁺) 303 (トリフェニル-プロペニル-ホスホニウム).

【 0 1 6 2 】

工程 3 : ナトリウム[4-(4-メチル-5-オキソ-ピラジン-2-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート (実施例14) の調製

実施例1 (工程7) に記載の手順を用いて、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム[4-(4-メチル-5-オキソ-ピラジン-2-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート (14b) を、イオン交換 (Dowexナトリウムフォームカラム) 後に、ナトリウム[4-(4-メチル-5-オキソ-ピラジン-2-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート (実施例14) (20mg、0.057mmol、2段階で26%) を凍結乾燥後に白色非晶質固体として得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 329.

MS m/z ([M-H]⁻) 327.

¹H NMR (400 MHz, DMSO): (ppm) 3.21 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.45 (dd, J = 11.0/3.0 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 18.7/3.6 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 18.7/1.9 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.18-6.22 (m, 1H), 7.94 (bs, 1H), 8.01 (d, J = 0.9 Hz, 1H).

【 0 1 6 3 】

実施例 15 : ナトリウム[4-(N-メチル-2-オキソ-ピリミジン-5-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェートの合成

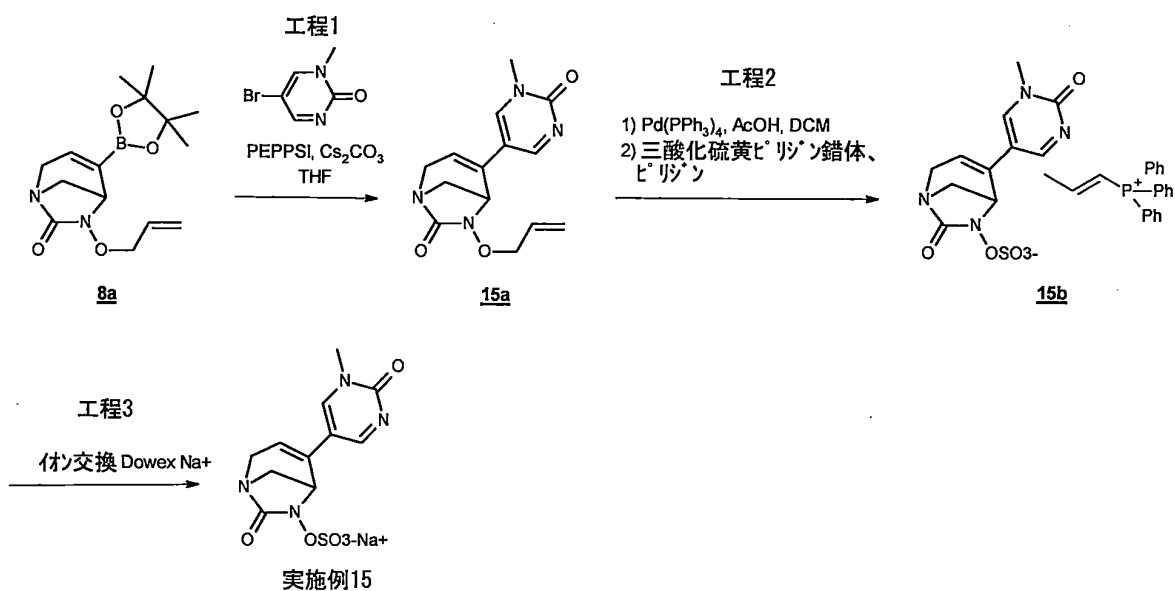
10

20

30

40

【化 25】



10

【0164】

20

工程1：中間体6-アリルオキシ-4-(N-メチル-2-オキソ-ピリミジン-5-イル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン(15a)の調製

実施例9(工程1)に記載の手順を使用して、中間体(6-アリルオキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン(8a)(200mg、0.653mmol)を6-アリルオキシ-4-(N-メチル-2-オキソ-ピリミジン-5-イル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン(55mg、0.190mmol、30%)へと、5-ブロモ N-メチル-ピリミジン-2-オン(150mg、0.790mmol)、PEPPSI触媒(89mg、0.130mmol)を用いて変換し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/アセトン100/0~50/50)で精製して得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 289.

30

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): (ppm) 3.18 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.62 (dd, J = 10.9/2.9 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 18.8/2.0 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 18.8/3.3 Hz, 1H), 4.00-4.04 (m, 1H), 4.39-4.57 (m, 2H), 5.33-5.43 (m, 2H), 5.77-5.81 (m, 1H), 5.95-6.10 (m, 1H), 7.68 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 3.3 Hz, 1H).

【0165】

工程2：中間体トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム[4-(N-メチル-2-オキソ-ピリミジン-5-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(15b)

実施例1(工程6)に記載の手順を用いて、中間体6-アリルオキシ-4-(N-メチル-2-オキソ-ピリミジン-5-イル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン(15a)(55mg、0.190mmol)を、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム[4-(N-メチル-2-オキソ-ピリミジン-5-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(15b)へと変換し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(DCM/アセトン50/50から0/100)で精製した後、非晶質固体としてを得た。

40

MS m/z ([M+H]⁺) 329.

MS m/z ([M-H]⁻) 327.

MS m/z ([M+H]⁺) 303 (トリフェニル-プロペニル-ホスホニウム)。

【0166】

工程3：ナトリウム[4-(N-メチル-2-オキソ-ピリミジン-5-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(実施例15)の調製

50

実施例1(工程7)に記載の手順を使用して、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム[4-(N-メチル-2-オキソ-ピリジン-5-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-エン-6-イル]スルフェート(15b)を、イオン交換(Dowexナトリウムフォームカラム)後に、ナトリウム[4-(N-メチル-2-オキソ-ピリジン-5-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-エン-6-イル]スルフェート(実施例15)(5.9mg、0.017mmol、2段階で9%)へと変換し、凍結乾燥後に白色非晶質固体として得た。

MS m/z ($[M+H]^+$) 329.

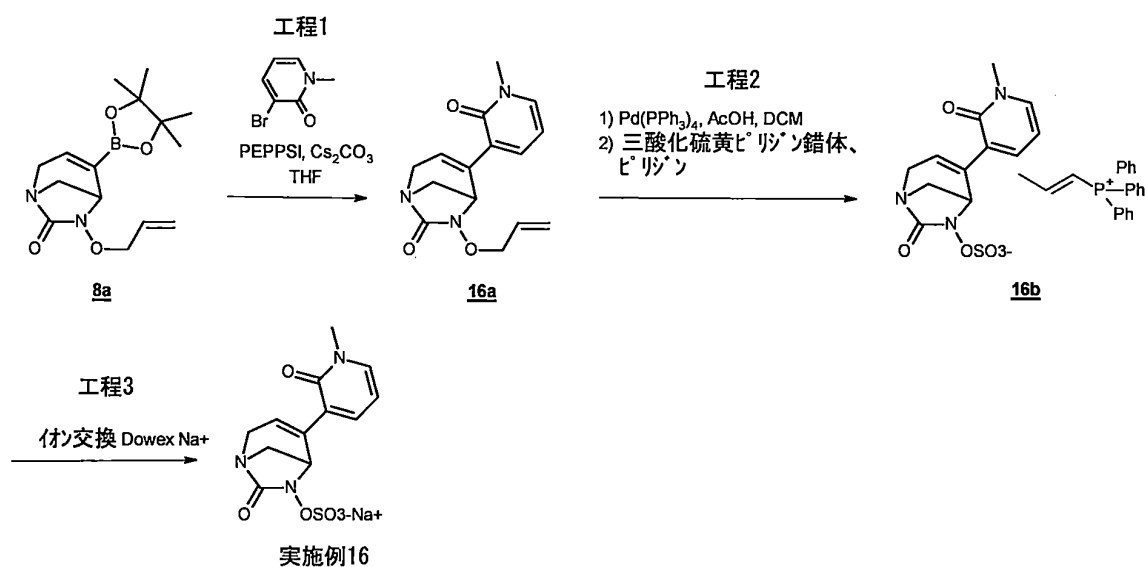
MS m/z ($[M-H]^-$) 327.

1H NMR (400 MHz, D_2O): (ppm) 3.49 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.75 (d, $J = 11.4/3.1$ Hz, 1H), 3.89 (dd, $J = 18.9/3.5$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 18.9/2.0$ Hz, 1H), 4.66-4.69 (m, 1H), 6.07-6.11 (m, 1H), 8.22 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H).

【0167】

実施例16: ナトリウム[4-(N-メチル-2-オキソ-3-ピリジル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-エン-6-イル]スルフェートの合成

【化26】



【0168】

工程1: 中間体6-アリルオキシ-4-(N-メチル-2-オキソ-3-ピリジル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-エン-7-オン(16a)の調製

実施例9(工程1)に記載の手順を使用して、中間体(6-アリルオキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-エン-7-オン(8a)(200mg、0.653mmol)を6-アリルオキシ-4-(N-メチル-2-オキソ-3-ピリジル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-エン-7-オン(16a)(117mg、0.407mmol、63%)へと、3-プロモ-N-メチル-ピリジン-2-オン(149mg、0.790mmol)、PEPPSI触媒(89mg、0.130mmol)を用いて変換し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/アセトン100/0から50/50)で精製した後に得た。

MS m/z ($[M+H]^+$) 288.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): (ppm) 3.32 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.55-3.59 (m, 1H), 3.87 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 4.25-4.40 (m, 2H), 4.51 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.18-5.28 (m, 2H), 5.82-5.95 (m, 2H), 6.18 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 6.8/2.0$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 6.9/2.0$ Hz, 1H).

【0169】

工程2：中間体トリフェニル-（プロペニル）-ホスホニウム[4-（N-メチル-2-オキソ-3-ピリジル）-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート（16b）の調製

実施例1（工程6）に記載の手順を用いて、中間体6-アリルオキシ-4-（N-メチル-2-オキソ-3-ピリジル）-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン（16a）（117mg、0.407mmol）を、トリフェニル-（プロペニル）-ホスホニウム[4-（N-メチル-2-オキソ-3-ピリジル）-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート（16b）へと変換し、シリカゲル（DCM/アセトン50/50から0/100）でのフラッシュクロマトグラフィーによる精製後に、非晶質固体としてを得た。

MS m/z ($[M+H]^+$) 328.

MS m/z ($[M-H]^-$) 326.

MS m/z ($[M+H]^+$) 303（トリフェニル-プロペニル-ホスホニウム）。

【0170】

工程3：ナトリウム[4-（N-メチル-2-オキソ-3-ピリジル）-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート（実施例16）の調製

実施例1（工程7）に記載の手順を使用して、トリフェニル-（プロペニル）-ホスホニウム[4-（N-メチル-2-オキソ-3-ピリジル）-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェートを、イオン交換（Dowex ナトリウムフォームカラム）後にナトリウム[4-（N-メチル-2-オキソ-3-ピリジル）-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート（実施例16）（24mg、0.068mmol、2段階で17%）へと、凍結乾燥後の白色非晶質固体として得た。

MS m/z ($[M+H]^+$) 328.

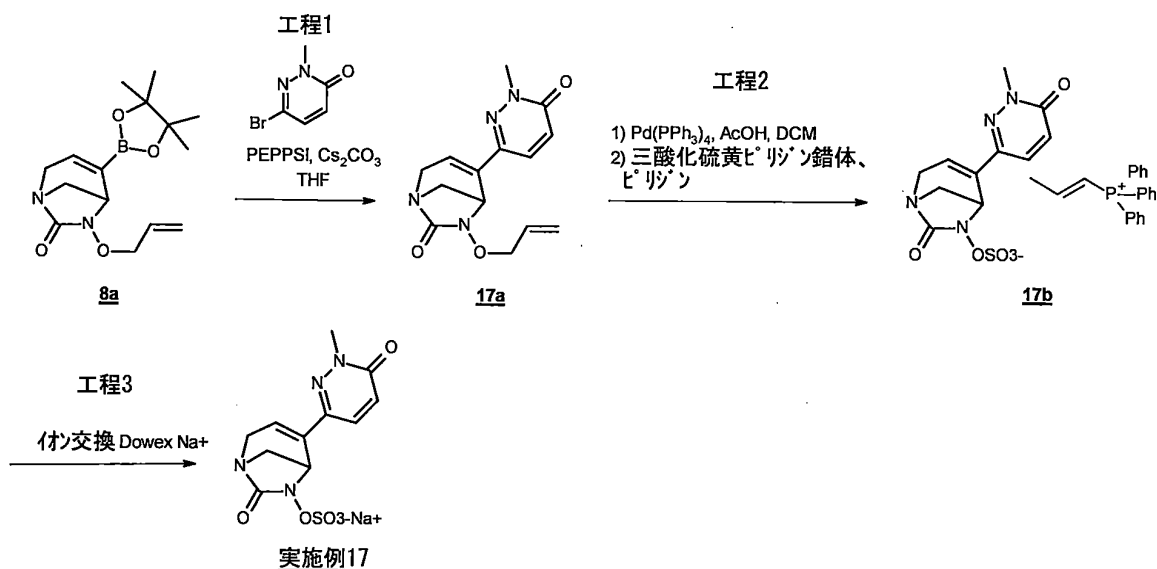
MS m/z ($[M-H]^-$) 326.

1H NMR (400 MHz, D_2O): (ppm) 3.54 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.74 (d, $J = 11.2/3.2$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 18.8/3.4$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J = 18.8/2.0$ Hz, 1H), 4.74-4.76 (m, 1H), 6.15-6.18 (m, 1H), 6.50 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.58-7.63 (m, 2H).

【0171】

実施例17:ナトリウム[4-（1-メチル-6-オキソ-ピラジン-3-イル）-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェートの合成

【化27】



【0172】

工程1：中間体 6-アリルオキシ-4-（1-メチル-6-オキソ-ピラジン-3-イル）-1,6-ジアザ

10

20

30

40

50

ビスクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン(17a)の調製

実施例 9 (工程 1) に記載の手順を使用して、中間体 (6-アリルオキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,6-ジアザビスクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (8a) (200 mg, 0.653 mmol) を 6-アリルオキシ-4-(1-メチル-6-オキソ-ピラジン-3-イル)-1,6-ジアザビスクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (17a) (140 mg, 0.486 mmol, 75%) へと、6-ブロモ-2-メチル-ピラジン-3-オン (150 mg, 0.790 mmol), PEPPSI 触媒 (89 mg, 0.130 mmol) を用いて変換し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/アセトン 100/0 から 50/50) により精製後に得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 289.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (ppm) 3.10 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 11.0/3.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.85 (dd, J = 19.1/2.1 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 19.1/3.4 Hz, 1H), 4.33-4.45 (m, 2H), 4.90 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.24-5.34 (m, 2H), 5.89-6.00 (m, 1H), 6.09-6.12 (m, 1H), 6.91 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 9.7 Hz, 1H).

【 0 1 7 3 】

工程 2 : 中間体 トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [4-(1-メチル-6-オキソ-ピラジン-3-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザビスクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(17b)の調製

実施例 1 (工程 6) に記載の手順を使用して、中間体 6-アリルオキシ-4-(1-メチル-6-オキソ-ピラジン-3-イル)-1,6-ジアザビスクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (17a) (140 mg, 0.486 mmol) を、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [4-(1-メチル-6-オキソ-ピラジン-3-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザビスクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート (17b) に変換し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (DCM/アセトン 50/50 から 0/100) により精製後に非晶質固体として得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 329.

MS m/z ([M-H]⁻) 327.

MS m/z ([M+H]⁺) 303 (トリフェニル-プロペニル-ホスホニウム).

【 0 1 7 4 】

工程 3 : ナトリウム [4-(1-メチル-6-オキソ-ピラジン-3-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザビスクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(実施例17)の調製

実施例 1 (工程 7) に記載の手順を使用して、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [4-(1-メチル-6-オキソ-ピラジン-3-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザビスクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(17b)を、イオン交換 (Dowex ナトリウムフォームカラム) 後に、ナトリウム [4-(1-メチル-6-オキソ-ピラジン-3-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザビスクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(実施例17) (36 mg, 0.103 mmol, 2 段階で22%) へと変換し、凍結乾燥後に白色非晶質固体として得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 329.

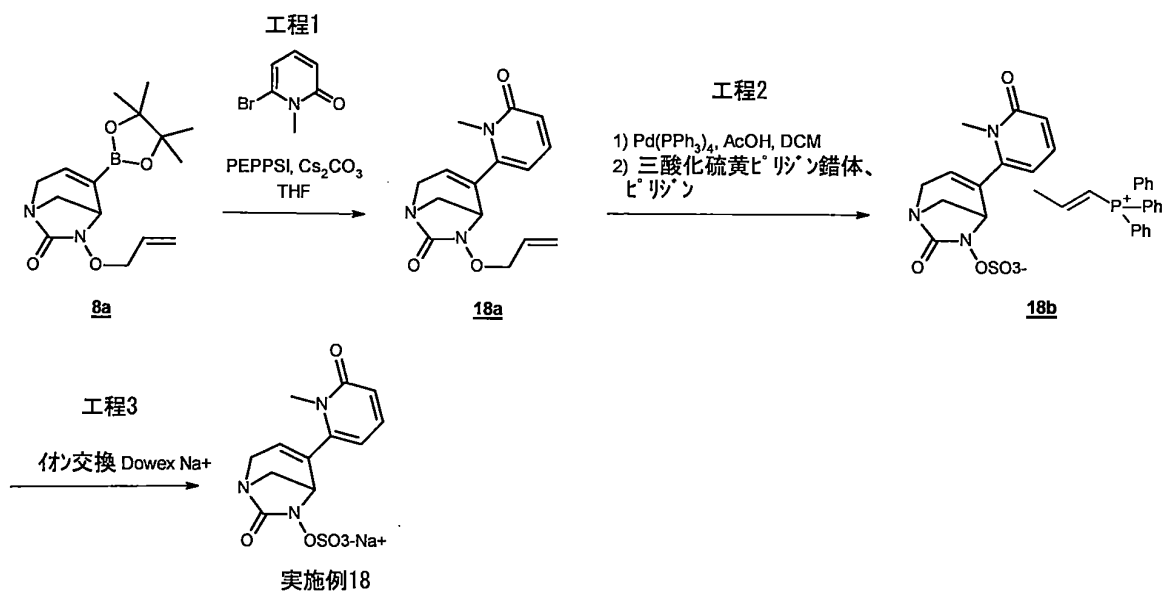
MS m/z ([M-H]⁻) 327.

¹H NMR (400 MHz, D₂O): (ppm) 3.44 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 11.4/3.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.93 (dd, J = 19.2/3.5 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 19.2/2.1 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.41-6.44 (m, 1H), 7.05 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.6 Hz, 1H).

【 0 1 7 5 】

実施例 18 : ナトリウム [4-(N-メチル-6-オキソ-2-ピリジル)-7-オキソ-1,6-ジアザビスクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェートの合成

【化 28】



10

【0176】

20

工程1：中間体 6-アリルオキシ-4-(N-メチル-6-オキソ-2-ピリジル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン(18a)の調製

実施例9(工程1)に記載の手順を使用して、中間体 (6-アリルオキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン(8a)(200 mg, 0.653 mmol) を、6-アリルオキシ-4-(N-メチル-6-オキソ-2-ピリジル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン(18a)(51 mg, 0.177 mmol, 28%)へと、6-ブロモ-N-メチル-ピリジン-2-オン(150 mg, 0.790 mmol), PEPPSI触媒(89 mg, 0.130 mmol)を用いて変換し、シリカゲルクロマトグラフィー(DCM/アセトン 100/0 から 50/50)により精製後に得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 288.

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (ppm) 3.23 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.65 (dd, J = 10.9/2.9 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 18.9/1.9 Hz, 1H), 3.94-4.01 (m, 2H), 4.23-4.40 (m, 2H), 5.20-5.28 (m, 2H), 5.76-5.87 (m, 2H), 6.15 (dd, J = 6.8/1.3 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 9.1/1.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 9.1/6.8 Hz, 1H).

【0177】

工程2：中間体 トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [4-(N-メチル-6-オキソ-2-ピリジル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(18b)の調製

実施例1(工程6)に記載の手順を使用して、中間体 6-アリルオキシ-4-(N-メチル-6-オキソ-2-ピリジル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン(18a)(51 mg, 0.177 mmol)を、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [4-(N-メチル-6-オキソ-2-ピリジル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(18b)に変換し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(DCM/アセトン 50/50から0/100)により精製後に非晶質固体として得た。

40

MS m/z ([M+H]⁺) 328.

MS m/z ([M-H]⁻) 326.

MS m/z ([M+H]⁺) 303 (トリフェニル-プロペニル-ホスホニウム).

【0178】

工程3：ナトリウム [4-(N-メチル-6-オキソ-2-ピリジル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(実施例18)の調製

50

実施例1 (工程7) に記載の手順を使用して、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [4-(N-メチル-6-オキソ-2-ピリジル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート (18b) を、イオン交換 (Dowexナトリウムフォームカラム) 後に、ナトリウム [4-(N-メチル-6-オキソ-2-ピリジル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート (実施例18) (7.5 mg, 0.021 mmol, 2段階で12%) へと変換し、凍結乾燥後に白色非晶質固体として得た。

MS m/z ($[M+H]^+$) 328.

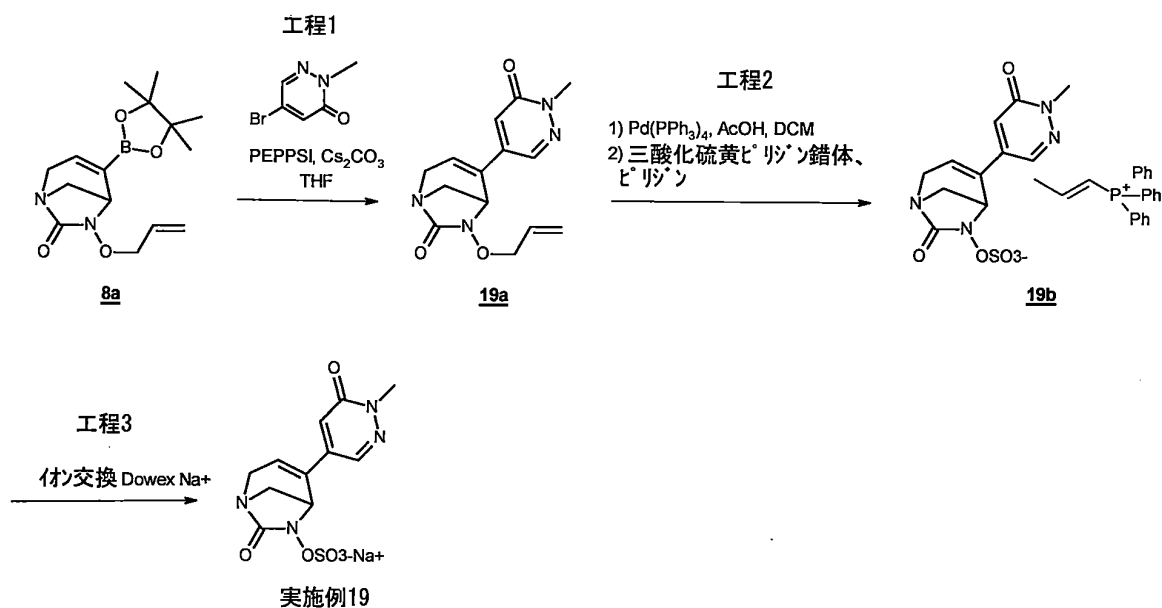
MS m/z ($[M-H]^-$) 326.

1H NMR (400 MHz, D_2O): (ppm) 3.49 (s, 3H), 3.68 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J = 11.4/2.9$ Hz, 1H), 3.94 (dd, $J = 19.0/3.3$ Hz, 1H), 4.11 (dd, $J = 19.0/1.8$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.08-6.11 (m, 1H), 6.56 (dd, $J = 7.0/0.8$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 9.0/0.8$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 9.0/7.0$ Hz, 1H).

【0179】

実施例19: ナトリウム [4-(1-メチル-6-オキソ-ピラジン-4-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェートの合成

【化29】



【0180】

工程1: 中間体 6-アリルオキシ-4-(1-メチル-6-オキソ-ピラジン-4-イル)-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (19a) の調製

実施例9 (工程1) に記載の手順を使用して、中間体 (6-アリルオキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン) (8a) (200 mg, 0.653 mmol) を、6-アリルオキシ-4-(1-メチル-6-オキソ-ピラジン-4-イル)-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (19a) (65 mg, 0.225 mmol, 35%) へと、5-プロモ-2-メチル-ピラジン-3-オン (186 mg, 0.790 mmol), PEPPSI触媒 (89 mg, 0.130 mmol) 用いて変換し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/アセトン 100/0から20/80) により精製後に得た。

MS m/z ($[M+H]^+$) 289.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): (ppm) 3.10 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.63 (dd, $J = 10.8/3.2$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.86 (dd, $J = 19.6/2.0$ Hz, 1H), 3.98 (dd, $J = 19.2/3.2$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.38-4.48 (m, 2H), 5.30-5.38 (m, 2H), 5.95-6.05 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.78 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H).

【0181】

工程2：中間体 トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [4-(1-メチル-6-オキソ-ピラジン-4-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート (19b)の調製

実施例1 (工程6) に記載の手順を使用して、中間体 6-アリルオキシ-4-(1-メチル-6-オキソ-ピラジン-4-イル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (19a) (65 mg, 0.225 mmol)を、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [4-(1-メチル-6-オキソ-ピラジン-4-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート (19b) に変換し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(DCM/アセトン 50/50から0/100)により精製後に非晶質固体として得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 329.

MS m/z ([M-H]⁻) 327.

MS m/z ([M+H]⁺) 303 (トリフェニル-プロペニル-ホスホニウム).

【0182】

工程3：ナトリウム [4-(1-メチル-6-オキソ-ピラジン-4-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(実施例19)の調製

実施例1 (工程7)) に記載の手順を使用して、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [4-(1-メチル-6-オキソ-ピラジン-4-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート (19b)を、イオン交換 (Dowexナトリウムフォームカラム) 後に、ナトリウム [4-(1-メチル-6-オキソ-ピラジン-4-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(実施例19) (7.4 mg, 0.021 mmol, 2段階で10%) へと変換し、凍結乾燥後に白色非晶質固体として得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 329.

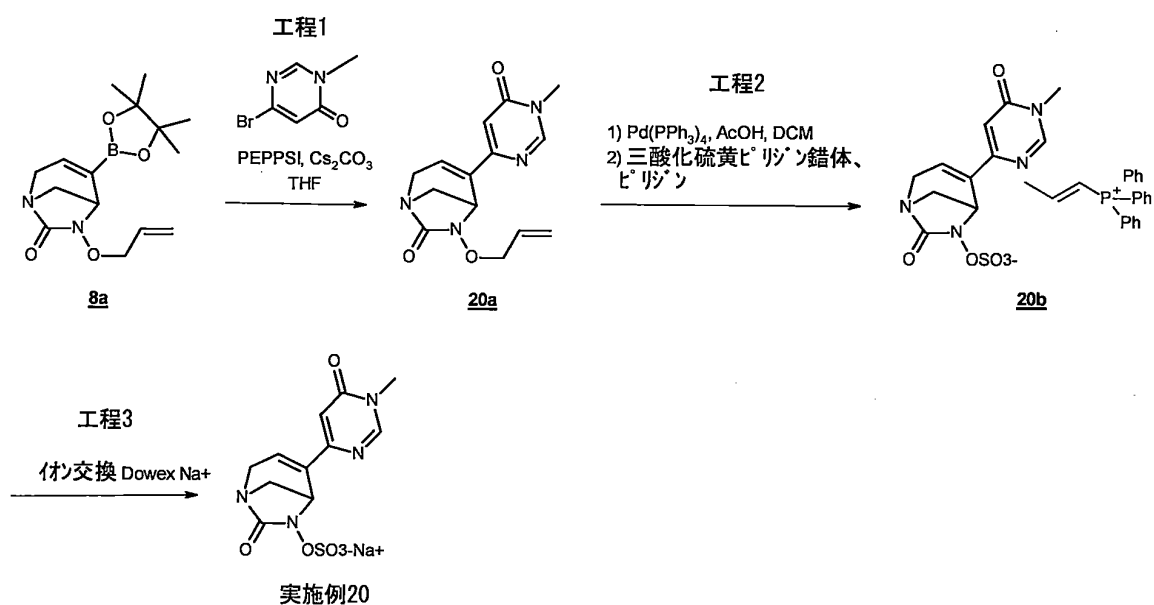
MS m/z ([M-H]⁻) 327.

¹H NMR (400 MHz, D₂O): (ppm) 3.48 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.79 (d, J = 11.6/2.8 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 19.2/2.8 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 19.2/2.0 Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 6.53-6.58 (m, 1H), 7.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H).

【0183】

実施例20：ナトリウム [4-(N-メチル-6-オキソ-ピリミジン-4-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェートの合成

【化30】



10

20

30

40

50

【 0 1 8 4 】

工程 1 : 中間体 6-アリルオキシ-4-(N-メチル-6-オキソ-ピリミジン-4-イル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (20a) の調製

実施例 9 (工程 1) に記載の手順を使用して、中間体 (6-アリルオキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (8a) (200 mg, 0.653 mmol) を 6-アリルオキシ-4-(N-メチル-6-オキソ-ピリミジン-4-イル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (20a) (10 mg, 0.035 mmol, 6%) へと、4-ブromo-N-メチル-ピリミジン-6-オン (149 mg, 0.790 mmol), PEPPSI 触媒 (89 mg, 0.130 mmol) を用いて変換し、シリカゲルクロマトグラフィー (DCM/アセトン 100/0 から 40/60) により精製後に得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 289.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (ppm) 3.10 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.50 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 11.2/3.2 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 19.6/2.0 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 19.6/3.2 Hz, 1H), 4.36-4.46 (m, 2H), 5.29-5.37 (m, 2H), 5.95-6.06 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.72 (m, 1H), 8.04 (s, 1H).

【 0 1 8 5 】

工程 2 : 中間体 トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [4-(N-メチル-6-オキソ-ピリミジン-4-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート (20b) の調製

実施例 1 (工程 6) に記載の手順を使用して、中間体 6-アリルオキシ-4-(N-メチル-6-オキソ-ピリミジン-4-イル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (20a) (49 mg, 0.170 mmol) を、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [4-(N-メチル-6-オキソ-ピリミジン-4-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート (20b) に変換し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (DCM/アセトン 50/50 から 0/100) により精製後に非晶質固体として得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 329.

MS m/z ([M-H]⁻) 327.

MS m/z ([M+H]⁺) 303 (トリフェニル-プロペニル-ホスホニウム).

【 0 1 8 6 】

工程 3 : ナトリウム [4-(N-メチル-6-オキソ-ピリミジン-4-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート (実施例 20) の調製

実施例 1 (工程 7) に記載の手順を使用して、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [4-(N-メチル-6-オキソ-ピリミジン-4-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート (20b) を、イオン交換 (Dowex ナトリウムフォームカラム) 後に、ナトリウム [4-(N-メチル-6-オキソ-ピリミジン-4-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート (実施例 20) (2.5 mg, 0.007 mmol, 2 段階で 5%) へと変換し、凍結乾燥後に白色非晶質固体として得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 329.

MS m/z ([M-H]⁻) 327.

¹H NMR (400 MHz, D₂O): (ppm) 3.45 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.79 (d, J = 11.2/3.2 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 19.6/3.2 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 19.6/2.0 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.76-6.80 (m, 1H), 8.38 (s, 1H).

【 0 1 8 7 】

実施例 21 : ナトリウム (7-オキソ-3-チアゾール-2-イル-4-メチル-1,6-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル) スルフェートの合成

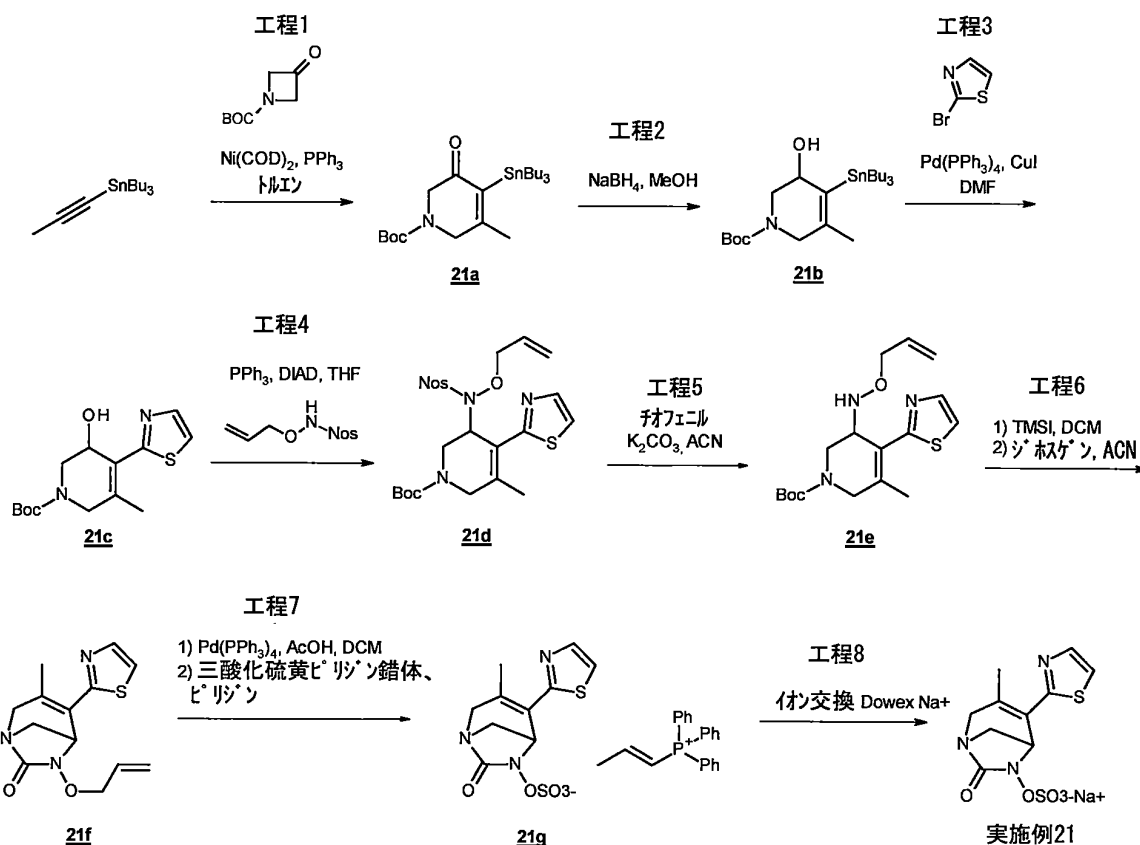
10

20

30

40

【化 3 1】



10

20

【0188】

工程1：中間体 tert-ブチル4-メチル-5-オキソ-3-(トリブチルスタニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(21a)の調製

不活性雰囲気下で、3-Boc-アゼチジノン(4g、23.36mmol)およびトリブチル(プロブ-1-イニルスタンナン(8.9g、26.87mmol)の脱気トルエン(140mL)溶液に、Ni(COD)₂(322mg、1.20mmol)およびPPh₃(613mg、2.34mmol)を加えた。反応混合物を60℃で2時間攪拌し、減圧下で濃縮し、そしてシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/Et₂O 100/0~80/20)により精製して、tert-ブチル4-メチル-5-オキソ-3-(トリブチルスタニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(21a)(6.45g、12.89mmol、55%)を無色油状物として得た。

MS m/z ([M+Na]⁺) 524.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (ppm) 0.88-1.47 (m, 36H), 2.01 (t, J = 2.5 Hz, 3H), 4.00 (bs, 2H), 4.06 (bs, 2H).

【0189】

工程2：中間体 tert-ブチル4-メチル-5-ヒドロキシ-3-(トリブチルスタニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(21b)の調製

不活性雰囲気下で乾燥MeOH(50mL)中のtert-ブチル4-メチル-5-オキソ-3-(トリブチルスタニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(21a)(3g、6.00mmol)の溶液を、氷浴で0℃に冷却した。NaBH₄(295mg、7.80mmol)を15分かけて少しずつ加えた。反応物を0℃で1時間攪拌した。NaBH₄の別の部分を透明な黄色の溶液(90mg、2.40mmol)に添加した。3時間後、反応を停止し、減圧下でほぼ20mLまで濃縮した。得られた溶液をEtOAc(100mL)で希釈し、ブライン(30mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc 100/0から70/30)により精製して、所望のtert-ブチル4-メチル-5-ヒ

30

40

50

ドロキシ-3-(トリブチルスタンニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(21b)(1.62g、3.23mmol、54%)を、白色固体および回収された開始ケト誘導体(21a)のクリーンフラクションとして得た(703mg、1.41mmol、23%)。

MS m/z ([M+Na]⁺) 526.

【0190】

工程3：中間体 tert-ブチル 4-メチル-3-ヒドロキシ-5-(チアゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(21c)の調製

2つの25mL密閉管に、tert-ブチル4-メチル-5-ヒドロキシ-3-(トリブチルスタンニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(21b)(810mg、1.613mmol)を入れ、そしてDMF(16mL)で希釈した。各管に、2-プロモチアゾール(397mg、2.42mmol)を加え、続いてCuI(1)(307mg、1.61mmol)を加えた。両方の懸濁液をアルゴンで脱気し、そしてPd(PPh₃)₄(186mg、0.161mmol)を添加した。反応物を、出発材料の完全な変換が行われるまでアルゴン下、50℃で撹拌した。得られた透明な緑色の溶液を合わせ、減圧下で濃縮した。残渣をDCM(20mL)に溶解し、PTFE0.45μmで濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc 100/0から30/70)、次いで逆相(H₂O/ACN 98/2から40/60)で精製して、所望の中間体tert-ブチル4-メチル-5-ヒドロキシ-3-(チアゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(21c)(348mg、1.17mmol、36%)を得た。

MS m/z ([M + H]⁺) 297.

【0191】

工程4：中間体 tert-ブチル 4-メチル-3-[アリルオキシ-(2-ニトロ-ベンゼンスルホンニル)-アミノ]-5-(チアゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(21d)の調製

実施例1(工程2)に記載の手順を使用して、中間体 tert-ブチル 4-メチル-5-ヒドロキシ-3-(チアゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(21c)(348 mg, 1.17 mmol)を、tert-ブチル 4-メチル-5-[アリルオキシ-(2-ニトロ-ベンゼンスルホンニル)-アミノ]-3-(チアゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(21d)(351 mg, 0.654 mmol, 56%)に変換し淡黄色油状物質としてシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc 100/0から50/50)による精製後に得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 537.

【0192】

工程5：中間体 tert-ブチル 4-メチル-3-アリルオキシアミノ-5-(チアゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(21e)の調製

実施例1(工程3)に記載の手順を使用して、中間体 tert-ブチル 4-メチル-5-[アリルオキシ-(2-ニトロ-ベンゼンスルホンニル)-アミノ]-3-(チアゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(21d)(533 mg, 0.933 mmol)を、tert-ブチル 4-メチル-5-アリルオキシアミノ-3-(チアゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(21e)(280 mg, 0.797 mmol, 80%)に変換し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(トルエン/Et₂O 90/10から 20/80)による精製後に得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 352.

【0193】

工程6：中間体 3-アリルオキシアミノ-4-メチル-5-チアゾール-2-イル-5,6-ジヒドロピリジン(21f)の調製

実施例1(工程4)に記載の手順を使用して、中間体 tert-ブチル 4-メチル-3-アリルオキシアミノ-5-(チアゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(21e)(280 mg, 0.797 mmol)を、6-アリルオキシ-4-メチル-3-チアゾール-2-イル-1,6-ジアザ-ピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン(21f)に変換し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc 100/0から0/100)による精製後に淡黄色固体として得た(140 mg, 0.505 mmol, 2段階で63%)。

MS m/z ([M+H]⁺) 278.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): (ppm) 2.01 (s, 3H), 3.22 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 10.7/2.5$ Hz, 1H), 3.81 (dd, $J = 18.2/1.0$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H), 4.37-4.49 (m, 2H), 4.96 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 5.25-5.35 (m, 2H), 5.91-6.04 (m, 1H), 7.42 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H).

【0194】

工程7：中間体 トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム (7-オキソ-4-メチル-3-チアゾール-2-イル-1,6-ジアザ-ピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル) スルフェート (21g) の調製

実施例1 (工程6) に記載の手順を使用して、中間体 6-アリルオキシ-4-メチル-3-チアゾール-2-イル-1,6-ジアザ-ピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (21f) (140 mg, 0.50 mmol) を、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム (7-オキソ-4-メチル-3-チアゾール-2-イル-1,6-ジアザ-ピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル) スルフェート (21g) (245mg) に変換し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (DCM/アセトン 100/0から25/75) による精製後に得た。

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 317.

MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 316.

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 303 (トリフェニル-プロペニル-ホスホニウム).

【0195】

工程8：ナトリウム (7-オキソ-4-メチル-3-チアゾール-2-イル-1,6-ジアザ-ピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル) スルフェート (実施例21) の調製

実施例1 (工程7) に記載の手順を使用して、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム (7-オキソ-4-メチル-3-チアゾール-2-イル-1,6-ジアザ-ピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル) スルフェート (21g) (245 mg) を、イオン交換 (Dowexナトリウムフォームカラム) 後に、ナトリウム (7-オキソ-4-メチル-3-チアゾール-2-イル-1,6-ジアザ-ピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル) スルフェート (実施例21) (89.8 mg, 0.265 mmol, 2段階で55%) へと変換し、凍結乾燥後に白色非晶質固体として得た。

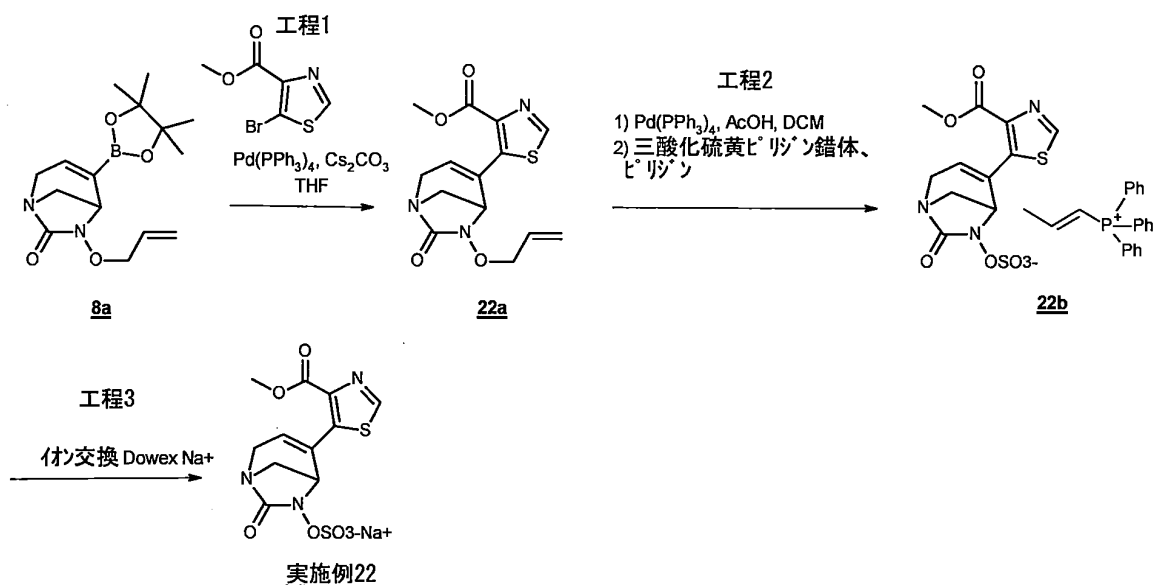
MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 316.

^1H NMR (400 MHz, D_2O): (ppm) 1.89 (s, 3H), 3.49 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J = 11.0/3.0$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 4.88 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H).

【0196】

実施例22：ナトリウム [4-(4-(2-メトキシ-2-オキソ-メチル)-チアゾール-5-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル] スルフェートの合成

【化 3 2】



10

【 0 1 9 7 】

20

工程 1 : 中間体 6-アリルオキシ-4-(4-(2-メトキシ-2-オキソ-メチル)-チアゾール-5-イル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (22a) の調製

Wheatonバイアル中で、(6-アリルオキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (8a) (300 mg, 0.980 mmol)、メチル5-プロモチアゾール-4-カルボキシレート (261mg、1.176mmol)、乾燥 Cs_2CO_3 (639mg、1.96mmol) を無水THF (9.8mL) に溶解した。この溶液をアルゴン下で5分間脱気し、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 触媒 (226mg、0.196mmol) を添加した。反応物を80 で8時間マイクロ波下で撹拌した。混合液をろ過し、そして減圧下で濃縮して粗物質を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (シクロヘキサン/ EtOAc 60/40から0/100) で精製して、所望の生成物である6-アリルオキシ-4-(4-(2-メトキシ-2-オキソ-メチル)-チアゾール-5-イル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (22a) (177 mg, 0.551 mmol, 56%) をガムとして得た。

30

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 322.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): (ppm) 3.48 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.61-3.68 (m, 1H), 3.81-4.01 (m, 5H), 4.16-4.20 (m, 1H), 4.20-4.39 (m, 2H), 5.13-5.28 (m, 2H), 5.71-5.90 (m, 2H), 8.68 (s, 1H).

【 0 1 9 8 】

工程 2 : 中間体 トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [4-(4-(2-メトキシ-2-オキソ-メチル)-チアゾール-5-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート (22b) の調製

40

実施例1 (工程6) に記載の手順を使用して、中間体 6-アリルオキシ-4-(4-(2-メトキシ-2-オキソ-メチル)-チアゾール-5-イル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (22a) (155 mg, 0.482 mmol) を、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [4-(4-(2-メトキシ-2-オキソ-メチル)-チアゾール-5-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート (22b) に変換し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (DCM/アセトン 50/50から0/100) により精製後に非晶質固体として得た。

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 362.

MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 360.

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 303 (トリフェニル-プロペニル-ホスホニウム).

【 0 1 9 9 】

50

工程3：ナトリウム[4-(4-(2-メトキシ-2-オキソ-メチル)-チアゾール-5-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(実施例22)の調製

実施例1(工程7)に記載の手順を使用して、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム[4-(4-(2-メトキシ-2-オキソ-メチル)-チアゾール-5-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(22b)を、イオン交換(Dowexナトリウムフォームカラム)後に、ナトリウム[4-(4-(2-メトキシ-2-オキソ-メチル)-チアゾール-5-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(実施例22)(36 mg, 0.094 mmol, 2段階で19%)へと変換し、凍結乾燥後に白色非晶質固体として得た。

MS m/z ($[M+H]^+$) 362.

10

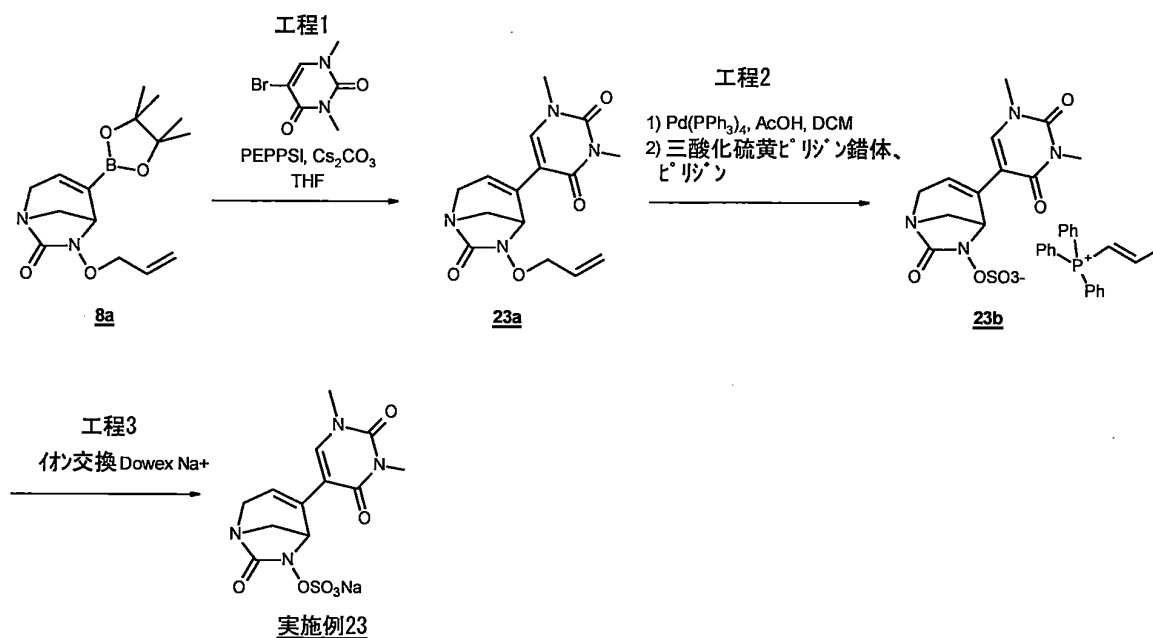
MS m/z ($[M-H]^-$) 360.

^1H NMR (400 MHz, D_2O): (ppm) 3.63-3.68 (m, 1H), 3.82 (dd, $J = 11.3/3.1$ Hz, 1H), 3.90-3.96 (m, 5H), 4.61 (dd, $J = 2.8/1.2$ Hz, 1H), 5.95-6.09 (m, 1H), 8.94 (s, 1H).

【0200】

実施例23:ナトリウム[4-(1,3-ジメチルウラシル-5-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェートの合成

【化33】



20

30

【0201】

工程1：中間体 6-アリルオキシ-4-(1,3-ジメチルウラシル-5-イル)-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (23a)の調製

40

実施例9(工程1)に記載の手順を使用して、中間体 (6-アリルオキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (8a) (411 mg, 1.342 mmol) を6-アリルオキシ-4-(1,3-ジメチルウラシル-5-イル)-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (23a) (73 mg, 0.229 mmol, 17%) へと、5-ブromo-1,3-ジメチルウラシル (353 mg, 1.611 mmol), PEPPSI触媒(182 mg, 0.268 mmol)を用いて変換し、シリカゲルクロマトグラフィー(DCM/アセトン 100/0から30/70)により精製後に黄色油状物質として得た。

MS m/z ($[M+H]^+$) 319.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): (ppm) 3.35 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.85 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H), 4.32-4.40 (m, 3H), 5.24-5.33 (m, 2H), 5.72-5.75 (m, 2H), 5.87-6.00 (m, 1

50

H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 3.9 Hz, 1H).

【0202】

工程2：中間体 トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [4-(1,3-ジメチルウラシル-5-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(23b)の調製

実施例1 (工程6) に記載の手順を使用して、中間体 6-アリルオキシ-4-(1,3-ジメチルウラシル-5-イル)-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (23a) (73 mg, 0.29 mmol) を、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [4-(1,3-ジメチルウラシル-5-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(23b) (26 mg) に変換し、黄色非晶質固体としてシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (DCM/アセトン 90/10から50/50) による精製後に得た。

MS m/z ([M-H]⁻) 357.

MS m/z ([M+H]⁺) 303 (トリフェニル-プロペニル-ホスホニウム).

【0203】

工程3：ナトリウム [4-(1,3-ジメチルウラシル-5-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(実施例23)の調製

実施例1 (工程7) に記載の手順を使用して、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [4-(1,3-ジメチルウラシル-5-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(23b) (26 mg) を、イオン交換 (Dowexナトリウムフォームカラム) 後に、ナトリウム [4-(1,3-ジメチルウラシル-5-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(実施例23) (10 mg, 0.027 mmol, 2段階で11%) へと変換し、凍結乾燥後に白色非晶質固体として得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 359.

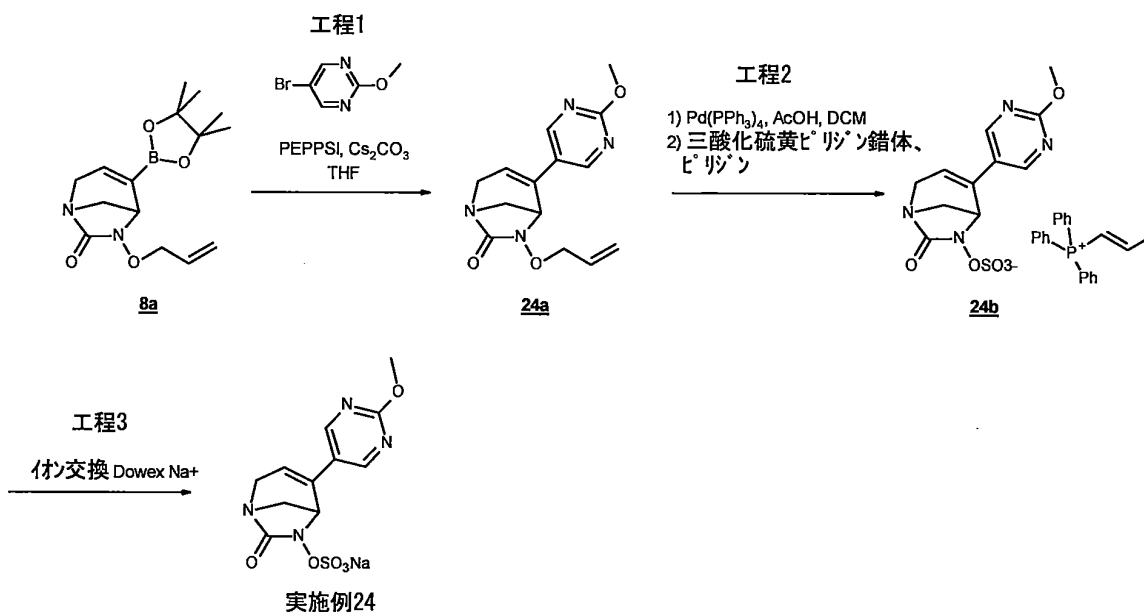
MS m/z ([M-H]⁻) 357.

¹H NMR (400 MHz, D₂O): (ppm) 3.30 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.51 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 11.2/ 3.2 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 18.8/ 3.2 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 18.8/ 2.0 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.07 (m, 1H), 7.69 (s, 1H).

【0204】

実施例24：ナトリウム [4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェートの合成

【化34】



10

20

30

40

50

【 0 2 0 5 】

工程 1 : 中間体 6-アリルオキシ-4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (24a) の調製

実施例9 (工程 1) に記載の手順を使用して、中間体 (6-アリルオキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (8a) (404 mg, 1.324 mmol) を、6-アリルオキシ-4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (24a) (111 mg, 0.385 mmol, 29%) へと、5-プロモ-2-メトキシピリミジン (300 mg, 1.589 mmol), PEPPSI 触媒 (180 mg, 0.265 mmol) を用いて変換し、シリカゲルクロマトグラフィー (DCM/アセトン 100/0 から 70/30) により精製後に黄色油状物質として得た。

MS m/z ($[M+H]^+$) 289.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): (ppm) 3.20 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 10.8/3.0$ Hz, 1H), 3.75-3.88 (m, 1H), 3.98 (dd, $J = 10.8/3.0$ Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 4.14 (m, 1H), 4.37-4.53 (m, 2H), 5.22-5.40 (m, 2H), 5.88-5.90 (m, 1H), 5.94-6.09 (m, 1H), 8.51 (s, 2H).

【 0 2 0 6 】

工程 2 : 中間体 トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート (24b) の調製

実施例1 (工程6) に記載の手順を使用して、中間体 6-アリルオキシ-4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (24a) (111 mg, 0.385 mmol) を、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート (24b) (60 mg) に変換し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (DCM/アセトン 90/10 から 50/50) による精製後に黄色非晶質固体として得た。

MS m/z ($[M-H]^-$) 327.

MS m/z ($[M+H]^+$) 303 (トリフェニル-プロペニル-ホスホニウム).

【 0 2 0 7 】

工程 3 : ナトリウム [4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート (実施例24) の調製

実施例1 (工程7), トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート (24b) (60 mg) を、イオン交換 (Dowex ナトリウムフォームカラム) 後に、ナトリウム [4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート (実施例24) (31 mg, 0.088 mmol, 2段階で25%) へと変換し、凍結乾燥後に淡黄色 非晶質固体として得た。

MS m/z ($[M+H]^+$) 329.

MS m/z ($[M-H]^-$) 327.

^1H NMR (400 MHz, D_2O): (ppm) 3.52 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 11.2/3.2$ Hz, 1H), 3.92 (dd, $J = 18.8/3.2$ Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 4.07 (dd, $J = 18.8/2.0$ Hz, 1H), 4.77 (m, 1H), 6.18 (m, 1H), 8.63 (s, 2H).

【 0 2 0 8 】

実施例 25 : ナトリウム [3-(オキサゾール-2-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェートの合成

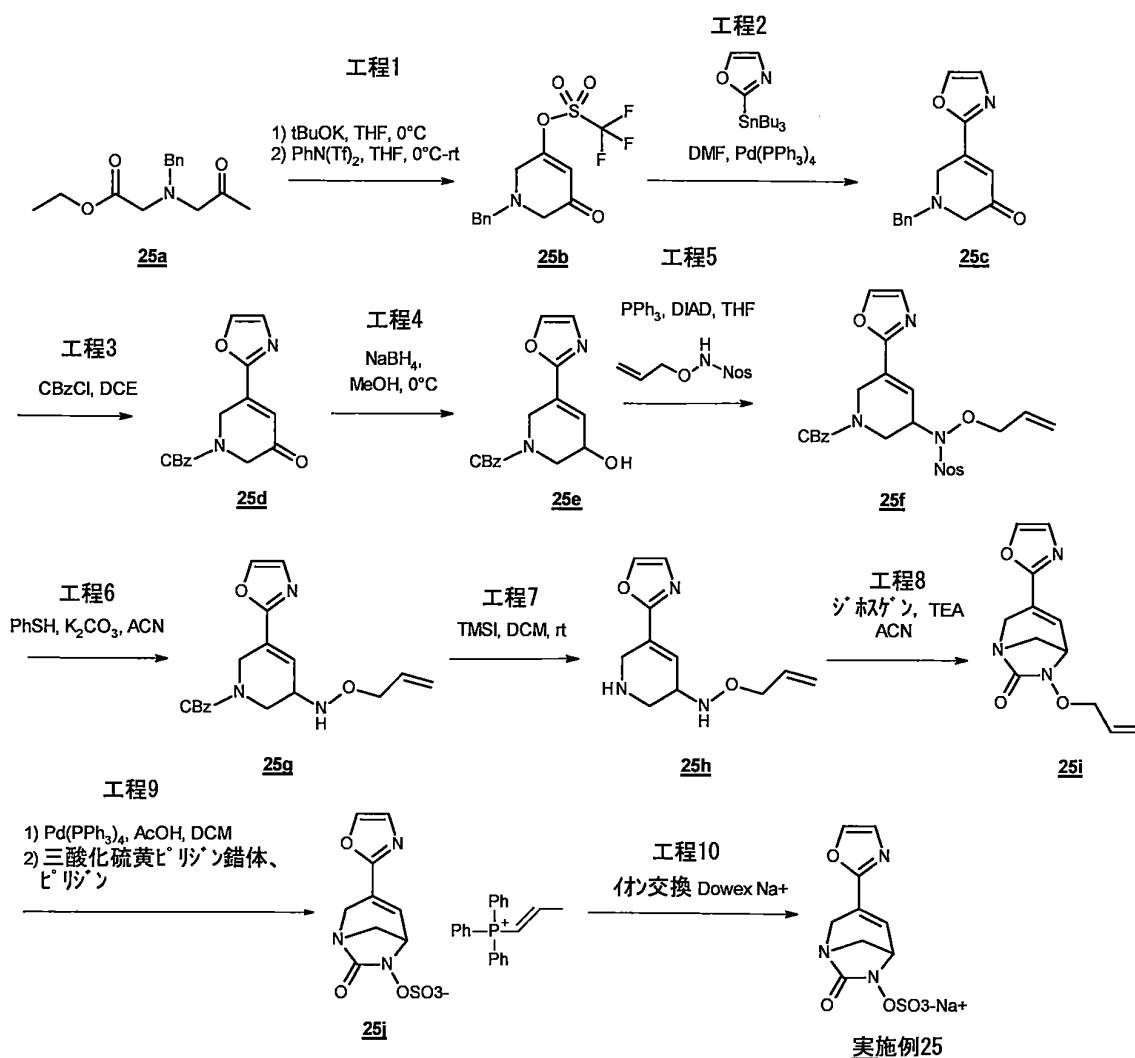
10

20

30

40

【化 3 5】



【0209】

工程1：中間体 (1-ベンジル-5-オキソ-2,6-ジヒドロピリジン-3-イル) トリフルオロメタンスルホネート (25b) の調製

窒素雰囲気下、500mLの丸底フラスコ内で、tBuOK (2.7g、24.07mmol) を無水THF (180mL) に溶解し、そして得られた溶液を0℃で冷却した。化合物N-ベンジル-N-アセチルグリシネート (25a) (文献 (J. Org. Chem. 2006、71 (21)、8256、J. Med. Chem. 2012、55 (11)) に記載された手順に従って合成された) を無水THF (60mL) 中に溶解し、滴下して5分かけて加えた。得られた粘稠な溶液を0℃で30分間撹拌した (LC/MSは、対応するジオンの形成を示した) m/z ([M + H]⁺ 204、[M + H₂O + H]⁺ 222、[MH]⁻ 202)。

【0210】

0℃で、THF (20mL) に溶解したN-(5-クロロ-2-ピリジル) ビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) (9.7g、24.07mmol) を加え、反応物をさらに30分間撹拌した。反応混合物をEt₂Oで希釈し、溶液をH₂Oで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (トルエン/アセトン100/0~95/5またはシクロヘキサン/酢酸エチル100/0~50/50) により精製して、(1-ベンジル-5-オキソ-2,6-ジヒドロピリジン-3-イル) トリフルオロメタンスルホネート (25b) を得、これを-78℃で石油エーテル/エーテル (9/1) の混合物中でトリチュレートした。濾過後、化合物 (25b) を白色結晶性固体として得 (5.80g、17.29mmol、71%)、冷凍庫に保存した。

MS m/z ([M+H]⁺) 255.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): (ppm) 3.26 (bs, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.82 (bs, 2H), 6.83 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.32-7.38 (m, 5H), 7.77 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H).

【 0 2 1 1 】

工程 2 : 中間体 1-ベンジル-5-オキサゾール-2-イル-2,6-ジヒドロピリジン-3-オン (25c) の調製

密閉したフラスコ中で、(1-ベンジル-5-オキソ-2,6-ジヒドロピリジン-3-イル)トリフルオロメタンスルホネート (25b) (3.12g, 9.305mmol) および 2-(トリブチルスタナニル)-1,3-オキサゾール (13.96mmol) を無水DMF (93mL) に溶解した。溶液をアルゴン下で10分間脱気し、Pd (Ph₃)₄ (1.08g, 0.931mmol) を加えた。出発物質 (25b) が完全に変換するまで、反応物を60 で45分間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して粗物質を得、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (トルエン/アセトン100/0 ~ 70/30) で精製して、所望のカップリング化合物1-ベンジル-5-オキサゾール-2-イル-2,6-ジヒドロピリジン-3-オン (25c) (1.35g, 5.31mmol, 57%) を黄色油状物として得た。

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 255.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): (ppm) 3.26 (bs, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.82 (bs, 2H), 6.83 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.32-7.38 (m, 5H), 7.77 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H).

【 0 2 1 2 】

工程 3 : 中間体 ベンジル3-オキサゾール-2-イル-5-オキソ-2,6-ジヒドロピリジン-1-カルボキシレート (25d) の調製

1-ベンジル-5-オキサゾール-2-イル-2,6-ジヒドロピリジン-3-オン (25c) (649 mg, 2.55 mmol) を DCE (25 mL) に溶解し、そしてベンジル クロロホルメート (1.1 mL, 7.66 mmol) を加えた。反応混合物を、4 日間室温で撹拌した。反応物を減圧下で濃縮し、そして組成残差を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (トルエン/アセトン 100/0 から 70/30) により精製して、ベンジル 3-オキサゾール-2-イル-5-オキソ-2,6-ジヒドロピリジン-1-カルボキシレート (25d) (663 mg, 2.22 mmol, 87%) を与えた。

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 299.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): (ppm) 4.28 (s, 2H), 4.81 (bs, 2H), 5.22 (bs, 2H), 6.87 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.32-7.44 (m, 6H), 7.79 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H).

【 0 2 1 3 】

工程 4 : 中間体 ベンジル 3-ヒドロキシ-5-オキサゾール-2-イル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート (25e) の調製

ベンジル3-オキサゾール-2-イル-5-オキソ-2,6-ジヒドロピリジン-1-カルボキシレート (25d) (680mg, 2.28mmol) を0 でMeOH (23mL) に溶解した。NaBH₄ (103mg, 2.74mmol) を少しずつ加え、反応混合物を0 で30分間撹拌した。反応物を減圧下でほぼ4~5mLのMeOHに濃縮し、次いでEtOAcで希釈し、ブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。ベンジル3-ヒドロキシ-5-オキサゾール-2-イル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート (25e) を、さらに精製することなく次の工程で使用した。

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 301.

【 0 2 1 4 】

工程 5 : 中間体 ベンジル-3-[アリルオキシ-(2-ニトロフェニル)スルホニル-アミノ]-5-オキサゾール-2-イル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート (25f) の調製

室温の不活性雰囲気下で、無水THF (2mL) 中のDIAD (539 μL , 2.74mmol) を、乾燥THF (23 mL) に溶解したベンジル3-ヒドロキシ-5-オキサゾール-2-イル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート (25e) (2.28mmol) の溶液に滴下して、N-アリルオキシ-2-ニトロ-ベンゼンスルホンアミド (813mg, 3.15mmol) およびPPh₃ (718mg, 2.74mmol) の存在下に加えた。室温で1時間撹拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (トルエン/アセトン100/0から70/30)、次いでC18 逆相クロマトグラフィー (H₂O/ACN 80/20から0/100) で精製して、ベンジル-3-[アリルオ

10

20

30

40

50

キシ-(2-ニトロフェニル)スルホニル-アミノ]-5-オキサゾール-2-イル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(25f)(1.08g、2.00 mmol、88%)を白色泡状物として得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 541.

【0215】

工程6：中間体 ベンジル 3-(アリルオキシアミノ)-5-オキサゾール-2-イル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(25g)の調製

不活性雰囲気下で、ベンジル-3-[アリルオキシ-(2-ニトロフェニル)スルホニル-アミノ]-5-オキサゾール-2-イル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(25f)(251 mg, 0.464 mmol)を無水ACN(8mL)中に溶解した溶液に、PhSH(238 μL、2.32mmol)の存在下でK₂CO₃(481mg、3.48mmol)を加えた。室温で12時間攪拌後、反応混合物をセライト(登録商標)で濾過し、ケーキをDCM(10mL)で洗浄した。濾液を濃縮し、粗残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(トルエン/アセトン100/0~80/20)により精製して、ベンジル3-(アリルオキシアミノ)-5-オキサゾール-2-イル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(25g)(138mg、0.388mmol、84%)を黄色泡状物として得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 356.

【0216】

工程7：中間体 N-アリルオキシ-5-オキサゾール-2-イル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-3-アミン(25h)の調製

不活性雰囲気下、無水DCM(3.9mL)中のベンジル3-(アリルオキシアミノ)-5-オキサゾール-2-イル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(25g)(138 mg, 0.388 mmol)の溶液に、TMSI(87 μL、0.582mmol)を加えた。室温で3時間攪拌した後、反応混合物をセライト(登録商標)で濾過し、ケーキをDCM(10mL)で洗浄した。濾液を濃縮し、粗残留物をEtOAc(50mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液(15mL)およびブライン(15mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で乾燥させた。粗残留物をC18逆相(H₂O/ACN 98/2~30/70)でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、N-アリルオキシ-5-オキサゾール-2-イル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-3-アミン(25h)(81mg、0.366mmol、94%)を無色油状物として得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 222.

【0217】

工程8：中間体 6-アリルオキシ-3-オキサゾール-2-イル-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン(25i)の調製

不活性雰囲気下で N-アリルオキシ-5-オキサゾール-2-イル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-3-アミン(25h)(80 mg, 0.362 mmol)を無水ACN(30mL)に溶解し、氷浴で0℃まで冷却した。TEAを添加し(201 μL、1.45mmol)、続いてジホスゲン(24 μL、0.199mmolを5mLの無水ACNに溶解した)を加えた。0℃で1時間および室温で3時間攪拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をEtOAc(15mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液(5mL)で洗浄した。水層をEtOAc(5mL)で抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で乾燥させた。粗混合物をC18逆相(H₂O/ACN 80/20から0/100)でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、6-アリルオキシ-3-オキサゾール-2-イル-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン(25i)(19 mg, 0.077 mmol, 21%)を得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 248

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (ppm) 3.17 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.56-3.54 (m, 1H), 4.07-4.17 (m, 2H), 4.34-4.51 (m, 3H), 5.31-5.45 (m, 2H), 5.97-6.14 (m, 1H), 7.16 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.17-7.19 (m, 1H), 7.62 (d, J = 0.7 Hz, 1H).

【0218】

工程9：中間体 トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [3-(オキサゾール-2-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(25j)の調製

実施例1(工程6)に記載の手順を使用して、中間体 6-アリルオキシ-3-オキサゾール-

10

20

30

40

50

2-イル-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (25i) (19 mg, 0.077 mmol)を、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [3-(オキサゾール-2-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(25j) に変換し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(DCM/アセトン 100/0から0/100)による精製後に得た。

MS m/z ($[M-H]^-$) 286

MS m/z ($[M+H]^+$) 303 (トリフェニル-プロペニル-ホスホニウム).

【 0 2 1 9 】

工程 10 : ナトリウム [3-(オキサゾール-2-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(実施例25)の調製

実施例1 (工程7)) に記載の手順を使用して、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [3-(オキサゾール-2-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(25j)を、イオン交換 (Dowexナトリウムフォームカラム) 後に、ナトリウム [3-(オキサゾール-2-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(実施例25) (3.9 mg, 0.013 mmol, 17% 2段階で) へと変換し、凍結乾燥後に白色固体として得た。

MS m/z ($[M-H]^-$) 286.

^1H NMR (400 MHz, D_2O): (ppm) 3.23 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.45-3.53 (m, 1H), 3.96 (dd, $J = 17.8/1.5$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 17.8/2.0$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J = 5.2/2.5$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 6.99-7.04 (m, 1H), 7.62 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H).

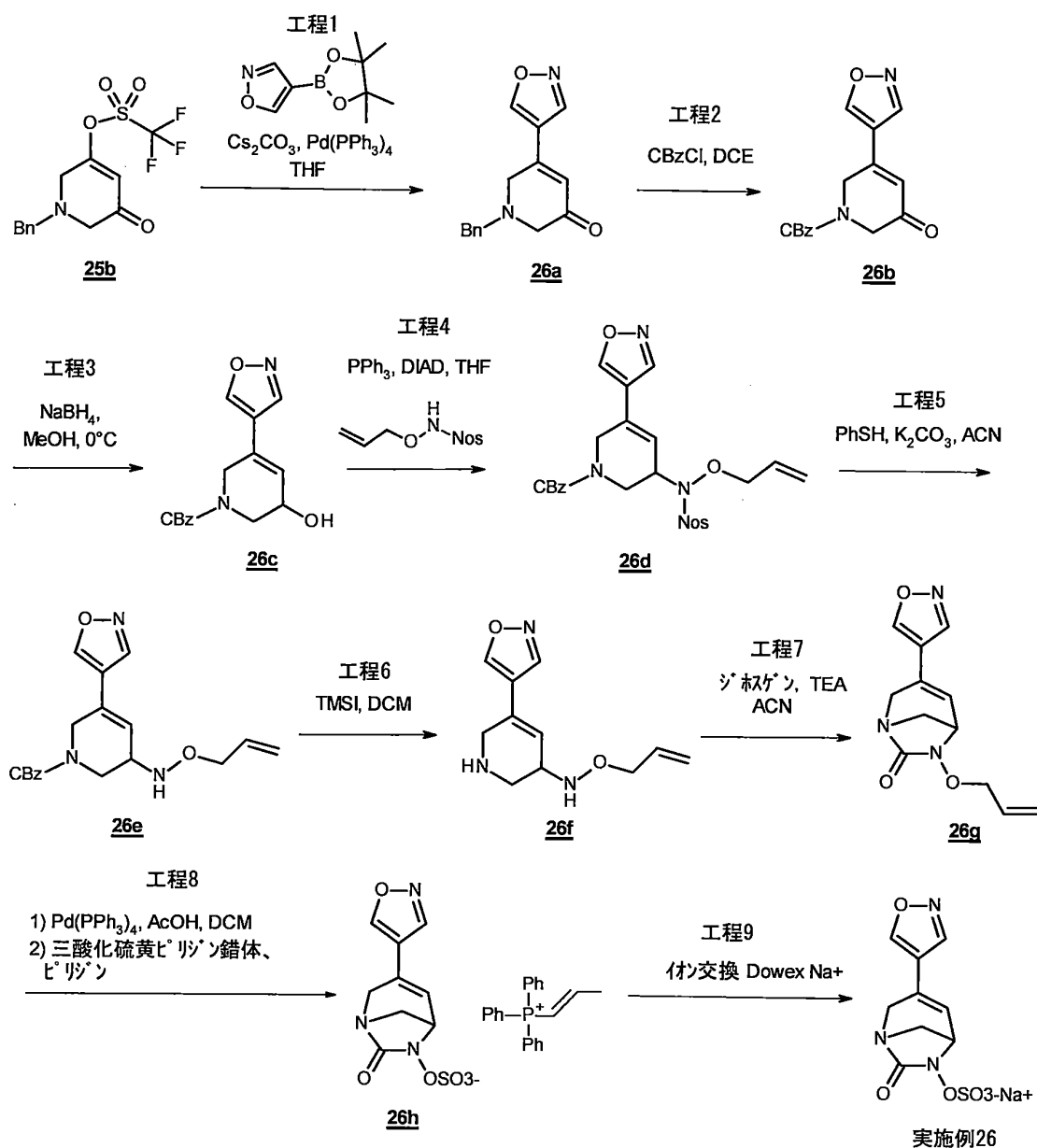
【 0 2 2 0 】

実施例 2 6 : ナトリウム [3-(イソキサゾール-4-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェートの合成

10

20

【化 3 6】



【 0 2 2 1】

工程 1： 中間体 1-ベンジル-5-イソキサゾール-4-イル-2,6-ジヒドロピリジン-3-オン (26a) の調製

(1-ベンジル-5-オキソ-2,6-ジヒドロピリジン-3-イル) トリフルオロメタンスルホネート (25b) (750 mg, 2.24 mmol) および 4-イソオキサゾールボロン酸ピナコールエステル (1.6 2g、3.58mmol) を、Cs₂CO₃ (1.46g、4.47mmol) の存在下、無水THF (23mL) に溶解した。懸濁液をアルゴン下で10分間脱気し、Pd(PPh₃)₄ (124mg、0.108mmol) を加えた。出発物質 (25b) が完全に変換するまで反応物を55℃で30分間撹拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して粗物質を得、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (トルエン/アセトン100/0 ~ 70/30) で精製して、所望のカップリング化合物1-ベンジル-5-イソキサゾール-4-イル-2,6-ジヒドロピリジン-3-オン (26a) (445mg、1.74mmol、78%) を黄色油状物として得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 255.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (ppm) 3.31 (bs, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 6.40 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.34-7.42 (m, 5H), 8.49 (s, 1H), 8.60 (s, 1H).

【 0 2 2 2 】

工程 2 : 中間体 ベンジル 3-イソキサゾール-4-イル-5-オキソ-2,6-ジヒドロピリジン-1-カルボキシレート(26b)の調製

1-ベンジル-5-イソキサゾール-4-イル-2,6-ジヒドロピリジン-3-オン (26a) (601 mg, 2.36 mmol) をDCE (20mL) に溶解し、クロロギ酸ベンジル (1.7mL, 11.82mmol) を追加した。反応混合物を室温で16時間撹拌した。反応物を吸引下で濃縮し、粗残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (トルエン/アセトン100/0から70/30) およびC18逆相クロマトグラフィー (H₂O/ACN 80/20から0/100) で精製して、化合物ベンジル 3-イソキサゾール-4-イル-5-オキソ-2,6-ジヒドロピリジン-1-カルボキシレート(26b) (632 mg, 2.12 mmol, 90%)を与えた。

10

MS m/z ([M+H]⁺) 299.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (ppm) 4.26 (s, 2H), 4.57 (bs, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.43 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.32-7.42 (m, 5H), 8.53 (s, 1H), 8.77 (bs, 1H).

【 0 2 2 3 】

工程 3 : 中間体 ベンジル 3-ヒドロキシ-5-イソキサゾール-4-イル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(26c)の調製

ベンジル 3-イソキサゾール-4-イル-5-オキソ-2,6-ジヒドロピリジン-1-カルボキシレート(26b) (632 mg, 2.12 mmol)をMeOH (20mL) に0 で溶解した。NaBH₄ (96mg, 2.54mmol) を少しずつ加え、反応混合物を0 で5分間撹拌した。反応物を吸引下でほぼ4~5mLのMeOHに濃縮し、次いでEtOAcで希釈し、ブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物ベンジル 3-ヒドロキシ-5-イソキサゾール-4-イル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(26c)を、さらに精製することなく次の工程で使用した。

20

MS m/z ([M+H]⁺) 301.

【 0 2 2 4 】

工程 4 : 中間体 ベンジル-3-[アリルオキシ-(2-ニトロフェニル)スルホニル-アミノ]-5-イソキサゾール-4-イル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(26d)の調製

実施例25 (工程5) に記載の手順を使用して、中間体 ベンジル 3-ヒドロキシ-5-イソキサゾール-4-イル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(26c) (2.10 mmol)を、ベンジル-3-[アリルオキシ-(2-ニトロフェニル)スルホニル-アミノ]-5-イソキサゾール-4-イル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(26d) に変換し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (DCM/アセトン 90/10から50/50) . による精製後に黄色泡状物質として得た (632 mg, 1.17 mmol, 56%) 。

30

MS m/z ([M+H]⁺) 541.

【 0 2 2 5 】

工程 5 : 中間体 ベンジル 3-(アリルオキシアミノ)-5-イソキサゾール-4-イル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(26e)の調製

実施例25 (工程6) に記載の手順を使用して、中間体 ベンジル-3-[アリルオキシ-(2-ニトロフェニル)スルホニル-アミノ]-5-イソキサゾール-4-イル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(26d) (632 mg, 1.17 mmol)を、ベンジル 3-(アリルオキシアミノ)-5-イソキサゾール-4-イル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(26e) (92 mg, 0.259 mmol, 22%) に変換し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (トルエン/アセトン 100/0から 80/20)およびC18逆相クロマトグラフィー (H₂O/ACN 80/20から15/85) による精製後に 黄色泡状物質として得た。

40

MS m/z ([M+H]⁺) 356

【 0 2 2 6 】

工程 6 : 中間体 N-アリルオキシ-5-イソキサゾール-4-イル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-3-アミン (26f)の調製

実施例25 (工程7) に記載の手順を使用して、中間体 ベンジル 3-(アリルオキシアミノ)-5-イソキサゾール-4-イル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(25e) (92

50

mg, 0.259 mmol)を、N-アリルオキシ-5-イソキサゾール-4-イル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-3-アミン (26f) (45 mg, 0.203 mmol, 79%)に変換し、C18逆相クロマトグラフィー(H₂O/ACN 98/2 to 30/70)による精製後に黄味がかった油状物質として得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 222.

【0227】

工程7：中間体 6-アリルオキシ-3-イソキサゾール-4-イル-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (26g)の調製

実施例25 (工程8)に記載の手順を使用して、中間体 N-アリルオキシ-5-イソキサゾール-4-イル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-3-アミン (26f) (45 mg, 0.203 mmol)を、6-アリルオキシ-3-イソキサゾール-4-イル-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (26g) (9 mg, 0.036 mmol, 18%)に変換し、C18逆相クロマトグラフィー(H₂O/ACN 100/0から20/80)による精製後に得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 248.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (ppm) 3.17 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.54-3.60 (m, 1H), 3.94 (dd, J = 17.3/2.2 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 5.3/2.2 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 17.3/0.9 Hz, 1H), 4.36-4.50 (m, 2H), 5.29-5.42 (m, 2H), 5.97-6.08 (m, 1H), 6.54-6.58 (m, 1H), 8.34 (s, 2H).

【0228】

工程8：中間体 トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [3-(イソキサゾール-4-イル)-7-オキシ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(26h)の調製

実施例1 (工程6)に記載の手順を使用して、中間体 6-アリルオキシ-3-イソキサゾール-4-イル-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (26g) (9 mg, 0.036 mmol)を、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [3-(イソキサゾール-4-イル)-7-オキシ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(26h)に変換し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(DCM/アセトン 100/0から0/100)による精製後に得た。

MS m/z ([M-H]⁻) 286.

【0229】

工程9：[3-(イソキサゾール-4-イル)-7-オキシ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェートのナトリウム塩 (実施例26)の調製

実施例1 (工程7)に記載の手順を使用して、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [3-(イソキサゾール-4-イル)-7-オキシ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(26h)を、イオン交換 (Dowexナトリウムフォームカラム)後に、ナトリウム [3-(イソキサゾール-4-イル)-7-オキシ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(実施例26) (3.8 mg, 0.012 mmol, 2段階で34%)へと変換し、凍結乾燥後に白色固体として得た。

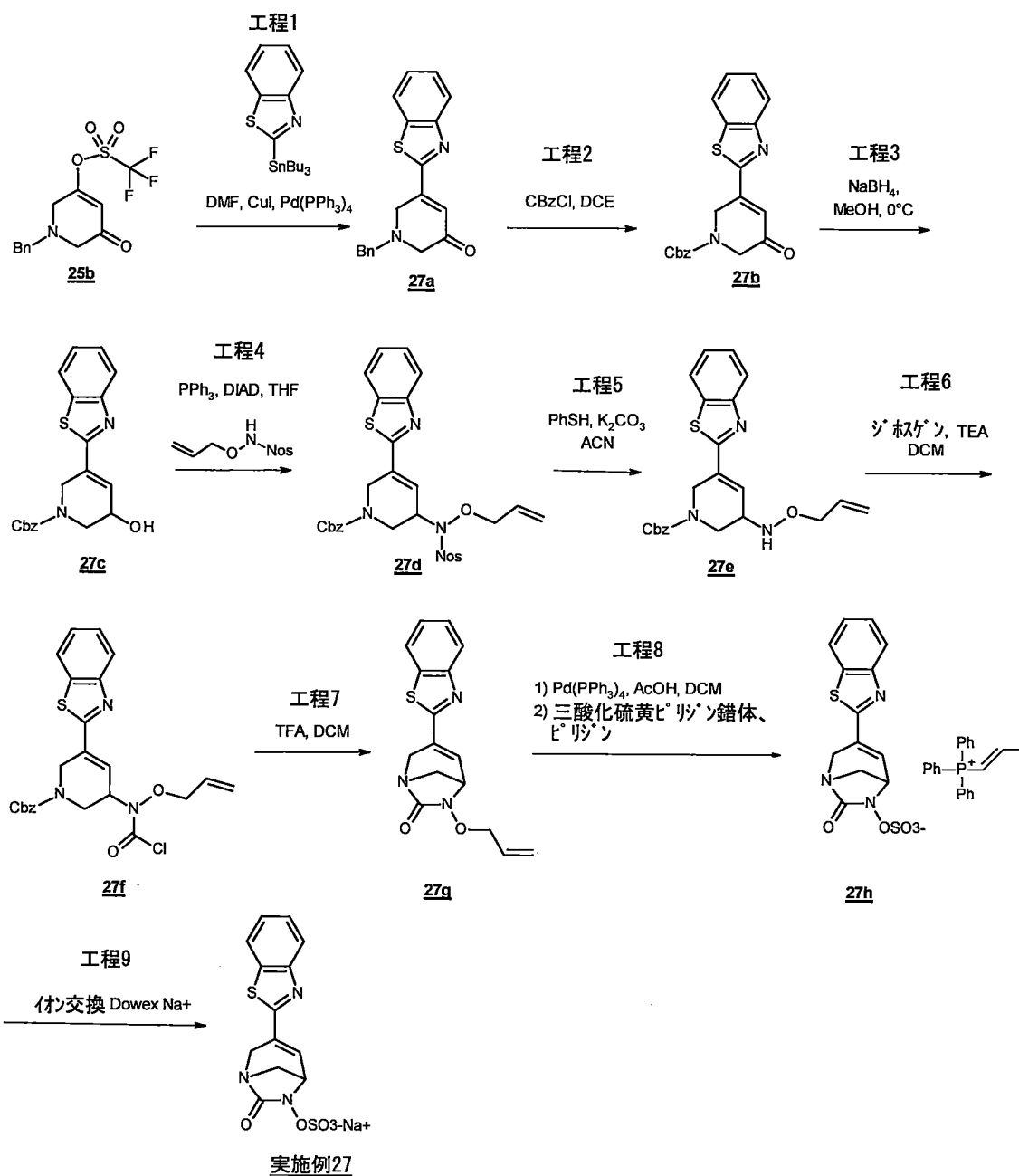
MS m/z ([M-H]⁻) 286.

¹H NMR (400 MHz, D₂O): (ppm) 3.36 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 11.4/2.4 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 17.7/0.6 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 17.7/2.2 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 5.3/2.7 Hz, 1H), 6.57-6.64 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.59 (s, 1H).

【0230】

実施例27：ナトリウム [3-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-7-オキシ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェートの合成

【化 37】



10

20

30

【0231】

工程1：中間体 5-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-1-ベンジル-2,6-ジヒドロピリジン-3-オン (27a) の調製

40

(1-ベンジル-5-オキソ-2,6-ジヒドロピリジン-3-イル) トリフルオロメタンスルホネート (25b) (1.51 g, 4.503 mmol) および 2-(トリブチルスタニル)-1,3-ベンゾチアゾール (2.1 g, 4.954 mmol) を無水DMF (45mL) に溶解した。溶液をアルゴン下で10分間脱気し、CuI (I) (0.858g, 4.503mmol) および Pd(PPh₃)₄ (0.520g, 0.45mmol) を連続的に添加した。出発物質 (25b) が完全に変換するまで、反応物を60℃で45分間撹拌した。反応混合物を Isolute Si-TMT で濾過し、濾液を減圧下で濃縮して粗物質を得、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (トルエン/アセトン100/0から70/30) で精製して、所望のカップリング化合物 5-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-1-ベンジル-2,6-ジヒドロピリジン-3-オン (27a) (0.761g, 2.375mmol, 53%) を黄色固体として得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 321.

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): (ppm) 3.28 (bs, 2H), 3.84 (s, 2H), 4.05 (bs, 2H), 6.79 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.28-7.37 (m, 5H), 7.44-7.54 (m, 2H), 7.87-7.94 (m, 1H), 8.03-8.09 (m, 1H).

【 0 2 3 2 】

工程 2 : 中間体 ベンジル 3-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-5-オキソ-2,6-ジヒドロピリジン-1-カルボキシレート (27b) の調製

実施例26 (工程 2) に記載の手順を使用して、中間体 5-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-1-ベンジル-2,6-ジヒドロピリジン-3-オン (27a) (761 mg, 2.375 mmol) を、ベンジル 3-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-5-オキソ-2,6-ジヒドロピリジン-1-カルボキシレート (27b) (621 mg, 1.704 mmol, 72%) に変換し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン/酢酸エチル 100/0 から 70/30) による精製後に黄色固体として得た。

10

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 365.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): (ppm) 4.32 (bs, 2H), 5.02 (bs, 2H), 5.23 (bs, 2H), 6.82 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.32-7.39 (m, 5H), 7.46-7.58 (m, 2H), 7.91-7.94 (m, 1H), 8.10-8.13 (m, 1H).

【 0 2 3 3 】

工程 3 : 中間体 ベンジル 5-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-3-ヒドロキシ-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート (27c) の調製

ベンジル 3-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-5-オキソ-2,6-ジヒドロピリジン-1-カルボキシレート (27b) (0.798g, 2.19mmol) を THF/MeOH の 1/5 (26mL) の混合液に 0 で溶解した。NaBH₄ (99mg, 2.628mmol) を少量ずつ加え、反応混合物を 0 で 30 分間撹拌した。反応物を吸引下でほぼ 4~5mL の MeOH に濃縮し、次いで EtOAc で希釈し、ブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン/ EtOAc 95/5 ~ 40/60) により精製して、化合物 ベンジル 5-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-3-ヒドロキシ-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート (27c) (434 mg, 1.184 mmol, 54%) を黄色ガム状物質として得た。

20

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 367.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): (ppm) 3.53-3.96 (m, 2H), 4.40-4.78 (m, 3H), 5.20 (s, 2H), 6.74-6.79 (m, 1H), 7.30-7.49 (m, 7H), 7.82-7.85 (m, 1H), 7.98-8.01 (m, 1H).

30

【 0 2 3 4 】

工程 4 : 中間体 ベンジル-3-[アリルオキシ-(2-ニトロフェニル)スルホニル-アミノ]-5-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート (27d) の調製

実施例25 (工程5) に記載の手順を使用して、中間体 ベンジル 5-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-3-ヒドロキシ-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート (27c) (434 mg, 1.184 mmol) を、ベンジル-3-[アリルオキシ-(2-ニトロフェニル)スルホニル-アミノ]-5-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート (27d) (631 mg, 1.040 mmol, 88%) に変換し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン/EtOAc 100/0 から 50/50)、次いで C18 逆相クロマトグラフィー (H₂O/ACN 70/30 から 0/100) による精製後に白色泡状物質として得た。

40

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 607, ($[\text{2M}+\text{H}]^+$) 1213.

【 0 2 3 5 】

工程 5 : 中間体 ベンジル 3-(アリルオキシアミノ)-5-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート (27e) の調製

実施例25 (工程6) に記載の手順を使用して、中間体 ベンジル-3-[アリルオキシ-(2-ニトロフェニル)スルホニル-アミノ]-5-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート (27d) (752 mg, 1.24 mmol) を、ベンジル 3-(アリルオキシアミノ)-5-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート (27e) (355 mg, 0.842 mmol, 68%) に変換し、シリカゲルフラッシュクロマトグラ

50

フィー(シクロヘキサン/EtOAc 100/0から 0/100)による精製後に黄色ガム状物質として得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 422, ([2M+H]⁺) 843.

【0236】

工程6：ベンジル 3-[アリルオキシ(クロロカルボニル)アミノ]-5-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(27f)の調製

ベンジル 3-(アリルオキシアミノ)-5-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(27e) (302 mg, 0.716 mmol)の無水DCM (7.2mL)溶液に、0、窒素雰囲気下で、TEA (200 μL, 1.433mmol)、次にジホスゲン (112 μL, 0.931mmol)を添加した。混合物を0で5分間攪拌し、DCM (10mL)で希釈し、ブライン (5mL)で洗淨した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して化合物ベンジル3-[アリルオキシ(クロロカルボニル)アミノ]-5-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-2-オン(27f)を得、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。

MS m/z ([M+H]⁺) 484/486.

【0237】

工程7：中間体6-アリルオキシ-3-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン(27g)の調製

窒素雰囲気下、ベンジル 3-[アリルオキシ(クロロカルボニル)アミノ]-5-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(27f) (0.716 mmol)の無水DCM (1.4mL)溶液に、TFA (5.8mL)を添加した。室温で一晩攪拌した後、反応混合物を40で20時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン/EtOAc 100/0~50/50)により直接精製して、化合物6-アリルオキシ-3-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン(27g) (85.6mg, 0.273mmol, 2工程で38%)を橙色のガム状物として得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 314, ([2M+H]⁺) 627.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): (ppm) 3.21 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 10.9/2.9 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 5.2/2.7 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 18.0/2.1 Hz, 1H), 4.42-4.57 (m, 3H), 5.31-5.42 (m, 2H), 5.96-6.10 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.37-7.49 (m, 2H), 7.82-7.85 (m, 1H), 7.96-7.99 (m, 1H).

【0238】

工程8：中間体 トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [3-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(27h)の調製

実施例1(工程6)に記載の手順を使用して、中間体 6-アリルオキシ-3-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン(27g) (98 mg, 0.13 mmol)を、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [3-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(27h)に変換し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(DCM/アセトン 100/0から0/100)による精製後に得た。

MS m/z ([M-H]⁻) 352.

MS m/z ([M+H]⁺) 303 (トリフェニル-プロペニル-ホスホニウム).

【0239】

工程9：ナトリウム [3-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(実施例27)の調製

実施例1(工程7)に記載の手順を使用して、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [3-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(27h)を、イオン交換(Dowexナトリウムフォームカラム)後に、ナトリウム [3-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(実施例27) (53 mg, 0.141 mmol, 45% over 3 steps)へ

と変換し、凍結乾燥後に白色固体として得た。

MS m/z ($[M+H]^+$) 354.

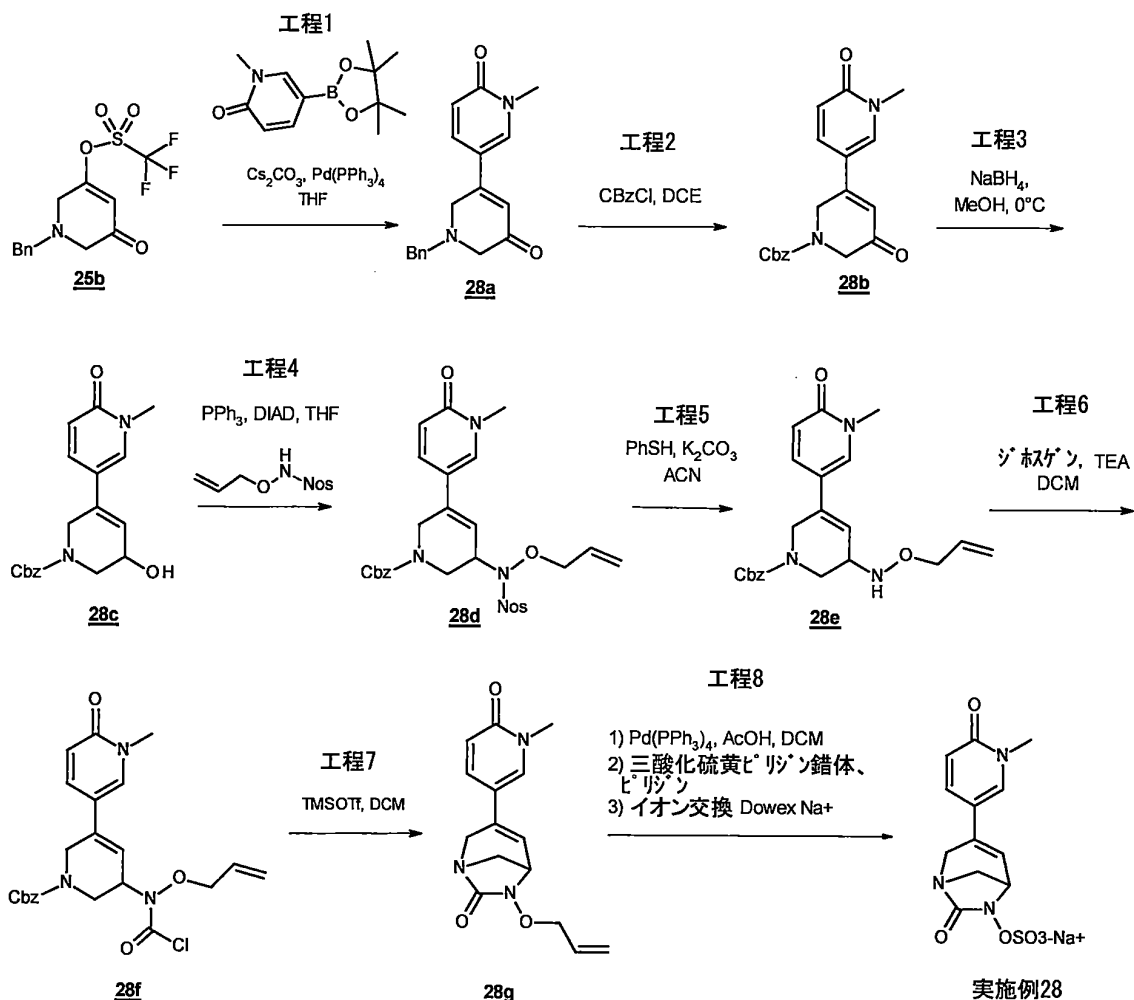
MS m/z ($[M-H]^-$) 352.

1H NMR (300 MHz, D_2O): (ppm) 3.41 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.73 (dd, $J = 11.4/2.9$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H), 4.57 (dd, $J = 5.3/2.6$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 5.4/1.3$ Hz, 1H), 7.39-7.48 (m, 2H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.79-7.82 (m, 1H).

【0240】

実施例28:ナトリウム[3-(1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェートの合成

【化38】



【0241】

工程1: 中間体 1-ベンジル-5-(1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル)-2,6-ジヒドロピリジン-3-オン (28a) の調製

実施例26 (工程1) に記載の手順を使用して、中間体 (1-ベンジル-5-オキソ-2,6-ジヒドロピリジン-3-イル) トリフルオロメタンスルホネート (25b) (800 mg, 2.39 mmol) を、1-ベンジル-5-(1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル)-2,6-ジヒドロピリジン-3-オン (28a) (395 mg, 1.34 mmol, 56%) へと、1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-オン (785 mg, 3.34 mmol) を用いて変換し、そしてシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (DCM/iPrOH 100/0 から 80/20) による精製後に、黄色油状物質として得た。

MS m/z ($[M+H]^+$) 295.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): (ppm) 3.25 (bs, 2H), 3.54 (bs, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.78 (bs, 2H), 6.33 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.31-7.41 (m, 5H), 7.47 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 9.5/2.7$ Hz, 1H).

【0242】

工程2：中間体 ベンジル 3-(1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル)-5-オキソ-2,6-ジヒドロピリジン-1-カルボキシレート(28b)の調製

1-ベンジル-5-(1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル)-2,6-ジヒドロピリジン-3-オン (28a) (395 mg, 1.34 mmol)を、DCE (15 mL)に溶解し、そしてCbzCl (0.67 mL, 4.70 mmol)を加えた。反応混合物を、1 h at 55 °Cで拡販した。反応混合物を、吸引下で濃縮し、そして組成残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(トルエン/アセトン 100/0から50/50)により精製して、化合物 ベンジル 3-(1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル)-5-オキソ-2,6-ジヒドロピリジン-1-カルボキシレート(28b) (341 mg, 1.01 mmol, 75%)を得た。

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 339.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): (ppm) 3.62 (s, 3H), 4.22 (bs, 2H), 4.56 (bs, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.37 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.31-7.44 (m, 5H), 7.53-7.75 (m, 2H).

【0243】

工程3：中間体 ベンジル 3-ヒドロキシ-5-(1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(28c)の調製

ベンジル 3-(1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル)-5-オキソ-2,6-ジヒドロピリジン-1-カルボキシレート(28b) (341 mg, 1.01 mmol)をMeOH (10 mL)およびTHF (3 mL)に、0 °Cで、 CeCl_3 七水和物(431 mg, 1.16 mmol)とともに溶解した。 NaBH_4 (44 mg, 1.16 mmol)を、少量ずつ加え、そして反応混合物を0 で15分間撹拌した。飯能駅を吸引下で、約4~5 mLのMeOHへと濃縮し、次にEtOAcで希釈した。混合物を濾別し、0 に冷却した。0.2NのHCl水溶液でpHを4~5に調節した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、そして濃縮した。ベンジル 3-ヒドロキシ-5-(1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(28c) (341 mg, 1.00 mmol, 99%)を次の工程にさらに精製することなく用いた。

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 341.

【0244】

工程4：中間体 ベンジル-3-[アリルオキシ-(2-ニトロフェニル)スルホニル-アミノ]-5-(1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(28d)の調製

実施例25 (工程5)に記載の手順を使用して、中間体 ベンジル 3-ヒドロキシ-5-(1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(28c) (1.00 mmol)を、ベンジル-3-[アリルオキシ-(2-ニトロフェニル)スルホニル-アミノ]-5-(1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(28d) (431 mg, 0.74 mmol, 74%)に変換し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる精製後に(DCM/iPrOH 100/0から70/30)黄色泡状物質として得た。

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 581.

【0245】

工程5：中間体 ベンジル 3-(アリルオキシアミノ)-5-(1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(28e)の調製

実施例25 (工程6)に記載の手順を使用して、中間体 ベンジル-3-[アリルオキシ-(2-ニトロフェニル)スルホニル-アミノ]-5-(1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(28d) (431 mg, 0.74 mmol)を、ベンジル 3-(アリルオキシアミノ)-5-(1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(28e) (199 mg, 0.503 mmol, 68%)に変換し、C18逆相クロマトグラフィーにより精製後に($\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ 90/10から0/100)黄色泡状物質として得た。

MS m/z ($[M+H]^+$) 396.

【0246】

工程6：中間体 N-アリルオキシ-N-[1-メチル-5-(1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-3-イル]カルバモイルクロリド (28f)の調製

不活性雰囲気下で、ジホスゲン (79 μ L、0.654mmol) を、ベンジル3-(アリルオキシアミノ)-5-(1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート (28e) (140 μ L、1.01mmol) の無水DCM (5mL) の溶液に、0 で、TEA (140 μ L、1.01mmol) の存在下に加えた。室温で30分間攪拌した後、反応物をDCM (5mL) で希釈し、 NaH_2PO_4 の2M水溶液 (3mL) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。粗物質をC18逆相クロマトグラフィー ($\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ 98/2から50/50) により精製して、N-アリルオキシ-N-[1-メチル-5-(1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-3-イル]カルバモイルクロリド (28f) (183 mg, 0.400 mmol, 80%)を淡黄色泡状物として得た。

MS m/z ($[M+H]^+$) 458/460.

【0247】

工程7：中間体 6-アリルオキシ-3-(1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (28g)の調製

不活性雰囲気下、中間体N-アリルオキシ-N-[1-メチル-5-(1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-3-イル]カルバモイルクロライド (28f) (120mg、0.262mmol) を無水DCM (2.6mL) に溶解した。TBDMSOTf (237 μ L、1.31mmol) を加え、得られた溶液を45 で24時間温めた。反応混合物を0 に冷却し、TEAを加え (1.18mL、8.50mmol) 、そして減圧下で濃縮した。残渣をDCM (5mL) で希釈し、 NaH_2PO_4 の2M水溶液 (3mL) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で乾燥し、粗残留物をC18逆相クロマトグラフィー ($\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ 98/2から50/50) により精製して、6-アリルオキシ-3-(1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (28g) (41 mg, 0.143 mmol, 54%)を得た。

MS m/z ($[M+H]^+$) 288.

【0248】

工程8：ナトリウム [3-(1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート (実施例28)の調製

6-アリルオキシ-3-(1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (28g) (40 mg, 0.140 mmol)と、氷酢酸 (16 μ L、0.279ミリモル) の無水DCM (2.8mL) 溶液に、Pd (Ph₃)₄ (81mg、0.070ミリモル) を一度に加えた。室温で2時間攪拌した後、反応を完了させた。この溶液に、無水ピリジン (2.8mL) を加え、続いて三酸化硫黄ピリジン錯体 (111mg、0.698mmol) を添加し、そして得られた懸濁液を遮光し、一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、DCMで希釈し、濾過した。濾液を減圧下で乾燥させ、ACN (0.5mL) で希釈し、Dowexナトリウム型カラム (Dowex (登録商標) 50WX8水素形態、2N NaOHの水溶液を格納し、 H_2O で中性pHになるまで洗浄した) に適用した。所望の化合物を含有する画分を合わせ、凍結し、凍結乾燥させて、最終的にナトリウム塩として所望の化合物および非硫酸化化合物 (16mg) の混合物を得た。この混合物をピリジンで希釈し、そして三酸化硫黄ピリジン錯体 (52mg、0.324mmol) を添加した。懸濁液を光から保護し、45 まで60時間加温した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を H_2O (5mL) で希釈し、そしておよそ400 μ Lまで濃縮した。この懸濁液をDowexナトリウム型カラム (Dowex (登録商標) 50WX8水素形態、2N NaOHの水溶液を格納し、 H_2O で中性pHになるまで洗浄した) 。画分をプールし、濃縮乾固し、C18逆相クロマトグラフィー ($\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ 98/2から80/20) により精製した。合わせた画分を凍結乾燥して、ナトリウム [3-(1-メチル-6-オキソ-3-ピリジル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート (実施例28) (3.8 mg, 0.011 mmol, 7%)を与えた。

MS m/z ($[M-H]^-$) 326.

¹H NMR (400 MHz, D₂O): (ppm) 3.29 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.55 (d

10

20

30

40

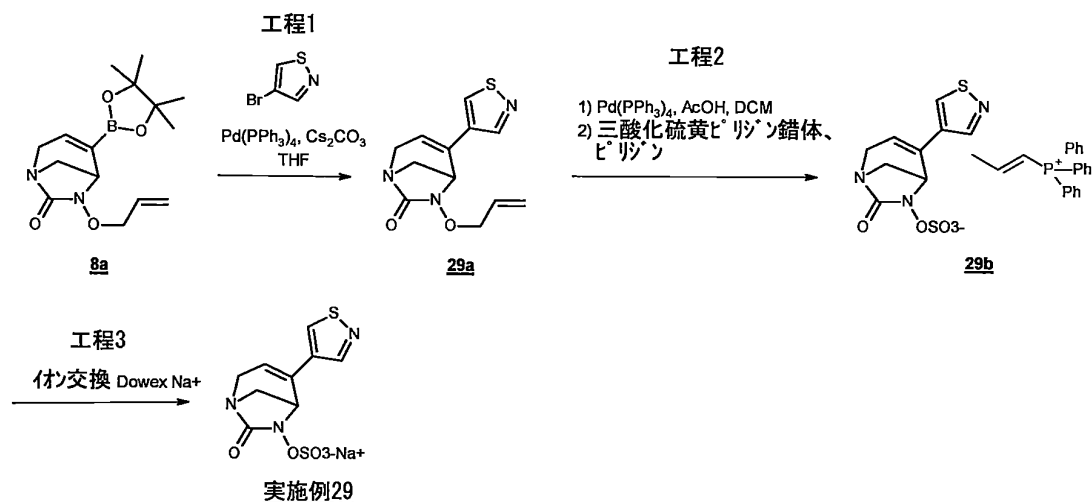
50

d, $J = 11.1/2.4$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 4.08 (dd, $J = 17.7/2.4$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J = 5.6/2.7$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.52-6.54 (m, 1H), 7.51 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 9.4/2.4$ Hz, 1H).

【0249】

実施例29：ナトリウム[4-(イソチアゾール-4-イル)-7-オキシ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェートの合成

【化39】



【0250】

工程1：中間体 6-アリルオキシ-4-(イソチアゾール-4-イル)-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (29a) の調製

Wheatonバイアル中で、(6-アリルオキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (8a) (150 mg, 0.490 mmol)、4-ブromo-イソチアゾール (121 mg, 0.735 mmol)、乾燥 Cs_2CO_3 (319 mg, 0.98 mmol) を無水THF (9.8mL) に溶解し、溶液をアルゴン下で5分間脱気し、そして $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 触媒 (113mg、0.098mmol) を添加した。反応物をマイクロ波下、80 で4時間撹拌した。反応物をろ過し、そして減圧下で濃縮して、粗物質を得、これを分取TLC (DCM/EtOAc 80/20) で精製して、所望の生成物である6-アリルオキシ-4-(イソチアゾール-4-イル)-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (29a) (61.5 mg, 0.233 mmol, 48%) をガム状物質として得た。

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 264.

MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 262.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): (ppm) 3.15 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 10.8/3.0$ Hz, 1H), 3.81-4.01 (m, 2H), 4.17-4.18 (m, 1H), 4.39-4.53 (m, 2H), 5.29-5.39 (m, 2H), 5.95-6.08 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.53 (s, 1H).

【0251】

工程2：中間体 トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [4-(イソチアゾール-4-イル)-7-オキシ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(29b)の調製
実施例1 (工程6) に記載の手順を使用して、中間体 6-アリルオキシ-4-(イソチアゾール-4-イル)-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (29a) (61.5 mg, 0.233 mmol) を、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [4-(イソチアゾール-4-イル)-7-オキシ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(29b) (95 mg) に変換し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (DCM/アセトン 100/0から20/80) により精製後に非晶質固体として得た。

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 304.

MS m/z ($[M-H]^-$) 302.

MS m/z ($[M+H]^+$) 303 (トリフェニル-プロペニル-ホスホニウム).

【0252】

工程3：ナトリウム [4-(イソチアゾール-4-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(実施例29)の調製

実施例1(工程7)に記載の手順を使用して、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [4-(イソチアゾール-4-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(29b) (95 mg)を、イオン交換(Dowexナトリウムフォームカラム)後に、ナトリウム [4-(イソチアゾール-4-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(実施例29) (48 mg, 0.147 mmol, 63% 2段階で)へと変換し、凍結乾燥後に白色非晶質固体として得た。

10

MS m/z ($[M+H]^+$) 304.

MS m/z ($[M-H]^-$) 302.

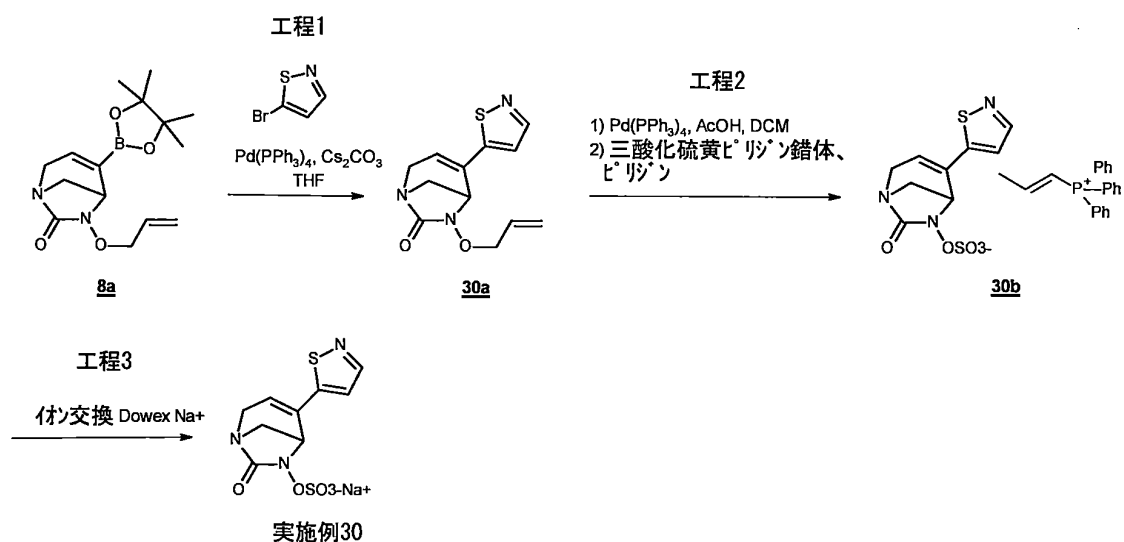
1H NMR (300 MHz, D_2O): (ppm) 3.47 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.74 (dd, $J = 11.4/3.1$ Hz, 1H), 3.86 (dd, $J = 19.0/3.5$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 19.0/2.1$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.80 (s, 1H).

【0253】

実施例30：ナトリウム [4-(イソチアゾール-5-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェートの合成

【化40】

20



30

【0254】

工程1：中間体 6-アリルオキシ-4-(イソチアゾール-5-イル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (30a)の調製

40

Wheatonバイアル中で、(6-アリルオキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (8a) (150 mg, 0.490 mmol), 5-ブromo-イソチアゾール (121 mg, 0.735 mmol)、乾燥 Cs_2CO_3 (319 mg, 0.98 mmol)を無水THF (4.9mL)に溶解した。溶液をアルゴン下で5分間脱気し、 $Pd(PPh_3)_4$ 触媒 (113mg, 0.098mmol)を加えた。反応物を80℃で1時間30分、そして100℃で2時間マイクロ波下で撹拌した。反応混合液をEtOAcで希釈し、そして H_2O で洗浄した。有機相を $Na_2S_2O_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得、これを分取TLC(シクロヘキサン/EtOAc 40/60)で精製して、所望の生成物6-アリルオキシ-4-(イソチアゾール-5-イル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (30a) (64.8 mg, 0.246 mmol, 50%)を無色ガム状物質として得た。

50

MS m/z ($[M+H]^+$) 264.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): (ppm) 3.21 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 10.9/3.0$ Hz, 1H), 3.81-4.02 (m, 2H), 4.18-4.20 (m, 1H), 4.38-4.52 (m, 2H), 5.29-5.39 (m, 2H), 5.95-6.10 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H).

【0255】

工程2：中間体 トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [4-(イソチアゾール-5-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(30b)の調製

実施例1 (工程6) に記載の手順を使用して、中間体 6-アリルオキシ-4-(イソチアゾール-5-イル)-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (30a) (65 mg, 0.246 mmol) を、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [4-(イソチアゾール-5-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(30b) (79.3 mg) に変換し シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(DCM/アセトン 100/0から30/70)により精製後に非晶質固体として得た。

10

MS m/z ($[M+H]^+$) 304.

MS m/z ($[M-H]^-$) 302.

MS m/z ($[M+H]^+$) 303 (トリフェニル-プロペニル-ホスホニウム).

【0256】

工程3：ナトリウム [4-(イソチアゾール-5-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(実施例30)の調製

実施例1 (工程7) に記載の手順を使用して、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [4-(イソチアゾール-5-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(31b)を、イオン交換(Dowexナトリウムフォームカラム)後に、ナトリウム [4-(イソチアゾール-5-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(実施例30) (36 mg, 0.111 mmol, 2段階で45%) へと変換し、凍結乾燥後に白色非晶質固体として得た。

20

MS m/z ($[M+H]^+$) 304.

MS m/z ($[M-H]^-$) 302.

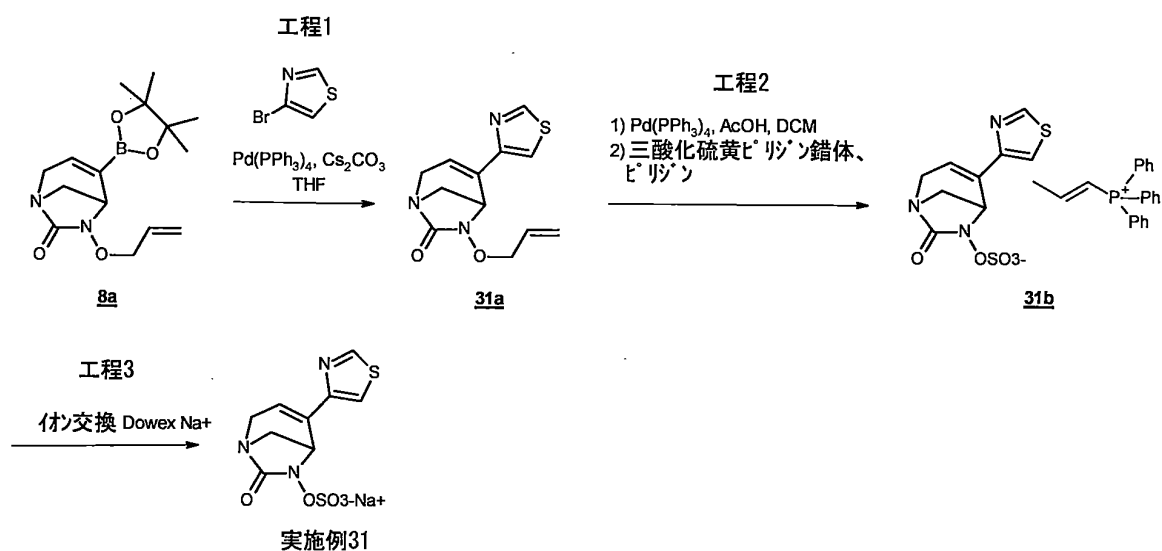
^1H NMR (300 MHz, D_2O): (ppm) 3.50 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.74-3.79 (m, 1H), 3.90 (dd, $J = 19.4/3.6$ Hz, 1H), 4.06 (dd, $J = 19.4/2.3$ Hz, 1H), 4.76-4.77 (m, 1H), 6.15-6.30 (m, 1H), 7.37 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H).

30

【0257】

実施例31：ナトリウム [4-(チアゾール-4-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェートの合成

【化 4 1】



10

【 0 2 5 8 】

工程 1 : 中間体 6-アリルオキシ-4-(チアゾール-4-イル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (31a) の調製

20

Wheatonバイアル中で、(6-アリルオキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (8a) (114 mg, 0.372 mmol)、4-ブロモチアゾール (91 mg, 0.558 mmol)、乾燥 Cs_2CO_3 (242 mg, 0.74 mmol) を無水THF (3.7 mL) に溶解した。溶液をアルゴン下で5分間脱気し、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 触媒 (86 mg, 0.074 mmol) を加えた。反応物を100 で 5 時間マイクロ波照射下で撹拌した。反応物をEtOAcで希釈し、そして H_2O で洗浄した。有機相を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗製物質を得、これを分取TLC (ジクロロメタン/EtOAc 60/40) で精製して、所望の生成物である 6-アリルオキシ-4-(チアゾール-4-イル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (31a) (31 mg, 0.118 mmol, 32%) お、無色ガム状物質として得た。

30

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 264.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): (ppm) 3.21 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.63 (dd, $J = 10.8/3.1$ Hz, 1H), 3.85-4.04 (m, 2H), 4.36-4.49 (m, 2H), 4.52-4.53 (m, 1H), 5.26-5.36 (m, 2H), 5.93-6.06 (m, 1H), 6.36-6.39 (m, 1H), 7.22 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H).

【 0 2 5 9 】

工程 2 : 中間体 トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [4-(チアゾール-4-イル)-7-オキシ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(31b)の調製

40

実施例1 (工程6) に記載の手順を使用して、中間体 6-アリルオキシ-4-(チアゾール-4-イル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (31a) (30 mg, 0.114 mmol) を、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [4-(チアゾール-4-イル)-7-オキシ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(31b) (34.6 mg) に変換し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(DCM/アセトン 100/0から30/70)により精製後に非晶質固体として得た。

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 304.

MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 302.

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 303 (トリフェニル-プロペニル-ホスホニウム).

【 0 2 6 0 】

工程 3 : ナトリウム [4-(チアゾール-4-イル)-7-オキシ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オク

50

ト-3-エン-6-イル]スルフェート ナトリウム (実施例31)の調製

実施例1 (工程7) に記載の手順を使用して、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [4-(チアゾール-4-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(31b) (34.6 mg)を、イオン交換 (Dowexナトリウムフォームカラム) 後に、ナトリウム [4-(チアゾール-4-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(実施例31) (13 mg, 0.040 mmol, 2段階で35%) へと変換し、凍結乾燥後に白色非晶質固体として得た。

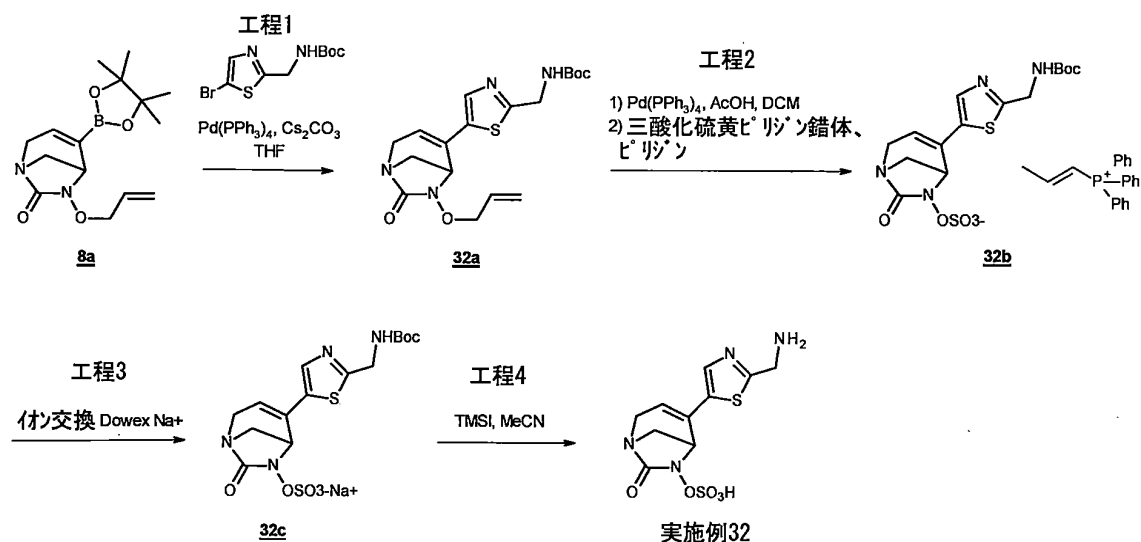
MS m/z ($[M-H]^-$) 302.

1H NMR (300 MHz, D_2O): (ppm) 3.49 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.74-3.79 (m, 1H), 3.91 (dd, $J = 19.1/3.6$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J = 19.1/2.2$ Hz, 1H), 4.90-4.91 (m, 1H), 6.40-6.43 (m, 1H), 7.60 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.98 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H).

【0261】

実施例32: ナトリウム [4-[2-(アミノメチル)チアゾール-5-イル]-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェートの合成

【化42】



【0262】

工程1: 中間体 6-アリルオキシ-4-[2-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]チアゾール-5-イル]-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (32a)の調製

Wheatonバイアル中で、(6-アリルオキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (8a) (269 mg, 0.879 mmol)、tert-ブチル((2-プロモチアゾール-5-イル)メチル)カルバメート(309 mg, 1.054 mmol)、乾燥 $CsCO_3$ (573 mg, 1.76 mmol) を無水THF (8.8 mL)に溶解した。溶液をアルゴン下で5分間脱気し、 $Pd(PPh_3)_4$ (203 mg, 0.176 mmol)を添加した。反応物を80 °Cで5時間、マイクロ波照射下で撹拌した。反応物をEtOAcで希釈し、そして H_2O で洗浄した。有機相を $Na_2S_2O_4$ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗製物質を得、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン/EtOAc 70/30から30/70)により精製して、所望の生成物である 6-アリルオキシ-4-[2-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]チアゾール-5-イル]-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (32a) (132 mg, 0.336 mmol, 38%)を無色ガム状物質として得た。

MS m/z ($[M+H]^+$) 393.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): (ppm) 1.39 (s, 9H), 3.08 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 11.0/3.0$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 19.4/2.4$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J = 19.4/3.4$ Hz, 1H), 4.31-4.42 (m, 4H), 4.78-4.79 (m, 1H), 4.91 (bs, 1H), 5.16-5.28 (m, 2H), 5.85-5.99 (m, 1H), 6.20-6.22 (m, 1H), 7.48-7.49 (m, 1H).

【 0 2 6 3 】

工程 2 : 中間体 トリフェニル-(プロペニル)ホスホニウム[4-[2-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]チアゾール-5-イル]-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(32b)の調製

実施例 1 (工程 6) に記載の手順を使用して、中間体 6-アリルオキシ-4-[2-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]チアゾール-5-イル]-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (32a) (150 mg, 0.382 mmol) を、トリフェニル-(プロペニル)ホスホニウム[4-[2-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]チアゾール-5-イル]-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(32b) に変換し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (DCM/アセトン 100/0 から 30/70) により精製後に非晶質固体として得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 432.

MS m/z ([M-H]⁻) 431.

MS m/z ([M+H]⁺) 303 (トリフェニル-プロペニル-ホスホニウム).

【 0 2 6 4 】

工程 3 : ナトリウム [4-[2-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]チアゾール-5-イル]-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(32c)の調製

実施例 1 (工程 7) に記載の手順を使用して、トリフェニル-(プロペニル)ホスホニウム[4-[2-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]チアゾール-5-イル]-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(32b) を、イオン交換 (Dowex ナトリウムフォームカラム) 後に、ナトリウム [4-[2-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]チアゾール-5-イル]-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(32c) (43.4 mg, 0.092 mmol, 2 段階で 24%) へと変換し、凍結乾燥後に白色非晶質固体として得た。

MS m/z ([M-H]⁻) 431.

¹H NMR (300 MHz, D₂O): (ppm) 1.41 (s, 9H), 3.43 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.75-3.80 (m, 1H), 3.88 (dd, J = 19.6/3.6 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 19.6/2.3 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.94 (dd, J = 2.8/1.2 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 7.60 (bs, 1H).

【 0 2 6 5 】

工程 4 : [4-[2-(アミノメチル)チアゾール-5-イル]-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]水素スルフェート(実施例 32)の調製

Wheaton バイアル中で、ナトリウム [4-[2-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]チアゾール-5-イル]-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(32c) (20 mg, 48.4 μmol) を、無水 ACN (0.485 mL) に溶解し、そして TMSI (25 μL, 0.174 mmol) を添加した。室温で 6 時間後、形成した固体をろ過し、そして冷 CAN で洗浄した。これを次に、C18 逆相フラッシュクロマトグラフィー (H₂O/ACN 98/2) により精製して、所望の化合物である [4-[2-(アミノメチル)チアゾール-5-イル]-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]水素スルフェート(実施例 32) (3.4 mg, 10.2 μmol, 21%) を、凍結乾燥後に白色非晶質固体として得た。

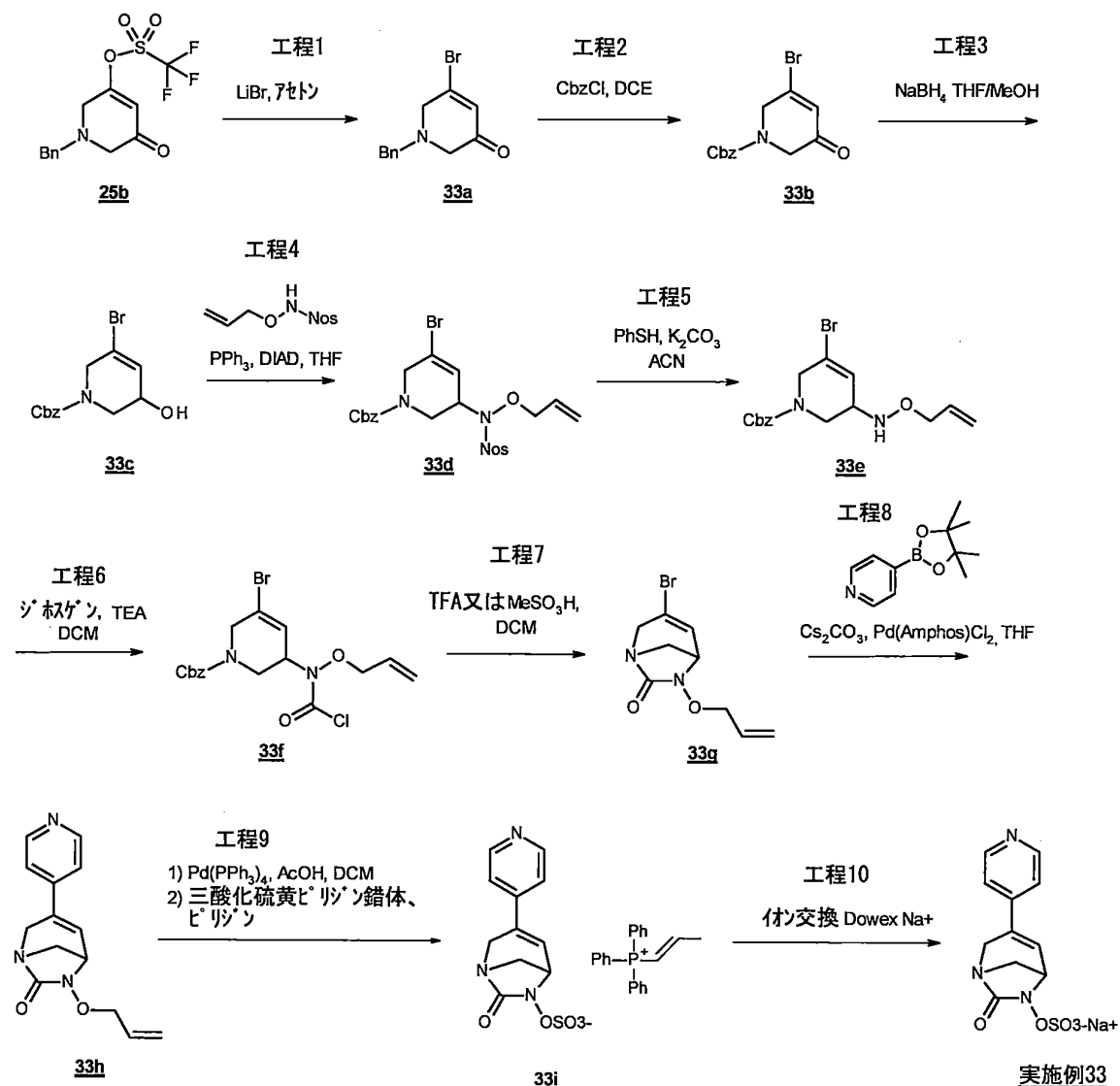
MS m/z ([M-H]⁻) 331.

¹H NMR (300 MHz, D₂O): (ppm) 3.49 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.72-4.16 (m, 3H), 4.42 (s, 2H), 4.97 (dd, J = 2.8/1.3 Hz, 1H), 6.59-6.62 (m, 1H), 7.82 (s, 1H).

【 0 2 6 6 】

実施例 33 : ナトリウム [3-(4-ピリジル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェートの合成

【化 4 3】



10

20

30

【0267】

工程1：中間体 1-ベンジル-5-ブロモ-2,6-ジヒドロピリジン-3-オン (33a) の調製

窒素雰囲気下、250 mL 丸底フラスコ中で、(1-ベンジル-5-オキソ-2,6-ジヒドロピリジン-3-イル) トリフルオロメタンスルホネート (25b) (4.77 g, 14.22 mmol) をアセトン (142 mL) で希釈した。無水LiBrを添加した (3.71 g, 42.68 mmol)。得られた淡黄色溶液を、45 °C で2時間攪拌し、次に減圧下で、蒸発乾固させた。残渣をEtOAcで希釈し、そしてH₂Oで洗浄した。有機相を吸引下で濃縮し、次にDCMで希釈し、そして0.45 μm PTFEでろ過した。濃縮後、1-ベンジル-5-ブロモ-2,6-ジヒドロピリジン-3-オン (33a) を、黄色油状物質として得た。一晩-20 °C で静置後、生成物は、淡黄色決勝固体であり、そして次の工程でさらに精製することなく用いた。

MS m/z ([M+H]⁺) 266/268.

【0268】

工程2：中間体 ベンジル 3-ブロモ-5-オキソ-2,6-ジヒドロピリジン-1-カルボキシレート (33b) の調製

1-ベンジル-5-ブロモ-2,6-ジヒドロピリジン-3-オン (33a) (14.22 mmol) を、DCE (142 mL) に溶解し、そしてCbzCl (10.1 mL, 71 mmol) を添加した。反応混合液を室温で24時間攪拌した。反応液を、吸引下 (低温 ~ 30 °C) で濃縮し、そして粗製残渣をシリカゲル

40

50

フラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン/EtOAc 100/0から40/60)により精製して、ベンジル 3-ブromo-5-オキソ-2,6-ジヒドロピリジン-1-カルボキシレート(33b) (2.43 g, 7.83 mmol, 55% 2段階で) を無色ガム状物質として得た。

MS m/z ([M-H]⁻) 308/310.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): (ppm) 4.17 (bs, 2H), 4.52 (bs, 2H), 5.18 (bs, 2H), 6.60-6.61 (m, 1H), 7.36 (bs, 5H).

【0269】

工程3：中間体 ベンジル 5-ブromo-3-ヒドロキシ-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(33c)の調製

3-ブromo-5-オキソ-2,6-ジヒドロピリジン-1-カルボキシレート(33b) (2.277 g, 7.342 mmol)を、THF/MeOH (2/1, 73 mL)の混合液に0 で溶解した。NaBH₄ (277 mg, 7.342 mmol)を、少量づつくわえ、そして反応混合液を0 で10分間撹拌した。反応混合液を吸引かで濃縮して、過剰量のMeOHを取り除き、次いでEtOAcで希釈し、そしてブラインで洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し、そして濃縮した。中間体 ベンジル 5-ブromo-3-ヒドロキシ-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(33c)を、次の工程でさらに精製することなく用いた。

MS m/z ([M+H]⁺) 312/314, ([M+H-H₂O]⁺) 294/296.

【0270】

工程4：中間体 ベンジル 3-[アリルオキシ-(2-ニトロフェニル)スルホニル-アミノ]-5-ブromo-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(33d)の調製

室温窒素雰囲気下で、化合物 ベンジル 5-ブromo-3-ヒドロキシ-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(33c) (7.342 mmol) を乾燥 THF (73 mL)に溶解した溶液に、N-アリルオキシ-2-ニトロ-ベンゼンスルホンアミド(2.27 g, 8.81 mmol)およびPPh₃ (2.31 g, 8.81 mmol)の存在下で、DIAD (1.73 mL, 8.81 mmol) を滴下した。一晩撹拌後、反応混合液を吸引下で濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc 100/0から40/60)により精製して、ベンジル 3-[アリルオキシ-(2-ニトロフェニル)スルホニル-アミノ]-5-ブromo-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(33d) を、過剰量の未反応のN-アリルオキシ-2-ニトロ-ベンゼンスルホンアミドによりコンタミされた無色ガムとして得、これをそのまま次の工程で用いた。

MS m/z ([M+H]⁺) 552/554

【0271】

工程5：中間体 ベンジル 3-(アリルオキシアミノ)-5-ブromo-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(33e)の調製

実施例25(工程6)に記載の手順を使用して、中間体 ベンジル 3-[アリルオキシ-(2-ニトロフェニル)スルホニル-アミノ]-5-ブromo-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(33d) (7.342 mmol)を、ベンジル 3-(アリルオキシアミノ)-5-ブromo-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(33e) (2.04 g, 5.55 mmol, 3段階で76%) に変換し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc 100/0から40/60)による精製後に、無色ガムとして得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 367/369.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): (ppm) 3.31-3.44 (m, 1H), 3.65 (bs, 1H), 3.93-4.42 (m, 5H), 5.12-5.40 (m, 5H), 5.89 (bs, 1H), 6.13 (bs, 1H), 7.34-7.37 (m, 5H).

【0272】

工程6：中間体 ベンジル 3-[アリルオキシ(クロロカルボニル)アミノ]-5-ブromo-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(33f)の調製

ベンジル 3-(アリルオキシアミノ)-5-ブromo-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(33e) (139 mg, 0.378 mmol)の無水DCM (3.8 mL)溶液に、0 °C窒素雰囲気下で、TEA (106 μL, 0.757 mmol)を加え、続いてジホスゲン (59 μL, 0.492 mmol)を加えた。混合液を0 °Cで5-10 min撹拌し、DCM (10 mL)で希釈し、そしてブライン (4 mL) で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、そして吸引下で濃縮して、化合物 ベンジル 3-[アリルオ

10

20

30

40

50

キシ(クロロカルボニル)アミノ]-5-ブromo-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(33f)を得、これを次の工程でさらに精製することなく用いた。

MS m/z ($[M+H]^+$) 429/431.

【0273】

工程7：中間体 6-アリルオキシ-3-ブromo-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (33g)の調製

窒素雰囲気下で、メタンスルホン酸 (0.443 mL, 6.82 mmol)を滴下して、ベンジル 3-[アリルオキシ(クロロカルボニル)アミノ]-5-ブromo-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(33f) (0.341 mmol)の無水 DCM (3.4 mL)溶液に加えた。室温で2時間後、反応混合液を0℃に冷却し、そしてTEA (2.4 mL, 17.05 mmol)を加えた。30分0℃で攪拌後、濃縮し、そしてシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより直接精製して、化合物 6-アリルオキシ-3-ブromo-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (33g) (77.5 mg, 0.299 mmol, 88% 2段階で)を無色油状物質として得た。

MS m/z ($[M+H]^+$) 259/261.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): (ppm) 3.11 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.44 (ddd, $J = 10.9/2.8/1.0$ Hz, 1H), 3.82-4.01 (m, 3H), 4.34-4.47 (m, 2H), 5.28-5.38 (m, 2H), 5.93-6.06 (m, 1H), 6.58-6.62 (m, 1H).

【0274】

工程8：中間体 6-アリルオキシ-3-(4-ピリジル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (33h)の調製

Wheatonバイアル中で、6-アリルオキシ-3-ブromo-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (33g) (78 mg, 0.301 mmol)、ピリジン-4-ボロン酸ピナコールエステル (86 mg, 0.421 mmol)、乾燥 Cs_2CO_3 (196 mg, 0.60 mmol)を無水THF (3 mL)に溶解した。溶液をアルゴン下で5分間脱気し、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)触媒($\text{Pd}(\text{Amphos})\text{Cl}_2$) (21 mg, 0.030 mmol)を加えた。反応物を55℃で30 min攪拌した。反応混合液をisolute Si-TMTレジンでろ過し、そして減圧下で濃縮して、粗製物質を得、これをC-18逆相フラッシュクロマトグラフィー ($\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ 98/2 to 20/80)により精製して、6-アリルオキシ-3-(4-ピリジル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (33h) (48 mg, 0.185 mmol, 62%)を、透明黄色ガム状物質として得た。

MS m/z ($[M+H]^+$) 258.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): (ppm) 3.12 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.50-3.59 (m, 1H), 4.00-4.24 (m, 3H), 4.35-4.48 (m, 2H), 5.28-5.38 (m, 2H), 5.94-6.07 (m, 1H), 6.82 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.14-7.16 (m, 2H), 8.53-8.55 (m, 2H).

【0275】

工程9：[3-(4-ピリジル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェートのトリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム塩(33i)の調製

実施例1 (工程6)に記載の手順を使用して、中間体 6-アリルオキシ-3-(4-ピリジル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (33h) (48 mg, 0.185 mmol)を、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [3-(4-ピリジル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(33i)に変換し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (DCM/アセトン 100/0から0/100、次にアセトン/iPrOH 100/0から50/50)による精製後に得た。

MS m/z ($[M-H]^-$) 296.

MS m/z ($[M+H]^+$) 303 (トリフェニル-プロペニル-ホスホニウム).

【0276】

工程10：ナトリウム [3-(4-ピリジル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(実施例33)の調製

トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [3-(4-ピリジル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(33i)を、Dowex ナトリウム フォームカ

ラム (Dowex (登録商標) 50WX8 水素フォーム、2 NのNaOHの水溶液で格納され、そして中性 pHになるまでH₂Oで洗った) に適用した。所望される化合物を含む核文を合わせ、凍結し、そして凍結乾燥して、ナトリウム [3-(4-ピリジル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ [3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート (実施例33) (6.1 mg, 0.019 mmol, 3段階で10%) を白色固体として与えた。

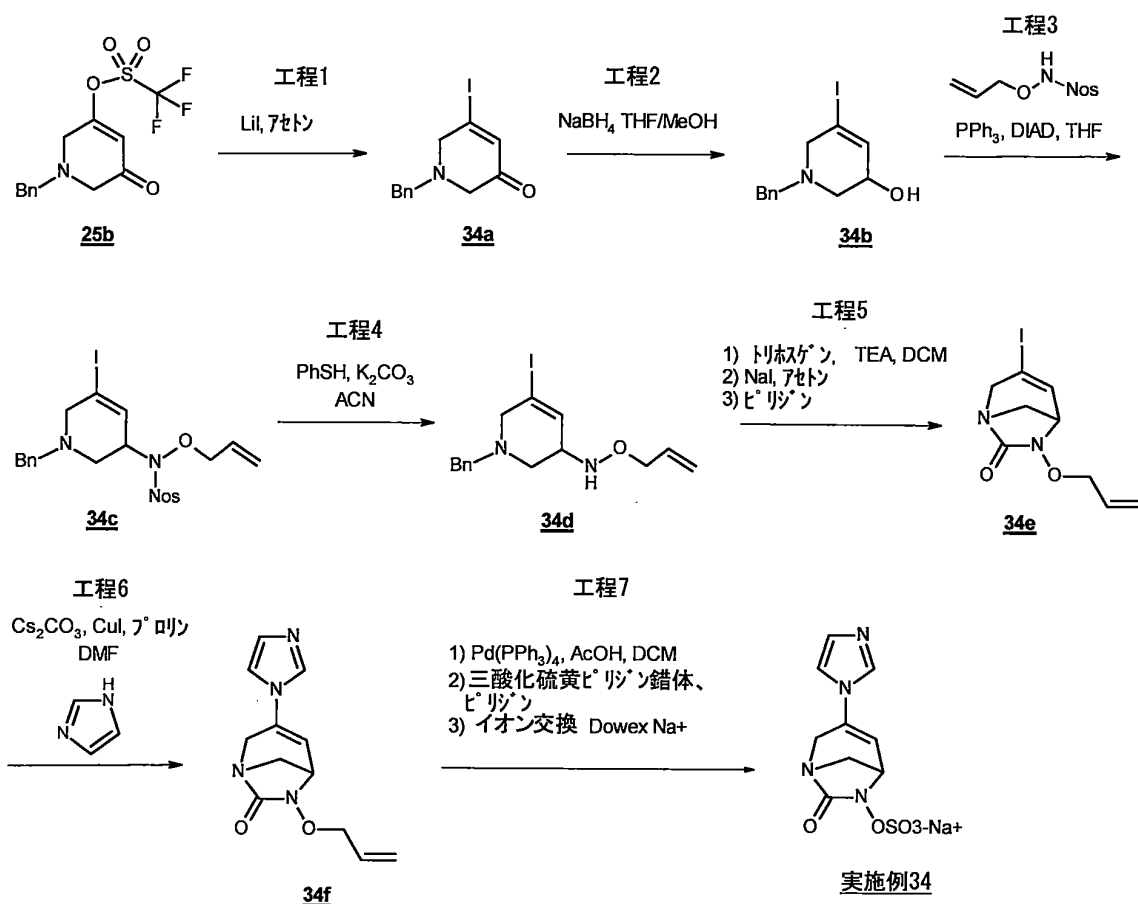
MS m/z ([M-H]⁻) 296.

¹H NMR (300 MHz, D₂O): (ppm) 3.43 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 11.2/3.2 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 17.7/2.2 Hz, 1H), 4.52 (dd, J = 5.4/2.7 Hz, 1H), 6.94-7.00 (m, 1H), 7.34-7.36 (m, 2H), 8.44-8.46 (m, 2H).

【0277】

実施例34：ナトリウム [3-イミダゾール-1-イル-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ [3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェートの合成

【化44】



【0278】

工程1：中間体 1-ベンジル-5-ヨード-2,6-ジヒドロピリジン-3-オン (34a) の調製

窒素雰囲気下の1L丸底フラスコ内で、ビニルトリフラート (25b) (16.1g、48.02mmol) をアセトン (480mL) で希釈した。無水LiI (12.9g、96.03mmol) を加え、そして得られた淡黄色溶液を3.5時間45℃で撹拌した。反応物を減圧下で蒸発乾固させた。残渣をDCM (350mL) で希釈して塩を沈殿させ、これをセライトのパッド上で濾過した。濾液をH₂O (2 × 100mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。濃縮後、1-ベンジル-5-ヨード-2,6-ジヒドロピリジン-3-オン (34a) (15.3 g, 15.0 g 予測) を、一度トリチュレートされた淡黄色固体として得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 314.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): (ppm) 3.29 (bs, 2H), 3.66 (bs, 2H), 3.73 (bs, 2H), 6.94-7.00 (m, 1H), 7.34-7.36 (m, 2H), 8.44-8.46 (m, 2H).

.89 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.29-7.37 (m, 5H).

【 0 2 7 9 】

工程 2 : 中間体 1-ベンジル-5-ヨード-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-3-オール (34b) の調製

窒素雰囲気下で1Lの3つ口丸底フラスコに、1-ベンジル-5-ヨード-2,6-ジヒドロピリジン-3-オン (34a) (15.3g、理論値48.02mmol) を、5/1MeOH/THF混合物 (0.16M) に溶解し、そして0 に冷却した。15分後、NaBH₄ (2.1g、55.2mmol) を少量ずつ10分かけて添加した。反応は10分以内に完了した。溶媒を減圧下で周囲温度で約60mLの容積まで除去した。次いで、混合物をDCM (500mL) で希釈し、そしてクラッシュアイス/水 (100mL) で洗浄した。水層をDCM (2 x 30mL) に溶解した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、蒸発乾固させ、粗製1-ベンジル-5-ヨード-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-3-オール (34b) (15.4g、15.1 予想) を褐色固体として得て、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。

MS m/z ([M+H]⁺) 316.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (ppm) 2.36 (bs, 1H), 2.57 (dd, J = 12.0/2.4 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 12.0/2.4 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.99-4.06 (m, 1H), 6.52-6.57 (m, 1H), 7.28-7.38 (m, 5H).

【 0 2 8 0 】

工程 3 : 中間体 N-アリルオキシ-N-(1-ベンジル-5-ヨード-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-3-イル)-2-ニトロ-ベンゼンスルホンアミド (34c) の調製

実施例33 (工程 4) に記載の手順を使用して、中間体 1-ベンジル-5-ヨード-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-3-オール (34b) (15.4 g, 48.02 mmol 理論値) を、N-アリルオキシ-N-(1-ベンジル-5-ヨード-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-3-イル)-2-ニトロ-ベンゼンスルホンアミド (34c) に変換し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル/Et₂O 100/0 から40/60) による精製後に、過剰量の未反応N-アリルオキシ-2-ニトロ-ベンゼンスルホンアミドおよび還元されたDIADによりコンタミされて得た (39.0 g, 26.7 g 予測値)。油状残渣を、冷ジイソプロピルエーテルでカバーして、還元DIADを部分的に沈殿させた。白色固体をろ過後、3.4 g を回収し、そしてそのまま次の工程で用いた。

MS m/z ([M+H]⁺) 556.

【 0 2 8 1 】

工程 4 : 中間体 N-アリルオキシ-1-ベンジル-5-ヨード-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-3-アミン (34d) の調製

窒素雰囲気下で、K₂CO₃ (50.0 g, 360.1 mmol) を、N-アリルオキシ-N-(1-ベンジル-5-ヨード-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-3-イル)-2-ニトロ-ベンゼンスルホンアミド (34c) (48.02 mmol theoretical) のACN (400 mL) の溶液に、PhSH (25.0 mL, 240.1 mmol) の存在下で添加した。3時間室温で攪拌後、反応混合液をセライト (登録商標) でろ過し、そしてケーキをDCMで洗浄した (3 x 150 mL)。濾液を濃縮し、粗黄色スラリー (60g) をヘプタン (500mL) に注ぎ、還元されたDIADを沈殿させた。濾過および蒸発後、透明な黄色油状物が得られた (51g)。シリカゲル (石油エーテル/ Et₂O 100/0 ~ 40/60) でのフラッシュクロマトグラフィーによる第1精製、続いて第二精製 (DCM 100%、次いでDCM/EtOAc 15/85) により、所望のN-アリルオキシ-1-ベンジル-5-ヨード-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-3-アミン (34d) を、トリチュレート後に淡黄色固体として得た (12.2g、4段階で68%)。

MS m/z ([M + H]⁺) 371.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): (ppm) 2.48 (dd, J = 11.7/3.4Hz, 1H)、2.96-3.08 (m, 2H)、3.34 (d, J = 16.5Hz, 1H)、3.57 (d, J = 13.5Hz, 1H)、3.65 (d, J = 13.5 Hz, 1H)、4.09-4.22 (m, 2H)、5.15-5.30 (m, 2H)、5.73 (bs, 1H)、5.84-5.96 (m, 1H)、6.37-6.43 (m, 1H)、7.25-7.38 (m, 5H)。

【 0 2 8 2 】

工程 5 : 中間体 6-アリルオキシ-3-ヨード-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (34e) の調製

10

20

30

40

50

不活性雰囲気下、添加漏斗および水凝縮器を備えた2Lの3つ口丸底フラスコ中で、N-アリルオキシ-1-ベンジル-5-ヨード-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-3-アミン (34d) (12.2g、32.96mmol) を無水DCE (350mL) で希釈した。DCE (150mL) 中のトリホスゲン (12.7g、42.84mmol) の溶液を室温で5分かけて添加し、淡黄色溶液が白色懸濁液になるまで溶液を撹拌した。次いで、反応混合物を55℃で20分間加熱した。

【0283】

次いで、乾燥NaI (49.2g、329.6mmol) の乾燥アセトン (170mL) 溶液を滴下し、黄色懸濁液を褐色スラリーに変え、これを65℃で25分間加熱した。ピリジン (66mL、823.9mmol) を10分かけて注意深く滴下した。反応物を65℃で30分間撹拌した。反応物を0℃に冷却し、DCM (600mL) で希釈し、セライトで濾過し、減圧下で濃縮乾固した。褐色残渣をDCM (600mL) で希釈し、セライト上でもう一度濾過し、NaH₂PO₄ (2×200mL) およびNa₂S₂O₃ 1M水溶液 (2×200mL) の0.2M水溶液で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製化合物 (14.5g) をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル/エーテル100/0~40/60) により精製して、6-アリルオキシ-3-ヨード-1,6-ジアザビシクロ [3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (34e) (7.1g、23.2mmol、70%) を橙色油状物として得た。400mgの出発物質 (34d) も回収した。

MS m/z ([M+H]⁺) 307.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): (ppm) 3.21 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.51-3.58 (m, 1H), 3.83-3.86 (m, 1H), 3.90 (dd, J = 18.0/2.2 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 18.0/1.4 Hz, 1H), 4.36-4.53 (m, 2H), 5.28-5.46 (m, 2H), 5.95-6.13 (m, 1H), 6.87-6.97 (m, 1H).

【0284】

工程6：中間体 6-アリルオキシ-3-イミダゾール-1-イル-1,6-ジアザビシクロ [3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (34f) の調製

不活性雰囲気下で2mL密閉管中で、6-アリルオキシ-3-ヨード-1,6-ジアザビシクロ [3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (34e) (10mg、0.033mmol) を無水DMF (650 μL) に希釈した。イミダゾール (5.6mg、0.082mmol)、プロリン (1.5mg、0.013mmol) および乾燥Cs₂CO₃ (21.3mg、0.065mmol) を連続して加え、混合物をアルゴンで5分間脱気した。CuI (1.2mg、0.007mmol) を添加した。青色の懸濁液を85℃で加熱し、急速に緑色に変えた。1.5時間後、LCMSは出発物質の完全な変換を示した。混合物を室温に冷却し、DCM (3mL) で希釈し、0.20 μmPTFEで濾過した。濾液をTMT捕捉剤プレパック樹脂 (500mg) に注ぎ、そしてDCMで溶離した。RP18シリカ (200mg) を溶液に添加した。減圧下で蒸発させた後、C-18逆相クロマトグラフィー (H₂O/ACN 95/5から50/50) により固体状態を精製して、所望の6-アリルオキシ-3-イミダゾール-1-イル-1,6-ジアザビシクロ [3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (34f) (3 mg, 0.012 mmol, 38%) を黄味がかかった油状物質として得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 247.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (ppm) 3.16 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 11.1/2.5 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 17.3/1.8 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 5.6/2.5 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.38-4.52 (m, 2H), 5.31-5.53 (m, 2H), 5.98-6.09 (m, 1H), 6.35-6.39 (m, 1H), 7.05 (bs, 1H), 7.12 (bs, 1H), 7.63 (bs, 1H).

【0285】

工程7：ナトリウム [3-イミダゾール-1-イル-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ [3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート (実施例34) の調製

化合物6-アリルオキシ-3-イミダゾール-1-イル-1,6-ジアザビシクロ [3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (34f) (3mg、0.010mmol) の無水DCM (210 μL) 溶液に、氷酢酸 (1.2 μL、0.023mmol) を加え、Pd(PPh₃)₄ (6mg、0.005mmol) を一度に加えた。不活性雰囲気下、室温で30分間撹拌した後、反応を完了させた。この溶液に無水ピリジン (210 μL)、続いて三酸化硫黄ピリジン錯体 (8.3mg、0.052mmol) を添加し、得られた懸濁液を遮光し、硫酸化が完了するまで一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、吸引下で濃縮し、DCMで希釈し、そして濾過した。残渣をACN (500 μL) 中に溶解し、Dowexナトリウム型カラム (Dowex (登録商標) 50WX8水素フォーム、2N NaOHの水溶液で保存し、そしてH₂Oで中性pHになるま

で洗浄)に適用した。所望の化合物を含有する画分を合わせ、凍結し、凍結乾燥してナトリウム[3-イミダゾール-1-イル-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(実施例34)(1.5 mg, 0.005 mmol, 47% 2段階で)白色固体として得た。

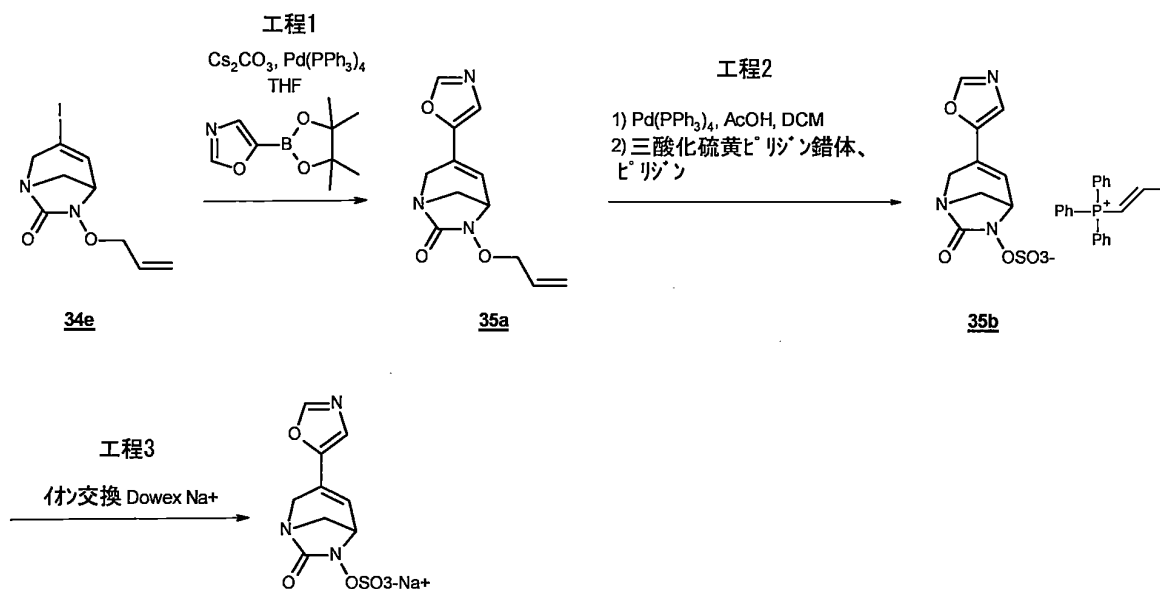
MS m/z ($[M-H]^-$) 285.

1H NMR (300 MHz, D_2O): (ppm) 3.46 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J = 11.1/2.5$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 17.5/1.9$ Hz, 1H), 4.52-4.58 (m, 1H), 6.58-6.60 (m, 1H), 7.07 (bs, 1H), 7.34 (bs, 1H), 7.88 (bs, 1H).

【0286】

実施例35：ナトリウム[3-(オキサゾール-5-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェートの合成

【化45】



実施例35

【0287】

工程1：中間体 6-アリルオキシ-3-オキサゾール-5-イル-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (35a) の調製

不活性雰囲気下の25mL密閉管中で、6-アリルオキシ-3-ヨード-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (34e) (250mg, 0.817mmol) を無水THF (9mL) に希釈した。5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)オキサゾール (203mg, 1.307 mmol) および乾燥 Cs_2CO_3 (266mg, 0.817mmol) を連続的に加え、混合物アルゴンで5分間脱ガスした。 $Pd(PPh_3)_4$ (76mg, 0.065mmol) を添加した。黄色懸濁液を60℃で加熱し、急速にオレンジ色に変えた。5時間後、LCMSは出発物質の完全な変換を示した。混合物を室温まで冷却し、0.20 μ m PTFEで濾過した。濾液をTMT捕捉剤プレパック樹脂 (500mg) に注ぎ、DCMで溶離した。シリカ (3g) を溶液に添加した。減圧下で蒸発させた後、固体状態をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (DCM/アセトン100/0~70/30) により精製して、6-アリルオキシ-3-オキサゾール-5-イル-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (35a) (186 mg, 0.752 mmol, 92%) を黄色固体として得た。

MS m/z ($[M+H]^+$) 248.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): (ppm) 3.16 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.58 (dd, $J = 11.1/2.5$ Hz, 1H), 4.06 (dd, $J = 17.3/1.8$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J = 5.6/2.5$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 4.38-4.52 (m, 2H), 5.31-5.53 (m, 2H), 5.98-6.09 (m, 1H),

6.74-6.77 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.82 (s, 1H).

【 0 2 8 8 】

工程 2 : 中間体 トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [3-(オキサゾール-5-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(35b)の調製

実施例1 (工程6) に記載の手順を使用して、中間体 6-アリルオキシ-3-オキサゾール-5-イル-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (35a) (186 mg, 0.752 mmol) を、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [3-(オキサゾール-5-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(35b) に変換し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(DCM/アセトン 100/0から0/100)。

による精製後に得た。

10

MS m/z ([M-H]⁻) 286.

MS m/z ([M+H]⁺) 303 (トリフェニル-プロペニル-ホスホニウム)。

【 0 2 8 9 】

工程 3 : ナトリウム [3-(オキサゾール-5-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(実施例35)の調製

実施例1 (工程7) に記載の手順を使用して、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [3-(オキサゾール-5-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(35b)を、イオン交換 (Dowexナトリウムフォームカラム) 後に、ナトリウム [3-(オキサゾール-5-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(実施例35) (67 mg, 0.217 mmol, 3段階で29%) へと変換し、凍結乾燥後に白色固体として得た。

20

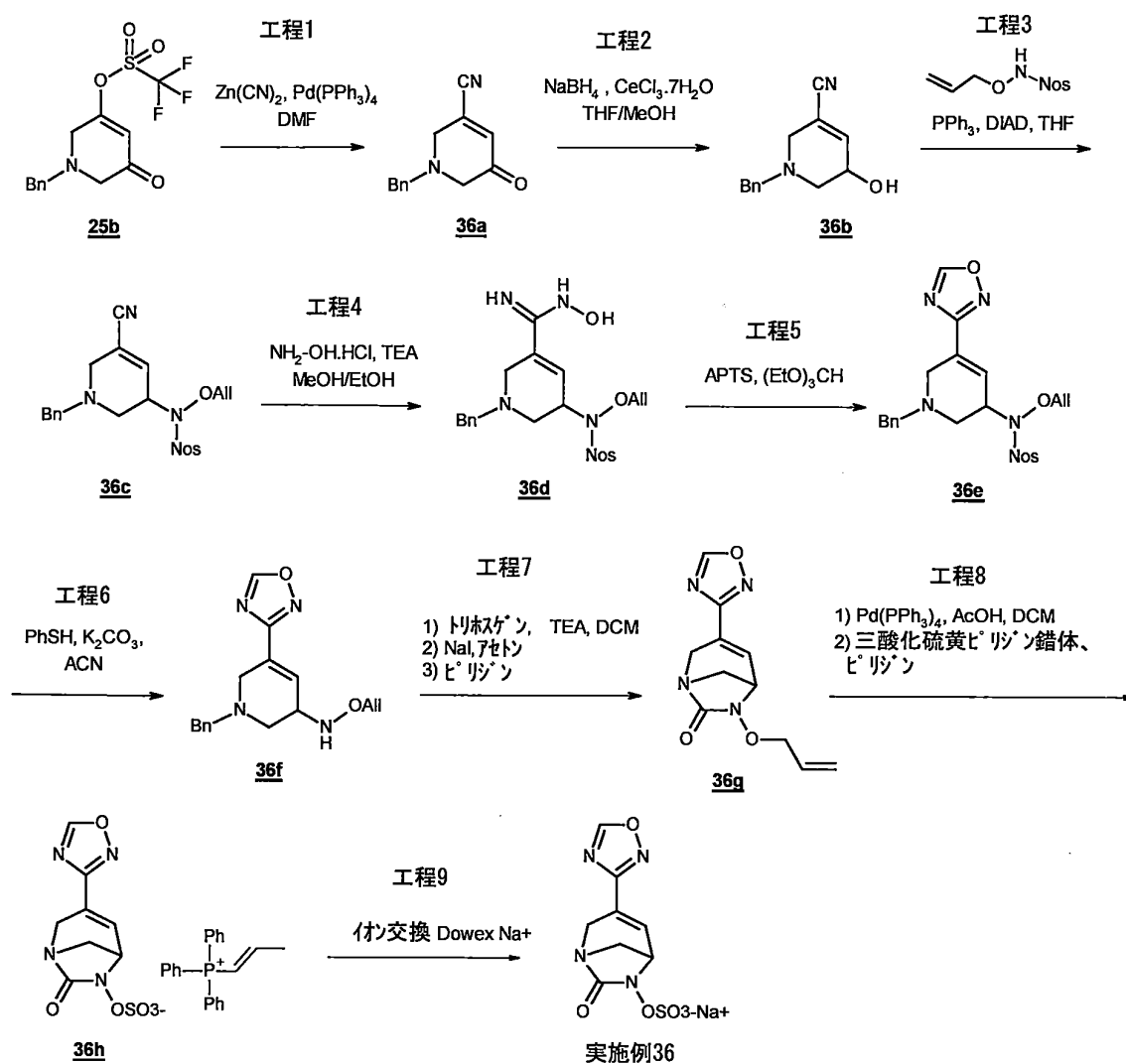
MS m/z ([M-H]⁻) 286.

¹H NMR (400 MHz, D₂O): (ppm) 3.35 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.58-3.62 (m, 1H), 3.98 (dd, J = 17.8/1.5 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 17.8/2.0 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 5.2/2.5 Hz, 1H), 6.71-6.74 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 8.02 (s, 1H).

【 0 2 9 0 】

実施例 3 6 : ナトリウム [3-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェートの合成

【化 4 6】



【0291】

工程1：中間体 1-ベンジル-5-オキソ-2,6-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル (36a) の調製

不活性雰囲気下で、50 mL の密封丸底フラスコにおいて、(1-ベンジル-5-オキソ-2,6-ジヒドロピリジン-3-イル)トリフルオロメタンスルホネート (25b) (1.6g、4.772mmol) を無水DMF (23.9mL) に希釈した。反応混合物をアルゴンで5分間脱ガスし、シアン化亜鉛 (0.672mg、5.726mmol)、続いてPd(PPh₃)₄ (276mg、0.239mmol) を添加した。黄色の懸濁液を60℃で2時間加熱した。褐色の混合物を室温まで冷却し、セライト (登録商標) パッドで濾過し、DCMで洗浄した。濾液を減圧下で蒸発させた後、粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン/ EtOAc 100/0から60/40) により精製して、1-ベンジル-5-オキソ-2,6-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル (36a) (487.1mg、2.295mmol、48%) を黄色ガム状物として得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 213.MS m/z ([M-H]⁻) 211.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): (ppm) 3.27 (bs, 2H), 3.39-3.42 (m, 2H), 3.71 (bs, 2H), 6.60 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.26-7.36 (m, 5H).

【0292】

工程2：中間体 1-ベンジル-3-ヒドロキシ-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-5-カルボニトリル (36b) の調製

10

20

30

40

50

1-ベンジル-5-オキソ-2,6-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル (36a) (0.487g、2.294mmol) を THF/MeOH (2/1、22.9mL) の混合物に 0 で溶解し、CeCl₃ 七水和物 (0.940g、2.524mmol) を加えた。NaBH₄ (0.095g、2.524mmol) を少しずつ加え、反応混合物を 0 で 15 分間攪拌した。反応混合物を吸引下で濃縮して過剰の MeOH を除去し、次いで EtOAc で希釈し、ブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。中間体

1-ベンジル-3-ヒドロキシ-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-5-カルボニトリル (36b) を、次の工程でさらに精製することなく用いた。

MS m/z ([M+H]⁺) 215, ([M+H-H₂O]⁺) 197.

【 0 2 9 3 】

工程 3 : 中間体 N-アリルオキシ-N-(1-ベンジル-5-cyano-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-3-イル)-2-ニトロ-ベンゼンスルホンアミド (36c) の調製

室温で窒素雰囲気下で、1-ベンジル-3-ヒドロキシ-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-5-カルボニトリル (36b) (2.294g) を乾燥 THF (22.9mL) に溶解した溶液に、N-アルキルオキシ-2-ニトロ-ベンゼンスルホンアミド (652mg、2.523mmol) および PPh₃ (722mg、2.753mmol) の存在下で、DIAD (0.542mL、2.753mmol) を一滴ずつ加えた。3 時間攪拌した後、反応混合物を吸引下で濃縮し、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン/ EtOAc 100/0 から 50/50) により精製して、N-アリルオキシ-N-(1-ベンジル-5-シアノ-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-3-イル)-2-ニトロ-ベンゼンスルホンアミド (36c) を、過剰量の未反応 N-アリルオキシ-2-ニトロ-ベンゼンスルホンアミドによりコンタミされた透明黄色ガム状物質として得、これをそのまま次の工程で用いた。

MS m/z ([M+H]⁺) 455.

【 0 2 9 4 】

工程 4 : 中間体 3-[アリルオキシ-(2-ニトロフェニル)スルホニル-アミノ]-1-ベンジル-N-ヒドロキシ-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-5-カルボキサミジン (36d) の調製

N-アリルオキシ-N-(1-ベンジル-5-シアノ-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-3-イル)-2-ニトロ-ベンゼンスルホンアミド (36c) (1.73mmol)、NH₂OH・HCl (162mg、2.33mmol) 及び TEA (1.30mL、9.33mmol) の、MeOH (3.9mL) および EtOH (3.9mL) の溶液を、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、DCM で希釈し、H₂O で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン/ EtOAc 90/10 から 0/90) により精製して、3-[アリルオキシ-(2-ニトロフェニル)スルホニル-アミノ]-1-ベンジル-N-ヒドロキシ-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-5-カルボキサミジン (36d) (415 mg, 0.851 mmol, 3 段階で 49%) を、淡黄色泡状物質として得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 488.

¹H NMR (300 MHz, MeOD): (ppm) 2.36-2.64 (m, 2H), 3.00-3.12 (m, 1H), 3.24-3.50 (m, 2H), 3.66 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.43-4.60 (m, 2H), 4.68-4.75 (m, 1H), 5.23-5.33 (m, 2H), 5.84-5.98 (m, 1H), 6.05 (bs, 1H), 7.23-7.33 (m, 3H), 7.64-8.19 (m, 6H).

【 0 2 9 5 】

工程 5 : 中間体 N-アリルオキシ-N-[1-ベンジル-5-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-3-イル]-2-ニトロ-ベンゼンスルホンアミド (36e) の調製

3-[アリルオキシ-(2-ニトロフェニル)スルホニル-アミノ]-1-ベンジル-N-ヒドロキシ-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-5-カルボキサミジン (36d) (396mg、0.812mmol) を トリエチル オルトギ酸 (4.05mL、24.4mmol) に溶解し、p-トルエンスルホン酸一水和物 (15.5mg、0.081mmol) を加えた。反応混合物を 50 で 2 時間攪拌し、次いで吸引下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン/ EtOAc 100/0 から 50/50) により精製して、N-アリルオキシ-N-[1-ベンジル-5-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-3-イル]-2-ニトロ-ベンゼンスルホンアミド (36e) (294 mg, 0.591 mmol, 73%) を無色のガム状物質として得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 498.

^1H NMR (300 MHz, MeOD): (ppm) 2.55-2.90 (m, 2H), 3.25-3.38 (m, 1H), 3.47-3.65 (m, 2H), 3.77 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 4.45-4.60 (m, 2H), 4.79-4.86 (m, 1H), 5.19-5.30 (m, 2H), 5.81-5.94 (m, 1H), 6.61 (bs, 1H), 7.20-7.37 (m, 5H), 7.67-8.14 (m, 4H), 9.11 (s, 1H).

【0296】

工程6：中間体 N-アリルオキシ-1-ベンジル-5-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-3-アミン (36f) の調製

窒素雰囲気下、 K_2CO_3 (612mg, 4.43mmol) を、N-アリルオキシ-N-[1-ベンジル-5-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-3-イル]-2-ニトロ-ベンゼンスルホンアミド (36e) (294 mg, 0.591 mmol) の無水ACNの溶液に、PhSH (303 μL , 2.95mmol) の存在下で添加する。室温で4時間攪拌した後、反応混合物を濾過し、そしてケーキをDCMで洗浄した。濾液を濃縮し、粗残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン/酢酸エチル100/0~20/80) により精製して、N-アリルオキシ-1-ベンジル-5-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-3-アミン (36f) (157 mg, 0.503 mmol, 85%) を黄色ガム状物質として得た。

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 313.

^1H NMR (300 MHz, MeOD): (ppm) 2.73 (dd, $J = 11.6/4.4$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J = 11.6/5.3$ Hz, 1H), 3.35-3.54 (m, 2H), 3.71-3.85 (m, 3H), 4.15-4.19 (m, 2H), 5.14-5.29 (m, 2H), 5.85-5.99 (m, 1H), 6.95 (dt, $J = 3.8/1.9$ Hz, 1H), 7.28-7.45 (m, 5H), 9.15 (s, 1H).

【0297】

工程7：中間体 6-アリルオキシ-3-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (36g) の調製

20mLのマイクロ波管中で、N-アリルオキシ-1-ベンジル-5-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-3-アミン (36f) (152 mg, 0.485 mmol) を、不活性雰囲気下、無水DCE (9.7mL) に希釈した。トリホスゲン (187mg, 0.631mmol) を加え、淡黄色溶液が白色懸濁液になるまで溶液を攪拌した。次いで、混合物を、LCMSにより四級ベンジルアンモニウム (MS m/z $[\text{M}] + 339$) のほぼ完全な生成が観察されるまで、55℃で20分間加熱した。

【0298】

次いで乾燥NaI (726mg, 4.85mmol) の乾燥アセトン (2.4mL) 溶液を加えた。黄色懸濁液を褐色スラリーに変え、これを55℃で25分間加熱した。ピリジン (980 μL , 12.13mmol) を注意深く5分間かけて滴下した。反応物を65℃で4時間攪拌した。反応物を濾過し、そして減圧下で濃縮乾固し、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン/EtOAc 100/0~30/70) により直接精製して、6-アリルオキシ-3-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (36g) (78.7 mg, 0.317 mmol, 65%) を、茶色ガム状物質として得た。

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 249, ($[\text{2M}+\text{H}]^+$) 497.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): (ppm) 3.17 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.55-3.62 (m, 1H), 4.06-4.15 (m, 2H), 4.32-4.50 (m, 3H), 5.28-5.41 (m, 2H), 5.94-6.08 (m, 1H), 7.38-7.43 (m, 1H), 8.63 (s, 1H).

【0299】

工程8：トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [3-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート (36h) の調製

実施例1 (工程6) に記載の手順を使用して、中間体 6-アリルオキシ-3-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (36g) (79 mg, 0.317 mmol) を、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [3-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート (36h) に変換し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (DCM/アセトン 100/0から0/100) による精製後に得た。

MS m/z ($[M-H]^-$) 287.

MS m/z ($[M+H]^+$) 303 (トリフェニル-プロペニル-ホスホニウム).

【0300】

工程9：ナトリウム [3-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ [3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート (実施例36) の調製

実施例1 (工程7) に記載の手順を使用して、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [3-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ [3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート (36h) を、イオン交換 (Dowexナトリウムフォームカラム) 後に、ナトリウム [3-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ [3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート (実施例36) (31 mg, 0.100 mmol, 32% over 3 steps) へと変換し、C-18逆相クロマトグラフィー (H_2O/ACN 95/5 to 80/20) により精製して、凍結乾燥後に白色固体として得た。

10

MS m/z ($[M-H]^-$) 287.

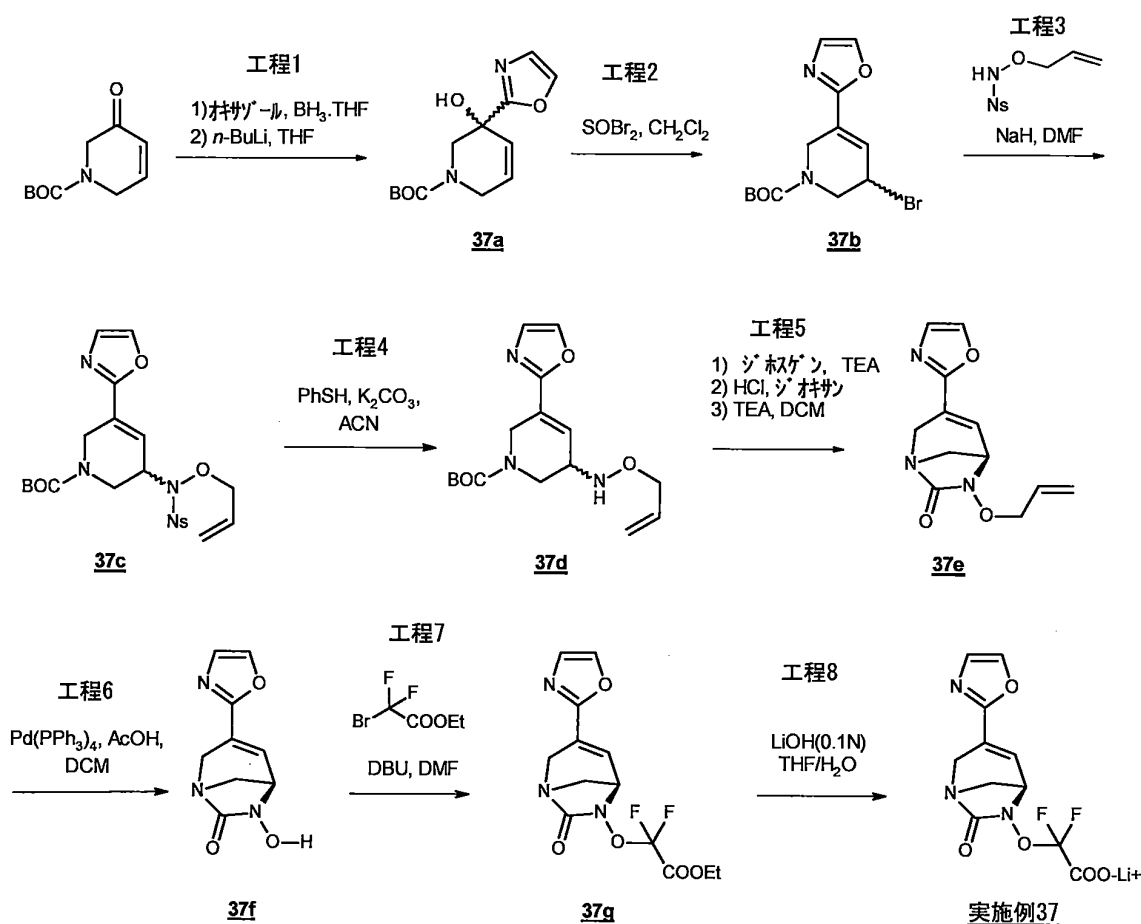
1H NMR (300 MHz, D_2O): (ppm) 3.45 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.67-3.73 (m, 1H), 4.18 (dd, $J = 17.8/1.2$ Hz, 1H), 4.29 (dd, $J = 17.9/2.1$ Hz, 1H), 4.55 (dd, $J = 5.3/2.7$ Hz, 1H), 7.35-7.39 (m, 1H), 9.14 (s, 1H).

【0301】

実施例37：リチウムジフルオロ-(3-オキサゾール-3-イル-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ [3.2.1]オクト-3-エン-6-イルオキシ)-アセートの合成

【化47】

20



30

40

【0302】

工程1：中間体 tert-ブチル 3-ヒドロキシ-3-オキサゾール-2-イル-2,6-ジヒドロピリジン-1-カルボキシレート (37a) の調製

50

THF (2mL、2.0mmol) 中のボランテトラヒドロフラン錯体溶液1.0Mの溶液に、アルゴン雰囲気下、室温で、オキサゾール (0.133mL、2.0mmol) を滴下した。混合物を室温で1時間攪拌し、次いで-78℃に冷却した。ヘキサン (1.33mL、2.13mmol) 中1.6Mのn-ブチルリチウム溶液を滴下して加え、混合物をこの温度で30分間維持した。1-メチル-2,6-ジヒドロピリジン-3-オン (200mg、1.01mmol) の無水THF (0.7mL) 溶液を滴下した。混合物を-78℃で2時間攪拌した。5%AcOH (2.6mL) を含むEtOHを加え、混合物を室温で5時間攪拌した。水を加えた。水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をNaHCO₃の飽和溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、吸引下で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル/アセトン: 100/0 ~ 80/20) により精製して、tert-ブチル 3-ヒドロキシ-3-オキサゾール-2-イル-2,6-ジヒドロピリジン-1-カルボキシレート (37a) (68 mg, 0.26 mmol, 25%)を得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 267.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 1.41-1.44 (m, 9H), 3.70-4.11 (m, 5H), 6.03 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.65 (s, 1H).

【0303】

工程2：中間体 tert-ブチル 3-プロモ-5-オキサゾール-2-イル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート (37b) の調製

TEA (58 μL、0.41mmol) およびtert-ブチル 3-ヒドロキシ-3-オキサゾール-2-イル-2,6-ジヒドロピリジン-1-カルボキシレート (37a) (100 mg, 0.38 mmol) の無水DCM (1.38 mL) の溶液に、臭化チオニル (32 μL、0.41mmol) を0℃で加えた。混合物を0℃で50分間攪拌し、次いで氷とH₂Oの混合物に注いだ。層を分離した。水層をDCMで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、そして減圧下で濃縮して、tert-ブチル 3-プロモ-5-オキサゾール-2-イル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート (37b) (124 mg, 0.38 mmol, 99%)を茶色の油状物として得、これをさらに精製することなく使用した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 1.51 (s, 9H), 3.78-3.89 (m, 2H), 3.98-4.06 (m, 1H), 4.20-4.36 (m, 1H), 4.80-4.83 (m, 1H), 6.90-6.91 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.63 (s, 1H).

【0304】

工程3：中間体 tert-ブチル 3-[アリルオキシ-(2-ニトロフェニル)スルホニル-アミノ]-5-オキサゾール-2-イル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート (37c) の調製

窒素雰囲気下、0℃で無水DMF (4mL) 中のNaH60%油状物 (97mg、2.42mmol) の懸濁液に、N-アリルオキシ-2-ニトロ-ベンゼンスルホンアミド (624mg、2.42mmol) を少しずつ添加した。混合物を0℃で15分間攪拌し、次いでtert-ブチル 3-プロモ-5-オキサゾール-2-イル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート (37b) (692 mg, 2.10 mmol) の無水DMF (2 mL) 溶液を滴下して加えた。混合物を0℃で90分間攪拌し、次いでH₂Oを加えた。混合物をEtOAcで2回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、そして吸引下で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル/アセトン: 100/0 ~ 80/20) で精製して、tert-ブチル 3-[アリルオキシ-(2-ニトロフェニル)スルホニル-アミノ]-5-オキサゾール-2-イル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート (37c) (513 mg, 1.01 mmol, 48%)を固体として得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 507.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 1.46 (s, 9H), 3.68-3.80 (m, 2H), 4.25-4.50 (m, 4H), 4.68-4.75 (m, 1H), 5.16-5.27 (m, 2H), 5.71-5.83 (m, 1H), 6.48 (bs, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 7.9/ 1.3 Hz, 1H), 7.75 (td, J = 7.7/ 1.4 Hz, 1H), 7.82 (td, J = 7.7/ 1.5 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 7.9/ 1.4 Hz, 1H).

【0305】

工程4：中間体 tert-ブチル 3-(アリルオキシアミノ)-5-オキサゾール-2-イル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート (37d) の調製

tert-ブチル 3-[アリルオキシ-(2-ニトロフェニル)スルホニル-アミノ]-5-オキサゾール-

2-イル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(37c) (512 mg, 1.01 mmol)をACN (6.3mL)に溶解し、そしてK₂CO₃ (978mg, 7.08mmol) およびチオフェノール (415 μL、4.04mmol)を加えた。混合物を室温で5時間攪拌し、混合物をDCMで希釈し、シリカゲルのパッドで濾過して過剰のチオフェノールを除去した。次にパッドを(9/1) DCM/MeOHで洗浄し、そして濾液を吸引下で濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (DCM/アセトン:100/0~90/10)により精製して、tert-ブチル 3-(アリルオキシアミノ)-5-オキサゾール-2-イル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(37d) (263 mg, 0.82 mmol, 81%)を得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 322.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 1.50 (s, 9H), 3.35-3.95 (m, 3H), 4.17-4.27 (m, 3H), 4.35-4.60 (m, 1H), 5.17-5.23 (m, 1H), 5.25-5.33 (m, 1H), 5.44 (bs, 1H), 5.89-6.00 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.60 (s, 1H).

【0306】

工程5：中間体 6-アリルオキシ-3-オキサゾール-2-イル-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (37e)の調製

化合物tert-ブチル 3-(アリルオキシアミノ)-5-オキサゾール-2-イル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(37d) (257 mg, 0.80 mmol)の無水DCM (4 mL)の溶液に、アルゴン下、0℃で、TEA (223 μL、1.60mmol) およびジホスゲン (125.5 μL、1.04mmol)を添加した。混合物を0℃で1時間攪拌し、DCMで希釈し、そしてブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、吸引下で濃縮した。残渣を無水ジオキサン (1mL)に溶解し、ジオキサン (8mL)中の4M HCl溶液に滴下して加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、そして吸引下で濃縮した。残渣を0℃に冷却した無水ジクロロメタン (8mL)に溶解し、トリエチルアミン (446 μL、3.20mmol)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、次いでブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、吸引下で濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (DCM/アセトン:100/0~80/20)により精製して、6-アリルオキシ-3-オキサゾール-2-イル-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (37e) (155 mg, 0.63 mmol, 78%)を得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 248.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (ppm) 3.14 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.54-3.59 (m, 1H), 4.05-4.12 (m, 2H), 4.36 (dd, J = 18.2/ 1.1 Hz, 1H), 4.37-4.49 (m, 2H), 5.28-5.40 (m, 2H), 5.96-6.07 (m, 1H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.58 (s, 1H).

【0307】

工程6：中間体 3-オキサゾール-2-イル-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (37f)の調製

6-アリルオキシ-3-オキサゾール-2-イル-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (37e) (160 mg, 0.65 mmol)および氷AcOH (59.5mL)の無水DCM (6.5mL)溶液に、Pd(PPh₃)₄ (374mg, 0.32mmol)を室温で一度に加えた。30分間攪拌した後、混合物を窒素フラックス下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/アセトン:100/0~50/50)により精製して、3-オキサゾール-2-イル-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (37f) (122 mg, 0.59 mmol, 91%)を得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 208.

【0308】

工程7：中間体 エチル 2,2-ジフルオロ-2-[(3-オキサゾール-2-イル-7-オキシ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル)オキシ]-アセテートの調製

-20℃で3-オキサゾール-2-イル-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (37f) (122 mg, 0.59 mmol)をDMF (6.5mL)に可溶化し、DBU (97 μL、0.65mmol)およびエチル 2-プロモ-2,2-ジフルオロ-アセテート (340 μL、2.65mmol)を加えた。反応物を1時間15分、-20℃で攪拌した。H₂Oを加え、混合物をEtOAcで2回抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧濃縮した。粗生成物をシリカゲル (石油エーテル/アセトン100/0~70/30)でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、エチル 2,2-ジフルオロ

10

20

30

40

50

-2-[(3-オキサゾール-2-イル-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル)オキシ]-アセテート(37g) (121 mg, 0.37 mmol, 63.5%)を得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 330.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (ppm) 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.23 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.67-3.70 (m, 1H), 4.17 (dd, J = 18.0/ 2.1 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 5.3/ 2.5 Hz, 1H), 4.33-4.41 (m, 2H), 4.45 (dd, J = 18.0/ 1.4 Hz, 1H), 7.08-7.11 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.62 (s, 1H).

【 0 3 0 9 】

工程 8 : リチウム 2,2-ジフルオロ-2-[(3-オキサゾール-2-イル-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル)オキシ]アセテート(実施例37)の調製

10

エチル2,2-ジフルオロ-2-[(3-オキサゾール-2-イル-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル)オキシ]-アセテート (37g) (10mg、0.03mmol) を THF (0.2 mL) および H₂O (2 μL) に 0 で可溶化した。LiOH 0.1N (320 μL、0.73mmol) の溶液を滴下した。混合物を 0 で 2 時間攪拌した。H₂O (0.5mL) を加え、水層を EtOAc で洗浄した。得られた水層を凍結し、凍結乾燥して、リチウム 2,2-ジフルオロ-2-[(3-オキサゾール-2-イル-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル)オキシ]アセテート(実施例37) (8 mg, 0.03 mmol, 86%)を 白色固体として得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 302.

MS m/z ([M-H]⁻) 300.

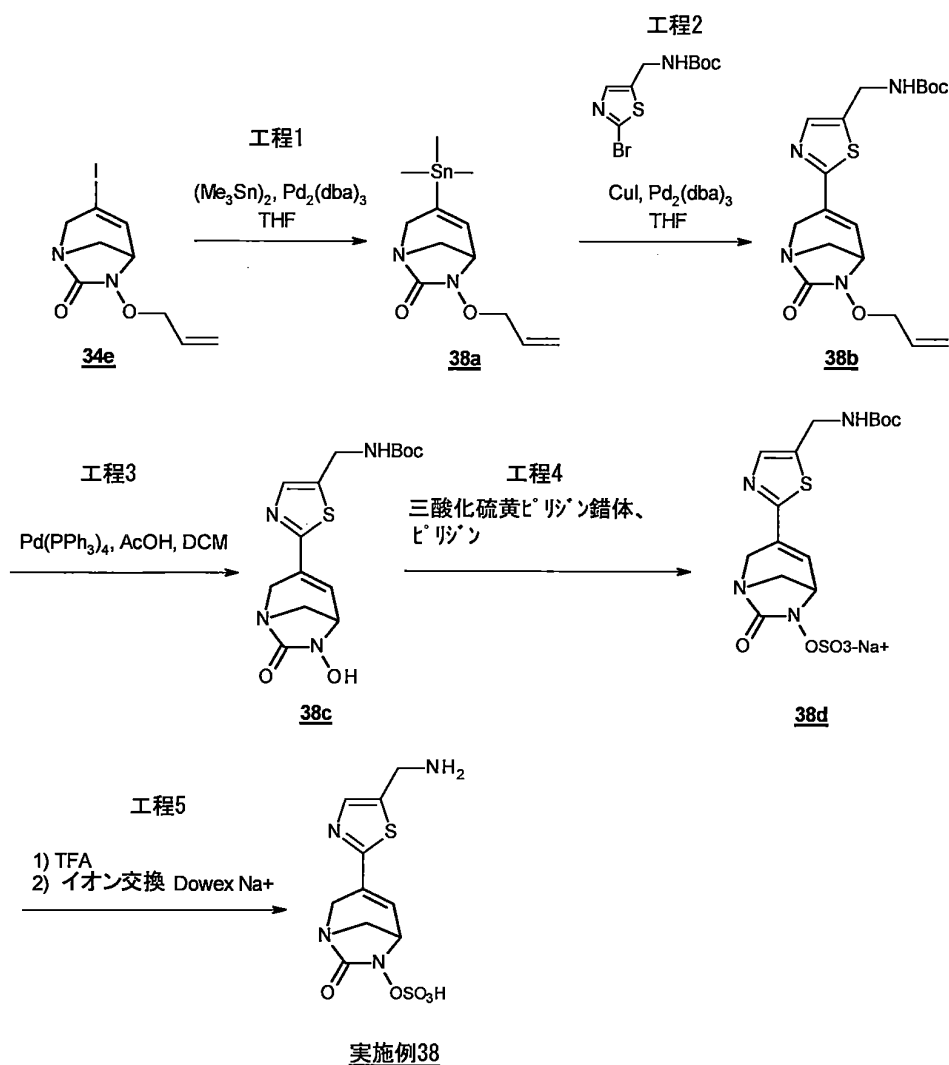
¹H NMR (400 MHz, D₂O): (ppm) 3.44 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.67-3.71 (m, 1H), 4.21 (dd, J = 17.8/ 1.5 Hz, 2H), 4.28 (dd, J = 17.8/ 2.1 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 5.4/ 2.7 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.83 (s, 1H).

20

【 0 3 1 0 】

実施例 3 8 : [3-[5-(アミノメチル)チアゾール-2-イル]-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]水素 スルフェートの合成

【化 4 8】



【 0 3 1 1】

工程 1 : 中間体 6-アリルオキシ-3-トリメチルスタンナニル-1,6-ジアザ-ピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (38a) の調製

不活性雰囲気下で密封した管中で、6-アリルオキシ-3-ヨード-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (34e) (250 mg, 0.817 mmol) およびヘキサメチルジチン (340 μ L、1.633mmol) を無水THF (8.2mL) に溶解した。溶液にアルゴンを10分間バブリングし、そしてトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) を加えた (112mg、0.123mmol)。混合物をマイクロ波下、80 で45分間加熱した。反応混合物を0.20 μ mメンブレンで濾過し、減圧下で濃縮して粗物質を得、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/アセトン95/5から90/10) で精製して6-アリルオキシ-3-トリメチルスタンナニル-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (41a) (144 mg, 0.420 mmol, 51%)を得た。

MS m/z ($[M+H]^+$) 341/343/345.

【 0 3 1 2】

工程 2 : 中間体 [2-(6-アリルオキシ-7-オキソ-1,6-ジアザ-ピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-3-イル)-チアゾール-5-イルメチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (38b) の調製

6-アリルオキシ-3-トリメチルスタンナニル-1,6-ジアザ-ピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (38a) (0.095 g, 0.28 mmol) を、THF (6 mL) に可溶化し、(2-プロモ-チアゾ

ール-5-イルメチル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (97 mg, 0.33 mmol) を加え、そして溶液をアルゴン下で15分間脱気した。トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (0.038g, 0.04mmol) および乾燥CuI (0.008g, 0.04mmol) を加えた。混合物をマイクロ波下で100 で1時間加熱した。反応物をPTFEで濾過し、濾液を窒素フラックス下で蒸発させた。粗生成物をシリカゲル (ヘプタン/アセトン: 100/0 ~ 60/40) で精製して、[2-(6-アリルオキシ-7-オキソ-1,6-ジアザ-ピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-3-イル)-チアゾール-5-イルメチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (1b) (43 mg, 0.11 mmol, 40%) を得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 393

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) : 1.45 (s, 9H), 3.13 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 1.6/ 10.8 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 2.6/ 5.2 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 2.0/ 18.0 Hz, 1H), 4.33-4.44 (m, 5H), 4.93 (bs, 1H), 4.29-4.31 (m, 1H), 5.26-5.40 (m, 1H), 5.94-6.02 (m, 1H), 6.83-6.94 (m, 1H), 7.52 (s, 1H).

【0313】

工程3：中間体 2-(6-ヒドロキシ-7-オキソ-1,6-ジアザ-ピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-3-イル)-チアゾール-5-イルメチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (38c) の調製

[2-(6-アリルオキシ-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-3-イル)-チアゾール-5-イルメチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステルの無水DCM (3 ml) の溶液に、不活性雰囲気下、AcOH (0.015mL, 0.264mmol) およびPd(PPh₃)₄ (0.076g, 0.066mmol) を連続的に添加した。室温で20分間攪拌した後、混合物を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (DCM/アセトン80/20から0/100) により精製して、2-(6-ヒドロキシ-7-オキソ-1,6-ジアザ-ピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-3-イル)-チアゾール-5-イルメチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (38c) (25 mg, 0.07 mmol, 54%) を得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 353.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) : 1.44 (s, 9H), 3.12 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 1.7/ 10.9 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 5.2/ 2.7 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 17.9/ 2.1 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 18.0/ 1.2 Hz, 1H), 4.40 (m, 2H), 5.25 (bs, 1H), 6.96 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H).

【0314】

工程4：中間体 ナトリウム [2-(7-オキソ-6-スルホオキシ-1,6-ジアザ-ピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-3-イル)-チアゾール-5-イルメチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (38d) の調製

2-(6-ヒドロキシ-7-オキソ-1,6-ジアザ-ピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-3-イル)-チアゾール-5-イルメチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (38c) (25 mg, 0.07 mmol) の無水ピリジン (1mL) 溶液に、不活性雰囲気下で、三酸化硫黄ピリジン錯体 (0.046g, 0.287 mmol) を加えた。16時間攪拌した後、不均一混合物を減圧濃縮した。残渣にDCMを加え、固体を濾過した。粗残渣をシリカゲル (DCM/MeOH: 100/0 ~ 80/20) でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、0.04gの固体を得、これをDowexナトリウム型カラム (Dowex (登録商標) 50WX8水素形態 2N NaOH溶液で洗浄し、水で中性pHになるまで洗浄する) に適用した。所望の化合物を含有する画分を合わせ、凍結し、凍結乾燥させてナトリウム [2-(7-オキソ-6-スルホオキシ-1,6-ジアザ-ピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-3-イル)-チアゾール-5-イルメチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (38d) (17 mg, 0.04 mmol, 53%) を得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 433.

【0315】

工程5：[3-[5-(アミノメチル)チアゾール-2-イル]-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]hydrogen スルフェート (実施例38) の調製

ナトリウム [2-(7-オキソ-6-スルホオキシ-1,6-ジアザ-ピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-3-イル)-チアゾール-5-イルメチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (38d) (17 mg,

0.037 mmol)をTFA (0.3mL、3.92mmol)に0 で不活性雰囲気下で溶解した。室温で10分間攪拌した後、混合物を減圧濃縮した。固形物をACN中で20分間トリチュレートした。白色固体を濾過し、ACNで洗浄した。固体を水MilliQ (登録商標)でトリチュレートし、凍結乾燥して[3-[5-(アミノメチル)チアゾール-2-イル]-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]水素 スルフェート(実施例1) (11.4 g, 0.034 mmol, 95%)を得た。

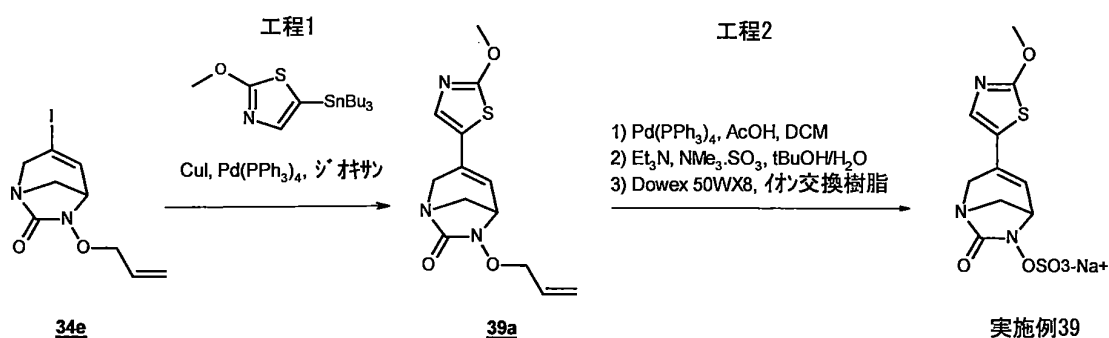
MS m/z ([M-H]⁻) 331

¹H NMR (300 MHz, DMSO) (ppm) : 3.27 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.41-3.46 (m, 1H), 4.03 (dd, J = 0.6/ 17.4 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 2.1/ 17.4 Hz, 1H), 4.32 (bs, 2H), 4.35 (dd, J = 5.4/ 2.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.18 bs (3H).

【0316】

実施例39 : ナトリウム [3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェートの合成

【化49】



【0317】

工程1 : 中間体 6-アリルオキシ-3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (39a)の調製

Wheatonバイアル中で、6-アリルオキシ-3-ヨード-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (34e) (500 mg, 1.63 mmol)、2-メトキシ-5-(トリブチルスタニル)チアゾール (725mg、2.45mmol)、CuI (325mg、1.63mmol)を無水ジオキサン (12.5mL)に溶解した。溶液をアルゴン下で5分間脱気し、Pd(PPh₃)₄ (188mg、0.163mmol)を添加した。反応物を70 で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗物質を得、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/アセトン50/50)で精製して、6-アリルオキシ-3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (39a) (240 mg, 0.818 mmol, 50%)を得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 294.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (ppm) 3.14 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.47-3.57 (m, 1H), 3.95-4.03 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.22 (dd, J = 17.3/ 1.1 Hz, 1H), 4.37-4.49 (m, 2H), 5.25-5.43 (m, 2H), 5.98-6.08 (m, 1H), 6.28 (dd, J = 5.4/ 1.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H).

【0318】

工程2 : ナトリウム [3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(実施例39)の調製

6-アリルオキシ-3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (39a) (240 mg, 0.818 mmol)の無水DCM (12 mL)の溶液に、

窒素雰囲気下で無水DCM (12mL)に連続的に加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (DCM/アセト

ン：75/25～50/50)により精製して、期待される中間体とトリフェニルホスフィンオキシドの混合物を得た。混合物をt-BuOH(2.6mL)およびH₂O(2.6mL)の混合物に溶解した。TEA(28.4μL、0.204mmol)および三酸化硫黄トリメチルアミン錯体(136mg、0.982mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで真空中で濃縮した。反応混合物を濾過した。濾液を濃縮し、残渣を分取TLC(DCM/アセトン：50/50)で精製した。予想された中間体を含有する画分を合わせ、真空で濃縮した。残渣をH₂O(1mL)に溶解し、イオン交換(Dowexナトリウムフォームカラム)後、ナトリウム[3-(2-メトキシチアゾール-5-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(実施例39)(10mg、0.028mmol、3.4%)を得た。

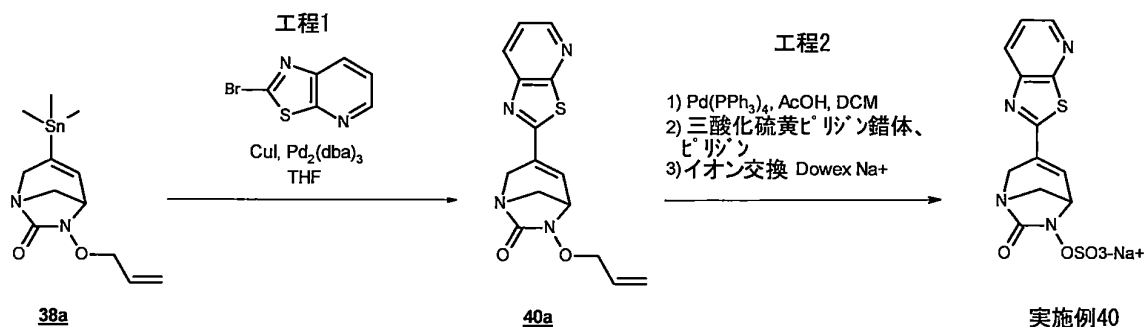
MS m/z ([M-H]⁻) 332.

¹H NMR (400 MHz, D₂O): (ppm) 3.35 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 11.2/ 2.3 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.08 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 17.4/ 1.8 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 5.4/ 2.7 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H).

【0319】

実施例40：ナトリウム (7-オキソ-3-チアゾールo[5,4-b]ピリジン-2-イル-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル) スルフェートの合成

【化50】



【0320】

工程1：中間体 6-アリルオキシ-3-チアゾールo[5,4-b]ピリジン-2-イル-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (40a)の調製

不活性雰囲気下で密封した管中で、6-アリルオキシ-3-triメチルスタンニル-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (38a) (144 mg, 0.420 mmol)および2-ブromoチアゾールo[5,4-b]ピリジン (108 mg, 0.504 mmol)を無水に溶解したTHF(4.2 mL)。溶液にアルゴンを10分間バブリングし、ヨウ化銅(12mg、0.063mmol)とトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(58mg、0.063mmol)を加えた。混合物をマイクロ波下、80℃で60分間加熱した。反応混合物を0.20μmの膜を通して濾過し、減圧下で濃縮して粗物質を得、これをシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/アセトン90/10から50/50)で精製して6-アリルオキシ-3-チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (40a) (20 mg, 0.064 mmol, 15%)を得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 315.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): (ppm) 3.17 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 10.8/ 2.1 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 5.4/ 2.7 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 18.0/ 2.1 Hz, 1H), 4.40-4.57 (m, 3H), 5.33-5.37 (m, 2H), 6.00-6.06 (m, 1H), 7.16-7.19 (m, 1H), 7.40 (dd, J = 8.1/ 4.5 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.1/ 1.5 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 4.5/ 1.5 Hz, 1H).

【0321】

工程2：ナトリウム (7-オキソ-3-チアゾールo[5,4-b]ピリジン-2-イル-1,6-ジアザピシ

クロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル) スルフェート(実施例40)の調製

6-アリルオキシ-3-チアゾールo[5,4-b]ピリジン-2-イル-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (40a) (50 mg, 0.159 mmol)と氷酢酸 (20 μ L、0.318mmol) の無水DCM (1.6mL) 溶液に、不活性雰囲気下で、Pd(PPh₃)₄ (92mg、0.080mmol) を一度に加えた。室温で30分間撹拌した後、反応を完了させた。この溶液に無水ピリジン (1.6mL)、続いて三酸化硫黄ピリジン錯体 (127mg、0.795mmol) を添加し、得られた懸濁液を遮光し、40度で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、DCMで希釈し、濾過した。濾液を吸引下で濃縮し、次いでシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (DCM/アセトン: 100/0~0/100) により精製した。予想された中間体を含有する画分を合わせ、吸引下で濃縮した。残渣をACN/水混合物に溶解し、Dowexナトリウム型カラム (Dowex (登録商標) 50WX8 水素形態、2N NaOHの水溶液で貯蔵し、水で中性pHになるまで洗浄した) に適用した。所望の化合物を含有する画分を合わせ、凍結し、凍結乾燥して、ナトリウム (7-オキソ-3-チアゾールo[5,4-b]ピリジン-2-イル-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル) スルフェート(実施例40) (23 mg, 0.061 mmol, 38% 2段階で) を、薄黄色 固体として得た。

MS m/z ([M-H]⁻) 353.

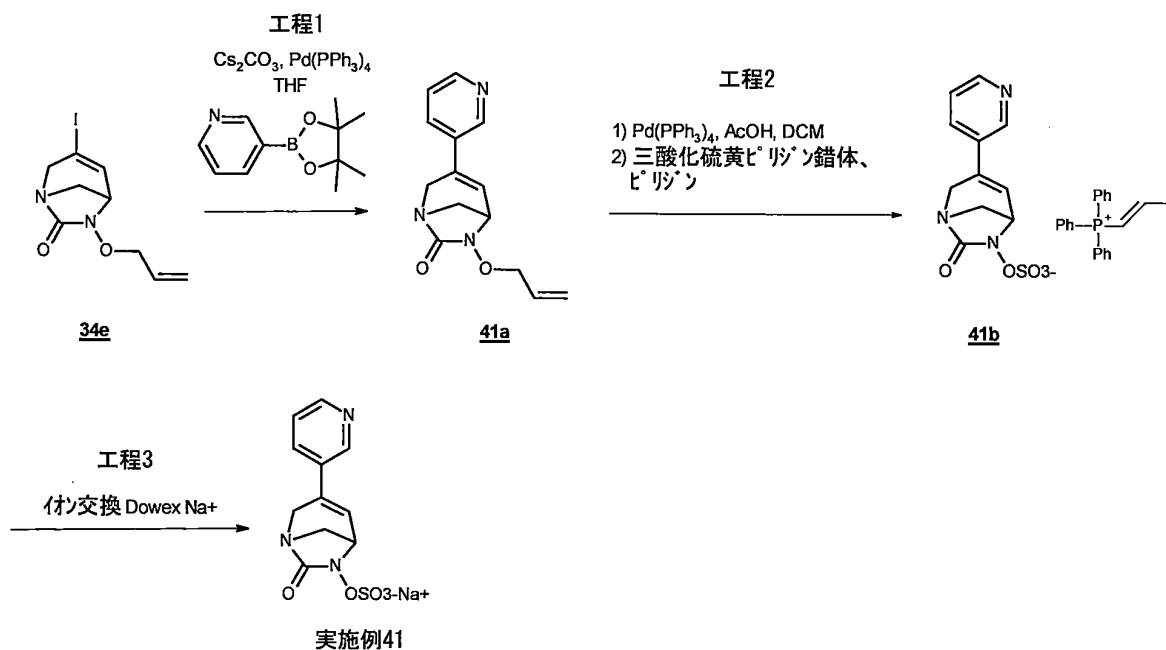
MS m/z ([M+H]⁺) 355.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): (ppm) 3.30-3.36 (m, 1H), 3.47 (dd, J = 11.0/ 1.8 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 17.6/ 1.8 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 5.2/ 2.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.2/ 4.7 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 8.2/ 1.4 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 4.7/ 1.4 Hz, 1H).

【 0 3 2 2 】

実施例 4 1 : ナトリウム [3-(3-ピリジル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェートの合成

【 化 5 1 】



【 0 3 2 3 】

工程 1 : 中間体 6-アリルオキシ-3-(3-ピリジル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (41a)の調製

Wheatonバイアル中で、6-アリルオキシ-3-ヨード-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (34e) (200 mg, 0.653 mmol), ピリジン-3-ボロン酸ピナコールエステル (

161 mg, 0.784 mmol), 乾燥 Cs_2CO_3 (426 mg, 1.31 mmol) を無水THF (6.5 mL)に溶解した。液溶液をアルゴン下で5分間脱気し、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (107mg、0.131mmol) を添加した。反応物を60 で一晩撹拌した。反応混合物を単離したSi-TMT樹脂で濾過し、減圧下で濃縮して粗物質を得、これをC-18逆相 ($\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ 90/10から0/100) でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して

6-アリルオキシ-3-(3-ピリジル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (41a) (85 mg, 0.329 mmol, 50%)を、透明黄色ガム状物質として得た。

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 258.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): (ppm) 3.15 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.55 (ddd, $J = 10.7$ / 2.9/ 1.2 Hz, 1H), 4.04 (ddd, $J = 11.2$ / 6.0/ 2.1 Hz, 2H), 4.24 (dd, $J = 17.6$ / 1.2 Hz, 1H), 4.35-4.50 (m, 2H), 5.26-5.32 (m, 1H), 5.36 (dq, $J = 17.6$ / 1.5 Hz, 1H), 5.94-6.10 (m, 1H), 6.64-6.70 (m, 1H), 7.25 (ddd, $J = 8.0$ / 4.8, 0.8 Hz, 1H), 7.57 (ddd, $J = 8.0$ / 2.4, 1.6 Hz, 1H), 8.52 (dd, $J = 4.8$ / 1.6 Hz, 1H), 8.56 (dd, $J = 2.4$ / 0.8 Hz, 1H).

【0324】

工程2：トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [3-(3-ピリジル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(41b)の調製

実施例1 (工程6) に記載の手順を使用して、中間体 6-アリルオキシ-3-(3-ピリジル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (41a) (85 mg, 0.329 mmol) を、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [3-(3-ピリジル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(41b) に変換し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる精製後に (DCM/アセトン 100/0から0/100)を得た。

MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 296.

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 303 (トリフェニル-プロペニル-ホスホニウム).

【0325】

工程3：ナトリウム [3-(3-ピリジル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(実施例41)の調製

実施例1 (工程7) に記載の手順を使用して、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [3-(3-ピリジル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(41b)を、イオン交換 (Dowexナトリウムフォームカラム) 後に、ナトリウム [3-(3-ピリジル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(実施例41) (19.8 mg, 0.062 mmol, 3段階で19%)へと変換し、白色固体として凍結乾燥後に得た。

MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 296.

^1H NMR (300 MHz, D_2O): (ppm) 3.43 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.65-3.72 (m, 1H), 4.12 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 17.8$ / 2.1 Hz, 1H), 4.50 (dd, $J = 5.4$ / 2.7 Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.2$ / 4.9 Hz, 1H), 7.74 (dt, $J = 8.2$ / 2.0 Hz, 1H), 8.37-8.44 (m, 2H).

【0326】

実施例42：ナトリウム [7-オキソ-3-(2-ピリジル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェートの合成

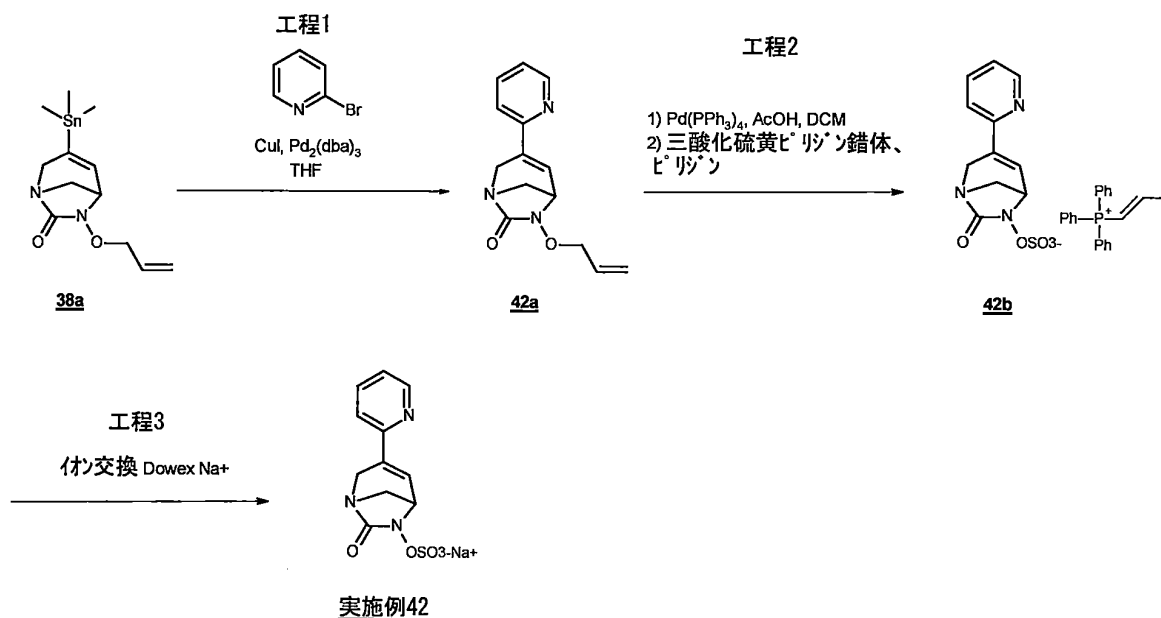
10

20

30

40

【化 5 2】



10

【 0 3 2 7 】

工程 1 : 中間体 6-アリルオキシ-3-(2-ピリジル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (42a) の調製

6-アリルオキシ-3-トリメチルスタンナニル-1,6-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (38a) (150 mg, 0.437 mmol) を、無水THF (4.5mL) 中に可溶化し、2-ブロモピリジン (83mg, 0.525mmol) を添加し、そしてこの溶液をアルゴン下で15分間脱気した。トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (60mg, 0.066mmol) および乾燥 CuI (12.5mg, 0.066mmol) を加えた。混合物を70℃で16時間加熱した。反応物をSiTMTスカベンジャーカートリッジ (500mg) に注ぎ、DCM (3×2mL) で溶出した。濾液を減圧下で蒸発乾固させた。粗生成物をシリカゲル (DCM/アセトン100/0~80/20) で精製して、6-ア

30

MS m/z ([M+H]⁺) 258.

【 0 3 2 8 】

工程 2 : 中間体 トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [3-(2-ピリジル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート (42b) の調製

実施例1 (工程6) に記載の手順を使用して、中間体 6-アリルオキシ-3-(2-ピリジル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (41a) (85 mg, 0.329 mmol) を、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [3-(2-ピリジル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート (42b) に変換し、シリカゲルフラッシュクロマト

40

MS m/z ([M-H]⁻) 296.

MS m/z ([M+H]⁺) 298.

MS m/z ([M+H]⁺) 303 (トリフェニル-プロペニル-ホスホニウム).

【 0 3 2 9 】

工程 3 : ナトリウム [7-オキソ-3-(2-ピリジル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート (実施例42) の調製

実施例1 (工程7) に記載の手順を使用して、トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [3-(2-ピリジル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート (42b) を、イオン交換 (Dowexナトリウムフォームカラム) 後に、ナトリウム [7-オキソ

50

-3-(2-ピリジル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(実施例42) (17.7 mg, 0.055 mmol, 3段階で41%) へと変換し、白色固体として得た。

MS m/z ($[M-H]^-$) 296, ($[2M-H]^-$) 593.

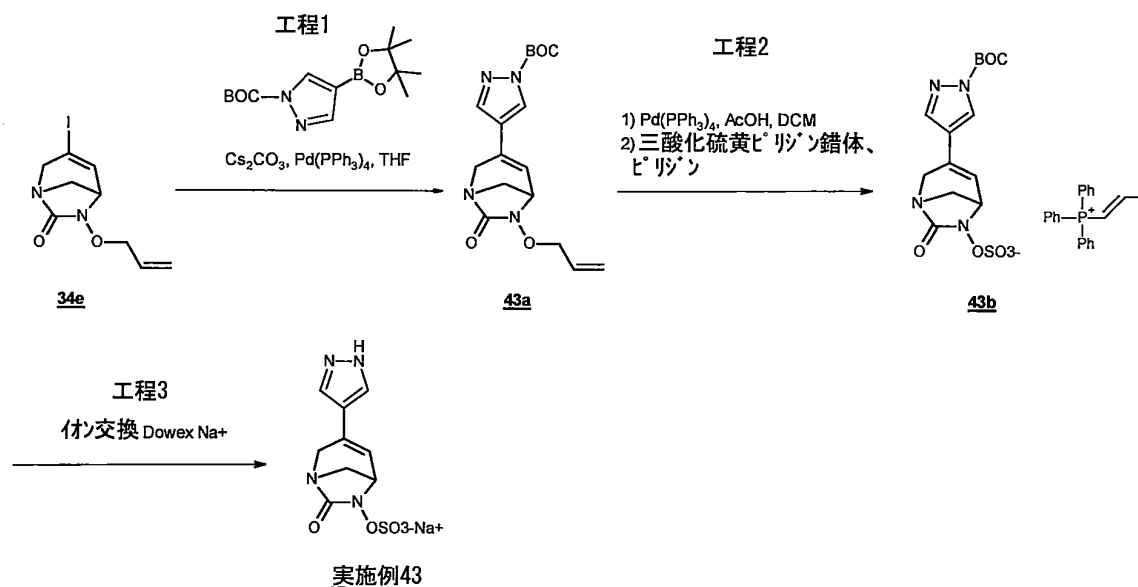
MS m/z ($[M+H]^+$) 298.

1H NMR (400 MHz, D_2O): (ppm) 3.35 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 11.2/2.1$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 17.8/1.6$ Hz, 1H), 4.44-4.48 (m, 1H), 6.98 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 7.9/5.4$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.78-7.84 (m, 1H), 8.35 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H).

【0330】

実施例43：ナトリウム[7-オキソ-3-(1H-ピラゾール-4-イル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェートの合成

【化53】



【0331】

工程1：中間体 tert-ブチル 4-(6-アリルオキシ-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-3-イル)ピラゾール-1-カルボキシレート(43a)の調製

Wheatonバイアル中で、6-アリルオキシ-3-ヨード-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (34e) (200 mg, 0.653 mmol), tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール-1-カルボキシレート(230 mg, 0.784 mmol), 乾燥 Cs_2CO_3 (425 mg, 1.30 mmol) を無水THF (6.5 mL) に溶解した。溶液を窒素下で5分間脱気し、 $Pd(PPh_3)_4$ (37mg, 0.032mmol) を添加した。反応物を55℃で22時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して粗物質を得、これをシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン/ EtOAc 100/0から80/20) で精製して、tert-ブチル 4-(6-アリルオキシ-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-3-イル)ピラゾール-1-カルボキシレート(43a) (107 mg, 0.309 mmol, 47%) を白色固体として得た。

MS m/z ($[M+H]^+$) 347.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): (ppm) 1.63 (s, 9H), 3.13 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.53 (ddd, $J = 10.7/2.8/1.3$ Hz, 1H), 3.84-4.02 (m, 2H), 4.08 (dt, $J = 17.4/1.3$ Hz, 1H), 4.30-4.51 (m, 2H), 5.23-5.42 (m, 2H), 5.91-6.11 (m, 1H), 6.49-6.59 (m, 1H), 7.73 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H).

【0332】

工程2：中間体 トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [3-(1-tert-ブトキシカルボニルピラゾール-4-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]ス

ルフェート(43b)の調製

実施例1(工程6)に記載の手順を使用して、中間体 tert-ブチル 4-(6-アリルオキシ-7-オキシ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-3-イル)ピラゾール-1-カルボキシレート(43a) (83 mg, 0.240 mmol) を、30 mg の トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [3-(1-tert-ブトキシカルボニルピラゾール-4-イル)-7-オキシ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(43b) に変換し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる精製後に (ジクロロメタン/アセトン 100/0から0/100, then アセトン/iPrOH 100/0から50/50)無色油状物質として得た。

MS m/z ($[M-H]^-$) 385.

MS m/z ($[M+H]^+$) 303 (トリフェニル-プロペニル-ホスホニウム).

10

【 0 3 3 3 】工程3：ナトリウム [7-オキシ-3-(1H-ピラゾール-4-イル)-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(実施例43)の調製

トリフェニル-(プロペニル)-ホスホニウム [3-(1-tert-ブトキシカルボニルピラゾール-4-イル)-7-オキシ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(43b) をDowexナトリウム型カラム(Dowex(登録商標)50WX8水素形態、2N NaOHの水溶液で貯蔵し、水で中性pHになるまで洗浄した)に適用した。所望の化合物を含む画分を合わせ、濃縮して10mgの白色固体を得た。この固体を、C-18逆相(水/アセトニトリル95/5から0/100)でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。所望の化合物を含む画分を合わせ、凍結し、凍結乾燥させてナトリウム [7-オキシ-3-(1H-ピラゾール-4-イル)-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(実施例43) (3 mg, 0.010 mmol, 4% over 3 steps)を白色固体として得た。

20

MS m/z ($[M-H]^-$) 285, ($[2M-H]^-$) 571.

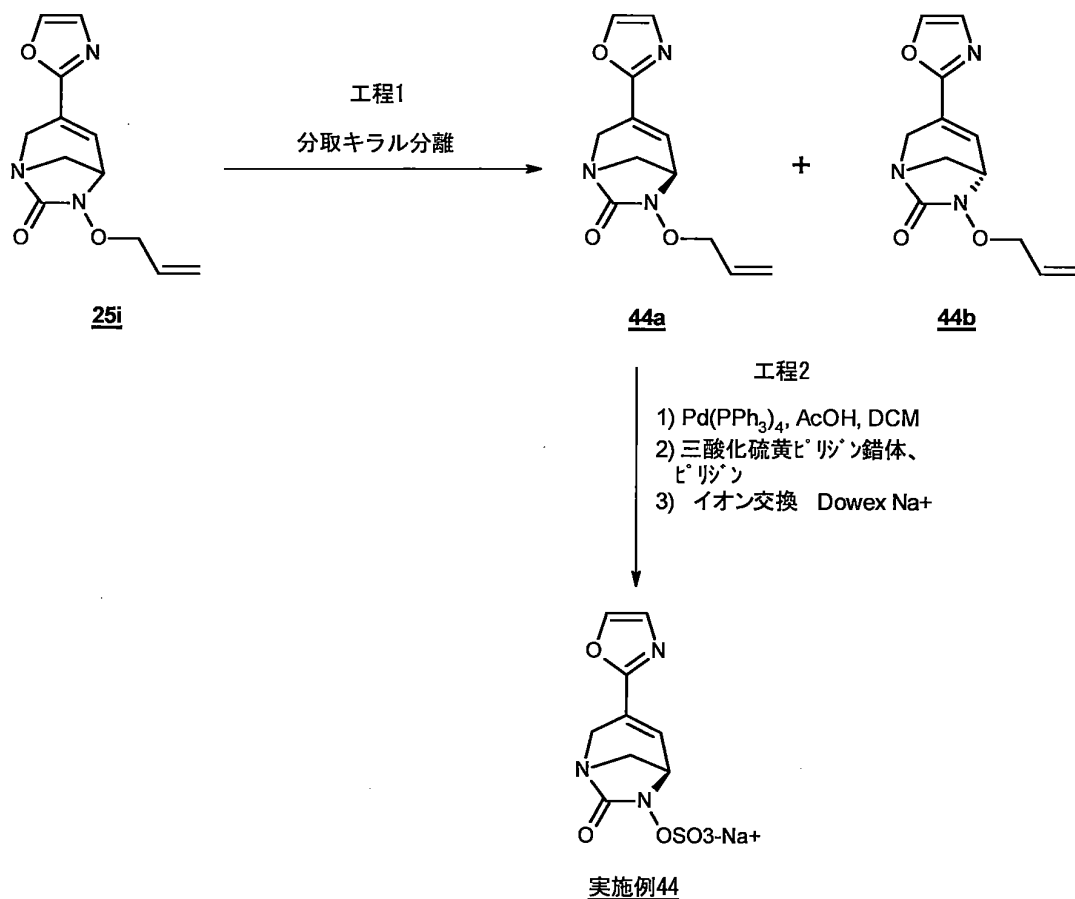
MS m/z ($[M+H]^+$) 287.

1H NMR (400 MHz, D_2O): (ppm) 3.33-3.53 (m, 1H), 3.63-3.73 (m, 1H), 4.09 (dd, $J = 17.6/1.3$ Hz, 1H), 4.21 (dd, $J = 17.6/2.1$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J = 5.3/2.8$ Hz, 1H), 6.58 (dt, $J = 4.9/1.4$ Hz, 1H), 7.79 (s, 2H).

【 0 3 3 4 】実施例44：ナトリウム [(5R)-3-(オキサゾール-2-イル)-7-オキシ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(実施例44)の合成

30

【化 5 4】



10

20

【 0 3 3 5 】

工程 1 : 中間体 (5R)-6-アリルオキシ-3-オキサゾール-2-イル-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (44a) および (5S)-6-アリルオキシ-3-オキサゾール-2-イル-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (44b) の調製

30

6-アリルオキシ-3-オキサゾール-2-イル-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (25i) (3.94 g, 15.9 mmol) の両方のエナンチオマーを、調製キラルクロマトグラフィー (CHIRALPAK[®] (登録商標) ID 5 μm, 250*30 mm, ヘプタン/DCM 30/70, 42.5 mL/min) を用いて分離して、(5R)-6-アリルオキシ-3-オキサゾール-2-イル-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (44a) (1.70 g, 6.88 mmol, 43%, 98.7 ee) および (5S)-6-アリルオキシ-3-オキサゾール-2-イル-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (44b) (1.55 g, 6.27 mmol, 39%, 99.4 ee) を得た。

MS m/z ([M+H]⁺) 248.

40

(44a) (44b) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (ppm) 3.17 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.56-3.54 (m, 1H), 4.07-4.17 (m, 2H), 4.34-4.51 (m, 3H), 5.31-5.45 (m, 2H), 5.97-6.14 (m, 1H), 7.16 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.17-7.19 (m, 1H), 7.62 (d, J = 0.7 Hz, 1H).

【 0 3 3 6 】

工程 2 : ナトリウム [(5R)-3-(オキサゾール-2-イル)-7-オキシ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート (実施例44) の調製

実施例34 (工程7) に記載の手順を使用して、中間体 (5R)-6-アリルオキシ-3-オキサゾール-2-イル-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (44a) (1.60 g, 6.47 mmol) を、ナトリウム [(5R)-3-(オキサゾール-2-イル)-7-オキシ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート (実施例44) (0.82 g, 2.65 mmol, 41%) に変換し

50

、凍結乾燥後に得た。

MS m/z ($[M-H]^-$) 286.

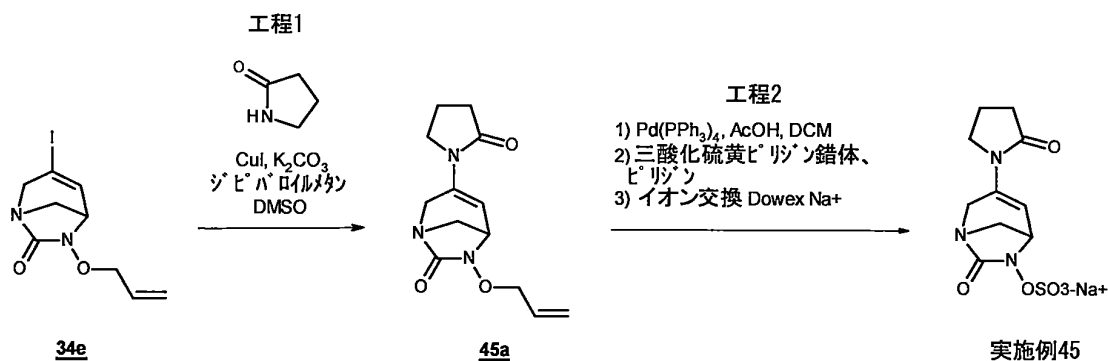
1H NMR (400 MHz, D_2O): (ppm) 3.23 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.45-3.53 (m, 1H), 3.96 (dd, $J = 17.8/1.5$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 17.8/2.0$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J = 5.2/2.5$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 6.99-7.04 (m, 1H), 7.62 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H).

【0337】

実施例45：ナトリウム[7-オキソ-3-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェートの合成

【化55】

10



20

【0338】

工程1：中間体 6-アリルオキシ-3-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (45a)の調製

アルゴン雰囲気下のWheatonバイアル中で、6-アリルオキシ-3-ヨード-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (34e) (206 mg, 0.67 mmol), 2-ピロリジノン (乾燥 CuI (13mg, 0.067mmol), K_2CO_3 (186mg, 1.35mmol) およびジピバロイルメタン (27 μ L, 0.13mmol) をDMSO (3.3mL) に溶解した。反応物を100 で一晩攪拌し、濾過し、DCM で洗浄し、減圧濃縮した。粗製物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (DCM/MeOH 100/0から95/5)、続いて分取TLC (DCM/MeOH 97/3) で精製して、6-アリルオキシ-3-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (45a) (47 mg, 0.179 mmol, 27%) を軽く着色された油状物質として得た。

MS m/z ($[M+H]^+$) 264, ($[2M+H]^+$) 527.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): (ppm) 1.99-2.11 (m, 2H), 2.38-2.46 (m, 2H), 3.04 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.38-3.54 (m, 3H), 3.96 (dd, $J = 5.4/2.5$ Hz, 1H), 4.33-4.44 (m, 2H), 4.44-4.49 (m, 2H), 5.25-5.30 (m, 1H), 5.34 (dq, $J = 17.2/1.4$ Hz, 1H), 5.50 (dd, $J = 5.6/1.3$ Hz, 1H), 5.92-6.08 (m, 1H).

【0339】

工程2：ナトリウム[7-オキソ-3-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(実施例45)の調製

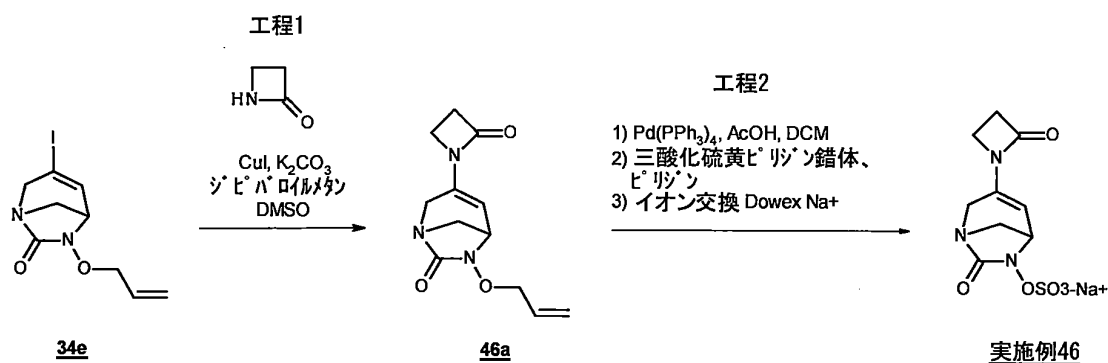
40

実施例34 (工程7) に記載の手順を使用して、中間体 6-アリルオキシ-3-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (Xa) (47 mg, 0.179 mmol) を、ナトリウム[7-オキソ-3-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(実施例45)へと変換できる。

【0340】

実施例46：ナトリウム[7-オキソ-3-(2-オキソアゼチジン-1-イル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェートの合成

【化 5 6】



10

【 0 3 4 1】

工程 1：中間体 6-アリルオキシ-3-(2-オキソアゼチジン-1-イル)-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (46a) の調製

実施例45 (工程 1) に記載の手順を使用して、中間体 6-アリルオキシ-3-ヨード-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (34e) (250 mg, 0.817 mmol) を、6-アリルオキシ-3-(2-オキソアゼチジン-1-イル)-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (46a) (114 mg, 0.457 mmol, 56 %) へと、2-アゼチジノン (87 mg, 1.224 mmol) を用いて変換し、そしてシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (DCM/アセトン 98/2 to 0/100)、次いで分取 TLC (DCM/アセトン 75/25) による精製後に軽く着色された油状物質として得た。

20

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 250.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): (ppm) 2.91-2.95 (m, 2H), 3.10 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.25-3.32 (m, 1H), 3.32-3.38 (m, 1H), 3.44 (dd, $J = 10.8/2.8$ Hz, 1H), 3.93 (dd, $J = 5.4/2.8$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J = 17.8/1.8$ Hz, 1H), 4.28-4.47 (m, 3H), 5.23-5.38 (m, 2H), 5.42 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.92-6.05 (m, 1H).

【 0 3 4 2】

工程 2：ナトリウム [7-オキソ-3-(2-オキソアゼチジン-1-イル)-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート (実施例46) の調製

実施例34 (工程7) に記載の手順を使用して、中間体 6-アリルオキシ-3-(2-オキソアゼチジン-1-イル)-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (46a) (114 mg, 0.457 mmol) を、ナトリウム [7-オキソ-3-(2-オキソアゼチジン-1-イル)-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート (実施例46) へと変換することができる。

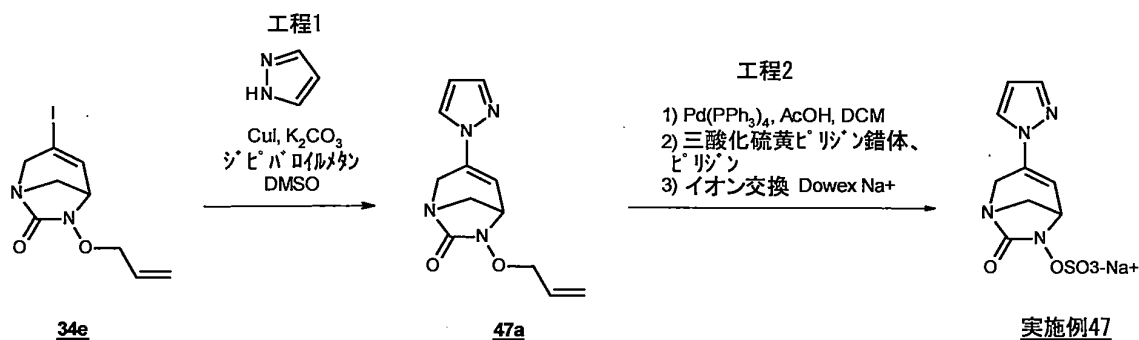
30

【 0 3 4 3】

実施例 47：ナトリウム (7-オキソ-3-ピラゾール-1-イル)-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル) スルフェートの合成

40

【化 5 7】



10

【 0 3 4 4 】

工程 1 : 中間体 6-アリルオキシ-3-ピラゾール-1-イル-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (47a) の調製

実施例45 (工程 1) に記載の手順を使用して、6-アリルオキシ-3-ヨード-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (34e) (20 mg, 0.065 mmol) を、6-アリルオキシ-3-ピラゾール-1-イル-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (47a) (5 mg, 0.020 mmol, 31 %) へと、ピラゾール (5 mg, 0.078 mmol) を用いてに変換し、そして分取TLC (シクロヘキサン/EtOAc 50/50) による精製後に、黄色油状物質として得た。

20

MS m/z ([M+H]⁺) 247.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (ppm) 3.15 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 10.8/2.2 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 5.6/2.7 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 17.6/1.9 Hz, 1H), 4.37-4.50 (m, 3H), 5.28-5.31 (m, 1H), 5.34-5.41 (m, 1H), 5.97-6.08 (m, 1H), 6.35 (dd, J = 2.4/1.9 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.5 Hz, 1H).

【 0 3 4 5 】

工程 2 : ナトリウム (7-オキソ-3-ピラゾール-1-イル-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル) スルフェート (実施例47) の調製

30

実施例34 (工程7) に記載の手順を使用して、中間体 6-アリルオキシ-3-ピラゾール-1-イル-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (47a) (105 mg, 0.427 mmol) を、ナトリウム (7-オキソ-3-ピラゾール-1-イル-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル) スルフェート (実施例47) (69 mg, 0.224 mmol, 52%) に変換し、凍結乾燥後に薄黄色固体として得た。

MS m/z ([M-H]⁻) 285.

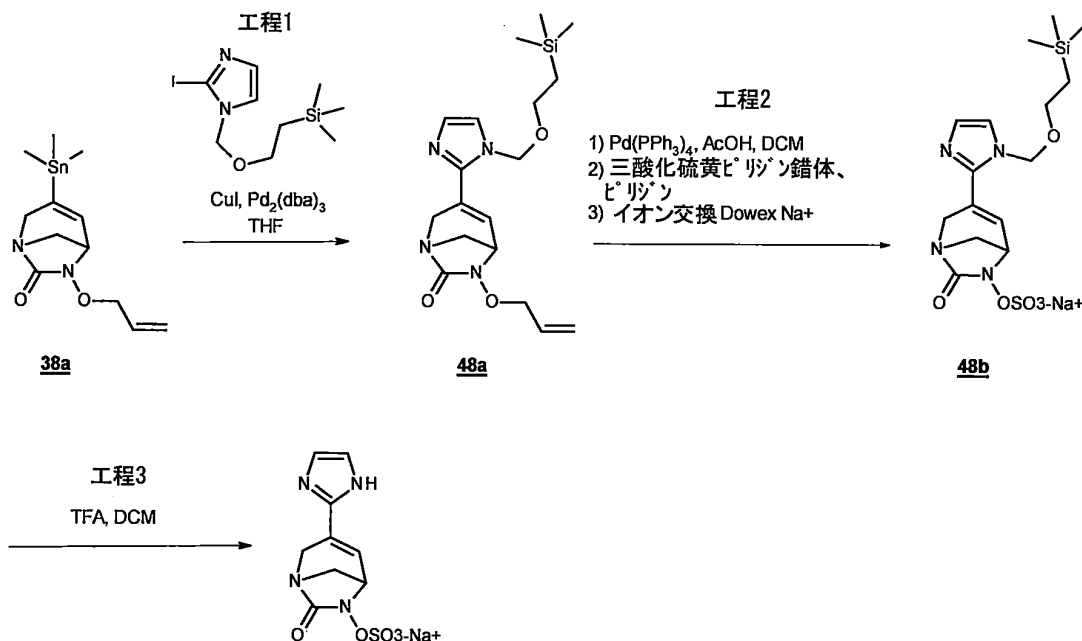
¹H NMR (400 MHz, D₂O): (ppm) 3.48 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 11.3/2.8 Hz, 1H), 4.34-4.46 (m, 2H), 4.60 (dd, J = 5.6/2.7 Hz, 1H), 6.52 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.7 Hz, 1H).

40

【 0 3 4 6 】

実施例 4 8 : ナトリウム [3-(1H-イミダゾール-2-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェートの合成

【化 5 8】



10

20

実施例48

【 0 3 4 7 】

工程 1 : 中間体 6-アリルオキシ-3-[1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)イミダゾール-2-イル]-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (48a) の調製

不活性雰囲気下の密封管中に、6-アリルオキシ-3-トリメチルスタンニル-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (100mg、0.291mmol) および2-[(2-ヨードイミダゾール-1-イル)メトキシ]エチル-トリメチル-シラン(114 mg, 0.349 mmol)を無水THF (2.9ml)に溶解した。アルゴン溶液に10分間バブリングし、次いでCuI (9mg、0.043mmol) およびトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (40mg、0.043mmol)を加えた。混合物を80℃で一晩加熱した。反応混合物をSi-TMT樹脂で濾過し、減圧下で濃縮して粗物質を得、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(DCM/アセトン100/0から0/100)で精製して6-アリルオキシ-3-[1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)イミダゾール-2-イル]-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (48a) (15 mg, 0.040 mmol, 14%)を得た。

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 377.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): (ppm) 0.00 (s, 9H), 0.82-0.99 (m, 2H), 3.25 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.50-3.62 (m, 3H), 4.04 (dd, $J = 5.3/ 2.6$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $J = 17.9/ 0.9$ Hz, 1H), 4.29 (dd, $J = 17.9/ 2.1$ Hz, 1H), 4.35-4.51 (m, 2H), 5.18 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 5.26-5.41 (m, 3H), 5.94-6.10 (m, 1H), 6.78-6.87 (m, 1H), 7.02 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H).

【 0 3 4 8 】

工程 2 : 中間体 ナトリウム [7-オキソ-3-[1-(2-triメチルシリルエトキシメチル)イミダゾール-2-イル]-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート (48b) の調製

実施例34 (工程7)に記載の手順を使用して、中間体 6-アリルオキシ-3-[1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)イミダゾール-2-イル]-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (48a) (15 mg, 0.040 mmol)を、ナトリウム [7-オキソ-3-[1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)イミダゾール-2-イル]-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6

30

40

50

-イル]スルフェート(48b)へと変換することができる。

【0349】

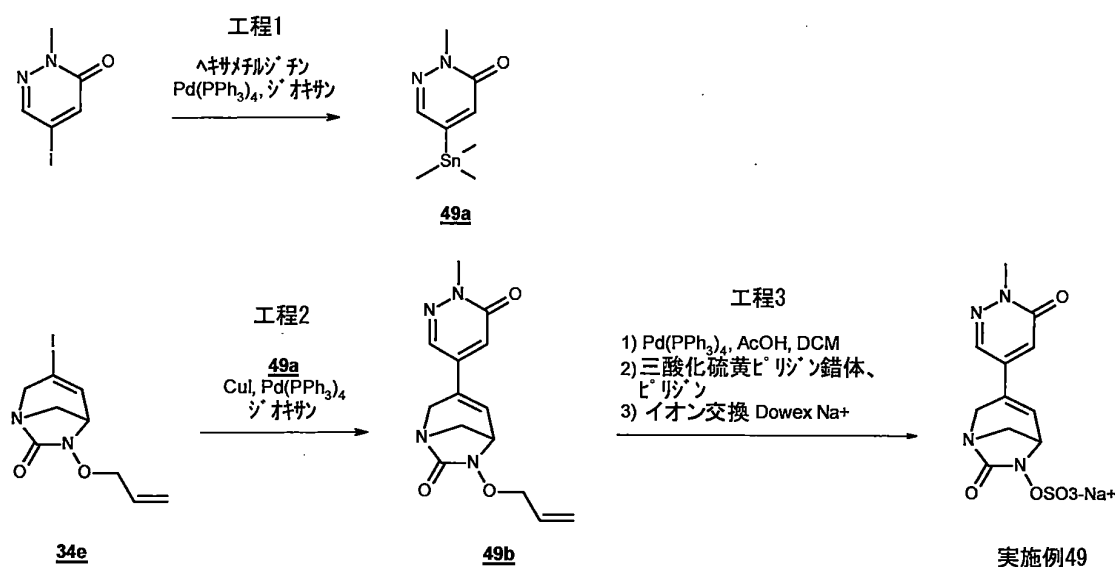
工程3：ナトリウム[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(実施例48)の調製

実施例39(工程5)に記載の手順を使用して、中間体 ナトリウム[7-オキソ-3-[1-(2-トリメチルシリルエトキシ)メチル]イミダゾール-2-イル]-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(48b)を、ナトリウム[3-(1H-イミダゾール-2-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(実施例48)へと変換することができる。

【0350】

実施例49：ナトリウム[3-(1-メチル-6-オキソ-ピラジン-4-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェートの合成

【化59】



【0351】

工程1：中間体 2-メチル-5-triメチルスタンニル-ピラジン-3-オン (49a)の調製

Wheatonバイアル中で、ヘキサメチルジチン(0.26mL、1.27mmol)およびPd(PPh₃)₄(24mg、0.02mmol)を、5-ヨード-2-メチル-ピリダジン-3-オン(100mg、0.42mmol)のジオキサン(2.5mL)溶液に加えた。反応物を110℃で5時間加熱し、減圧濃縮した。粗生成物をシリカゲル(DCM/アセトン100/0~40/60)でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、2-メチル-5-トリメチルスタンニル-ピリダジン-3-オン(49a)(106mg、0.39mmol、92%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (ppm) 0.37 (s, 9H), 3.78 (s, 3H), 7.06 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.4 Hz, 1H).

【0352】

工程2：中間体 6-アリルオキシ-3-(1-メチル-6-オキソ-ピラジン-4-イル)-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (49b)の調製

Wheatonバイアル中で、6-アリルオキシ-3-ヨード-1,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン(34e)(99mg、0.323mmol)、2-メチル-5-トリメチルスタンニル-ピラジン-3-オン(49a)(106mg、0.388mmol)をジオキサン(4mL)に溶解した。溶液をアルゴン下で5分間脱気した後、CuI(61mg、0.323mmol)およびPd(PPh₃)₄(45mg、0.039mmol)を加えた。反応物を70℃で4時間加熱し、室温で一晩撹拌した。混合物を減圧濃縮し、そしてシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(DCM/アセトン100/0から0/100)で精製して、6-アリルオキシ-3-(1-メチル-6-オキソ-ピラジン-4-イル)-1,6-ジアザピシクロ[3.2.

1) オクト-3-エン-7-オン (49b) (20 mg, 0.068 mmol, 18%)を得た。

MS m/z ($[M+H]^+$) 289.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): (ppm) 3.11 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.54-3.60 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.96 (dd, $J = 17.6/2.1$ Hz, 1H), 4.06-4.15 (m, 2H), 4.38-4.48 (m, 2H), 5.31-5.41 (m, 2H), 5.97-6.07 (m, 1H), 6.63 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H).

【0353】

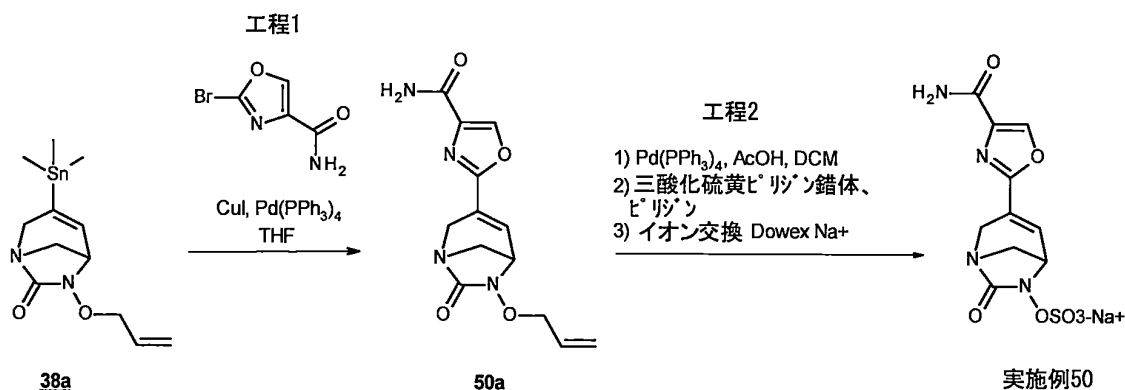
工程3：ナトリウム [3-(1-メチル-6-オキソ-ピラジン-4-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(実施例49)の調製

実施例34 (工程7) に記載の手順を使用して、中間体 6-アリルオキシ-3-(1-メチル-6-オキソ-ピラジン-4-イル)-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (49b) (47 mg, 0.179 mmol) を、ナトリウム [3-(1-メチル-6-オキソ-ピラジン-4-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(実施例49)に変換することができる。

【0354】

実施例50: ナトリウム [3-(4-カルバモイルオキサゾール-2-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェートの合成

【化60】



【0355】

工程1：中間体 2-(6-アリルオキシ-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-3-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド (50a)の調製

6-アリルオキシ-3-トリメチルスタンニル-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-7-オン (38a) (0.160 g, 0.47 mmol) を、THF (10mL) 中に溶解し、2-ブromoオキサゾール-4-カルボキサミド (107mg, 0.56mmol) に溶解し、そして溶液をアルゴン下で15分間脱気した。Pd(PPh₃)₄ (0.081g, 0.07mmol) および乾燥CuI (0.013g, 0.07mmol) を添加した。混合物を80℃で一晩加熱した。反応物をPTFEで濾過し、濾液を窒素フラックス下で蒸発させて、2-(6-アリルオキシ-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-3-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド (50a) (44 mg, 0.15 mmol, 32%)を得た。

MS m/z ($[M+H]^+$) 291.

【0356】

工程2：ナトリウム [3-(4-carbamoyloxazol-2-yl)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-yl]sulfate (実施例50)の調製

実施例34 (工程7) に記載の手順を使用して、中間体 2-(6-アリルオキシ-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-3-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド (50a) (44 mg, 0.151 mmol) を、ナトリウム [3-(4-カルバモイルオキサゾール-2-イル)-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-6-イル]スルフェート(実施例50) (10.5 mg, 0.030 mmol, 20%) に変換し凍結乾燥後に得た。

MS m/z ($[M-H]^-$) 329.

^1H NMR (300 MHz, D_2O): (ppm) 3.46 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.69-3.77 (m, 1H), 4.21 (dd, $J = 18.0/1.5$ Hz, 1H), 4.29 (dd, $J = 15.9/2.0$ Hz, 1H), 4.58 (dd, $J = 5.3/2.7$ Hz, 1H), 7.29-7.35 (m, 1H), 8.34 (s, 1H).

【 0 3 5 7 】

実施例 5 1 : 生物学的活性

方法1: β -ラクタマーゼ阻害活性、IC₅₀の測定 (表1)

酵素活性を、ニトロセフィン (NCF-TOKU-E、N005) の加水分解を、分光光度測定により 485 nm、室温、及びアッセイバッファA: 100mMリン酸塩pH7、2%グリセロールおよび0.1mg/mLウシ血清アルブミン (Sigma、B4287) 中でモニターした。酵素を大腸菌発現ベクターにクローニングし、古典的手順を用いてインハウスで発現および精製した。透明なポリスチレンプレート (Corning、3628) の各ウェルに5 μL のDMSOまたはDMSO中の阻害剤希釈物を添加し、そして80 μL のバッファA中の酵素を添加した。プレートをマイクロプレート分光光度計 (BioTek、PowerWave HT) で485nmで直ちに読み取り、バックグラウンド除去を可能にした。室温で30分間プレインキュベートした後、最終的に15 μL のNCF (最終的に200 μM) を各ウェルに添加した。最終酵素濃度は、0.1nM (TEM-1)、0.075nM (SHV-1)、0.4nM (CTX-M-15)、1nM (KPC-2)、0.2nM (P99 AmpC)、0.2nM (CMY-37)、0.2nM (OXA-1)、1.2nM (OXA-11)、0.4nM (OXA-15) 及び0.3nM (OXA-48) である。室温で20分間インキュベートした後、プレートを再び485nmで読み取った。酵素活性は、最終シグナルをバックグラウンドで差し引くことによって得られ、非阻害ウェルを用いて酵素阻害率にに変換された。IC₅₀曲線を、XLFIT (IDBS) を用いてヒルスロープを伴う古典的ラングミュア平衡モデルに適合させた。

【 0 3 5 8 】

10

20

【表 1】

IG ₅₀ β-ラクトタマーゼ(μM)											
(A)				(C)			(D)				
TEM-1	SHV-1	CTX-M-15	KPC-2	AmpC (P99)	CMY-37	AmpC (PAE)	OXA-1	OXA-11	OXA-15	OXA-48	
実施例1	0.013	0.029	0.026	0.77	6.1	2.7	9.3	1.4	2.9	0.59	0.0089
実施例2	0.0027	0.0064	0.033	1.2	0.67	0.28	0.96	0.064	0.91	0.0098	0.0028
実施例3	0.0034	0.0069	0.0028	0.29	0.77	0.39	2.0	0.21	1.1	0.033	0.0035
実施例4	0.0029	0.0084	0.0075	0.39	1.5	0.59	0.94	0.26	0.80	0.046	0.0029
実施例5	0.011	0.025	0.0069	0.27	0.67	0.38	1.5	0.45	2.2	0.094	0.0057
実施例6	0.0073	0.018	0.0017	0.46	1.8	2.4	4.2	1.7	0.18	0.028	0.0037
実施例7	0.012	0.030	0.013	0.15	1.7	0.75	2.2	0.25	2.3	0.095	0.0049
実施例8	0.0082	0.019	0.012	0.17	1.9	0.87	3.3	0.69	1.4	0.14	0.0022
実施例9	0.0038	0.011	0.0048	0.068	0.77	0.27	0.81	0.13	0.73	0.052	0.0014
実施例10	0.0077	0.021	0.0083	0.13	1.1	0.43	2.6	0.20	1.3	0.14	0.0061
実施例11	0.027	0.056	0.029	1.8	8.9	2.1	4.6	1.3	6.4	0.31	0.0051
実施例12	0.0031	0.0069	0.0057	0.31	1.4	0.55	1.6	0.35	1.2	0.066	0.0032
実施例13	0.0061	0.0088	0.0060	0.063	2.8	1.5	3.2	0.82	0.73	0.23	0.0023
実施例14	0.0016	0.0029	0.0027	0.052	0.89	0.73	1.9	0.73	0.92	0.033	0.0014
実施例15	0.0099	0.012	0.0063	0.11	2.0	1.0	3.5	1.1	2.6	0.29	0.0079
実施例16	0.056	0.12	0.10	4.5	7.3	3.6	7.1	0.72	7.4	0.027	0.010
実施例17	0.0012	0.0028	0.0057	0.13	2.3	0.92	0.91	0.33	1.4	0.057	0.0039
実施例18	0.0027	0.011	0.017	1.8	0.23	0.13	2.7	0.035	0.54	0.014	0.020

【 0 3 5 9 】

10

20

30

40

【表 2】

実施例19	0.0040	0.0039	0.0054	0.046	0.94	0.64	1.8	0.38	0.29	0.075	0.0047
実施例20	0.0010	0.0067	0.0035	0.087	1.9	1.2	3.2	1.9	0.43	0.094	0.0022
実施例21	0.0052	0.030	0.014	3.5	0.18	0.14	0.73	0.17	1.6	0.057	0.0010
実施例22	0.0050	0.019	0.0065	0.34	0.16	0.084	5.5	0.068	0.37	0.012	0.0039
実施例23	0.0015	0.0031	0.012	0.097	0.58	0.31	1.6	0.87	2.2	0.11	0.0048
実施例24	0.012	0.020	0.014	0.16	1.1	0.50	1.4	0.38	1.2	0.048	0.0036
実施例25	0.0038	0.015	0.015	0.030	0.064	0.043	0.097	0.31	0.19	0.30	0.0066
実施例26	0.0048	0.013	0.0057	0.0042	0.051	0.042	0.074	0.37	0.14	0.21	0.0066
実施例27	0.00021	0.0021	0.0014	0.0027	0.0091	0.0092	0.068	0.56	0.15	0.099	0.0064
実施例28	0.0016	0.0038	0.0044	0.0065	0.077	0.073	0.52	1.0	0.43	0.018	0.0054
実施例29	0.011	0.020	0.0058	0.15	0.95	0.48	1.2	0.33	1.7	0.091	0.0028
実施例30	0.0052	0.015	0.0018	0.063	0.20	0.16	0.78	0.15	0.72	0.023	0.0025
実施例31	0.0049	0.011	0.0055	0.36	0.94	0.79	1.5	1.1	0.99	0.097	0.0023
実施例32	0.0075	0.033	0.014	0.30	4.4	2.2	3.2	0.67	3.5	0.17	0.0089
実施例33	0.0010	0.0023	0.00079	0.0090	0.031	0.029	0.090	0.69	0.21	0.11	0.012
実施例34	0.0072	0.021	0.0027	0.024	0.059	0.13	0.50	0.41	0.65	0.22	0.22
実施例35	0.0023	0.0084	0.00081	0.0082	0.051	0.058	0.21	1.4	0.30	0.074	0.0025
実施例36	0.0023	0.016	0.0011	0.039	0.043	0.056	0.16	2.4	0.92	0.66	0.0021
実施例37	0.0016	0.013	0.00057	0.053	0.63	0.52	0.24	7.4	0.21	0.059	0.0018
実施例38	0.00070	0.0043	0.00079	0.019	0.031	0.037	0.32	0.63	0.56	0.28	0.0077
実施例39	0.0014	0.0032	0.00062	0.011	0.046	0.022	0.24	0.22	0.14	0.079	0.00099
実施例40	0.00035	0.0011	0.0012	0.0022	0.010	0.022	0.23	0.12	0.061	0.077	0.0027
実施例41	0.0018	0.0036	0.0026	0.0090	0.040	0.054	0.19	1.4	0.84	0.15	0.0014
実施例42	0.0024	0.0029	0.00089	0.0080	0.025	0.023	0.075	0.64	0.12	0.37	0.031
実施例43	0.00077	0.0017	0.0029	0.030	0.18	0.11	0.44	1.2	0.37	0.54	0.0094
実施例44	0.00069	0.0060	0.00061	0.011	0.010	0.017	0.075	0.087	0.046	0.067	0.0015

表1: β -ラクタマーゼ阻害活性についての IC_{50} (μ M)

【0360】

方法2: 化合物のMIC、および細菌単離物に対するセフトジジムとの相乗作用(表2および3)

本発明の化合物を、単独または β -ラクタムセフトジジム(CAZ)と組み合わせて遺伝子型細菌株に対して評価した。このアッセイにおいて、化合物の固定濃度での化合物のMICや、セフトジジムのMICは、臨床検査標準研究所(CLSI-M7-A7)に従ったブロス微量希釈法によって測定した。簡潔には、本発明による化合物単独をDMSO中で調製し、滅菌ポリス

10

20

30

40

50

チレンプレート (Corning、3788) 上にスポットした (それぞれ2 μ L)。化合物およびセフトジジム希釈液をDMSO中で調製し、滅菌ポリスチレンプレート (Corning、3788) 上にスポットした (それぞれ1 μ L)。対数期細菌懸濁液をカチオン調整Mueller-Hintonブロス (Becton-Dickinson) 中で 5×10^5 cfu / mLの最終密度に調整し、各ウェルに添加した (98 μ L)。マイクロプレートを周囲空気中、35℃で16~20時間インキュベートした。化合物のMICは、目視検査によって読み取った細菌増殖を妨げた前記化合物の最低濃度として定義した。各化合物濃度におけるセフトジジムのMICは、目視検査によって読み取った細菌増殖を阻止するセフトジジムの最低濃度として定義した。

【 0 3 6 1 】

【表 3】

10

株		抵抗性メカニズム
<i>E. cloacae</i>	260508	TEM-1, CTX-M-15
<i>E. coli</i>	UFR610	TEM-1, KPC-2
<i>K. pneumoniae</i>	BAA-1898	TEM-1, SHV-11, SHV-12, KPC-2
<i>K. pneumoniae</i>	160143	TEM-1, SHV-1, CTX-M-15, KPC-2, OXA-1
<i>K. pneumoniae</i>	UFR68	TEM-1, SHV-11, CTX-M-15, KPC-3
<i>E. cloacae</i>	P99	AmpC
<i>E. cloacae</i>	UFR85	TEM-1, CTX-M-15, AmpC
<i>E. cloacae</i>	UFR70	TEM-1, CTX-M-15, CMY-2, OXA-1, Porin loss
<i>K. pneumoniae</i>	UFR77	CMY-2
<i>E. coli</i>	UFR74	SHV-1, DHA-1
<i>E. coli</i>	UFR18	CTX-M-15, OXA-204
<i>E. coli</i>	131119	TEM-1, OXA-48
<i>K. oxytoca</i>	UFR21	TEM-1, CTX-M-15, OXA-48
<i>K. pneumoniae</i>	UFR24	TEM-1, SHV-2, SHV-11, OXA-1, OXA-48, OXA-47
<i>K. pneumoniae</i>	6299	TEM-1, SHV-11, OXA-163
<i>E. coli</i>	RGN238	OXA-1
<i>K. pneumoniae</i>	200047	TEM-1, SHV-32, CTX-M-15, OXA-1
<i>E. coli</i>	190317	TEM-1, SHV-12, CTX-M-15, OXA-1
<i>E. coli</i>	UFR32	TEM-1, VEB-1, OXA-10
<i>K. pneumoniae</i>	UFR39	CTX-M-15, NDM-1
<i>E. coli</i>	UFR41	TEM-1, CTX-M-15, CMY-2, OXA-1, NDM-4
<i>E. cloacae</i>	UFR51	SHV-12, IMP-8
<i>P. aeruginosa</i>	CIP107051	TEM-24

表2 : MIC測定に用いた細菌種

20

30

【 0 3 6 2 】

【表 4】

株	本発明の化合物単独でのMIC(μ g/mL)											
	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7	実施例8	実施例9	実施例10	実施例11	実施例12
260508			16		16	4						
UFR610			16		8	8						
BAA-1898	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
160143			>32		>32	>32						
UFR68			>32		>32	>32						
P99	>32	>32	8	16	8	4	>32	>32	>32	16	>32	>32
UFR85			>32		>32	>32						
UFR70			8		16	16						
UFR77			>32		>32	>32						
UFR74			>32		>32	>32						
UFR18			2		1	2						
131119	>32	>32	4	16	16	4	>32	>32	16	16	>32	16
UFR21			>32		>32	>32						
UFR24			>32		>32	>32						
6299	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
RGN238	>32	>32	16	32	>32	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32
200047			>32		>32	32						
190317	32	>32	2	8	16	2	8	8	16	>32	>32	>32
UFR32			>32		1	2						
UFR39			4		2	4						
UFR41			>32		>32	>32						
UFR51			2		2	2						
CIP107051	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32

【 0 3 6 3 】

10

20

30

40

【表 5】

株	本発明の化合物単独でのMIC(μg/mL)												
	実施例13	実施例14	実施例15	実施例16	実施例17	実施例18	実施例19	実施例20	実施例21	実施例22	実施例23	実施例24	
260508			2				8						
UFR610			8				>32						
BAA-1898	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	
160143			>32				>32						
UFR68			>32				>32						
P99	16	8	2	>32	16	16	8	32	>32	>32	>32	>32	
UFR85			>32				>32						
UFR70			8				16						
UFR77			>32				>32						
UFR74			>32				>32						
UFR18			0.5				4						
131119	8	8	4	>32	16	>32	2	32	>32	>32	32	>32	
UFR21			32				>32						
UFR24			>32				>32						
6299	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	
RGN238	>32	>32	16	>32	32	>32	32	>32	>32	>32	>32	>32	
200047			>32				>32						
190317	8	8	1	>32	4	>32	2	8	>32	>32	>32	16	
UFR32			1				>32						
UFR39			0.5				4						
UFR41			>32				>32						
UFR51			0.5				4						
CIP107051	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	

【 0 3 6 4 】

10

20

30

40

【表 6】

株	本発明の化合物単独でのMIC(μg/mL)											
	実施例25	実施例26	実施例27	実施例28	実施例29	実施例30	実施例31	実施例32	実施例33	実施例34	実施例35	実施例36
260508	4								16			
UFR610	8								16			
BAA-1898	4	8	>32	>32	>32	>32	>32	>32	8	16	4	8
160143	4								8			
UFR68	4								16			
P99	8	8	>32	>32	>32	8	16	16	8	8	8	8
UFR85	2								8			
UFR70	2								4			
UFR77	4								16			
UFR74	4								8			
UFR18	2								4			
131119	2	2	>32	>32	>32	4	16	>32	4	8	2	1
UFR21	4								32			
UFR24	4								32			
6299	8	8	>32	>32	>32	>32	>32	>32	16	32	8	16
RGN238	2	4	>32	>32	>32	>32	>32	>32	4	16	4	4
200047	2								8			
190317	2	2	>32	>32	>32	4	16	8	4	8	2	1
UFR32	2								8			
UFR39	8								16			
UFR41	16								16			
UFR51	4								16			
CIP107051	>128	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32

【 0 3 6 5 】

10

20

30

40

【表 7】

株	本発明の化合物単独でのMIC(μ g/mL)									
	実施例37	実施例38	実施例39	実施例40	実施例41	実施例42	実施例43	実施例44		
260508	4	>32			16				4	
UFR610	8	2			16				4	
BAA-1898	4	>32	>32	>32	8	32	>32		4	
160143	4	8			8				1	
UFR68	4	32			16				4	
P99	8	4	>32	>32	8	>32	>32		4	
UFR85	2	1			16				2	
UFR70	2	4			8				1	
UFR77	4	32			8				2	
UFR74	4	32			16				2	
UFR18	2	0.5			4				1	
131119	2	4			4				0.5	
UFR21	4	16			16				4	
UFR24	4	>32			16				2	
6299	8	>32	>32	>32	16	>32	>32		4	
RGN238	2	32			32				1	
200047	2	8			8				1	
190317	2	1	>32	>32	8	16	>32		0.5	
UFR32	2	32			8				1	
UFR39	8	0.5	>32	>32	4	32	>32		4	
UFR41	16	1			8				4	
UFR51	4	1			4				1	
CIP107051	>128	>32	>32	>32	>32	>32	>32		>32	

表3: 化合物のMIC

【 0 3 6 6 】

【表 8】

株	CAZ	CAZと本発明の化合物 4 μ g/mLの組み合わせのMIC										
		実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7	実施例8	実施例9	実施例10	実施例11
260508	128			<=0.125		<=0.25	<=0.25					
UFR610	128			0.5		<0.25	<0.25					
BAA-1898	256	32	32	<=0.125	2	0.5	8	4	32	16	4	32
160143	128			<=0.125		<=0.25	<=0.25					
UFR68	>128			0.5		<=0.25	32					
P99	128	16	16	<=0.125	4	<=0.125	<0.25	1	2	32	2	64
UFR85	128			<=0.125		<=0.25	1					
UFR70	>128			0.25		0.5	8					
UFR77	64			1		<=0.25	2					
UFR74	64			0.5		<=0.25	1					
UFR18	>128			<0.25		<=0.25	<=0.25					
131119	0.5			<0.25		<=0.25	<=0.25					
UFR21	128			<=0.125		<=0.25	<=0.25					
UFR24	>128			2		0.5	0.5					
6299	256	1	2	0.25	0.25	1	<=0.125	4	1	4	0.5	4
RGN238	0.5			<=0.125		<=0.25	<=0.25					
200047	128			<=0.125		<=0.25	<=0.25					
190317	128	0.25	1	<0.25	<=0.125	<=0.125	<0.25	<=0.125	<=0.125	0.25	<=0.125	2
UFR32	>128			<0.25		<0.25	<0.25					
UFR39	>1024			>64								
UFR41	>128			>64								
UFR51	>128			<0.25								
CIP107051	256	64	128	8	16	32	16	64	64	64	32	>128

【 0 3 6 7 】

10

20

30

40

【表 9】

株	CAZ	CAZと本発明の化合物 4 μ g/mLの組み合わせのMIC										
		実施例12	実施例13	実施例14	実施例15	実施例16	実施例17	実施例18	実施例19	実施例20	実施例21	実施例22
260508	128				<0.25				<=0.125			
UFR610	128				<=0.25				2			
BAA-1898	256	8	4	1	<=0.125	64	1	32	4	32	64	128
160143	128				<=0.25				<=0.125			
UFR68	>128				<=0.25				2			
P99	128	8	16	<=0.125	<=0.125	128	4	16	0.25	16	64	128
UFR85	128				0.5				0.25			
UFR70	>128				0.5				0.5			
UFR77	64				0.5				1			
UFR74	64				0.5				1			
UFR18	>128				<=0.25				<0.25			
131119	0.5				<=0.25				<0.25			
UFR21	128				<=0.25				8			
UFR24	>128				0.5				16			
6299	256	2	0.25	0.25	<=0.125	32	0.25	8	0.25	0.25	2	128
RGN238	0.5				<=0.25				<=0.125			
200047	128				<=0.25				<=0.125			
190317	128	<=0.125	<=0.125	<0.25	<=0.125	4	<=0.125	1	<=0.125	<=0.125	4	16
UFR32	>128				<0.25				0.25			
UFR39	>1024				>128				>64			
UFR41	>128				>128				>64			
UFR51	>128				1				<0.25			
CIP107051	256	64	64	32	16	128	16	128	64	32	>128	>128

【 0 3 6 8 】

10

20

30

40

【表 10】

株	CAZ	CAZと本発明の化合物 4 μ g/mL の組み合わせのMIC										
		実施例23	実施例24	実施例25	実施例26	実施例27	実施例28	実施例29	実施例30	実施例31	実施例32	実施例33
260508	128			<0.25								0.5
UFR610	128			<0.125								<0.25
BAA-1898	256	32	64	<0.125	0.25	32	128	16	4	16	2	<0.125
160143	128			<0.25								<0.25
UFR68	>128			<0.25								0.5
P99	128	32	128	<0.25	0.5	32	32	8	<0.125	8	0.25	0.5
UFR85	128			<0.25								<0.25
UFR70	>128			<0.25								<0.25
UFR77	64			<0.25								0.5
UFR74	64			<0.25								0.5
UFR18	>128			<0.25								<0.25
131119	0.5			<0.25								<0.25
UFR21	128			0.25								0.5
UFR24	>128			<0.25								0.5
6299	256	16	8	<0.125	<0.125	64	16	4	0.25	0.25	0.5	0.5
RGN238	0.5			<0.25								<0.25
200047	128			<0.25								<0.25
190317	128	2	1	<0.25	<0.25	4	1	<0.125	<0.25	0.25	<0.125	<0.25
UFR32	>128			<0.125								<0.25
UFR39	>1024			<0.125								1
UFR41	>128			0.25								>128
UFR51	>128			<0.25								>128
CIP107051	256	128	128	4	4	8	8	64	64	128	8	4

【 0 3 6 9 】

10

20

30

40

【表 1 1】

株	CAZ	CAZと本発明の化合物 4 μ g/mLの組み合わせのMIC											
		実施例34	実施例35	実施例36	実施例37	実施例38	実施例39	実施例40	実施例41	実施例42	実施例43	実施例44	
260508	128					<0.25			0.5			<0.25	
UFR610	128					<0.25			0.5			<0.25	
BAA-1898	256	0.5	<0.125	<0.125	1	<0.125	32	8	<0.125	2	32	<0.25	
160143	128					<0.25			<0.25			<0.25	
UFR68	>128					<0.25			<0.25			<0.25	
P99	128	0.5	<0.125	<0.125	4	<0.25	64	32	0.5	4	16	<0.25	
UFR85	128					<0.25			0.5			<0.25	
UFR70	>128					<0.25			<0.25			<0.25	
UFR77	64					<0.25			0.5			<0.25	
UFR74	64					<0.25			<0.25			<0.25	
UFR18	>128					<0.25			<0.25			<0.25	
131119	0.5					<0.25			<0.25			<0.25	
UFR21	128					<0.25			1			<0.25	
UFR24	>128					<0.25			0.5			<0.25	
6299	256	0.5	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	16	32	0.25	1	8	<0.25	
RGN238	0.5					<0.25			<0.25			<0.25	
200047	128					<0.25			<0.25			<0.25	
190317	128	<0.125	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	1	1	<0.25	0.25	1	<0.25	
UFR32	>128					<0.25			<0.25			<0.25	
UFR39	>1024					<0.25	>128	>128	<0.25	>128	>128	<0.25	
UFR41	>128					<0.25			<0.25			<0.25	
UFR51	>128					<0.25			<0.25			<0.25	
OIP107051	256	4	4	4	8	4	16	8	4	8	32	4	

表4：セフトアジジム/本発明の化合物の組み合わせのMIC

10

20

30

40

フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 43/00 1 2 1
- (74)代理人 100166165
弁理士 津田 英直
- (72)発明者 ジュリアン パルピオン
フランス国, 9 5 1 1 0 サンノア, プロムナード デ デュー ピュイ 6
- (72)発明者 オドレイ カラバノ
フランス国, 9 5 8 8 0 アンジャン レ バン, リュ バルデック ルソー 7
- (72)発明者 ソフィー シャセ
フランス国, 7 7 1 7 6 ナンディ, リュ ダルクイユ, 2 8
- (72)発明者 フランシス シュブリユ
フランス国, 6 0 5 0 0 シャンティイ, リュ デ ジョンキーユ 2
- (72)発明者 ニコラ ルコワント
フランス国, 7 5 0 1 8 パリ, リュ パジヨル, 2 7
- (72)発明者 ブノワ ルドゥサル
フランス国, 2 2 4 5 0 ボムリ ジョディ, リュ - ディ ケルマンギー
- (72)発明者 フレデリク ル ストラ
フランス国, 7 7 3 8 0 コン ラ ビル, プラス ニュートン 8
- (72)発明者 セバスチャン リシャル
フランス国, 7 5 0 2 0 パリ, リュ サン ファルゴー, 6 9
- (72)発明者 クリストフ シモン
フランス国, 9 4 5 5 0 シュビイ ラリュ, アブニュ フランクリン ルーズベルト, 7 1
- (72)発明者 ソフィー ボムシャイド
フランス国, 7 5 0 1 4 パリ, リュ ドゥ クルミエ, 3 3
- (72)発明者 ジュリー ブリア
フランス国, 7 5 0 1 3 パリ, リュ ダムム 2 6 ビス
- (72)発明者 ソフィア ブリエ
フランス国, 9 5 3 2 0 サン ルー ラ フォレ, リュ ドゥ ラ クレール フォンテーヌ
1
- (72)発明者 ファビアン フェーブル
フランス国, 9 3 7 0 0 ドランシー, リュ デュ シュパリエ ドゥ ラ パール 1 2
- (72)発明者 ジェラルディーヌ ル フラリック
フランス国, 9 3 1 4 0 ボンディ, リュ ドゥ バルソビー 3 - 5, レジドンス レ エグラ
ンティエ バティマン . 2 - アントレ 3
- (72)発明者 クリステル オリベイラ
フランス国, 9 5 1 2 0 エルモン, リュ ドゥ ラ ロズレ 2 9

審査官 佐久 敬

- (56)参考文献 特表 2 0 1 5 - 5 1 2 4 4 0 (J P , A)
特表 2 0 0 4 - 5 0 5 0 8 8 (J P , A)
国際公開第 2 0 1 3 / 1 4 9 1 2 1 (W O , A 1)
特表 2 0 1 8 - 5 1 0 2 0 2 (J P , A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D

A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)