

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2010年4月29日(29.04.2010)

PCT

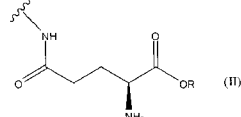
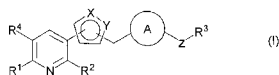
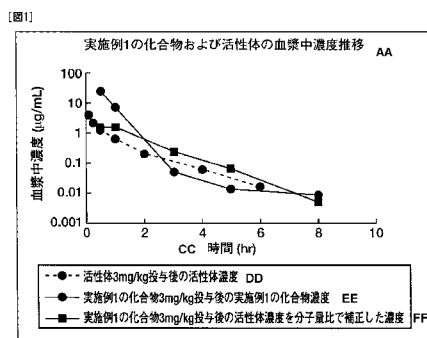
(10) 国際公開番号
WO 2010/047120 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 413/12 (2006.01) A61P 31/10 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2009/005559
- (22) 国際出願日: 2009年10月22日(22.10.2009)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2008-274060 2008年10月24日(24.10.2008) JP
61/108,201 2008年10月24日(24.10.2008) US
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について):
エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社 (Eisai R & D Management Co., Ltd.) [JP/JP]; 〒1128088 東京都文京区小石川四丁目6番10号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 田中圭悟 (TANAKA, Keigo) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば
- (74) 代理人: 稲葉良幸, 外(INABA, Yoshiyuki et al.); 〒1066123 東京都港区六本木6-10-1 六本木ヒルズ森タワー23階 TM I 総合法律事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ

[続葉有]

(54) Title: PYRIDINE DERIVATIVE HAVING SUBSTITUTED HETERO RING AND SUBSTITUTED γ -GLUTAMYLAMINO GROUP, AND ANTI-FUNGAL AGENT COMPRISING SAME

(54) 発明の名称: ヘテロ環及び γ -グルタミルアミノ基が置換したピリジン誘導体並びにそれらを含む抗真菌剤



AA CHANGE IN PLASMA LEVELS OF COMPOUND OF EXAMPLE 1 AND ACTIVE COMPOUND
 BB PLASMA LEVEL (µg/mL)
 CC TIME (hr)
 DD CONCENTRATION OF ACTIVE COMPOUND AFTER ADMINISTRATION OF 3 mg/kg OF ACTIVE COMPOUND
 EE CONCENTRATION OF COMPOUND OF EXAMPLE 1 AFTER ADMINISTRATION OF 3 mg/kg OF COMPOUND OF EXAMPLE 1
 FF CONCENTRATION OBTAINED BY CORRECTING CONCENTRATION OF ACTIVE COMPOUND AFTER ADMINISTRATION OF 3 mg/kg OF COMPOUND OF EXAMPLE 1 WITH MOLECULAR WEIGHT RATIO

(57) Abstract: Disclosed is an anti-fungal agent which has an excellent anti-fungal activity and excellent physical properties, particularly excellent solubility in water and excellent safety performance. Specifically disclosed is a compound represented by formula (I) or a salt thereof. [In the formula, R¹ represents a hydrogen atom, a halogen atom, an amino group, R¹¹-NH- (wherein R¹¹ represents a C₁₋₆ alkyl group, a hydroxy-C₁₋₆-alkyl group, a C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl group, or a C₁₋₆ alkoxy-C₁₋₆-alkyl group), R¹²-(CO)-NH- [wherein R¹² represents a C₁₋₆ alkyl group or a C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl group], a C₁₋₆ alkyl group, a hydroxy-C₁₋₆-alkyl group, a cyano-C₁₋₆-alkyl group, a C₁₋₆ alkoxy group, or a C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl group; R² represents a group represented by formula (II); one of X and Y represents a nitrogen atom and the other represents a nitrogen atom or an oxygen atom; the ring A represents a 5- or 6-membered heteroaryl or benzene ring which may have one or two halogen atoms or C₁₋₆ alkyl groups; Z represents a single bond, a methylene group, an ethylene group, an oxygen atom, a sulfur atom, -CH₂O-, -OCH₂-, -NH-, -CH₂NH-, -NHCH₂-, -CH₂S-, or -SCH₂-; R³ represents a hydrogen atom, a halogen atom, or a C₁₋₆ alkyl, C₃₋₈ cycloalkyl, C₆₋₁₀ aryl, 5- or 6-membered heteroaryl, or 5- or 6-membered non-aromatic heterocyclic group which may have one or two substituents independently selected from the substituent group α shown below; R⁴ represents a hydrogen atom, or a halogen atom; and R represents a hydrogen atom, or a C₁₋₆ alkyl group which may be substituted by a dimethylamino group.] [Substituent group α] A halogen atom, a cyano group, a C₁₋₆ alkyl group, a C₁₋₆ alkoxy group, a C₁₋₆ alkoxy-C₁₋₆-alkyl group, a C₁₋₆ alkoxy-C₁₋₆-alkyl group, a C₂₋₆ alkenyl group, and a C₂₋₆ alkynyl group.]

(57) 要約:

[続葉有]



WO 2010/047120 A1

(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). 添付公開書類:
 — 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

本発明は、優れた抗真菌作用を有し、物性、特に、水への溶解性、及び安全性の面でも優れた抗真菌剤を提供する。本発明によれば、下式 (I) で表される化合物又はその塩； [式中、 R^1 が、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、 $R^{11}-NH-$ (R^{11} が、 C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基、又は C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキル基を意味する。)、 $R^{12}-(CO)-NH-$ (R^{12} が、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基)、 C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、シアノ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、又は C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基を意味し； R^2 が式 (II) で表される基を意味し； X 及び Y の一方が、窒素原子を、他方が、窒素原子又は酸素原子を意味し；環 A が、ハロゲン原子若しくは C_{1-6} アルキル基を1個若しくは2個有していてもよい、5若しくは6員のヘテロアリール環又はベンゼン環を意味し； Z が、単結合、メチレン基、エチレン基、酸素原子、硫黄原子、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2S-$ 、又は $-SCH_2-$ を意味し； R^3 が、水素原子、ハロゲン原子、又は、それぞれ置換基群 α から選ばれる置換基を1個若しくは2個有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、5若しくは6員ヘテロアリール基、又は5若しくは6員の非芳香族系ヘテロ環式基を意味し； R^4 が、水素原子又はハロゲン原子を意味し； R が、水素原子、又はジメチルアミノ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する。 [置換基群 α] ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、及び C_{2-6} アルキニル基。] を開示する。

明 細 書

発明の名称：

ヘテロ環及びγ-グルタミルアミノ基が置換したピリジン誘導体並びにそれらを含む抗真菌剤

技術分野

[0001] 本発明は、新規なヘテロ環及びγ-グルタミルアミノ基が置換したピリジン誘導体並びにそれらを含む抗真菌剤に関する。

背景技術

[0002] 近年、高度な化学療法等による免疫機能の低下した患者や高齢者が増加しているため、日和見感染の対策は益々重要性を増してきている。異なる弱毒菌による日和見感染が次々と起こっている事実が示すように、患者の抵抗力が低下するような基礎疾患がある限り感染症の問題は後を絶たない。従って、近い将来確実に訪れる高齢化社会においては、耐性菌の問題を含めた新たな感染症対策が重要な課題の一つとなることが見込まれている。

[0003] 抗真菌剤の分野では、従来、例えば、深在性の真菌症の治療にはポリエン系のアムホテリシンBやアゾール系のフルコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾール等が開発されてきた。すでに上市されている既存薬には類似したメカニズムの薬剤が多く、現在ではアゾール耐性菌等の出現が問題となっている。

[0004] 近年、新規メカニズムの1, 3-β-グルカン合成酵素阻害剤として天然物由来の環状ヘキサペプチド型のカスポファンジンやミカファンジン等が開発されてきているが、これらの薬剤には注射剤しかないことから、抗真菌剤としてはまだ充分ではない。

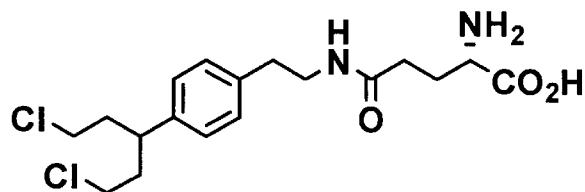
[0005] このように既存の抗真菌剤では充分とはいえない状況にあり、新規なメカニズムに基づく安全性の高い薬剤の開発が切望されている。かかる新規なメカニズムに基づく抗真菌剤に関する関連技術として、特許文献1及び2がある。特許文献1及び2には、GPI (glycosylphosphatidyl-inositol) アン

カー蛋白質の細胞壁への輸送過程を阻害することで細胞壁表層蛋白質の発現を阻害し、細胞壁assemblyを阻害するとともに真菌が細胞へ付着するのを阻害して、病原体が病原性を発揮できないようにすることにより、感染症の発症、進展、持続に対して効果を示すピリジン誘導体が記載されている。

[0006] このような状況下において、特許文献3には、従来の抗真菌剤にはない優れた抗真菌作用を有し、物性、安全性及び代謝的安定性の面でも優れた抗真菌剤として、ヘテロ環置換ピリジン誘導体が提案されている。

[0007] 一方、非特許文献1には、 γ -グルタミル基を導入したプロドラッグとして、下記式で表わされる化合物が開示されている。

[0008] [化1]



先行技術文献

特許文献

- [0009] 特許文献1：国際公開第02/04626号パンフレット
特許文献2：国際公開第05/033079号パンフレット
特許文献3：国際公開第07/052615号パンフレット

非特許文献

- [0010] 非特許文献1：Exp. Opin. Ther. Patents (1995) 5(9):873-885

発明の概要

発明が解決しようとする課題

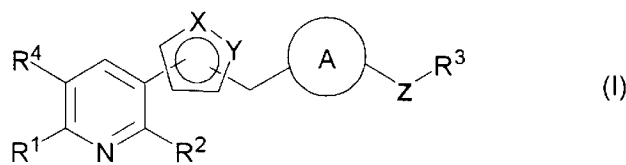
- [0011] しかしながら、現在までに、GPIアンカー蛋白質輸送過程の阻害に基づく優れた抗真菌作用を有し、かつ、水への溶解性及び水溶液中での安定性、並びに体内動態及び安全性の面でも優れる水溶性プロドラッグは知られておらず、注射剤として実用的なGPIアンカー蛋白質輸送過程の阻害に基づく優れた抗真菌剤が望まれている。

[0012] かかる事情に鑑み、本発明の目的は、GPIアンカー蛋白質輸送過程の阻害に基づく優れた抗真菌作用を有し、かつ、水への溶解性及び水溶液中での安定性、並びに体内動態及び安全性の面でも優れる抗真菌剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0013] 本発明者らは、上記事情に鑑み鋭意研究を重ねた結果、

[0014] [化2]

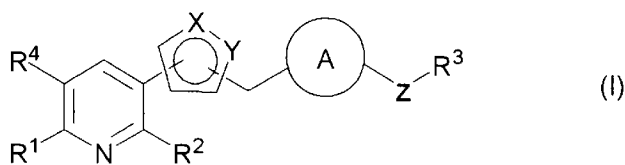


[0015] で表される、ヘテロ環及びγ-グルタミルアミノ基が置換したピリジン誘導体が、優れた抗真菌作用を有するとともに、水への溶解性及び水溶液中での安定性、並びに体内動態及び安全性の面でも優れることを見出して、本発明を完成した。

[0016] すなわち、本発明は、

[1] 下式 (I) で表される化合物又はその塩；

[化3]

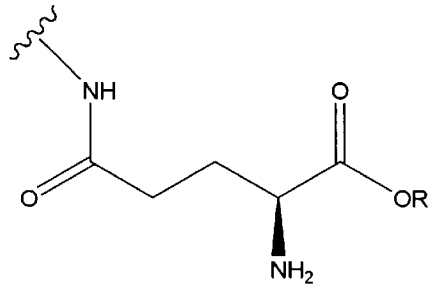


式中、

R¹が、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、R¹¹-NH- (R¹¹が、C₁₋₆アルキル基、ヒドロキシC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル基、又はC₁₋₆アルコキシカルボニルC₁₋₆アルキル基を意味する。)、R¹²-(CO)-NH- (R¹²が、C₁₋₆アルキル基又はC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル基)、C₁₋₆アルキル基、ヒドロキシC₁₋₆アルキル基、シアノC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、又はC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル基を意味し；

R²が式

[化4]



で表される基を意味し；

X及びYの一方が、窒素原子を、他方が、窒素原子又は酸素原子を意味し

；

環Aが、ハロゲン原子若しくはC₁₋₆アルキル基を1個若しくは2個有していてもよい、5若しくは6員のヘテロアリアル環又はベンゼン環を意味し；

Zが、単結合、メチレン基、エチレン基、酸素原子、硫黄原子、-CH₂O-、-OCH₂-、-NH-、-CH₂NH-、-NHCH₂-、-CH₂S-、又は-SCH₂-を意味し；

R³が、水素原子、ハロゲン原子、又は、それぞれ置換基群αから選ばれる置換基を1個若しくは2個有していてもよい、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₆₋₁₀アリアル基、5若しくは6員ヘテロアリアル基、又は5若しくは6員の非芳香族系ヘテロ環式基を意味し；

R⁴が、水素原子又はハロゲン原子を意味し；

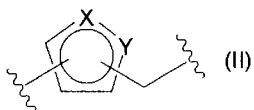
Rが、水素原子、又はジメチルアミノ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を意味する。

[置換基群α]

ハロゲン原子、シアノ基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₂₋₆アルケニル基、及びC₂₋₆アルキニル基。

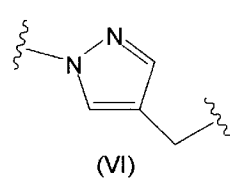
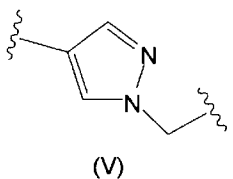
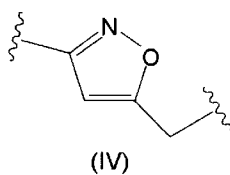
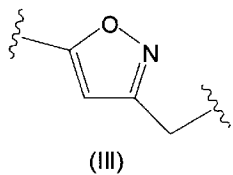
[2]

[化5]



で表される部分構造が、下記の群から選ばれる部分構造である前項 [1] に記載の化合物又はその塩。

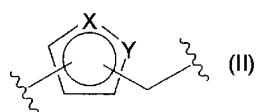
[化6]



[3] X及びYの一方が窒素原子で、他方が酸素原子である前項 [1] に記載の化合物又はその塩。

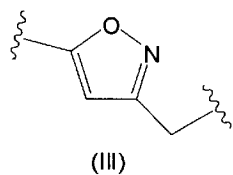
[4]

[化7]



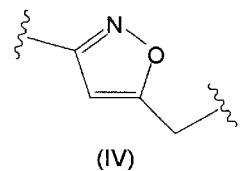
で表される部分構造が、下式 (I I I)

[化8]



で表される部分構造、又は下式 (I V)

[化9]

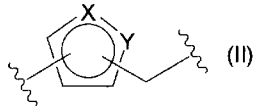


で表される部分構造である前項 [3] に記載の化合物又はその塩。

[5] X及びYがともに窒素原子である前項 [1] に記載の化合物又はその塩。

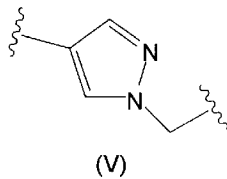
[6]

[化10]



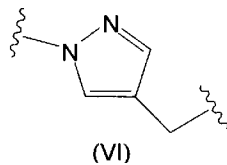
で表される部分構造が、下式 (V)

[化11]



で表される部分構造又は下式 (VI)

[化12]



で表される部分構造である前項 [5] に記載の化合物又はその塩。

[7] Rが水素原子、メチル基、エチル基、又は2-ジメチルアミノエチル基である前項 [1] ないし [6] のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

[8] R'が、水素原子、アミノ基、又はC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル基である前項 [7] に記載の化合物又はその塩。

[9] R'がアミノ基であって、Rが水素原子、メチル基、エチル基、又は2-ジメチルアミノエチル基である前項 [1] ないし [6] のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

[10] R'がアミノ基であって、Rがメチル基、エチル基、又は2-ジメチルアミノエチル基である前項 [1] ないし [6] のいずれか1項に記載の化

合物又はその塩。

[11] 環Aが、ピリジン環、ベンゼン環、フラン環、チオフェン環、又はピロール環である前項[1]ないし[10]のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

[12] 環Aが、ピリジン環又はベンゼン環である前項[11]に記載の化合物又はその塩。

[13] Zが、酸素原子、 $-CH_2O-$ 、又は $-OCH_2-$ である前項[1]ないし[12]のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

[14] 前項[1]ないし[13]のいずれか1項に記載の化合物又はその塩を含有する医薬組成物。

[15] 前項[1]ないし[13]のいずれか1項に記載の化合物又はその塩を含有する医薬。

[16] 前項[1]ないし[13]のいずれか1項に記載の化合物又はその塩を有効成分とする抗真菌剤。

[17] 前項[1]ないし[13]のいずれか1項に記載の化合物又はその塩の薬理学的有効量を投与して、真菌感染症を予防及び／又は治療する方法。

[18] 抗真菌剤の製造のための前項[1]ないし[13]のいずれか1項に記載の化合物又はその塩の使用。

を提供する。

発明の効果

[0017] 式(I)で表される化合物又はその塩(以下、単に「本発明化合物」という称する場合がある。)は、1)真菌のGPI生合成阻害に基づいて細胞壁表層蛋白質の発現を阻害し、細胞壁assemblyを阻害するとともに真菌が細胞へ付着するのを阻害して、病原体が病原性を発揮できないようにすることにより、感染症の発症、進展、持続に対して効果を示し、さらに、2)物性、特に、水への溶解性及び水溶液中での安定性、並びに体内動態及び安全性の面でも優れる真菌感染症の予防又は治療剤として極めて有用である。

図面の簡単な説明

[0018] [図1]本発明の一の実施態様にて、マウスにおける薬物動態評価法において測定された実施例1の化合物及び親化合物である活性体の血漿中濃度を測定した結果を示す図である。

[図2]本発明の別の実施態様にて、マウスにおける薬物動態評価法において測定された実施例2、3の化合物及び親化合物である活性体の血漿中濃度を測定した結果を示す図である。

発明を実施するための形態

[0019] 以下に、本明細書において記載する記号、用語等の定義、本発明の実施の形態等を示して、本発明を詳細に説明する。なお、本発明は以下の実施の形態に限定されるものではなく、その要旨の範囲内で種々変形して実施することができる。

[0020] 本明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生じ得るすべての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、回転異性体、互変異性体等の異性体及び異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。したがって、本発明の化合物には、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体及びラセミ体が存在することがありうるが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。また、結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの単一の結晶形であっても二以上の結晶形からなる混合物であってもよい。そして、本発明化合物には無水物と水和物等の溶媒和物とが包含される。

[0021] 本明細書において使用する「C₁₋₆アルキル基」とは、炭素数1～6個の脂肪族炭化水素から任意の水素原子を1個除いて誘導される一価の基である、炭素数1～6個の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基を意味し、具体的には例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、sec-ペンチル基、ネオペンチル基、1-メチルブチ

ル基、2-メチルブチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられ、好ましくはメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基等である。

[0022] 本明細書において使用する「C₂₋₆アルケニル基」とは、二重結合を1~2個含んでいてもよい炭素数2~6個の直鎖状又は分枝鎖状のアルケニル基を意味し、具体的には例えば、エテニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メチル-1-プロペニル基、ペンテニル基、3-メチル-2-ブテニル基、ヘキセニル基、ヘキサンジエニル基等が挙げられ、好ましくはエテニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-2-ブテニル基等である。

[0023] 本明細書において使用する「C₂₋₆アルキニル基」とは、三重結合を1~2個含んでいてもよい炭素数2~6個の直鎖状又は分枝鎖状のアルキニル基を意味し、具体的には例えば、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基、ヘキサンジイニル基等が挙げられ、好ましくはエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基等である。

[0024] 本明細書において使用する「C₃₋₈シクロアルキル基」とは、炭素数3~8個の環状の脂肪族炭化水素基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピル基

、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられ、好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等である。

[0025] 本明細書において使用する「 C_{1-6} アルコキシ基」とは、前記定義「 C_{1-6} アルキル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、*sec*-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、1, 1-ジメチルプロポキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基、1-メチルペンチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブトキシ基、3, 3-ジメチルブトキシ基、1-エチルブトキシ基、2-エチルブトキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 2, 2-トリメチルプロポキシ基、1-エチル-1-メチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基等が挙げられ、好ましくはメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基等である。

[0026] 本明細書において使用する「ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基」とは、前記定義「 C_{1-6} アルキル基」中の任意の水素原子を、水酸基で置換した基を意味し、具体的には、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシ-*n*-プロピル基、2-ヒドロキシ-*n*-プロピル基、3-ヒドロキシ-*n*-プロピル基、1-ヒドロキシ-イソプロピル基、2-ヒドロキシ-イソプロピル基、3-ヒドロキシ-イソプロピル基、1-ヒドロキシ-*tert*-ブチル基等が挙げられ、好ましくは、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基等である。

- [0027] 本明細書において使用する「シアノ C_{1-6} アルキル基」とは、前記定義「 C_{1-6} アルキル基」中の任意の水素原子を、シアノ基で置換した基を意味し、具体的には、シアノメチル基、1-シアノエチル基、2-シアノエチル基、1-シアノ- n -プロピル基、2-シアノ- n -プロピル基、3-シアノ- n -プロピル基、1-シアノ-イソプロピル基、2-シアノ-イソプロピル基、3-シアノ-イソプロピル基、1-シアノ-*tert*-ブチル基等が挙げられ、好ましくは、シアノメチル基、1-シアノエチル基、2-シアノエチル基等である。
- [0028] 本明細書において使用する「 C_{1-6} アルコキシカルボニル基」とは、前記定義「 C_{1-6} アルコキシ基」の末端にカルボニル基が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、 n -プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基等が挙げられる。
- [0029] 本明細書において使用する「 C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキル基」とは、前記定義「 C_{1-6} アルコキシカルボニル基」の末端に、前記定義「 C_{1-6} アルキル基」が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、メトキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基、エトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルエチル基等が挙げられる。
- [0030] 本明細書において使用する「 C_{6-10} アリール基」とは、炭素数6~10の芳香族の炭化水素環式基をいい、具体的には例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、インデニル基、アズレニル基、ヘプタレニル基等が挙げられ、好ましくはフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基等である。
- [0031] 本明細書中において使用する「 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基」とは、前記定義「 C_{1-6} アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「 C_{1-6} アルコキシ基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、メトキシメチル基、エトキシメチル基、 n -プロポキシメチル、メトキシエチル基、エトキシエチル基等が挙げられる。
- [0032] 本明細書において使用する「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子

、臭素原子又はヨウ素原子を意味する。

[0033] 本明細書において使用する「ヘテロ原子」とは、窒素原子、硫黄原子又は酸素原子を意味する。

[0034] 本明細書において使用する「5若しくは6員のヘテロアリアル環」とは、環を構成する原子の数が5若しくは6であり、環を構成する原子中に1から複数個のヘテロ原子を含有する芳香族の環を意味する。具体的には例えば、フラン環、チオフェン環、ピロール環、ピリジン環、ピラジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、トリアゾール環（1, 2, 3-トリアゾール環、1, 2, 4-トリアゾール環等）、テトラゾール環（例えば1H-テトラゾール環、2H-テトラゾール環等）、チアゾール環、ピラゾール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、イソチアゾール環、オキサジアゾール環、チアジアゾール環等が挙げられる。

[0035] 本明細書において使用する「5若しくは6員ヘテロアリアル基」とは、環を構成する原子の数が5若しくは6であり、環を構成する原子中に1から複数個のヘテロ原子を含有する芳香族の環から任意の位置の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味する。具体的には例えば、フリル基（例えば2-フリル基、3-フリル基等）、チエニル基（例えば2-チエニル基、3-チエニル基等）、ピロリル基（例えば1-ピロリル基、2-ピロリル基、3-ピロリル基等）、ピリジル基（例えば2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基等）、ピラジニル基、ピリダジニル基（例えば3-ピリダジニル基、4-ピリダジニル基等）、ピリミジニル基（例えば2-ピリミジニル基、4-ピリミジニル基、5-ピリミジニル基等）、トリアゾリル基（例えば1, 2, 3-トリアゾリル基、1, 2, 4-トリアゾリル基等）、テトラゾリル基（例えば1H-テトラゾリル基、2H-テトラゾリル基等）、チアゾリル基（例えば2-チアゾリル基、4-チアゾリル基、5-チアゾリル基等）、ピラゾリル基（例えば3-ピラゾリル基、4-ピラゾリル基等）、オキサゾリル基（例えば2-オキサゾリル基、4-オキサゾリル基、5-オキサゾリル基等）、イソオキサゾリル基（例えば3-イソオキサゾリル基

、4-イソオキサゾリル基、5-イソオキサゾリル基等)、イソチアゾリル基(例えば3-イソチアゾリル基、4-イソチアゾリル基、5-イソチアゾリル基等)、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基等が挙げられる。

[0036] 本明細書において使用する「5若しくは6員の非芳香族系ヘテロ環式基」とは、環を構成する原子の数が5若しくは6であり、環を構成する原子中に1から複数個のヘテロ原子を含有する非芳香族の環から任意の位置の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味する。具体的には例えば、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、モルホリニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基等が挙げられる。

[0037] 本明細書において使用する「置換基を1個又は2個有していてもよい」とは、置換可能な部位に、任意に組み合わせて1又は2個の置換基を有してもよいことを意味する。

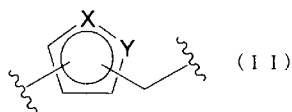
[0038] R¹は、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルアミノ基、ヒドロキシC₁₋₆アルキルアミノ基又はC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル基を意味し、特に、水素原子、アミノ基、又はC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル基が好ましく、該C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル基としては、メトキシメチル基が好ましい。

[0039] Rは、水素原子、メチル基、エチル基、又は2-ジメチルアミノエチル基が好ましい。

[0040] X及びYの一方は、窒素原子を、他方は、窒素原子又は酸素原子を意味する。

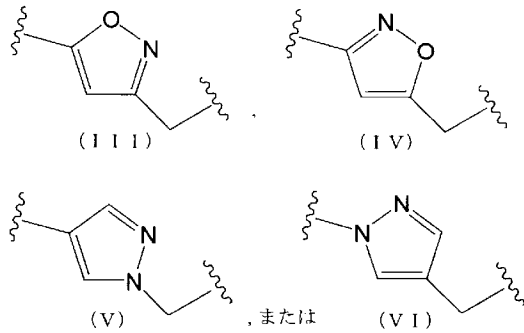
[0041] X及びYを含む下式(I I)

[0042] [化13]



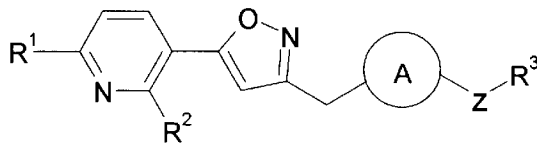
[0043] で表される部分構造は、下記に表されるような構造を有し、それぞれ左端が単結合を介してピリジン環の3位に結合し、かつ、右端はメチレン基を介してA環に結合する場合が好ましい。

[0044] [化14]



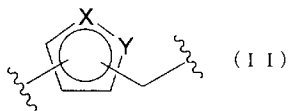
[0045] 例えば、式 (I I I) の部分構造を有する場合は、本発明化合物の親化合物、つまり、 γ -グルタミルアミノ基が導入される前の化合物の構造は下式のようにになる。

[0046] [化15]



[0047] X及びYは、その一方が窒素原子で、他方が酸素原子である場合、又は、X及びYとがともに窒素原子である場合が好ましく、X及びYの一方が窒素原子で、他方が酸素原子である場合は、X及びYを含む下式 (I I)

[0048] [化16]



[0049] で表される部分構造は、下式 (I I I) 若しくは (I V) に表されるような構造を有し、それぞれ左端が単結合を介してピリジン環の3位に結合し、かつ、右端はメチレン基を介してA環に結合する場合が好ましく、

[0050] [化17]



[0051] また、X及びYとが、ともに窒素原子である場合は、X及びYを含む下式 (

シカルボニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、及び C_{2-6} アルキニル基

[0058] R^3 として好ましい基を例示すると、 n -ブチル基、シクロプロピル基、フェニル基、フルオロフェニル基、フリル基、クロロフリル基、メチルフリル基、チエニル基、ブロモチエニル基、メチルチエニル基、ピリジル基、又はメチルピリジル基が挙げられ、特に、 n -ブチル基、シクロプロピル基、フェニル基、フルオロフェニル基、ピリジル基、又はメチルピリジル基が好ましい。

[0059] Z 及び R^3 は、それぞれ任意の組合せにより、環Aの置換基を構成することができる。そのように構成される環Aの置換基としての R^3-Z の好ましい例を例示すると、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、2-フルオロベンジルオキシ基、3-フルオロベンジルオキシ基、4-フルオロベンジルオキシ基、ピリジン-2-イルオキシメチル基、6-メチルピリジン-2-イルオキシメチル基、ピリジン-2-イルメトキシ基、6-メチルピリジン-2-イルメトキシ基、4-メチルピリジン-2-イルメトキシ基、ブトキシメチル基、又はシクロプロピルメトキシ基が挙げられる。

[0060] 本明細書において使用する「塩」としては、例えば、無機酸との塩、有機酸との塩、無機塩基との塩、有機塩基との塩、酸性アミノ酸との塩、塩基性アミノ酸との塩等が挙げられ、中でも薬理的に許容される塩が好ましい。そして、この塩を形成する酸または塩基の数は、特に制限されない。また、本発明に係る化合物の塩にはその塩の無水物と水和物等のその塩の溶媒和物とが包含される。

[0061] 無機酸との塩の好ましい例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等との塩が挙げられ、有機酸との塩の好ましい例としては、例えば酢酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、ステアリン酸、安息香酸、メタンサルホン酸、エタンサルホン酸、トリフルオロ酢酸、 p -トルエンサルホン酸等との塩が挙げられる。無機塩基との塩の好ましい例としては、例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カ

ルシウム塩等の塩が挙げられる。有機塩基との塩の好ましい例としては、例えば、メチルアミン、エチルアミン、n-ブチルアミン、トリエチルアミン、ピペリジン、モルホリン等との塩が挙げられる。

[0062] 酸性アミノ酸との塩の好ましい例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられ、塩基性アミノ酸との塩の好ましい例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられる。

[0063] 本明細書において使用する「抗真菌剤」は、真菌感染症の予防剤及び／又は治療剤を意味する。

[0064] 本発明に係る化合物は、慣用されている方法により錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、テープ剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等として製剤化することができる。

[0065] 製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、及び必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調整剤、防腐剤、抗酸化剤等を使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化される。例えば経口製剤を製造するには、本発明に係る化合物と賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤等を加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。

[0066] これらの成分としては、例えば、大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；例えば、流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；例えば、ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；例えば、セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；シリコン樹脂；シリコン油；例えば、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；例えば、ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カ

ルポキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース等の水溶性高分子；例えば、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール；例えば、グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトール等の多価アルコール；例えば、グルコース、ショ糖等の糖；例えば、無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウム等の無機粉体、精製水等が挙げられる。賦形剤としては、例えば、乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素等が、結合剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミン等が、崩壊剤としては、例えば、澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等が、滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、例えば、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤・顆粒剤には糖衣、その他、必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。また、シロップ剤や注射用製剤等の液剤を製造する際には、本発明に係る化合物にpH調整剤、溶解剤、等張化剤等と、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤等を加えて、常法により製剤化する。外用剤を製造する際には方法は限定されず、常法により製造することができる。すなわち、製剤化にあたり使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能である。使用する基剤原料として具体的には、例えば、動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコ

ール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水等の原料が挙げられ、さらに必要に応じ、例えば、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料等を添加することができるが、本発明に係る外用剤の基剤原料はこれらに限定されない。また、必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。なお、上記基剤原料の添加量は、通常外用剤の製造にあたり設定される濃度になる量である。

[0067] 本発明に係る化合物又はその塩を投与する場合、その形態は特に限定されず、通常用いられる方法により経口投与でも非経口投与でもよい。例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、テープ剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等の剤として製剤化し、投与することができる。

[0068] 本発明に係る医薬の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、疾患の具体的な種類等に応じて適宜選ぶことができる。

[0069] 投与量は患者の、疾患の種類、症状の程度、患者の年齢、性差、薬剤に対する感受性差等により著しく異なるが、経口剤の場合は、通常成人として1日あたり、1-10000mg、好ましくは10-2000mgを1日1-数回に分けて投与する。注射剤の場合は、通常成人として1日あたり、通常0.1mg-10000mgであり、好ましくは1mg-2000mgである。

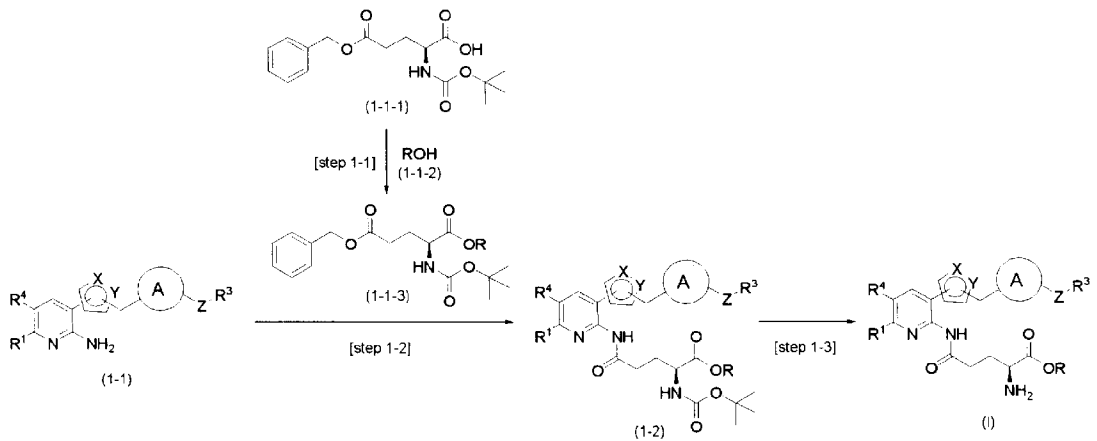
[0070] [一般的製造方法]

式(I)で表される化合物(以下、化合物(I)という。)の製造方法について説明する。

[0071] [製造方法1] 化合物(I)の製造方法

[0072]

[化20]



[0073] [式中、環A、 R^1 、 R^3 、 R^4 、X、Y、Z、及びRは前記定義と同意義を意味する。]

[0074] 化合物(1-1)は、後述する参考例等に記載の方法を用いて製造することができる。また、化合物(1-1)は米国特許公報US2007/0105904 A1公報に記載された方法等により製造することもできる。化合物(1-1-2)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[0075] [工程1-1]

本工程は、化合物(1-1-1)を縮合剤の存在下で化合物(1-1-2)と反応させて化合物(1-1-3)を得る工程である。

本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノンなどのアミド系溶媒、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド系溶媒、酢酸エチルなどのエステル系溶媒、アセトニトリル、又はこれらの混合溶媒などを用いることができる。縮合剤としては、Bop(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ(トリ(ジメチルアミノ))ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート)、HATU(O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-

テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート)、WSC (1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩)、DCC (N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド)などを用いることができる。反応を促進するために、触媒量の4-ジメチルアミノピリジンを加えることもできる。また、本工程は、トリエチルアミンやN-メチルモルホリンなどの塩基を1当量から3当量加えて行うこともできる。化合物(1-1-2)は化合物(1-1-1)に対して1当量から溶媒量用いることができ、好ましくは溶媒量用いる。縮合剤は化合物(1-1-1)に対して1当量から3当量用いることができ、好ましくは1当量から1.5当量用いる。反応温度は0°Cから還流温度であり、反応時間は10分間から48時間である。

[0076] [工程1-2]

本工程は、化合物(1-1-3)を、水素雰囲気下でパラジウム触媒を用いてベンジル基を脱保護し、得られたカルボン酸と化合物(1-1)を縮合剤の存在下で反応させて化合物(1-2)を得る工程である。ベンジル基の脱保護の反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、酢酸エチルなどのエステル系溶媒、又はこれらの混合溶媒などを用いることができる。パラジウム触媒としてはパラジウム-カーボン、水酸化パラジウムなどを用いることができる。縮合反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノンなどのアミド系溶媒、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド系溶媒、酢酸エチルなどのエステル系溶媒、アセトニトリル、又はこれらの混合溶媒などを用いることができる。縮合剤としては、Bop (1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ(トリ(ジメチル

ルアミノ)) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート)、HATU (O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート)、WSC (1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩)、DCC (N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド)などを用いることができる。反応を促進するために、触媒量の4-ジメチルアミノピリジンを加えることもできる。また、本工程は、トリエチルアミンやN-メチルモルホリンなどの塩基を1当量から3当量加えて行うこともできる。化合物(1-1-3)は化合物(1-1)に対して1当量から3当量用いることができる。パラジウム触媒は化合物(1-1)に対して0.01当量から1当量用いることができる。縮合剤は化合物(1-1)に対して1当量から3当量用いることができる。反応温度は0°Cから還流温度であり、反応時間は10分間から48時間である。

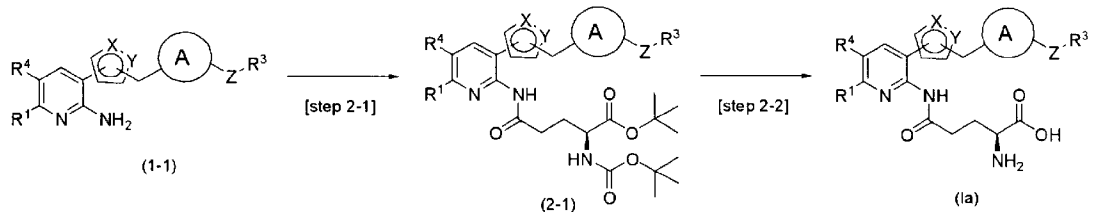
[0077] [工程1-3]

本工程は、化合物(1-2)のt-ブトキシカルボニル基を酸性条件下で脱保護して化合物(I)を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、などの芳香族炭化水素系溶媒、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、塩化メチレン、水、又はこれらの混合溶媒などを用いることができる。酸としては塩酸、硫酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸などを用いることができる。酸は化合物(1-2)に対して2当量から溶媒量用いる。反応温度は0°Cから還流温度であり、反応時間は10分間から24時間である。

[0078] [製造方法2] 化合物(Ia)の製造方法

[0079]

[化21]



[0080] [式中、環A、R¹、R³、R⁴、X、Y、及びZは前記定義と同意義を意味する。]

[0081] [工程2-1]

本工程は、化合物(1-1)を縮合剤の存在下でN-tert-ブトキシカルボニル-L-グルタミン酸 1-tert-ブチルエステルと反応させて化合物(2-1)を得る工程である。[工程1-1]と同様の方法で化合物(2-1)を製造することができる。

[0082] [工程2-2]

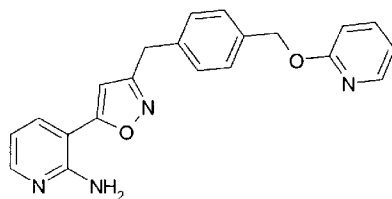
本工程は、化合物(2-1)の2つのtert-ブトキシカルボニル基を酸性条件下で脱保護して化合物(1a)を得る工程である。[工程1-3]と同様の方法で化合物(1a)を製造することができる。

実施例

[0083] 本発明に係る化合物は、例えば以下の実施例、参考例及び製造例等に記載した方法により製造することができる。ただし、これらは例示的なものであって、本発明に係る化合物は如何なる場合も以下の具体例に限定されるものではない。

[0084] [参考例1] 3-(3-(4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0085] [化22]



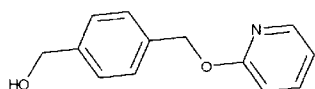
製造例 1-1-5 に記載の (4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロライド (510 mg、1.84 mmol) と国際公開第 07/052615 号公報の製造例 1-2-3 に記載の 3-エチニル-ピリジン-2-イルアミン (150 mg、1.27 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に、室温でトリエチルアミン (708 μ L、5.08 mmol) を加え、室温で 95 分攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、標記化合物 (120 mg、26%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm) : 4.08 (2H, s), 5.37 (2H, s), 6.33 (1H, s), 6.45 (2H, brs), 6.79-6.82 (2H, m), 6.88-6.91 (1H, m), 7.30 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.57-7.61 (1H, m), 7.85 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.03 (1H, d, J=5.5 Hz), 8.17 (1H, m).

[0086] 出発物質 (4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロライドは以下の方法で合成した。

[0087] [製造例 1-1-1] (4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニル) メタノール

[0088] [化23]



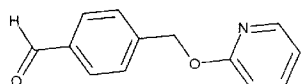
1, 4-ベンゼンジメタノール (5.5 g、40 mmol)、2-フルオロピリジン (1.3 g、13 mmol)、及び N,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) の混合物に、0°C で水素化ナトリウム (1.4 g、40 mmol、66% in oil) を加え、室温で 20 分間と 70°C で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、その溶媒を減圧下留去した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘプタン = 1 : 1) で精製し、標記化合物 (

1. 9 g、66%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.71 (2H, s), 5.38 (2H, s), 6.81 (1H, td, $J=0.9, 8.4\text{Hz}$), 6.89 (1H, ddd, $J=0.9, 5.1, 7.1\text{Hz}$), 7.37–7.47 (4H, m), 7.59 (1H, ddd, $J=2.0, 7.1, 8.3\text{Hz}$), 8.17 (1H, ddd, $J=0.7, 2.0, 5.1\text{Hz}$).

[0089] [製造例 1-1-2] 4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンズアルデヒド

[0090] [化24]

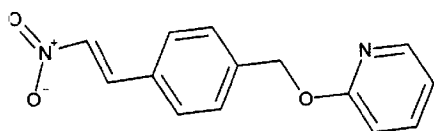


製造例 1-1-1に記載の(4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニル)メタノール(1.9 g、8.6 mmol)と塩化メチレン(30 mL)の混合物に、二酸化マンガン(15 g、17 mmol)を室温に加え、その温度で終夜攪拌した。反応混合物をセライトを用いてろ過し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:4)で精製し、標記化合物(770 mg、42%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 5.48 (2H, s), 6.85 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.90–6.93 (1H, m), 7.60–7.64 (3H, m), 7.89 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.16 (1H, dd, $J=1.3, 4.9\text{Hz}$), 10.0 (1H, s).

[0091] [製造例 1-1-3] 2-(4-((E)-2-ニトロビニル)-ベンジルオキシ)-ピリジン

[0092] [化25]



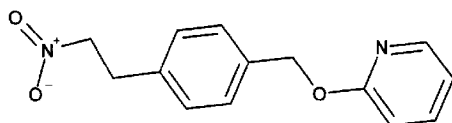
製造例 1-1-2に記載の4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンズアルデヒド(23.4 g、110 mmol)、ニトロメタン(33.6 g、550 mmol)、酢酸アンモニウム(17.0 g、220 mmol)そ

して酢酸（200 mL）の混合物を100°Cで1時間45分撹拌した。反応溶液を氷冷撹拌しながら少量の水を加え、析出した固体をろ取し、標記化合物（21.0 g、74.5%）を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 5.41 (2H, s), 6.91 (1H, dd, J=0.8, 8.4 Hz), 6.99–7.10 (1H, m), 7.53 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.72–7.79 (1H, m), 7.86 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.13 (1H, d, J=10 Hz), 8.15–8.20 (1H, m), 8.23 (1H, d, J=10 Hz).

[0093] [製造例 1-1-4] 2-(4-(2-ニトロエチル)-ベンジルオキシ)-ピリジン

[0094] [化26]



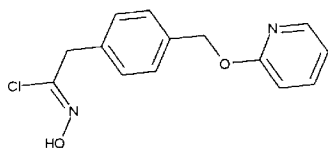
製造例 1-1-3に記載の2-(4-((E)-2-ニトロビニル)-ベンジルオキシ)-ピリジン（21.0 g、81.9 mmol）、酢酸（21 mL）、ジメチルスルホキシド（200 mL）の溶液に、適宜冷却しながら室温で水素化ホウ素ナトリウム（4.96 g、131 mmol）を加えた。水素化ホウ素ナトリウムを加えた後、冷浴を除き室温で15分間撹拌した。反応溶液を水と酢酸エチルに分配した。酢酸エチル層を水で2回、食塩水で1回洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘプタン=1：3）で精製し、標記化合物（16.3 g、77.1%）を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.23 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.85 (2H, t, J=6.8 Hz), 5.32 (2H, s), 6.82–6.88 (1H, m), 6.96–7.01 (1H, m), 7.28 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.38 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.69–7.74 (1H, m), 8.15–8.19 (1H, m).

[0095] [製造例 1-1-5] 4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニル-アセトヒドロキシモイル クロリド

[0096]

[化27]



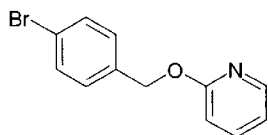
メタノール（75 mL）にリチウム ワイアー（323 mg、46.6 mmol）を加え溶解した。その混合溶液に製造例1-1-4に記載の2-(4-(2-ニトロエチル)-ベンジルオキシ)-ピリジン（6.0 g、23.3 mmol）を加え、反応溶液を減圧下濃縮した。残渣にトルエンを加え、その溶媒を減圧下濃縮した。得られた残渣の塩化メチレン（90 mL）とテトラヒドロフラン（45 mL）の溶液を -78°C に冷却し、攪拌下にチタニウム（IV）クロリド（8.15 mL、74.4 mmol）を加えた。チタニウム（IV）クロリドを加え終わったらすぐに反応溶液を10分間、ついで室温で30分攪拌した。反応溶液を氷水に展開し酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、硫酸マグネシウムをろ過により取り除いた。ろ液を中性シリカゲルを敷いたガラスフィルター（酢酸エチルで溶出）に通した。得られた溶出液を減圧下濃縮した。残渣に少量の酢酸エチルを加え、析出した固体をろ取り標記化合物（1.86 g、28.8%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.82 (2H, s), 5.33 (2H, s), 6.84–6.89 (1H, m), 6.97–7.01 (1H, m), 7.25 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.41 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.70–7.76 (1H, m), 8.15–8.18 (1H, m), 11.7 (1H, s).

[0097] また、製造例1-1-5の標記化合物は下記の別法で合成することもできる。

[0098] [製造例1-2-1] 2-(4-ブロモベンジルオキシ)-ピリジン

[0099] [化28]



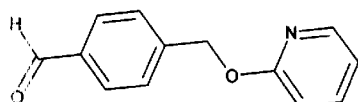
4-ブロモベンジルアルコール（25 g、130 mmol）のN、N-ジ

メチルホルムアミド（125 mL）溶液に室温でカリウム *tert*-ブトキシカリウム（15.8 g、141 mmol）を加え、54°Cで10分間攪拌した。40°Cから58°Cで、その反応溶液に2-フルオロピリジン（15 mL、154 mmol）を加え、さらに65°Cで30分間攪拌した。反応溶液を室温とし、水と酢酸エチルを加え分液した。水層をさらに酢酸エチル（2回）で抽出した。酢酸エチル層を合わせ、水（3回）と食塩水（1回）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、減圧下濃縮することにより、標記化合物（34 g）を粗生成物として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 5.33 (2H, s), 6.87–6.70 (1H, m), 6.98–7.02 (1H, m), 7.38–7.44 (2H, m), 7.55–7.60 (2H, m), 7.71–7.76 (1H, m), 8.15–8.18 (1H, m).

[0100] [製造例 1-2-2] 4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンズアルデヒド

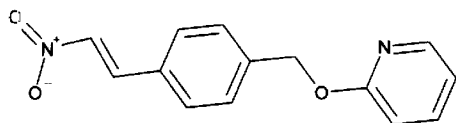
[0101] [化29]



製造例 1-2-1に記載の2-(4-ブロモベンジルオキシ)-ピリジン(34 g、128 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(120 mL)に、-78°Cで*n*-ブチルリチウム(50 mL、2.6 M ヘキサン溶液、134 mmol)を滴下した。30分攪拌した後、その反応溶液に-78°CでN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL、134 mmol)を滴下し、室温で攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分液した。酢酸エチル層を水(2回)と食塩水(1回)で洗浄した。水層を合わせ酢酸エチルで抽出した。得られた酢酸エチル層を水(2回)と食塩水(1回)で洗浄した。先に得られた酢酸エチル層と今回得られた酢酸エチル層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物(26.8 g)を粗生成物として得た。

[0102] [製造例 1-2-3] 2-(4-((E)-2-ニトロビニル)-ベンジルオキシ)-ピリジン

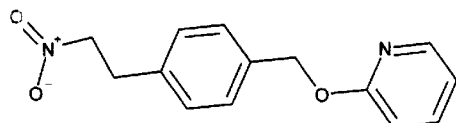
[0103] [化30]



製造例 1-2-2に記載の 4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンズアルデヒド (26.8 g、126 mmol)、ニトロメタン (34 mL、630 mmol)、酢酸アンモニウム (19 g、252 mmol) 及び酢酸 (90 mL) の混合物を 100°C で 1 時間 30 分攪拌した。反応溶液に酢酸エチルと水を加え分液した。その有機層を分離し、水 (5 回) と飽和重曹水 (1 回) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物 (31 g) を粗生成物として得た。

[0104] [製造例 1-2-4] 2-(4-(2-ニトロエチル)-ベンジルオキシ)-ピリジン

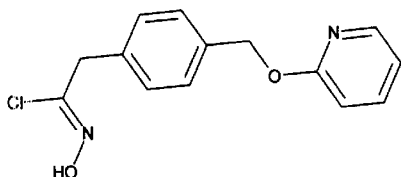
[0105] [化31]



製造例 1-2-3に記載の 2-(4-((E)-2-ニトロビニル)-ベンジルオキシ)-ピリジン (30.8 g、120 mmol) と酢酸 (7.4 mL) のジメチルスルホキシド (150 mL) の溶液に、30°C 以下で水素化ホウ素ナトリウム (2.45 g、64.8 mmol) を加えた。反応溶液を室温で 40 分間攪拌した。反応溶液に 30°C 以下で水と酢酸エチルとジエチルエーテルを加え、水と有機層に分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。先に得られた有機層と酢酸エチル層合わせ、水 (3 回) と食塩水 (1 回) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘプタン = 1 : 4) で精製し、標記化合物 (15.2 g) を得た。

[0106] [製造例 1-2-5] 4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニル-アセトヒドロキシモイル クロリド

[0107] [化32]

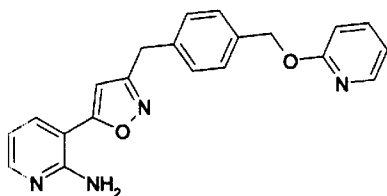


製造例 1-2-4に記載の 2-(4-(2-ニトロエチル)-ベンジルオキシ)-ピリジン (15.2 g, 59 mmol) のメタノール (80 mL) 溶液にリチウムメトキシド (4.49 g, 118 mmol) を加え、3 分間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮した。残渣にトルエンを加え、その溶媒を減圧下濃縮した。得られた残渣の塩化メチレン (100 mL) とテトラヒドロフラン (50 mL) の溶液を -6.6°C に冷却し、攪拌下にチタニウム (IV) クロリド (20.8 mL, 189 mmol) を加えた。反応溶液を 0°C で 10 分間攪拌し、ついで室温で 30 分攪拌した。反応溶液を氷水に注ぎ、室温で 30 分攪拌した。反応溶液に酢酸エチルとジエチルエーテルを加え分液した。有機層を水 (3 回) と食塩水 (1 回) で洗浄した。水層を合わせ酢酸エチル (2 回) で抽出した。酢酸エチル層を合わせ水 (3 回) と食塩水 (1 回) で洗浄した。先の有機層と酢酸エチル層を合わせ、無水硫酸マグネシウムと硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物 (11.5 g) を粗生成物として得た。

[0108] また、参考例 1 の標記化合物は下記の別法 1 から 3 で合成することもできる。

[0109] [参考例 1 の別法 1] 3-(3-(4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0110] [化33]



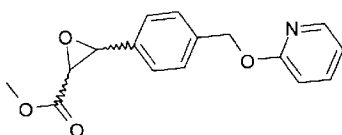
塩化亜鉛（8.82 g）とテトラヒドロフラン（130 mL）の混合物に、0°Cで、国際公開第07/052615号公報の製造例1-2-3に記載の3-エチニルピリジン-2-イルアミン（3.00 g、純度98%）と、製造例1-2-5に記載の4-（ピリジン-2-イルオキシメチル）-フェニルーアセトヒドロキシモイル クロリド（17.4 g、純度94%）を加えた。反応混合物を室温とし、水浴を用いて内温を28°C以下に保ちながらトリエチルアミン（9.02 mL）を滴下した。反応混合物を室温で20分間攪拌し、次いで35°Cで1時間攪拌した。反応混合物を室温とし、反応混合物に塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルを加え、次いで、アンモニア水溶液をpH約8まで加え、抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル=3：2）で精製し、次いで、tert-ブチルメチルエーテルとヘプタンの混合溶媒を用いて結晶化し、標記化合物（5.32 g）を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 4.07 (2H, s), 5.37 (4H, brs), 6.25 (1H, s), 6.71 (1H, dd, J=4.8, 7.7 Hz), 6.79-6.81 (1H, m), 6.89 (1H, ddd, J=0.8, 5.0, 7.0 Hz), 7.30 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.44 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.58 (1H, ddd, J=2.0, 7.1, 8.4 Hz), 7.70 (1H, dd, J=1.8, 7.7 Hz), 8.14 (1H, dd, J=1.8, 4.9 Hz), 8.17-8.18 (1H, m).

[0111] 参考例1の別法1では、出発物質4-（ピリジン-2-イルオキシメチル）-フェニルーアセトヒドロキシモイル クロリドは以下の方法で合成した。

[0112] [製造例1-3-1] メチル 3-（4-（ピリジン-2-イルオキシメチル）-フェニル）-オキシラン-2-カルボキシレート

[0113] [化34]

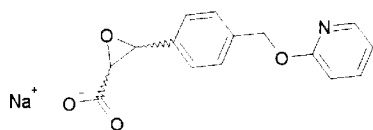


製造例 1-1-2 に記載の 4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンズアルデヒド (24.8 g) とテトラヒドロフラン (160 mL) の混合物に -15°C でメチル クロロアセテート (10.2 mL) を加え、次いで、同温でソジウム メトキシド (23.7 mL、28%メタノール溶液) を加えた。反応混合物を 0°C で 1 時間攪拌し、次いで、室温で 2 時間攪拌した。酢酸 (6 mL) を含む氷水 (800 mL) に反応混合物を加え、反応混合物を室温とした。反応混合物に酢酸エチルを加え抽出し、次いで有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。その溶媒を減圧下留去し、標記化合物 (30.2 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm) : 3.51 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 3.83 (3H, s), 4.11 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 5.38 (2H, s), 6.81 (1H, td, $J=0.9, 8.4\text{Hz}$), 6.89 (1H, dd, $J=0.9, 5.1, 7.1\text{Hz}$), 7.29-7.31 (2H, m), 7.47 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.59 (1H, ddd, $J=2.0, 7.1, 8.4\text{Hz}$), 8.17 (1H, ddd, $J=0.8, 2.0, 5.1\text{Hz}$).

[0114] [製造例 1-3-2] ソジウム 3-(4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニル)-オキシラン-2-カルボキシレート

[0115] [化35]



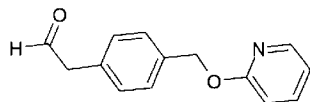
製造例 1-3-1 に記載のメチル 3-(4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニル)-オキシラン-2-カルボキシレート (19.9 g) とエタノール (300 mL) の混合物に 0°C でソジウム メトキシド (14.2 mL、28%メタノール溶液)、水 (1.3 mL)、テトラヒドロフラン (100 mL) を順次加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物にジエチルエーテル (200 mL) を加え、析出した固体をろ取し、標記化合物 (14.3 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD) δ (ppm) : 3.31 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 3.88 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 5.33 (2H, s), 6.84 (1H, td, $J=0.9, 8.2\text{Hz}$), 6.94 (1H, ddd, $J=0.9, 5.1, 7.1\text{Hz}$), 7.29-7.31 (2H, m), 7.42 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.68 (1H, ddd, $J=2.0, 7.1$

, 8. 4Hz), 8. 12(1H, ddd, J=0. 7, 2. 0, 5. 1Hz).

[0116] [製造例 1-3-3] 4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニル-アセタルデヒド

[0117] [化36]

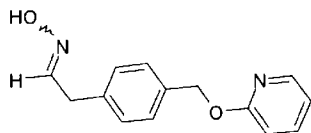


製造例 1-3-2に記載のソジウム 3-(4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニル)-オキシラン-2-カルボキシレート (9. 95 g)、トルエン (200 mL)、水 (120 mL)、酢酸 (16 mL) の混合物を 73°C で 90 分間攪拌した。反応混合物を室温とし、反応混合物に酢酸エチルを加え抽出し、次いで有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。その溶媒を減圧下留去し、標記化合物 (6. 82 g) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 3. 70(2H, d, J=2. 2Hz), 5. 38(2H, s), 6. 81(1H, td, J=0. 8, 8. 2Hz), 6. 89(1H, ddd, J=0. 9, 5. 1, 7. 1Hz), 7. 24(2H, d, J=8. 1), 7. 48(2H, d, J=8. 1Hz), 7. 59(1H, ddd, J=2. 0, 7. 1, 8. 4Hz), 8. 18(1H, ddd, J=0. 6, 2. 0, 5. 0Hz), 9. 75(1H, t, J=2. 4).

[0118] [製造例 1-3-4] 4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニル-アセタルデヒド オキシム (E/Z 混合物)

[0119] [化37]



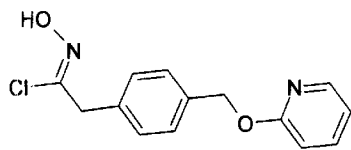
ヒドロキシルアミン硫酸塩 (19. 7 g) と水 (250 mL) の混合物に、0°C で 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (240 mL) を加え、同温で 15 分間攪拌した。次いで、反応混合物に、同温で、製造例 1-3-3 に記載の (4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニル)-アセタルデヒド (27. 3 g) とメタノール (250 mL) の混合物を滴下し、室温で終夜攪

拌した。析出した固体をろ取し、標記化合物（20.3 g）をE体とZ体の混合物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm) : 3.54 (2H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 3.74 (2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 5.36 (2H+2H, s), 6.79–6.81 (1H+1H, m), 6.87–6.90 (1H+2H, m), 7.22–7.24 (2H+2H, m), 7.42–7.44 (2H+2H, m), 7.53 (1H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 7.56–7.61 (1H+1H, m), 8.17–8.18 (1H+1H, m) (underbar=E or Z).

[0120] [製造例 1-3-5] 4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニル-アセトヒドロキシモイル クロリド

[0121] [化38]



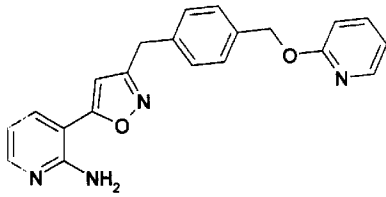
製造例 1-3-4に記載の 4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニル-アセタルデヒド オキシム (E/Z混合物) (132 mg) と N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) の混合物に、室温で N-クロロスクシニミド (72.8 mg) を加えた。次いで、同温で、反応混合物に塩酸ガスを吹き込み、同温で 90 分間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルと水を加え抽出し、次いで有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。その溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をジエチルエーテルとヘプタンの混合溶媒で洗浄し、標記化合物 (123 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm) : 3.81 (2H, s), 5.36 (2H, s), 6.81 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.88–6.91 (1H, m), 7.28 (2H, d, $J=8.1$), 7.43 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.57–7.62 (1H, m), 8.17–8.19 (1H, m).

[0122] [参考例 1 の別法 2] 3-(3-(4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0123]

[化39]



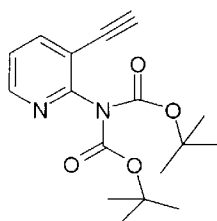
製造例 1-4-2 に記載のジ-tert-ブチル (3-(3-(4-(ピリジン-2-イルオキシ)メチル)ベンジル)イソキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)イミドジカルボネート (11.8 g、純度約 70%)、ジクロロメタン (120 mL) の溶液に 0°C でトリフルオロ酢酸 (40 mL) を加えた。室温で 14 時間攪拌した。反応溶液に 20°C 以下で飽和重曹水を加え酢酸エチルで抽出し、ついで NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィ- (ヘプタン：酢酸エチル=1：1) で精製した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣に tert-ブチルメチルエーテルを加え固体をろ取し、標記化合物 (7.29 g) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 4.04 (2H, s), 5.32 (2H, s), 6.26 (2H, brs), 6.69 (1H, dd, J=4.8, 8.0 Hz), 6.81 (1H, s), 6.83-6.87 (1H, m), 6.97-7.00 (1H, m), 7.33 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.40 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.69-7.74 (1H, m), 7.87 (1H, dd, J=2.0, 7.6 Hz), 8.08 (1H, dd, J=2.0, 7.6 Hz), 8.15-8.17 (1H, m).

[0124] 出発物質ジ-tert-ブチル (3-(3-(4-(ピリジン-2-イルオキシ)メチル)ベンジル)イソキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)イミドジカルボネートは以下の方法で合成した。

[0125] [製造例 1-4-1] ジ-tert-ブチル (3-エチニルピリジン-2-イル)イミドジカルボネート

[0126] [化40]

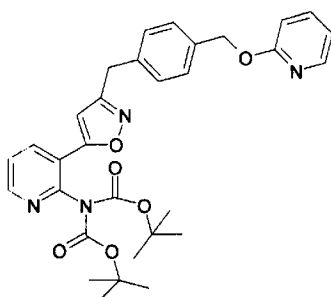


国際公開第07/052615号公報の製造例1-2-3に記載の3-エチニルピリジン-2-イルアミン(6.34g)、ジ-tert-ブチルジカルボネート(58.5g)、トリエチルアミン(27.1g)、4-ジメチルアミノピリジン(655mg)、テトラヒドロフラン(254mL)を室温で18時間攪拌した。反応溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧濃縮した。得られたシリカゲルをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=3:1)で精製し、標記化合物(15g)を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.32(18H, s), 4.59(1H, s), 7.39-7.44(1H, m), 7.99-8.03(1H, m), 8.46-8.48(1H, m).

[0127] [製造例1-4-2] ジ-tert-ブチル (3-(3-(4-(ピリジン-2-イルオキシ)メチル)ベンジル)イソキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)イミドジカルボネート

[0128] [化41]

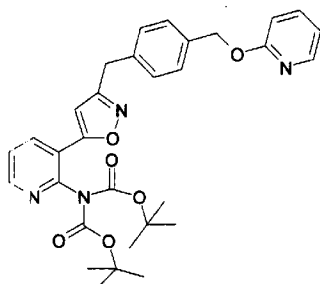


製造例1-4-1に記載のジ-tert-ブチル (3-エチニルピリジン-2-イル)イミドジカルボネート(12g)、製造例1-1-4に記載の2-(4-(2-ニトロエチル)-ベンジルオキシ)ピリジン(19.4g)、4-ジメチルアミノピリジン(230mg)、テトラヒドロフラン(200mL)の溶液に室温攪拌下にジ-tert-ブチルジカルボネート(28.8g)を4回に分けて8時間かけて加えた。加え終わった後室温でさらに22時間攪拌した。反応溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧濃縮した。得られたシリカゲルをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=3:1ついで2:1)で精製し、標記化合物を含む油状物(11.8g、目的物を約70%含む)を得た。

[0129] 製造例 1-4-2 のジ-tert-ブチル (3-(3-(4-(ピリジン-2-イルオキシ)メチル)ベンジル)イソキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)イミドジカルボネートは、下記の別法 1 又は 2 でも合成できる。

[0130] [製造例 1-5-1] ジ-tert-ブチル (3-(3-(4-(ピリジン-2-イルオキシ)メチル)ベンジル)イソキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)イミドジカルボネート (製造例 1-4-2 の別法 1)

[0131] [化42]

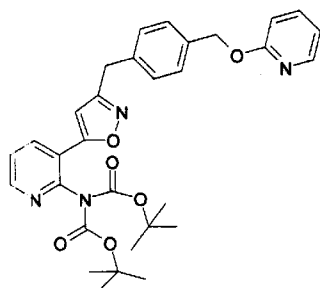


製造例 1-4-1 に記載のジ-tert-ブチル (3-エチニルピリジン-2-イル)イミドジカルボネート (2.0 g)、製造例 1-1-4 に記載の 2-(4-(2-ニトロエチル)-ベンジルオキシ)ピリジン (2.44 g)、トリエチルアミン (0.086 mL)、テトラヒドロフラン (20 mL) の溶液に 50°C 攪拌下にフェニルイソシアネート (2.8 mL) を 4 回に分けて 5.5 時間かけて加えた。加え終わった後 50°C でさらに 2 時間攪拌した。反応溶液に NH-シリカゲルを加え溶媒を減圧濃縮した。NH-シリカゲルに吸着した粗体を NH-シリカゲルクロマトグラフィー (ヘプタン：酢酸エチル=3:1) で精製した。得られた溶液を減圧濃縮しシリカゲルクロマトグラフィー (ヘプタン：酢酸エチル=3:1 ついで 2:1) で精製し、標記化合物 (2.2 g) を油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.18 (18H, s), 4.07 (2H, s), 5.32 (2H, s), 6.58 (1H, s), 6.83-6.86 (1H, m), 6.96-7.01 (1H, m), 7.29 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.40 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.58 (1H, dd, J=4.8, 7.6 Hz), 7.69-7.74 (1H, m), 8.15-8.18 (1H, m), 8.34 (1H, dd, J=2.0, 7.6 Hz), 8.59 (1H, dd, J=2.0, 5.2 Hz).

[0132] [製造例 1-6-1] ジーtert-ブチル (3-(3-(4-(ピリジン-2-イルオキシ)メチル)ベンジル)イソキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)イミドジカルボネート (製造例 1-4-2の別法 2)

[0133] [化43]



製造例 1-6-2に記載の 4-メチレン-2-オキソ-4H-ピリド [2, 3-d] [1, 3] オキサジン-1-カルボキシリック アシッド tert-ブチル エステル (1.48 g)、製造例 1-1-4に記載の 2-(4-(2-ニトロエチル)-ベンジルオキシ)ピリジン (2.9 g)、ジーtert-ブチル ジカルボネート (6.14 g)、4-ジメチルアミノピリジン (68.6 mg)、テトラヒドロフラン (50 mL) を室温で 2 時間攪拌した。反応溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧濃縮した。シリカゲルに吸着した粗体をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘプタン：酢酸エチル=3：1 ついで 1：1 ついで 1：2) で精製し標記化合物 (2.1 g) を油状物として得た。

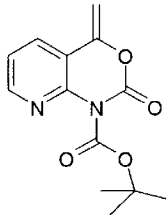
¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.18 (18H, s), 4.07 (2H, s), 5.32 (2H, s), 6.58 (1H, s), 6.83-6.86 (1H, m), 6.96-7.01 (1H, m), 7.29 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.40 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.58 (1H, dd, J=4.8, 7.6 Hz), 7.69-7.74 (1H, m), 8.15-8.18 (1H, m), 8.34 (1H, dd, J=2.0, 7.6 Hz), 8.59 (1H, dd, J=2.0, 5.2 Hz).

[0134] 出発物質 4-メチレン-2-オキソ-4H-ピリド [2, 3-d] [1, 3] オキサジン-1-カルボキシリック アシッド tert-ブチル エステルは、以下の方法で合成した。

[0135] [製造例 1-6-2] 4-メチレン-2-オキソ-4H-ピリド [2, 3-

d] [1, 3] オキサジン-1-カルボキシリック アシッド tert-ブチル エステル

[0136] [化44]

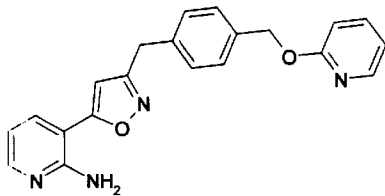


1-(2-アミノピリジン-3-イル)-エタノン(990mg)、ジ-tert-ブチルジカルボネート(7.92g)、4-ジメチルアミノピリジン(88.8mg)、トリエチルアミン(4.95mL)、テトラヒドロフラン(16.5mL)を室温で24時間攪拌した。反応溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧濃縮した。シリカゲルに吸着した粗体をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=2:1)で精製し、標記化合物(1.48g)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.56(9H, s), 5.01(1H, d, J=3.6Hz), 5.45(1H, d, J=3.6Hz), 7.28(1H, dd, J=4.8, 8.0Hz), 8.25(1H, dd, J=1.6, 8.0Hz), 8.36(1H, dd, J=1.6, 4.8Hz).

[0137] [参考例1の別法3] 3-(3-(4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0138] [化45]



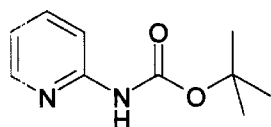
窒素雰囲気下、製造例1-8-2に記載の2-(4-(5-ヨードイソキサゾール-3-イルメチル)-ベンジルオキシ)-ピリジン(200mg)、製造例1-7-2に記載の2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-ピリジンボロン酸(134mg)、炭酸ナトリウム(82mg)、テトラキス(

トリフェニルホスフィン) パラジウム (59 mg)、1, 2-ジメトキシエタン(6 mL)及び水(1 mL)の混合物を80°Cで2時間攪拌した。その混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルと水を加えた。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液をシリカゲルに吸着した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=4:1~1:1~酢酸エチル)にて精製し、標記化合物(116 mg)を得た。

[0139] 出発物質 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-ピリジンボロン酸は以下の方法で合成した。

[0140] [製造例 1-7-1] ピリジン-2-イル-カルバミック アシッド tert-ブチル エステル

[0141] [化46]

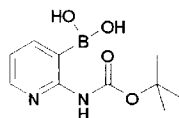


tert-ブチルアルコール(650 mL)とジ-tert-ブチルカーボネート(24 g)の溶液にゆっくり2-アミノピリジン(9.4 g)を加えた。その混合物を室温で24時間攪拌した。その反応溶液を減圧濃縮し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物(18 g)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.47(9H, s), 6.99-7.03(1H, m), 7.70-7.74(1H, m), 7.77-7.80(1H, m), 8.23-8.24(1H, m), 9.72(1H, brs)

[0142] [製造例 1-7-2] 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-ピリジンボロン酸

[0143] [化47]



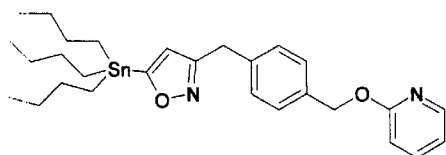
製造例 1-7-1 に記載のピリジン-2-イル-カルバミック アシッド tert-ブチル エステル (16 g) と N, N, N', N' -テトラメチルエチレンジアミン (25 g) のテトラヒドロフラン溶液 (400 mL) を -70°C に冷却し、n-ブチルリチウム (78 mL, 2.64 M ヘプタン溶液) を 1 時間で滴下し、10 分間攪拌した。その混合物を -10°C から -6°C の間まで昇温し、その温度で 2 時間攪拌した。再び、その溶液を -70°C まで冷却し、トリイソブチル ボレート (58 g) を 1 時間で滴下した。その混合物を 0°C まで昇温した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。生成した黄色固体にエーテルを加え、攪拌した後、固体をろ取し、エーテルと水で洗浄した。その固体を減圧下乾燥し、標記化合物 (14 g) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.32-1.41 (9H, m), 6.80-6.84 (1H, m), 7.95-7.8.13 (2H, m).

[0144] 参考例 1 の別法 3 における出発物質 2-(4-(5-ヨード-イソキサゾール-3-イルメチル)-ベンジルオキシ)-ピリジンは以下の方法で合成した。

[0145] [製造例 1-8-1] 2-(4-(5-トリブチルスタニル-イソキサゾール-3-イルメチル)-ベンジルオキシ)-ピリジン

[0146] [化48]



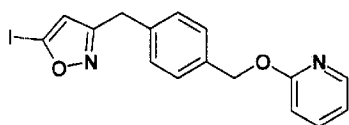
トリ-n-ブチルエチルチン (3 g)、製造例 1-1-4 に記載の 2-(4-(2-ニトロ-エチル)-ベンジルオキシ)-ピリジン (4.9 g)、及び 4-ジメチルアミノピリジン (116 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (90 mL) に、ジ-tert-ブチルジカーボネート (7.3 g) のテトラヒドロフラン溶液 (30 mL) を加え、室温で 15 時間攪拌した。その混合物に酢酸エチルと水を加えた。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液をシリカゲルに吸

着させた後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝4：1）にて精製し、標記化合物（5.3 g）を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.81–0.85 (9H, m), 1.08–1.12 (6H, m), 1.23–1.30 (6H, m), 1.46–1.54 (6H, m), 4.00 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.40 (1H, s), 6.83–6.86 (1H, m), 6.97–7.00 (1H, m), 7.25–7.26 (2H, m), 7.36–7.38 (2H, m), 7.69–7.74 (1H, m), 8.15–8.17 (1H, m).

[0147] [製造例 1-8-2] 2-(4-(5-ヨード-イソキサゾール-3-イルメチル)-ベンジルオキシ)-ピリジン

[0148] [化49]



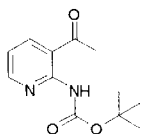
製造例 1-8-1 に記載の 2-(4-(5-トリブチルスタニル-イソキサゾール-3-イルメチル)-ベンジルオキシ)-ピリジン (5.1 g) のテトラヒドロフラン溶液 (15 mL) に、0°C でヨウ素 (2.5 g) を加えた。その混合物を 20 分間その温度で攪拌した。その混合物に 10% チオ硫酸ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加えた。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を濃縮し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝10：1～4：1）にて精製し、標記化合物 (2.4 g) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.99 (2H, s), 5.31 (2H, s), 6.66 (1H, s), 6.84–6.87 (1H, m), 6.97–7.00 (1H, m), 7.26 (2H, d, J=8Hz), 7.39 (2H, d, J=8Hz), 7.70–7.74 (1H, m), 8.16–8.17 (1H, m).

[0149] 以下、参考例 1 に記載の 3-(3-(4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミンの製造例の別法を説明する。

[参考例 2] tert-ブチル (3-アセチルピリジン-2-イル) カルバメートの合成

[化50]

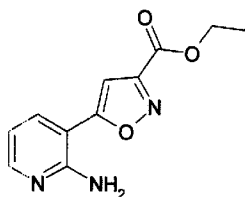


窒素雰囲気下、1-(2-アミノピリジン-3-イル)エタノン(50g, 368mmol)、*tert*-ブチルジカーボネイト(120g, 552mmol)と*tert*-ブタノール(200mL)の混合物を90°Cで3時間攪拌した。冷却後、減圧下溶媒を留去し、残渣に*n*-ヘプタン(500mL)を加え、析出している固体を濾取し、標記化合物(77g)を黄色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.54(9H, s), 2.64(3H, s), 7.03(1H, dd, J=4.8, 8.0Hz), 8.16(1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 8.63(1H, dd, J=2.0, 4.8Hz), 10.82(1H, brs).

[0150] [参考例3] エチル 5-(2-アミノピリジン-3-イル)イソキサゾール-3-カルボキシレートの合成

[化51]



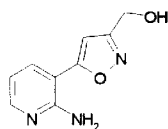
窒素雰囲気下、*tert*-ブチル (3-アセチルピリジン-2-イル)カルバメート(600mg, 2.29mmol)、シュウ酸ジエチル(669mg, 4.58mmol)のトルエン(5.0mL)溶液に、室温でカリウム*tert*-ブトキシド(514mg, 4.58mmol)を加え、2時間攪拌した。トルエン(5.0mL)を加えて1時間攪拌した後、カリウム*tert*-ブトキシド(257mg, 2.29mmol)を加え、2時間攪拌した。反応混合液へ塩酸ヒドロキシルアミン(477mg, 6.87mmol)とエタノール(10mL)を加えて1時間攪拌した後、水(1.0mL)を加え、室温で終夜攪拌した。水(30mL)を加え、酢酸エチルで抽

出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮した。濃縮残渣をN, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解し、トリエチルアミン (192 mg) を加え、80°Cで6時間攪拌した。冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (443 mg) を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 1.45 (3H, t, J=7.2Hz), 4.49 (2H, q, J=7.2Hz), 5.40 (2H, brs), 6.79 (1H, dd, J=5.2, 7.6Hz), 6.91 (1H, s), 7.81 (1H, dd, J=2.0, 7.6Hz), 8.21 (1H, dd, J=2.0, 5.2Hz).

[0151] [参考例4] [5-(2-アミノピリジン-3-イル)イソキサゾール-3-イル]メタノールの合成

[化52]



窒素雰囲気下、エチル 5-(2-アミノピリジン-3-イル)イソキサゾール-3-カルボキシレート (381 mg, 1.63 mmol) のテトラヒドロフラン (3.8 mL) とエタノール (3.8 mL) の懸濁液に、0°Cで水素化ホウ素ナトリウム (201 mg, 4.89 mmol) を加え、0°Cで1時間、20°Cで21時間攪拌した。氷水浴冷却下、反応混合液へ2N塩酸 (2.46 mL, 4.89 mmol) を滴下し、0°Cで10分間、室温で30分間攪拌した。氷水浴冷却下、5%炭酸水素ナトリウム水溶液を滴下して塩基性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をテトラヒドロフラン (1.4 mL) に懸濁し、0°Cで水素化ホウ素ナトリウム (67 mg, 1.63 mmol) を加え、メタノール (1.4 mL) で洗い込んだ。室温で1時間攪拌した後、60°Cで5時間攪拌した。氷水浴冷却下、反応混合液へ1N塩酸 (1.63 mL, 1.63 mmol) を滴下し、0°Cで10分間、室温で30

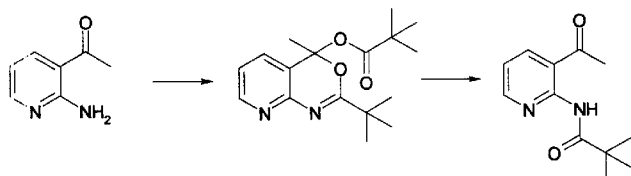
分間攪拌した。氷水浴冷却下、1 N水酸化ナトリウム水溶液を滴下して塩基性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物（258 mg）を淡黄色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 4.56 (2H, d, J=5.6Hz), 5.54 (1H, t, J=5.6Hz), 6.27 (2H, brs), 6.72 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 6.90 (1H, s), 7.90 (1H, dd, J=2.0, 7.6Hz), 8.10 (1H, dd, J=2.0, 4.8Hz).

[0152] 参考例5～10は、参考例3および4の別途合成法である。

[0153] [参考例5] N-(3-アセチルピリジン-2-イル)-2,2-ジメチルプロパナミドの合成

[化53]



1-(2-アミノピリジン-3-イル)エタノン(272 mg, 2 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(24 mg, 0.2 mmol)、トリエチルアミン(0.64 mL, 4.6 mmol)、およびトルエン(2 mL)の混合物に室温で塩化ピバロイル(0.52 mL, 4.2 mmol)を滴下し、室温で1時間、60°Cで5時間攪拌した。2-tert-ブチル-4-メチル-4H-ピリド[2,3-d][1,3]オキサジン-4-イルピバレート*の生成を確認後、反応混合物に水(2 mL)および5 N塩酸(0.8 mL)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を分液し、水層に5 N水酸化ナトリウム水溶液(1 mL)を加えて、トルエンで抽出した。溶媒を減圧下留去し、途中析出した固形分を濾過し、標記化合物(415 mg)を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 1.33 (9H, s), 2.64 (3H, s), 7.10 (1H, dd, J=4.8, 8.0Hz), 8.17 (1H, dd, J=2.0, 7.6Hz), 8.64 (1H, dd, J=2.0, 4.8Hz).

*2-tert-ブチル-4-メチル-4H-ピリド[2,3-d][1,3]

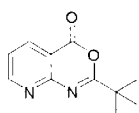
] オキサジン-4-イル ピバレート

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm) : 1.09 (9H, s), 1.32 (9H, s), 2.05 (3H, s),
7.14 (1H, dd, $J=4.8, 7.6\text{Hz}$), 7.71 (1H, dd, $J=2.0, 7.6\text{Hz}$), 8.51 (1H, dd, $J=2.0, 4.8\text{Hz}$).

[0154] 参考例 6 ~ 7 は、参考例 5 の別途合成法である。

[0155] [参考例 6] 2-tert-ブチル-4H-ピリド [2, 3-d] [1, 3]
] オキサジン-4-オンの合成

[化54]

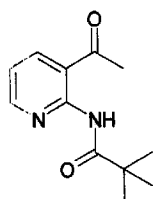


2-アミノニコチン酸 (13.8 g, 100 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (1.2 g, 10 mmol)、トリエチルアミン (55.8 mL, 400 mmol)、および N-メチルピロリドン (140 mL, 42 mmol) の混合物に 0°C で塩化ピバロイル (24.1 g, 200 mmol) を滴下し、滴下終了後室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、トルエンで抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、溶媒を減圧下留去した。残渣に n-ヘプタンを加え、0°C で懸濁攪拌した後、濾過し、標記化合物 (16.6 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm) : 1.45 (9H, s), 7.48 (1H, dd, $J=4.8, 8.0\text{Hz}$),
, 8.52 (1H, dd, $J=2.0, 7.6\text{Hz}$), 8.97 (1H, dd, $J=2.0, 4.8\text{Hz}$).

[0156] [参考例 7] N-(3-アセチルピリジン-2-イル)-2,2-ジメチルプロパナミドの合成

[化55]

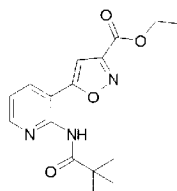


2-tert-ブチル-4H-ピリド [2, 3-d] [1, 3] オキサジ

ン-4-オン (10.2 g, 50 mmol) およびテトラヒドロフラン (50 mL) の混合物に -78°C でメチルマグネシウムブロミド (0.97 M テトラヒドロフラン溶液, 100 mL, 97 mmol) を滴下し、滴下終了後 -78°C で30分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液と水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を塩化アンモニウム水溶液で洗浄した。溶媒を減圧下留去し、途中析出した固形分を濾過し、標記化合物 (9.1 g) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.33 (9H, s), 2.64 (3H, s), 7.10 (1H, dd, J=4.8, 8.0 Hz), 8.17 (1H, dd, J=2.0, 7.6 Hz), 8.64 (1H, dd, J=2.0, 4.8 Hz).

[0157] [参考例8] エチル 5- {2- [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] ピリジン-3-イル} イソキサゾール-3-カルボキシレート の合成
[化56]

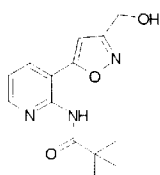


N- (3-アセチルピリジン-2-イル) -2, 2-ジメチルプロパナミド (8.08 g, 36.7 mmol)、シュウ酸ジエチル (10.0 mL, 73.4 mmol)、およびエタノール (36 mL) の混合物に -25°C でカリウム tert-ブトキシド (8.23 g, 73.4 mmol) を加え、-25°C で1時間攪拌した。反応混合物に水 (72 mL) を加えて室温で攪拌後、トルエン (36 mL) を加えて分層し、得られた水層をさらにトルエン (36 mL) で洗浄した。5 N塩酸 (14 mL) および塩酸ヒドロキシルアミン (5.10 g, 73.4 mmol) を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に5 N水酸化ナトリウム水溶液 (14 mL) を加え、トルエンで抽出した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣にエタノール (35 mL) およびトリエチルアミン (5 mL) を加え、80°C から85°C で6時間攪拌した。反応混合物にn-ヘプタン (105 mL) を加え、析出した固体を濾過し、標記化合物 (6.90 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.19 (9H, s), 1.32 (3H, t), 4.37 (4H, q), 7.12 (1H, s), 7.46 (1H, dd, $J=4.8, 8.0\text{Hz}$), 8.25 (1H, dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$), 8.58 (1H, dd, $J=2.0, 4.8\text{Hz}$), 10.03 (1H, s).

[0158] [参考例 9] N- {3- [3- (ヒドロキシメチル) イソキサゾール-5-イル] ピリジン-2-イル} -2, 2ジメチルプロパノイルの合成

[化57]

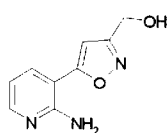


エチル 5- {2- [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] ピリジン-3-イル} イソキサゾール-3-カルボキシレート (111 g, 350 mmol)、エタノール (110 mL)、およびテトラヒドロフラン (350 mL) の混合物に室温で水素化ホウ素ナトリウム (13.2 g, 350 mmol) を加え、室温で6時間攪拌した。反応混合物に水 (350 mL) および5 N塩酸 (90 mL) を加え、室温で30分間攪拌後、5 N水酸化ナトリウム水溶液 (110 mL) を加え、酢酸エチルとテトラヒドロフランの混合液で抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧下留去し、[5- (2-アミノピリジン-3-イル) イソキサゾール-3-イル] メタノールが一部混入した標記化合物 (83.8 g) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.20 (9H, s), 4.52 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 5.53 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.70 (1H, s), 7.44 (1H, dd, $J=4.8, 8.0\text{Hz}$), 8.19 (1H, dd, $J=5.6, 7.6\text{Hz}$), 8.53 (1H, dd, $J=2.0, 4.8\text{Hz}$), 9.89 (1H, brs).

[0159] [参考例 10] [5- (2-アミノピリジン-3-イル) イソキサゾール-3-イル] メタノールの合成

[化58]



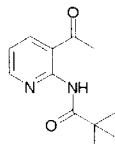
参考例9にて得たN-〔3-〔3-(ヒドロキシメチル)イソキサゾール-5-イル〕ピリジン-2-イル〕-2,2ジメチルプロパナミド(82.8g)およびメタノール(350mL)の混合物に室温で5N水酸化ナトリウム水溶液(350mL)を加え、57~60°Cで14時間攪拌した。反応混合物に酢酸(100mL)を加え、析出した固体を濾過し、標記化合物(42.2g)を灰白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 4.54(2H, s), 5.57(1H, brs), 6.25(2H, brs), 6.71(1H, dd, J=4.8, 8.0Hz), 6.90(1H, s), 7.90(1H, dd, J=1.6, 7.6Hz), 8.09(1H, dd, J=1.6, 4.8Hz).

[0160] 参考例11~13は、参考例5~10の別途合成法である。

[0161] [参考例11] N-(3-アセチルピリジン-2-イル)-2,2ジメチルプロパナミドの合成

[化59]



1500L反応缶に1-(2-アミノピリジン-3-イル)エタノン(40.0kg, 294mol)を加えた後、トルエン(約15kg)で洗い込んだ。続いて、トルエンが合計347kgになるようにトルエンを加えた後、塩化ピバロイル(53.1kg, 1.5M/M)を加えた。トリエチルアミン(23.8kg, 0.8M/M)を内温30°C以下で滴下し、内温20~30°Cで1時間以上攪拌した。再びトリエチルアミン(23.8kg, 0.8M/M)を内温30°C以下で滴下後、内温20~30°Cで2時間以上攪拌し、反応が終了していることをHPLCにて確認した。

ブライン冷却下、水(100L)を内温30°C以下で滴下し、続いて、35%塩酸(49.0kg, 1.6M/M)を内温30°C以下で滴下した。反応溶液を5分間攪拌後、15分間以上静置し、下層(a)をポリ容器に取り分けた。水(100L)を加え、5分間攪拌した後、15分以上静置した。

下層（c）をポリ容器に取り分け、上層（d）を取り出した後、下層（a）および下層（c）を1500L反応缶へ戻した。ブライン冷却下、酢酸エチル（289kg）を加え、続いて48.7%水酸化ナトリウム水溶液（43.4kg, 1.8M/M）を内温30℃以下で滴下し、5分間攪拌後、下層のpHが8~9であることをUNIV試験紙にて確認した。15分以上静置した後、下層（e）、上層（f）をそれぞれ取り分け、下層（e）を1500L反応缶へ戻した。酢酸エチル（144kg）を加え、5分間攪拌後、15分間以上静置し、下層（g）、上層（h）をそれぞれ取り分けた。下層（g）を1500L反応缶へ戻して酢酸エチル（144kg）を加え、5分間攪拌後、15分以上静置した。下層（i）を取り出した後、上層（f）と上層（h）を1500L反応缶へ戻し、酢酸エチル（約15kg）で洗い込んだ。

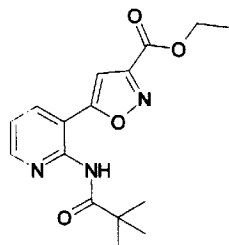
1500L反応缶に戻した有機層を減圧濃縮し（温水50℃）、濃縮液が約200Lになった時点で濃縮を一旦終了した。濃縮液をSUS容器に取り出し、缶内をトルエン（17kg）で洗い出した。取り出した濃縮液の約半量を300L反応缶へ入れ、トルエン（9kg）で洗い込んだ。濃縮液をさらに減圧濃縮し（温水50℃）、コンデンサーからの留出量が減ったところで残りの濃縮液を300L反応缶へ入れ、トルエン（9kg）で洗い込んだ。減圧濃縮を再開した（温水50℃~70℃）。留出が殆んど無くなった時点で、水冷却を開始し、内温50℃以下でトルエン（52kg）を加えた。減圧濃縮を再開した（温水50~80℃）。外温80℃、減圧度-0.090MPa以上で留出を認めなくなった時点で濃縮を終了し、内温20~30℃でエタノール（61kg）を加えた。

窒素雰囲気下、缶内のエタノール溶液をSUS容器に取り出し、エタノール（13kg）で洗い出した。取り出した溶液を1500L反応缶へ加えた後、エタノール（13kg）で洗い込み、標記化合物のエタノール溶液（目的物を69.4kg含有、収率：107.3%）を得た。

HPLC条件 カラム：YMC-Pack Pro C18（5μm, 150x4.6mmI.D.）, YMC

), 移動相: アセトニトリル/水/酢酸アンモニウム=300/700/1~900/100/1 (v/v/w)。

[0162] [参考例12] エチル 5- {2- [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] ピリジン-3-イル} イソキサゾール-3-カルボキシレート の合成 [化60]



窒素気流下、1500L反応缶中のN-(3-アセチルピリジン-2-イル)-2, 2-ジメチルプロパナミドのエタノール溶液(前工程の収率を100%と仮定、294mol)にシュウ酸ジエチル(64.4kg, 1.5M/M)を加えた。ブライン循環を開始し、予め冷却しておいた22%tert-ブトキシカリウムエタノール溶液(212.5kg, 1.45M/M)を内温10℃以下で滴下した。内温-5~10℃で30分以上攪拌後、反応が終了していることをHPLCにて確認した。

次いで、ヒドロキシルアミン塩酸塩(40.8kg, 2.0M/M)を内温10℃以下に加え、内温10℃以下で1時間以上攪拌した。次に、予め調製し冷却しておいた含水エタノール(エタノール(15.3kg)/水(5.2kg))を発熱に注意しながら内温20℃以下で滴下し、水(582L)を内温30℃以下で滴下した。温水(28℃)循環に切り替え、内温20~30℃でエチル 4- {2- [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] ピリジン-3-イル} -2-(ヒドロキシイミノ)-4-オキソブタノエイト(約10g)を加えた。目視にて固体の析出を確認した後、内温15~25℃で終夜攪拌した。反応が終了していることをHPLCにて確認した後、溶液のpHが6.50~7.00になるまで48.7%水酸化ナトリウム水溶液を内温10~25℃で滴下した(18.1kg使用)。内温10~20℃で3時間以上攪拌後、6回に分けて遠心分離機で固液分離を行った。各

遠心毎に、予め調製した含水エタノール（エタノール（2.4 kg）／水（12 kg））でケーキを洗浄した後、洗液の色が無色透明になるまで水（約200 L）で洗浄した。さらに30分以上遠心分離を行った後、wet 固体をポリ袋に取り出した。次いで、棚式乾燥機にて、45～50℃の温水循環下、減圧乾燥し、固体（71.52 kg）を得た。

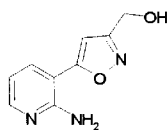
次に、1500 L反応缶に上記で得られた固体（71.45 kg）を加え、エタノール（約7 kg）で洗い込んだ。続いて、エタノールを合計226 kgになるように加え、トリエチルアミン（21.6 kg, 1M/M）を加えた。温水（75℃）循環を開始し、内温70～75℃で14～16時間攪拌し、反応が終了していることをHPLCにて確認した。次いで、n-ヘプタン（488.7 kg）を内温55～75℃で滴下した。その後、内温50～53℃でエチル 5- [2- [(2, 2-ジメチルプロパノイル) アミノ] ピリジン-3-イル] イソキサゾール-3-カルボキシレート（約5 g）を加え、内温45～50℃で固体が析出していることを目視にて確認した。次いで、温水の温度を徐々に下げ、内温15℃以下まで冷却した後、さらに、ブラインもしくは冷水冷却により内温0～10℃で終夜攪拌した。ろ過機を用いて懸濁液をろ過し、n-ヘプタン／エタノール混合溶液（n-ヘプタン（70 kg）／エタノール（10 kg））、次いでn-ヘプタン（80 kg）で洗浄した。窒素にて15分以上乾燥を行った後、wet 固体をSUS容器に取り出した。wet 固体を棚式乾燥機にて、45～50℃の温水循環下、減圧乾燥し、標記化合物（54.55 kg, 収率：58.6%）を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.19(9H, s), 1.32(3H, t), 4.37(4H, q), 7.12(1H, s), 7.46(1H, dd, J=4.8, 8.0Hz), 8.25(1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 8.58(1H, dd, J=2.0, 4.8Hz), 10.03(1H, s).

HPLC条件 カラム：YMC-Pack Pro C18 (5 μm, 150x4.6mm I.D., YMC), 移動相：アセトニトリル／水／酢酸アンモニウム=300／700／1～900／100／1 (v／v／w)。

[0163] [参考例 1 3] [5 - (2 - アミノピリジン - 3 - イル) イソキサゾール - 3 - イル] メタノールの合成

[化61]



窒素気流下、1500 L 反応缶にエチル 5 - {2 - [(2, 2 - ジメチルプロパノイル) アミノ] ピリジン - 3 - イル} イソキサゾール - 3 - カルボキシレート (54.5 kg, 172 mol) を加え、メタノール (4.9 kg) で洗い込んだ。続いて、メタノールが合計 108 kg になるようにメタノールを加え、トリエチルアミン (8.7 kg, 0.5 M/M) を連続して加えた。温水 (60°C) 循環を開始後、内温 50 ~ 60°C で 2 時間以上攪拌し、反応が終了していることを HPLC (条件 1) にて確認した。

次いで、水冷却を開始し、内温 30°C 以下でテトラヒドロフラン (121 kg) を加えた。ブライン冷却に切り替え、窒素気流下、水素化ホウ素ナトリウム (7.15 kg, 1.1 M/M) を内温 0 ~ 10°C で 5 時間以上かけて分割添加した。水素化ホウ素ナトリウムの添加終了後、ジャケットを冷水 (4.0°C) 循環に切り替え、内温 0 ~ 10°C で終夜攪拌した。翌日、水素化ホウ素ナトリウム (1.30 kg, 0.2 M/M) を内温 0 ~ 10°C で 1 時間以上かけて分割添加した。ジャケットを冷水に切り替え、3 時間以上かけて内温を 20 ~ 30°C に昇温し、さらに、そのまま内温 20 ~ 30°C で終夜攪拌を行った。翌日、反応の進行具合を HPLC にて確認したが、反応はほとんど進行していなかったため、再度冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (1.30 kg, 0.2 M/M) を内温 0 ~ 10°C で分割添加した。内温 0 ~ 10°C で 1 時間以上攪拌した後、ジャケットを冷水循環に切り替え、2 時間以上かけて内温 15 ~ 25°C に昇温した。1 時間以上攪拌した後、反応が終了していることを HPLC (条件 1) にて確認し、終夜攪拌した。

翌日、48.7% 水酸化ナトリウム水溶液 (71 kg, 5 M/M) を内温

50°C以下で滴下後、続いて水（133 L）を内温50°C以下で滴下した。温水（50～80°C）循環を開始し、内温50～60°Cで20時間以上攪拌した後、反応が終了していることをHPLC（条件2）にて確認した。

次いで、水冷却下、水（73 L）を滴下した。冷水（15°C）冷却に切り替え、内温15～30°Cで[5-（2-アミノピリジン-3-イル）イソキサゾール-3-イル]メタノールを加え、固体の析出を確認後、水（218 L）を滴下し、続いてブライン冷却下、35%塩酸（115 kg）を内温15～30°Cで滴下し、水（3 L）で洗い込んだ。内温15～30°Cで5分以上攪拌した後、pHメーターにて反応溶液のpHが4.00～5.00であることを確認し、内温15～30°Cで1時間以上攪拌した。次いで、溶液のpHが7.00～8.00になるまで48.7%水酸化ナトリウム水溶液を滴下し（17.1 kg使用）、終夜静置した。翌日、攪拌および減圧を開始し、コンデンサーからの留出を確認後、温水（40°C）循環を開始した。温水（35～45°C）、減圧度68 cmHg以上、内温30°C以上の条件下、1時間以上濃縮を行った。窒素にて減圧を解除し、水（約20 L）で缶壁に付着した固体を洗い込んだ。内温15～30°Cで3時間以上攪拌し、終夜静置した。翌日、内温15～25°Cの範囲内にあることを確認し、スラリー液を2回にわけて遠心分離機で固液分離した。各遠心毎に、水（約200 L）で洗浄し、液切れ後1時間遠心分離を行った後、wet 固体をポリ袋に取り出した。次いで、棚式乾燥機にて、45～50°Cの温水循環下、減圧乾燥し、標記化合物（26.57 kg，収率：80.9%）を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 4.54 (2H, s), 5.57 (1H, brs), 6.25 (2H, brs), 6.71 (1H, dd, J=4.8, 8.0 Hz), 6.90 (1H, s), 7.90 (1H, dd, J=1.6, 7.6 Hz), 8.09 (1H, dd, J=1.6, 4.8 Hz).

HPLC条件1 カラム：YMC-Pack Pro C18 (5 μm, 150x4.6mm I.D., YMC), 移動相：アセトニトリル/水/酢酸アンモニウム=300/700/1～900/100/1 (v/v/w)。

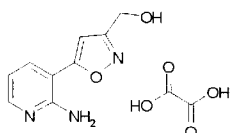
HPLC条件2 カラム：YMC-Pack ODS-AQ (5 μm, 150x4.6mm I.D., YMC

), 移動相: アセトニトリル/水/85%リン酸/1-オクタンスルホン酸ナトリウム=161.3/838.7/1/1.1~900/100/1/1.1 (v/v/v/w)。

[0164] 参考例14~15は、参考例10の別途合成法である。

[0165] [参考例14] [5-(2-アミノピリジン-3-イル)イソキサゾール-3-イル]メタノール シュウ酸塩の合成

[化62]

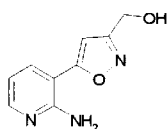


エチル 5-[2-[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]ピリジン-3-イル]イソキサゾール-3-カルボキシレート (3.17 g, 10 mmol)、エタノール (3 mL)、およびテトラヒドロフラン (10 mL) の混合物に室温で水素化ホウ素ナトリウム (0.38 g, 10 mmol) を加え、氷冷下から室温にて終夜攪拌した。反応混合物を5等分したうちの1つに5 N水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、55°Cにて終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、メチル-tert-ブチルエーテルとテトラヒドロフランの混合液で抽出し、有機層にシュウ酸 (0.18 g, 2 mmol) を加えた。析出した固体を濾過し、標記化合物 (0.39 g) を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 4.54 (2H, s), 6.31 (2H, brs), 6.72 (1H, dd, J=4.8, 8.0 Hz), 6.89 (1H, s), 7.90 (1H, dd, J=2.0, 8.0 Hz), 8.09 (1H, dd, J=2.0, 4.8 Hz).

[0166] [参考例15] [5-(2-アミノピリジン-3-イル)イソキサゾール-3-イル]メタノールの合成

[化63]

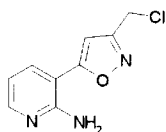


[5-(2-アミノピリジン-3-イル)イソキサゾール-3-イル]メタノール シュウ酸塩 (0.39 g) および水 (2 mL) の混合物に室温で 5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 mL) を加え、析出した固体を濾過し、標記化合物 (0.18 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 4.54 (2H, s), 5.57 (1H, brs), 6.25 (2H, brs), 6.71 (1H, dd, $J=4.8, 8.0\text{Hz}$), 6.90 (1H, s), 7.90 (1H, dd, $J=1.6, 7.6\text{Hz}$), 8.09 (1H, dd, $J=1.6, 4.8\text{Hz}$).

[0167] [参考例 16] 3-[3-(クロロメチル)イソキサゾール-5-イル]ピリジン-2-アミンの合成

[化64]

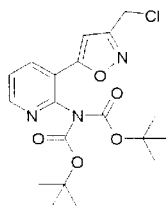


[5-(2-アミノピリジン-3-イル)イソキサゾール-3-イル]メタノール (0.19 g, 1 mmol)、N,N-ジメチルアセトアミド (1 mL) の混合物に、塩化チオニル (0.15 mL, 2 mmol)、ベンゾトリアゾール (0.26 g, 2.2 mmol) およびテトラヒドロフラン (1 mL) の混合物を氷冷下にて加え、室温にて 30 分間攪拌した。反応混合物に水および 5 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とした後、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧下留去し、標記化合物 (0.21 g) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 4.84 (2H, s), 6.31 (2H, brs), 6.72 (1H, dd, $J=4.8, 8.0\text{Hz}$), 7.04 (1H, s), 7.91 (1H, dd, $J=1.6, 7.6\text{Hz}$), 8.11 (1H, dd, $J=1.2, 4.8\text{Hz}$).

[0168] [参考例 17] ジーtert-ブチル {3-[3-(クロロメチル)イソキサゾール-5-イル]ピリジン-2-イル}イミドジカーボネートの合成

[化65]



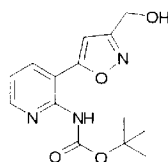
3-[3-(クロロメチル)イソキサゾール-5-イル]ピリジン-2-アミン (420 mg, 2.01 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (26.8 mg, 0.220 mmol)、テトラヒドロフラン (2.1 mL) の混合物に、室温で、ジ-tert-ブチルジカーボネイト (924 mg, 4.24 mmol) を加え攪拌した。25時間後、反応液へ水を加えトルエンで抽出した後、有機層を5%食塩水で洗浄し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (880 mg) を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.33 (18H, s), 4.63 (2H, s), 6.66 (1H, s), 7.45 (1H, dd, J=4.8, 8.0 Hz), 8.30 (1H, dd, J=2.0, 8.0 Hz), 8.62 (1H, dd, J=2.0, 4.8 Hz).

[0169] 参考例18~21は、参考例9~10および参考例16~17の別途合成法である。

[0170] [参考例18] tert-ブチル {3-[3-(ヒドロキシメチル)イソキサゾール-5-イル]ピリジン-2-イル}カルバメイトの合成

[化66]



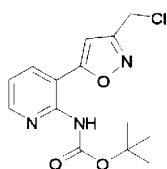
エチル 5-[2-[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]ピリジン-3-イル]イソキサゾール-3-カルボキシレート (1.59 g, 5 mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネイト (1.31 g, 6 mmol)、およびテトラヒドロフラン (5 mL) の混合物に室温で4-ジメチルアミノピリジン (61 mg, 0.5 mmol) を加え、室温で1時間攪拌後、

60°Cで6時間攪拌した。反応混合物にエタノール(2.5 mL)および水素化ホウ素ナトリウム(0.57 g, 15 mmol)を加え、0°Cで30分間攪拌後、室温終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、溶媒を減圧下留去し、標記化合物(1.60 g)を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.47(9H, s), 4.83(2H, s), 6.63(1H, s), 7.17(1H, dd, J=4.8, 8.0Hz), 7.58(1H, s), 7.97(1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 8.51(1H, dd, J=2.0, 4.8Hz).

[0171] [参考例19] tert-ブチル {3-[3-(クロロメチル)イソキサゾール-5-イル]ピリジン-2-イル}カルバメートの合成

[化67]



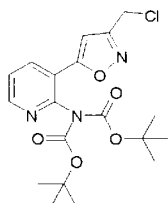
窒素雰囲気下、ベンゾトリアゾール(3.55 g, 29.5 mmol)をN,N-ジメチルアセトアミド(10 mL)に溶解し、氷水冷下、塩化チオニル(2.06 mL, 26.8 mmol)を滴下し、塩化チオニル-ベンゾトリアゾール(1:1.1)のN,N-ジメチルアセトアミド溶液を調製した。

窒素雰囲気下、tert-ブチル {3-[3-(ヒドロキシメチル)イソキサゾール-5-イル]ピリジン-2-イル}カルバメート(781 mg, 2.68 mmol)をN,N-ジメチルアセトアミド(2.7 mL)に溶解し、氷水冷下、上記した塩化チオニル-ベンゾトリアゾール(1:1.1)のN,N-ジメチルアセトアミド溶液(6 mL, 14.4 mmol)を滴下し、同温で1時間攪拌した後、室温で攪拌した。1時間20分後、氷水冷下、塩化チオニル-ベンゾトリアゾール(1:1.1)のN,N-ジメチルアセトアミド溶液(2.2 mL, 5.12 mmol)を滴下し、室温で1時間攪拌した。氷水冷下、反応液へ1 N水酸化ナトリウム水溶液とtert-

ブチルメチルエーテルを加え、塩基性とした後、抽出した。有機層を0.5 N水酸化ナトリウム水溶液、5%食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物の粗体(953 mg)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.47 (9H, s), 4.65 (2H, s), 6.67 (1H, s), 7.20 (1H, dd, $J=4.8, 8.0\text{Hz}$), 7.44 (1H, brs), 8.01 (1H, dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$), 8.52 (1H, dd, $J=2.0, 4.8\text{Hz}$).

[0172] [参考例20] ジーtert-ブチル [3-[3-(クロロメチル)イソキサゾール-5-イル]ピリジン-2-イル]イミドジカーボネートの合成 [化68]

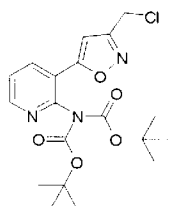


tert-ブチル [3-[3-(クロロメチル)イソキサゾール-5-イル]ピリジン-2-イル]カルバメートの粗体(1.13 g, 3.17 mmol)をテトラヒドロフラン(7.0 mL)に溶解し、氷水冷下、ジーtert-ブチルジカーボネイト(761 mg, 3.49 mmol)を加えTHF(3.0 mL)で洗い込んだ。次いで、4-ジメチルアミノピリジン(39.1 mg, 0.317 mmol)を加えた後、室温で攪拌した。5時間後、氷水冷下、反応液へ酢酸エチルと5%食塩水を加え、抽出した。有機層を5%食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物(1.14 g)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.33 (18H, s), 4.63 (2H, s), 6.66 (1H, s), 7.45 (1H, dd, $J=4.8, 8.0\text{Hz}$), 8.30 (1H, dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$), 8.62 (1H, dd, $J=2.0, 4.8\text{Hz}$).

[0173] [参考例21] ジーtert-ブチル [3-[3-(クロロメチル)イソ

キサゾール-5-イル]ピリジン-2-イル]イミドジカーボネートの合成
[化69]



窒素気流下、500 L反応缶1に[5-(2-アミノピリジン-3-イル)イソキサゾール-3-イル]メタノール(26.00 kg, 136.0 mol)と1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン(143 kg, 5.5 w/w, 洗い込み用に一部取分け)を加え、攪拌を開始した。内温35~45℃で1時間以上攪拌し、[5-(2-アミノピリジン-3-イル)イソキサゾール-3-イル]メタノールの溶解後、冷却した。内温5~25℃で塩化チオニル(19.40 kg, 163.1 mol, 1.2 M/M)を滴下した。滴下終了後、取分けた1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノンで塩化チオニルを洗い込み、内温5~25℃で12時間以上攪拌した。HPLC分析で反応終了を確認した後、内温0~25℃で約36%水酸化ナトリウム水溶液(48%水酸化ナトリウム水溶液(15.9 kg, 水酸化ナトリウムとして190.8 mol, 1.4 M/M)と水(5.3 kg, 0.2 w/w)の混液)を滴下し、次いで内温15~35℃で酢酸エチル(164 kg, 6.31 w/w)および水(74.2 kg, 2.85 w/w)を滴下した。さらに、内温0~25℃で約8%水酸化ナトリウム水溶液(48%水酸化ナトリウム溶液(13.6 kg, 水酸化ナトリウムとして163.2 mol, 1.20 M/M)と水(68.0 kg, 2.6 w/w)の混液)を滴下し、内温を15~30℃に調整した後、同温度範囲で30分以上攪拌し、30分以上静置した。下層と上層を別々に取出し、それぞれ1/2重量ずつを500 L反応缶1及び500 L反応缶2に加えた。

500 L反応缶1の後処理は以下のように実施した。攪拌を開始して水(52 kg, 2 w/w)を加えた後、内温0~25℃で約8%水酸化ナトリウ

ム水溶液（48%水酸化ナトリウム水溶液（11.3kg, 水酸化ナトリウムとして135.6mol, 1.0M/M）と水（56.5kg, 2.17w/w）の混液）を少しずつ滴下し、下層のpHを7.00~8.50（実測値：pH7.84）に調整した。この時、約8%水酸化ナトリウム水溶液は35.55kg使用した。続いて、内温を15~30°Cに調整し、30分以上攪拌後、終夜静置した。翌日、pHがpH7.59であることを再度確認した後、上層と下層をそれぞれ分取し、下層のみを500L反応缶1に戻した後、酢酸エチル（82kg, 3.15w/w）を加えた。内温15~30°Cで5分攪拌後、30分以上静置し、下層（pH7.55）を除去した。缶に残した上層に分取しておいた上層および5%食塩水（食塩（3.3kg, 0.13w/w）と水（618kg, 2.38w/w）の混液）を加え、内温15~30°Cで5分攪拌後、30分以上静置して下層（pH8.23）を除去した。さらに、水（65kg, 2.5w/w）を加えて、内温15~30°Cで5分攪拌後、終夜静置して下層（pH7.04）を除去した。

500L反応缶2の後処理は、500L反応缶1の操作と並行して同じ作業を実施した。

次に、500L反応缶2の上層を500L反応缶1に移送し、温水45~55°C、減圧度-0.070~-0.085MPaで内容液が約200Lとなるまで減圧濃縮した。ここに酢酸エチル（141kg, 5.42w/w）を加えて、再び同条件で減圧濃縮した。この操作をさらに2回繰り返した後、4度目の酢酸エチル（141kg, 5.42w/w）を添加する前後でのHPLC分析により内容液の3-[3-(クロロメチル)イソキサゾール-5-イル]ピリジン-2-アミン含量を確認し、内容液中の3-[3-(クロロメチル)イソキサゾール-5-イル]ピリジン-2-アミン含有量（23.35kg, 111.4mol）とその収率（81.9%）を算出した。続いて、もう一度同じ条件で3-[3-(クロロメチル)イソキサゾール-5-イル]ピリジン-2-アミン含量が10.0~13.0%になるまで減圧濃縮を行い、3-[3-(クロロメチル)イソキサゾール-5-イル]ピリジン-2-

アミンの酢酸エチル溶液を得た。

窒素気流下、500 L反応缶1内の3-[3-(クロロメチル)イソキサゾール-5-イル]ピリジン-2-アミンの酢酸エチル溶液(前工程で得た全量、23.35 kg (111.4 mol)を含有)を攪拌し、内温15~25°Cでジ-tert-ブチルジカーボネイト(53.47 kg, 245.0 mol, 2.2 M/M)を加え、酢酸エチル(2 kg)で洗い込んだ。ここに、あらかじめ調製した4-ジメチルアミノピリジンの酢酸エチル溶液(4-ジメチルアミノピリジン(0.409 kg, 3.35 mol, 0.03 M/M)と酢酸エチル(8 kg)の混液)を加え、酢酸エチル(1 kg)で洗い込んだ後、内温10~30°Cで22時間以上攪拌した。HPLC分析により反応の終了を確認した後、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン(50 kg, 2.12 w/w)を加えた。45~55°Cの温水循環下、減圧度-0.092 MPa以上かつ液留出が弱まるまで減圧濃縮し、GC分析により酢酸エチル含量が7.0%であることを確認後、内温30°C以下まで冷却し、終夜静置した。翌日、濃縮残渣にメタノール(111 kg, 4.74 w/w)を加えて10分以上攪拌し、固体が析出していないことを確認後、溶液を2分割した。次に2分割した溶液を500 L反応缶1及び2にそれぞれ加え、それぞれメタノール(各9 kg, 各0.4 w/w)で洗い込んだ。この際、2分割する前の溶液(225.65 kg)をHPLC分析した結果、目的のジ-tert-ブチル [3-[3-(クロロメチル)イソキサゾール-5-イル]ピリジン-2-イル]イミドジカーボネイト含量は19.37%、含まれているジ-tert-ブチル [3-[3-(クロロメチル)イソキサゾール-5-イル]ピリジン-2-イル]イミドジカーボネイト重量は43.71 kg (106.6 mol, 収率: 95.7%)であった。

500 L反応缶1について、以下のように処理した。攪拌を開始後、内温35~45°Cで水(35 kg, 1.5 w/w)を30分以上かけて滴下し、内温35~40°Cでジ-tert-ブチル [3-[3-(クロロメチル)イソキサゾール-5-イル]ピリジン-2-イル]イミドジカーボネイト(

0.010 kg) を加えた。内温 35 ~ 40 °C で 30 分以上攪拌後、固体の析出を確認し、さらに同温度範囲で 1 時間以上攪拌した。続いて、内温 35 ~ 45 °C で水 (35 kg を 3 回, 各 1.5 w/w) をそれぞれ 30 分以上かけて滴下した後、3 時間以上かけて内温 5 ~ 15 °C まで冷却し、同温度範囲で 12 時間以上攪拌した。遠心分離機で 2 回に分けて固液分離し、含水メタノール (メタノール (1 回につき 7 kg, 0.3 w/w) と水 (1 回につき 27 kg, 1.14 w/w) の混液) で洗浄した。洗浄終了後、30 分以上遠心分離を行い、標記化合物の wet 固体 (25.80 kg) を得た。この wet 固体を混合型真空乾燥機に投入し、外温 45 ~ 55 °C で 24 時間以上真空乾燥し、標記化合物 (21.09 kg) を淡黄色固体として得た。

500 L 反応缶 2 について、上記と並行して同じ操作を行い、標記化合物 (21.22 kg) を淡黄色固体として得た。

以上より、標記化合物 (42.31 kg, 収率: 92.7%) を得た。

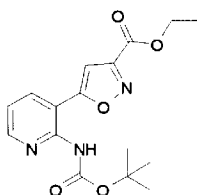
¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 1.33 (18H, s), 4.63 (2H, s), 6.66 (1H, s), 7.45 (1H, dd, J=4.8, 8.0 Hz), 8.30 (1H, dd, J=2.0, 8.0 Hz), 8.62 (1H, dd, J=2.0, 4.8 Hz).

HPLC 条件 カラム: YMC-Pack Pro C18 (5 μm, 150x4.6mm I.D., YMC), 移動相: アセトニトリル/水/酢酸アンモニウム=300/700/1 ~ 900/100/1 (v/v/w)。

GC 条件 カラム: DB-624 (30m, 0.53mm I.D., Film 3 μm, Agilent)。

[0174] [参考例 22] エチル 5- {2- [(2, 2-ジメチルプロポキシカルボニル) アミノ] ピリジン-3-イル} イソキサゾール-3-カルボキシレート

[化70]



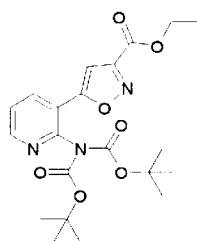
国際公開第 08 / 136279 号パンフレットの明細書製造例 3-3-1

に記載の方法で合成した4-メチレン-2-オキソ-4H-ピリド [2, 3-d] [1, 3] オキサジン-1-カルボキシリック アシッド tert-ブチル エステル (2.71 g、10.37 mmol)、トリエチルアミン (4.2 mL、30 mmol)、およびテトラヒドロフラン (30 mL) の混合物に0°Cでエチル 2-クロロ-2-(ヒドロキシミノ) アセテート (4.5 g、30 mmol) を2時間かけて加えた後、室温で14時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、溶媒を減圧下留去した。残渣をn-ヘキサンと酢酸エチルが1:1の混合液で懸濁して洗浄し、標記化合物 (1.56 g) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.44 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.46 (9H, s), 4.47 (4H, q, J=7.2 Hz), 6.95 (1H, s), 7.22 (1H, dd, J=4.8, 8.0 Hz), 7.42 (1H, b s), 8.05 (1H, dd, J=2.0, 8.0 Hz), 8.52 (1H, dd, J=2.0, 4.8 Hz).

[0175] [参考例 23] エチル 5- {2- [ビス (2, 2-ジメチルプロポキシカルボニル) アミノ] ピリジン-3-イル} イソキサゾール-3-カルボキシレート

[化71]

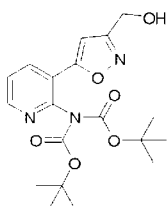


エチル 5- {2- [(2, 2-ジメチルプロポキシカルボニル) アミノ] ピリジン-3-イル} イソキサゾール-3-カルボキシレート (1.46 g、4.38 mmol)、二炭酸ジ-tert-ブチル (1.46 g、6.69 mmol)、およびテトラヒドロフラン (25 mL) の混合物に室温で4-ジメチルアミノピリジン (30 mg、0.25 mmol) を加え、室温で14時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、溶媒を

減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=3：1ついで1：1）にて精製し、標記化合物（1.96g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.36 (18H, s), 1.46 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.47 (4H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 6.93 (1H, s), 7.46 (1H, dd, $J=4.8, 7.6\text{Hz}$), 8.29 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.64 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$).

[0176] [参考例24] ジーtert-ブチル {3-[3-(ヒドロキシメチル)イソキサゾール-5-イル]ピリジン-2-イル} イミドジカーボネート [化72]

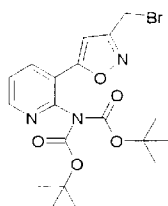


エチル 5-[2-[ビス(2,2-ジメチルプロポキシカルボニル)アミノ]ピリジン-3-イル]イソキサゾール-3-カルボキシレート (1.73g, 4mmol)、エタノール (5mL)、およびテトラヒドロフラン (5mL) の混合物に 0°C で水素化ホウ素ナトリウム (0.15g, 4mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。さらに水素化ホウ素ナトリウム (0.15g, 4mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、溶媒を減圧下留去した。残渣に *n*-ヘキサン-酢酸エチル (1:1) の混合液を加えて懸濁攪拌した後、濾過し、標記化合物 (1.02g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.33 (18H, s), 4.81 (2H, s), 6.60 (1H, s), 7.43 (1H, dd, $J=4.8, 8.0\text{Hz}$), 8.27 (1H, dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$), 8.60 (1H, dd, $J=2.0, 4.8\text{Hz}$).

[0177] [参考例25] ジーtert-ブチル {3-[3-(ブロモメチル)イソキサゾール-5-イル]ピリジン-2-イル} イミドジカーボネート

[化73]

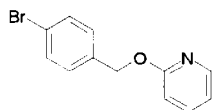


ジ-tert-ブチル [3-[3-(ヒドロキシメチル)イソキサゾール-5-イル]ピリジン-2-イル]イミドジカーボネート (0.78 g, 2 mmol)、トリエチルアミン (1.95 mL, 14 mmol)、および 1,2-ジメトキシエタン (10 mL) の混合物に 0°C で三臭化リン (0.37 mL, 4 mmol) を滴下し、室温で 2 時間攪拌後、50°C で 30 分間攪拌した。反応混合物を 0°C に冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 (0.14 g) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.33 (18H, s), 4.45 (2H, s), 6.63 (1H, s), 7.43 (1H, dd, J=4.8, 8.0 Hz), 8.28 (1H, dd, J=2.0, 8.0 Hz), 8.61 (1H, dd, J=2.0, 4.8 Hz).

[0178] [参考例 26] 2-[(4-ブロモベンジル)オキシ]ピリジンの合成

[化74]

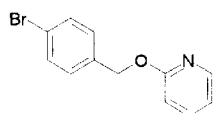


窒素雰囲気下、4-ブロモベンジルアルコール (18 g, 94.3 mmol) のジメチルスルホキシド (85 mL) 溶液に、室温下でカリウム tert-ブトキシド (11.5 g, 99 mmol) を少しずつ加え 10 分間攪拌した。この溶液に、水浴冷却下、2-フルオロピリジン (12.3 g, 123 mmol) を 30 分間で滴下した。室温で 2 時間攪拌した後、酢酸エチルと 5% 食塩水を加え抽出した。有機層を水、5% 食塩水で順次洗浄した後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (24.3 g) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm) : 5.33 (2H, s), 6.87–6.70 (1H, m), 6.98–7.02 (1H, m), 7.38–7.44 (2H, m), 7.55–7.60 (2H, m), 7.71–7.76 (1H, m), 8.15–8.18 (1H, m).

[0179] 参考例 27 は、参考例 26 の別途合成法である。

[0180] [参考例 27] 2-[(4-ブロモベンジル)オキシ]ピリジンの合成
[化75]

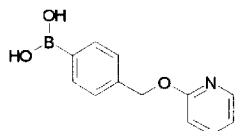


窒素雰囲気下、4-ブロモベンジルアルコール (600 g, 3.21 mol) と 2-フルオロピリジン (343 g, 3.53 mol) のテトラヒドロフラン (1069 mL) 溶液に、7°C 冷却下、カリウム *tert*-ブトキシド (396 g, 3.53 mol) のテトラヒドロフラン (3208 mL) 溶液を滴下した (63 min, 9.2~20.5°C)。22°C で 3 時間攪拌した後、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液 (炭酸水素ナトリウム : 160 g と水 : 3208 mL から調製) を滴下した (20 min, 21.0~23.9°C)。次いでヘプタン (3220 mL) を加え抽出、有機層を水 (800 mL) で洗浄した。減圧濃縮 (約 3200 mL まで)、エタノール (1604 mL) を加え、減圧濃縮した (約 3200 mL まで)。次いで、ヘプタン (3200 mL) を加え減圧濃縮、さらにヘプタン (3200 mL) を加え減圧濃縮し、標記化合物のヘプタン溶液 (目的物を 789 g 含有, 2603 g) を褐色油状物として得た (収率 : 93.2%)。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm) : 5.33 (2H, s), 6.87–6.70 (1H, m), 6.98–7.02 (1H, m), 7.38–7.44 (2H, m), 7.55–7.60 (2H, m), 7.71–7.76 (1H, m), 8.15–8.18 (1H, m).

[0181] [参考例 28] {4-[(ピリジン-2-イロキシ)メチル]フェニル} ボロン酸の合成

[化76]

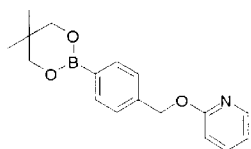


窒素雰囲気下、2-[(4-ブロモベンジル)オキシ]ピリジン(50g, 190mmol)のテトラヒドロフラン(200mL)溶液を -78°C に冷却し、2.6Mのn-ブチルリチウムヘキサン溶液(88mL, 228mmol)を滴下した。45分間攪拌した後、同温でトリメトキシボラン(29.6g, 285mmol)を滴下した。30分後、飽和塩化アンモニウム水溶液と水を加えてクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液と飽和食塩水の混合液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣へアセトニトリル(200mL)を加え、 70°C で30分間懸濁攪拌した後、冷却し、 4°C で終夜攪拌した。析出している固体を濾過し、標記化合物(11.2g)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm) : 4.62(2H, s), 5.42(2H, s), 6.83(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.87–6.92(1H, m), 7.50(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.57–7.62(1H, m), 7.75(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.16–8.19(1H, m).

[0182] [参考例29] 2-[[4-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)ベンジル]オキシ]ピリジンの合成

[化77]



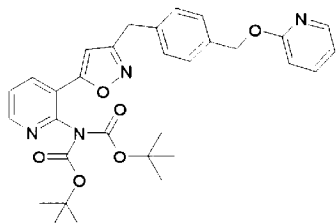
2-[(4-ブロモベンジル)オキシ]ピリジン(789g, 2.99mol)のヘプタン溶液(2603g)にヘプタン(939mL)、テトラヒドロフラン(1199mL)を加え、窒素雰囲気下、攪拌しながらドライアイス/エタノールバスでゆっくりと冷却した。45分後、冷却を中断、内温： -12°C で2-[(4-ブロモベンジル)オキシ]ピリジン(0.9g)

を加えた。冷却を再開、 $-20^{\circ}\text{C}/\text{h}$ で冷却した。約3時間後、 1.66M n -ブチルリチウムヘキサン溶液 (1980mL , 3.29mol) を滴下した (80min , $-67.0\sim 61.4^{\circ}\text{C}$)。0.5時間攪拌した後、同温でトリイソプロポキシボラン (674g , 3.56mol) を滴下した (134min , $-68.2\sim 60.3^{\circ}\text{C}$)。同温で0.5時間攪拌後、氷水バス冷却に換え、終夜攪拌した (外温: 0°C)。翌日、水 (5600mL) を滴下、分液装置に移して水層へ抽出した ($\text{pH}: 11.2$)。酢酸エチル (4800mL) を加え、攪拌しながら濃塩酸 (約 280mL) を滴下し (内温 20°C 以下)、 $\text{pH}: 7.1$ に調整した。有機層を分液、5%食塩水 (約 900g) で洗浄後、減圧下濃縮した。残渣にイソプロピルアルコール (3300mL) を加え減圧濃縮、さらにイソプロピルアルコール (3300mL) を加え減圧濃縮し、[4-[(ピリジン-2-イロキシ)メチル]フェニル] ボロン酸 (646g) のイソプロピルアルコール溶液 (2671g) を得た (収率: 94.4%)。得られた溶液を 60°C に加熱し、2,2-ジメチル-1,3-プロパンジオール (354g , 3.41mol) の入った容器へ吸引濾過して不溶物を除去ながら加え、次いでイソプロピルアルコール (685mL) で洗い込んだ。溶解確認後、バス温度: 20°C で攪拌、内温: 28.8°C で結晶析出を確認した。1.5時間後、バス温度: -20°C とし、終夜攪拌した。析出した結晶を濾過、 0°C に冷却した少量のイソプロピルアルコールで結晶を洗浄した。減圧乾燥し、標記化合物 (779g) を白色結晶として得た (収率: 92.2%)。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): $0.94(6\text{H}, \text{s})$, $3.74(4\text{H}, \text{s})$, $5.35(2\text{H}, \text{s})$, $6.87(1\text{H}, \text{d}, \text{J}=8.4\text{Hz})$, $6.96-7.00(1\text{H}, \text{m})$, $7.39(2\text{H}, \text{d}, \text{J}=8.0\text{Hz})$, $7.67-7.74(3\text{H}, \text{m})$, $8.14-8.17(1\text{H}, \text{m})$.

[0183] [参考例30] ジ-tert-ブチル [3-(3-[4-[(ピリジン-2-イロキシ)メチル]ベンジル]イソキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル]イミドジカーボネートの合成

[化78]

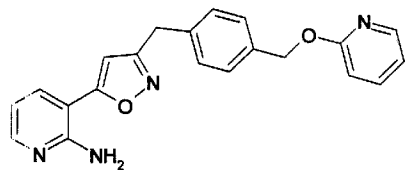


窒素雰囲気下、ジ-tert-ブチル {3-[3-(クロロメチル)イソキサゾール-5-イル]ピリジン-2-イル}イミドジカーボネート (164 mg, 0.40 mmol)、{4-[(ピリジン-2-イロキシ)メチル]フェニル}ボロン酸 (138 mg, 0.60 mmol)、炭酸セシウム (391 mg, 1.20 mmol)、ヨウ化銅 (I) (3.9 mg, 5 mol%)、および1,2-ジメトキシエタン (2.0 mL)の混合物に[1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II)・ジクロロメタンコンプレックス (16.4 mg, 5 mol%)を加え、80°Cで1.5時間攪拌した。{4-[(ピリジン-2-イロキシ)メチル]フェニル}ボロン酸 (46 mg, 0.20 mmol)を追加し、さらに4.5時間攪拌した。冷却後、酢酸エチルと5%食塩水を加え、不溶物を濾過した後、濾液を分液ロートへ移し分層した。有機層を5%食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (173 mg)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm) : 1.23 (9H, s), 4.05 (2H, s), 5.34 (2H, s), 6.32 (1H, s), 6.76–6.79 (1H, m), 6.86–6.90 (1H, m), 7.28 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.38–7.43 (3H, m), 7.55–7.60 (1H, m), 8.15–8.18 (1H, m), 8.27 (1H, dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$), 8.57 (1H, dd, $J=2.0, 7.6\text{Hz}$).

[0184] [参考例31] 3-(3-(4-ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[化79]



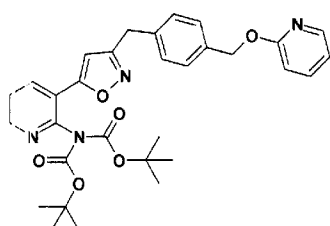
ジ-tert-ブチル [3-(3-{4-((ピリジン-2-イロキシ)メチル)ベンジル}イソキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル]イミドジカーボネート (28.8 mg, 51.6 μmol) をアセトニトリル (0.6 mL) に溶解し、氷水冷下、濃塩酸 (60 μL , 690 μmol) を滴下し同温で1時間攪拌した。さらに濃塩酸 (140 μL , 1.61 mmol) を滴下し、同温で1時間、20°Cで3.5時間攪拌した。氷水冷下、反応液に0.5 N水酸化ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え、抽出した。有機層を5%食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (18.3 mg) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm) : 4.07 (2H, s), 5.37 (2H, s), 5.42 (2H, brs), 6.25 (1H, s), 6.71 (1H, dd, $J=5.2, 7.6\text{Hz}$), 6.80 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.87-6.91 (1H, m), 7.30 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.44 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.56-7.61 (1H, m), 7.70 (1H, dd, $J=2.0, 7.6\text{Hz}$), 8.14 (1H, dd, $J=2.0, 4.8\text{Hz}$), 8.16-8.19 (1H, m).

[0185] 参考例32~33は、参考例30~31の別途合成法である。

[0186] [参考例32] ジ-tert-ブチル [3-(3-{4-((ピリジン-2-イロキシ)メチル)ベンジル}イソキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル]イミドジカーボネートの合成

[化80]



1バッチ目は以下のように実施した。あらかじめ窒素置換した500L反

応缶2に、窒素気流下、ジ-tert-ブチル {3-[3-(クロロメチル)イソキサゾール-5-イル]ピリジン-2-イル}イミドジカーボネート(20.80kg, 50.75mol)、2-{[4-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)ベンジル]オキシ}ピリジン(19.61kg, 66.00mol, 1.30M/M)、(オキシジ-2,1-フェニレン)ビス(ジフェニルホスフィン)(1.367kg, 2.54mol, 0.05M/M)、炭酸カリウム(9.11kg, 65.91mol, 1.30M/M)を加えた後、缶内を再度窒素置換してN,N-ジメチルホルムアミド(147kg, 7.08w/w)を加え、攪拌を開始した。次いで、内温15~25°Cで、-0.090MPa以上の減圧度で3~5分維持してから、窒素で減圧を解除した。この操作を合計5回繰り返して溶液の脱気をした。脱気終了後、酢酸パラジウムのN,N-ジメチルホルムアミド溶液(酢酸パラジウム(0.570kg, 2.54mol, 0.05M/M)と脱気済のN,N-ジメチルホルムアミド(9.8kg, 0.5w/w, 洗い込み用に一部取分け)の混液)を加え、取分けた脱気済のN,N-ジメチルホルムアミドで洗い込んだ。続けて、10分攪拌した後、直ちに内温20~30°Cで脱気済の水(10.4kg, 0.5w/w)を滴下し、減圧度-0.087MPaまで減圧して窒素で減圧を解除する操作を3回繰り返した。その後、速やかに約60°Cの温水を循環して内温を55~65°Cに調節し、加熱開始から3時間攪拌した。HPLC分析により反応の終了を確認した後、内温0~25°Cでトルエン(90kg, 4.34w/w)を加え、同温度範囲で水(156kg, 7.5w/w)を滴下した。続いて、内温15~30°Cで30分攪拌後、30分以上静置して下層を除去した。缶内の上層に水(104kg, 5.0w/w)を加え、内温15~30°Cで5分攪拌後、終夜静置し、不溶物を含まない下層のみを除去した。上層と不溶物を含む下層をセライト503RV(2.8kg, 0.135w/w)を敷いたろ過器で加圧ろ過し、トルエン(18.0kg, 0.867w/w, 送り出し、洗い込み用に一部取分けた)で缶及びろ過器をかけ洗った。得られ

たる液及び洗液を500L反応缶2に戻し、先にとり分けたトルエンで洗い込んだ。その後、内温を15~30°Cに調整した後、30分以上静置して下層を除去した。攪拌速度をほぼ最大に調節し、内温15~30°Cでn-ヘプタン(152kg, 7.32w/w)を1時間以上かけて滴下した後、同温度範囲で2時間以上攪拌した。続いて、内温15~30°Cでチオシアヌル酸(0.90kg, 5.08mol, 0.1M/M)を30分以上かけて分割投入後、同温度範囲で1時間以上攪拌した。再び内温15~30°Cでチオシアヌル酸(0.90kg, 5.08mol, 0.1M/M)を30分以上かけて分割投入し、同温度範囲で終夜攪拌した。終夜攪拌後、缶の内容液を、あらかじめ準備しておいたろ過器で活性炭ろ過し、n-ヘプタン-トルエン混液(n-ヘプタン(130kg)とトルエン(83kg)の混液、一部活性炭(精製白鷺)の湿潤用にとり分け)で缶及びろ過器を洗い込んだ。再度、チオシアヌル酸(1.80kg, 10.16mol, 0.2M/M)を投入した後、同量のセライト503RV、活性炭(精製白鷺)及びn-ヘプタン-トルエン混液を用いて活性炭ろ過処理を行なった。そこで、得られたろ液及び洗液を500L反応缶1に加え、40~70°Cの温水循環下、内容液が目視で約100Lとなるまで減圧濃縮した。なお、濃縮残渣は2バッチ目の活性炭ろ過が終了するまで、窒素雰囲気下、内温30°C以下で静置した。

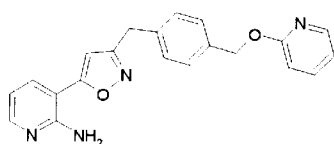
2バッチ目として上記と同様の操作を実施した。2バッチ目のろ液及び洗液を500L反応缶1に加え、1バッチ目の濃縮残渣と合わせて減圧濃縮を開始した。60~70°Cの温水循環下、留出が弱まったところで、トルエン(144kg)を添加した後、再度、60~70°Cの温水循環下、留出が弱まるまで減圧濃縮した。ここで、濃縮残渣を分析し、濃縮残渣中のジ-tert-ブチル[3-(3-[4[(ピリジン-2-イロキシ)メチル]ベンジル]イソキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル]イミドジカーボネート含量及びトルエン含量からトルエン/目的物の比率(0.167w/w)を算出した。トルエン(29.66kg, トルエン/目的物の比率0.700w/w相当)を添加し、内温15~30°Cで30分以上攪拌して、標

記化合物のトルエン溶液（目的物を42.37kg含有，収率：74.7%）を得た。

HPLC条件 カラム：CAPCELL PAK C18 MGII（5 μ m，150x4.6mmI.D.，SHISEIDO），移動相：アセトニトリル／水／トリフルオロ酢酸=180／820／1～900／100／1（v／v／v）。

[0187] [参考例33] 3-（3-（4-ピリジン-2-イルオキシメチル）-ベンジル）-イソキサゾール-5-イル）-ピリジン-2-イルアミン

[化81]



ジ-tert-ブチル [3-（3-〔4〔（ピリジン-2-イルオキシ）メチル〕ベンジル〕イソキサゾール-5-イル）ピリジン-2-イル]イミドジカーボネートのトルエン溶液（42.37kg（75.85mol）含有）に内温-5～20℃でギ酸（181kg，4.27w/w）を滴下し、内温を22～32℃で19～20時間攪拌した。HPLC分析で反応終了を確認した後、内温-5～10℃まで冷却し、内容液を2分割して500L反応缶1及び2にそれぞれ加えた。

500L反応缶1について、以下のように後処理を実施した。攪拌下、内温-5～20℃で水（74kg，1.75w/w）を滴下し、さらに内温0～25℃でtert-ブチルメチルエーテル（31.4kg，0.74w/w）とn-ヘプタン（29.0kg，0.684w/w）を加えた。内温15～25℃で5分攪拌し、30分以上静置して下層を分取した。下層を缶に戻し、再び内温0～25℃でtert-ブチルメチルエーテル（31.4kg，0.74w/w）とn-ヘプタン（29.0kg，0.684w/w）を加え、内温15～25℃で5分攪拌後、30分以上静置して、もう一度下層を分取した。下層を缶に戻し、まず、内温0～25℃で48%水酸化ナトリウム水溶液（116kg，水酸化ナトリウムとして1392.0mol，

18. 35 M/M) を滴下した。次に、同温度範囲で酢酸エチル (96 kg, 2.26 w/w) を加え、48%水酸化ナトリウム水溶液 (20.5 kg, 水酸化ナトリウムとして246.0 mol, 3.24 M/M) を滴下した。さらに、ここに同温度範囲で約8%水酸化ナトリウム水溶液 (48%水酸化ナトリウム水溶液 (12.7 kg, 水酸化ナトリウムとして152.4 mol, 2.00 M/M) と水 (64 kg, 1.5 w/w) の混液) を下層の pH が pH 8.00~9.00, 実測値: pH 8.58) となるまで滴下した (0.75 kg 使用)。その後、内温 20~30°C で1時間以上攪拌してから終夜静置後、下層の pH を再確認 (実測値 pH 8.29) し、下層を除去した。缶に残った上層に約5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (炭酸水素ナトリウム (5.3 kg, 63.09 mol) と水 (101 kg, 2.375 w/w) の混液) を加え、内温 20~30°C で1時間以上攪拌後、30分以上静置した。下層 (pH 8.60) を除去した後、上層に水 (106 kg, 2.5 w/w) を加え、内温 20~30°C で1時間以上攪拌後、30分以上静置して、再び下層 (pH 7.17) を除去した。

500 L 反応缶 2 について、500 L 反応缶 1 と並行して同様の後処理を実施した。

500 L 反応缶 1 の内容液を 500 L 反応缶 2 に移送し、55~65°C の温水循環下、内容液が約 100 L となるまで減圧濃縮した。次に、濃縮残渣にエタノール (42 kg, 1.0 w/w) と酢酸エチル (96 kg, 2.26 w/w) を加え5分攪拌した後、55~65°C の温水循環下、減圧度 -0.092 MPa 以上でほぼ留出を認めなくなるまで減圧濃縮した。ここで、結晶の析出を認めたため、結晶が完全に溶解するまで少しずつ酢酸エチルを加えた (13.85 kg 使用)。さらにエタノール (18.3 kg) 及び酢酸エチル (6.7 kg) を加えた後、内温を 50~55°C に調整し、結晶が溶解していることを目視にて確認後、内温 45~55°C で n-ヘプタン (33.5 kg, 0.79 w/w) を30分以上かけて滴下した。続いて、内温 45~50°C で、国際公開第 08/136279 号パンフレットの明細書実

施例18に記載の方法で合成できる3-(3-(4-ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン(0.011kg)を加え、結晶の析出を確認後、同温度範囲で1時間以上攪拌した。内温45~55℃でn-ヘプタン(66.9kg, 1.58w/w)を1時間以上かけて滴下した後、4時間以上かけて内温0~10℃まで冷却し、同温度範囲で5時間以上攪拌した。内容液をサンプリングし、目的物の結晶化率が94%であることを確認した後、懸濁液を加圧ろ過し、結晶をエタノール-酢酸エチル-n-ヘプタン混液(エタノール(3.60kg, 0.085w/w)と酢酸エチル(4.15kg, 0.098w/w)とn-ヘプタン(18.81kg, 0.444w/w)の混液)、エタノール-n-ヘプタン混液(エタノール(7.25kg, 0.171w/w)とn-ヘプタン(18.81kg, 0.444w/w)の混液)の順にかけ洗いをを行い、標記化合物のwet粗結晶(36.52kg)を微黄色結晶として得た。

あらかじめ窒素置換した500L溶解缶に、得られた3-(3-(4-ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミンのwet粗結晶(36.52kg)およびエタノール(57.9kg, 2.37w/w)を順次加え、内温70~75℃まで加熱し、結晶を溶解させた。この溶解液を保温したままSUSフィルターを通じて500L晶析缶へ移送し、外温約65℃で温めておいたエタノール(19.3kg, 0.8w/w)で500L溶解缶及びSUSフィルターを洗い込んだ。次に、ろ液を内温55~60℃に調整して、缶内の溶液が均一であることを確認した。その後、内温をゆっくりと48~51℃まで冷却したところ、結晶が析出した。再度、内温55~60℃まで加熱して結晶を溶解した後、速やかに内温48~51℃まで冷却し、直ちに、国際公開第08/136279号パンフレットの明細書実施例18に記載の方法で合成できる3-(3-(4-ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン(0.011kg)を

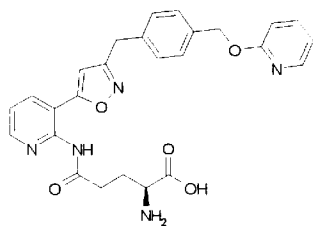
加えた。続いて、内温45～50℃で結晶の析出を目視にて確認後、内温43～47℃で1時間～1時間30分攪拌し、4時間以上かけて内温0～10℃まで冷却した。ここで、析出した結晶をサンプリングし、その結晶形が標準品と同一であることを確認した後、同温度範囲で終夜攪拌した。翌日、結晶形が標準品と同一であることを確認した後、結晶を遠心分離機で2回に分けて固液分離し、それぞれエタノール19.3kgの約1/2量でかけ洗い、目的物のwet結晶(24.23kg)を得た。このwet結晶を混合型真空乾燥機に投入し、外温20～30℃で6時間以上、外温35～45℃で12時間以上減圧乾燥し、標記化合物(23.52kg, 65.63mol, 収率: 86.8%)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 4.07 (2H, s), 5.37 (2H, s), 5.42 (2H, brs), 6.25 (1H, s), 6.71 (1H, dd, J=5.2, 7.6Hz), 6.80 (1H, d, J=8.4Hz), 6.87–6.91 (1H, m), 7.30 (2H, d, J=7.6Hz), 7.44 (2H, d, J=7.6Hz), 7.56–7.61 (1H, m), 7.70 (1H, dd, J=2.0, 7.6Hz), 8.14 (1H, dd, J=2.0, 4.8Hz), 8.16–8.19 (1H, m).

HPLC条件 カラム: CAPCELL PAK C18 MGII (5μm, 150x4.6mm I.D., SHISEIDO), 移動相: アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=180/820/1～900/100/1 (v/v/v)。

[0188] [実施例1] (S)-2-アミノ-4-(3-(3-(4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルカルバモイル)-ブチリックアシド

[0189] [化82]



[0190] 製造例1-1に記載の(S)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-4-(3-(3-(4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イ

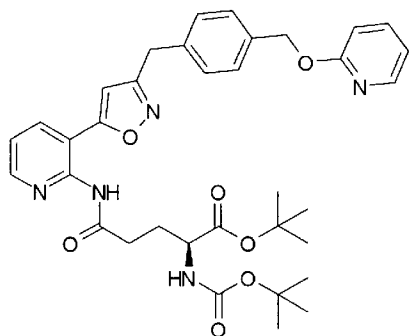
ソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルカルバモイル)-ブチリック
 アシド t-ブチル エステル (980 mg、1.5 mmol) とジク
 ロロメタン (10 mL) の混合物に、0°C でトリフルオロ酢酸 (10 mL)
 を加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をジエチルエー
 テルで洗浄し、標記化合物 (850 mg) をトリフルオロ酢酸塩として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.91-2.05 (2H, m), 2.44-2.57 (2H, m), 3.91 (1H, brs), 4.03 (2H, s), 5.32 (2H, s), 6.66 (1H, s), 6.84-6.87 (1H, m), 6.98-7.01 (1H, m), 7.31 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.40-7.44 (3H, m), 7.70-7.75 (1H, m), 8.16-8.18 (2H, m), 8.26 (3H, brs), 8.52 (1H, dd, J=1.8, 4.7 Hz), 10.49 (1H, s).

[0191] 出発物質 (S)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-4-(3-(3-(4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルカルバモイル)-ブチリック アシド t-ブチル エステルは以下の方法で合成した。

[0192] [製造例 1-1] (S)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-4-(3-(3-(4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルカルバモイル)-ブチリック アシド t-ブチル エステル

[0193] [化83]



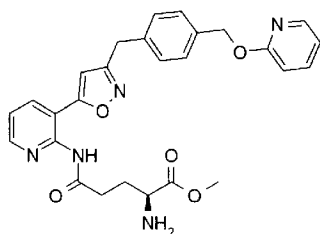
[0194] 参考例 1 に記載の 3-(3-(4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン (900 mg、2.5 mmol) のアセトニトリル (15 mL) 溶液に、0°C

で (S) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - ペンタンジオイック アシド 1 - t - ブチル エステル (860 mg、2.8 mmol)、トリエチルアミン (0.37 mL、2.6 mmol)、及び O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート (1.1 g、2.8 mmol) を加え、60°C で終夜攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄した。得られた残渣を NH - シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン : 酢酸エチル = 4 : 1) にて精製し、標記化合物 (980 mg) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 1.42 (9H, s), 1.46 (9H, s), 1.95 (1H, brs), 2.23 (1H, brs), 2.64-2.66 (2H, m), 4.08 (2H, s), 4.23 (1H, brs), 5.27 (1H, d, J=7.1 Hz), 5.36 (2H, s), 6.33 (1H, s), 6.71-6.81 (1H, m), 6.87-6.90 (1H, m), 7.18 (1H, dd, J=4.7, 7.8 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.44 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.56-7.61 (1H, m), 7.93 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.16-8.18 (1H, m), 8.47-8.48 (1H, m), 8.52 (1H, brs).

[0195] [実施例 2] (S) - 2 - アミノ - 4 - (3 - (3 - (4 - (ピリジン - 2 - イルオキシメチル) - ベンジル) - イソキサゾール - 5 - イル) - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - ブチリック アシド メチル エステル

[0196] [化84]



製造例 2 - 2 に記載の (S) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - (3 - (3 - (4 - (ピリジン - 2 - イルオキシメチル) - ベンジル) - イソキサゾール - 5 - イル) - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - ブチリック アシド メチル エステル (31 mg、0.052 mmol) とジクロロメタン (1 mL) の混合物に、室温でトリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を

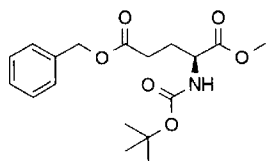
加え、同温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下溶媒留去し、得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄し、標記化合物（26 mg）をトリフルオロ酢酸塩として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.97-2.03 (2H, m), 2.43-2.53 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.04-4.05 (3H, m), 5.32 (2H, s), 6.66 (1H, s), 6.84-6.87 (1H, m), 6.98-7.01 (1H, m), 7.31 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.41 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.43 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.70-7.75 (1H, m), 8.16 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 8.18 (1H, t, $J=1.8\text{Hz}$), 8.38 (3H, brs), 8.52 (1H, dd, $J=1.8, 4.8\text{Hz}$), 10.47 (1H, s).

[0197] 出発物質 (S) - 2-t-ブトキシカルボニルアミノ-4-(3-(3-(4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルカルバモイル)-ブチリック アシドメチル エステルは以下の方法で合成した。

[0198] [製造例 2-1] (S) - 2-t-ブトキシカルボニルアミノ-ペンタンジオイック アシド 5-ベンジル エステル 1-メチルエステル

[0199] [化85]

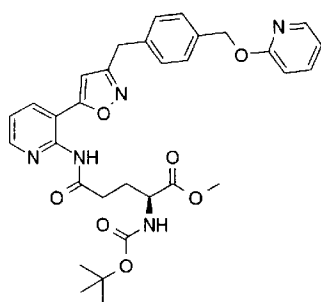


(S) - 2-t-ブトキシカルボニルアミノ-ペンタンジオイック アシド 5-ベンジル エステル (300 mg、0.89 mmol) とメタノール (4 mL) の混合物に、0°Cでベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス-(ジメチルアミノ)-ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (390 mg、0.89 mmol)、N-メチルモルホリン (98 μL 、0.89 mmol)、及びアセトニトリル (1 mL) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に1 N水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去し、標記化合物 (380 mg、純度66%) を粗体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm) : 1.43 (9H, s), 1.92–2.01 (1H, m), 2.18–2.23 (1H, m), 2.39–2.51 (2H, m), 3.73 (3H, s), 4.34–4.36 (1H, m), 5.10–5.12 (3H, m), 7.31–7.39 (5H, m).

[0200] [製造例 2-2] (S) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - (3 - (3 - (4 - (ピリジン - 2 - イルオキシメチル) - ベンジル) - イソキサゾール - 5 - イル) - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - ブチリック アシド メチル エステル

[0201] [化86]



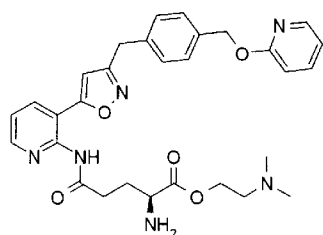
製造例 2-1 に記載の (S) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - ペンタンジオイック アシド 5 - ベンジル エステル 1 - メチル エステル (純度 66%、370mg、0.70mmol) とメタノール (4mL) の混合物に、室温でパラジウム - カーボン (50%含水、40mg、0.19mmol) を加え、水素雰囲気下 (1atm)、室温で5時間攪拌した。反応混合物を窒素で置換し、セライトを用いてろ過した。ろ液を減圧下溶媒留去し、(S) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - ペンタンジオイック アシド 1 - メチル エステル (300mg) を粗体として得た。得られた粗体をそのまま次の反応に用いた。参考例 1 に記載の 3 - (3 - (4 - (ピリジン - 2 - イルオキシメチル) - ベンジル) - イソキサゾール - 5 - イル) - ピリジン - 2 - イルアミン (150mg、0.42mmol) とアセトニトリル (3mL) の混合物に、0°C で (S) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - ペンタンジオイック アシド 1 - メチル エステル (粗体、220mg)、N - メチルモルホリン (46 μL 、0.42mmol)、O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメ

チルウロミウム ヘキサフルオロホスフェート (180 mg、0.46 mmol) を順次加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧下溶媒留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘプタン=4：1) で精製し、標記化合物 (37 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm) : 1.42 (9H, s), 1.97–2.04 (1H, m), 2.22–2.31 (1H, m), 2.67–2.70 (2H, m), 3.73 (3H, s), 4.08 (2H, s), 4.36–4.37 (1H, m), 5.34–5.36 (3H, m), 6.34 (1H, s), 6.79–6.81 (1H, m), 6.87–6.90 (1H, m), 7.18 (1H, dd, $J=4.8, 7.9\text{Hz}$), 7.30 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.44 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.56–7.61 (1H, m), 7.94 (1H, dd, $J=1.8, 7.8\text{Hz}$), 8.16–8.18 (1H, m), 8.47–8.48 (2H, m).

[0202] [実施例3] (S)-2-アミノ-4-(3-(3-(4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルカルバモイル)-ブチリック アシド 2-ジメチルアミノエチル エステル

[0203] [化87]



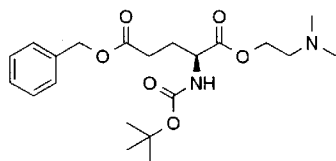
製造例3-2に記載の(S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(3-(3-(4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルカルバモイル)-ブチリック アシド 2-ジメチルアミノエチル エステル (純度75%、53 mg、0.060 mmol) とジクロロメタン (1 mL) の混合物に、室温でトリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を加え、同温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下溶媒留去し、得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄し、標記化合物 (46 mg) を2トリフルオロ酢酸塩として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm) : 2.06 (2H, brs), 2.49–2.54 (2H, m), 2.84 (6H, s), 3.44 (2H, brs), 4.04–4.08 (3H, m), 4.44–4.47 (2H, m), 5.32 (2H, s), 6.69 (1H, s), 6.85 (1H, dd, $J=0.7, 8.4\text{Hz}$), 6.98–7.01 (1H, m), 7.31 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.41–7.45 (3H, m), 7.70–7.75 (1H, m), 8.16–8.19 (2H, m), 8.52–8.53 (4H, m), 10.48 (1H, s).

[0204] 出発物質 (S) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - (3 - (3 - (4 - (ピリジン - 2 - イルオキシメチル) - ベンジル) - イソキサゾール - 5 - イル) - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - ブチリック アシド 2 - ジメチルアミノ - エチル エステルは以下の方法で合成した。

[0205] [製造例 3 - 1] (S) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - ペンタンジオイック アシド 5 - ベンジル エステル 1 - (2 - ジメチルアミノ - エチル) エステル

[0206] [化88]



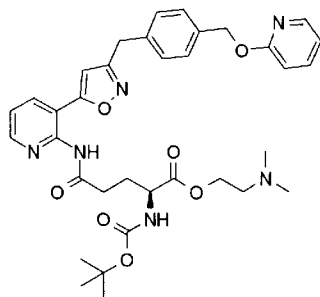
(S) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - ペンタンジオイック アシド 5 - ベンジル エステル (300 mg、0.89 mmol) とアセトニトリル (5 mL) の混合物に、0°C で 2 - ジメチルアミノエタノール (89 μL 、0.89 mmol) 及びベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス - (ジメチルアミノ) - ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (390 mg、0.89 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒除去し、標記化合物 (380 mg、純度 77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm) : 1.43 (9H, s), 1.94–2.03 (1H, m), 2.18–2.25 (1H, m), 2.28 (6H, s), 2.41–2.55 (2H, m), 2.59 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 4.23–4.26 (2H, m), 4.34–4.36 (1H, m), 5.12 (2H, s), 5.16–5.18 (1H, m), 7.3

2-7. 38 (5H, m).

[0207] [製造例 3-2] (S)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-4-(3-(3-(4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルカルバモイル)-ブチリックアシド 2-ジメチルアミノ-エチル エステル

[0208] [化89]



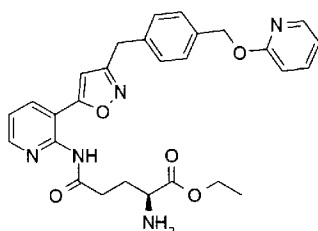
製造例 3-1に記載の (S)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-ペンタンジオイックアシド 5-ベンジル エステル 1-(2-ジメチルアミノ-エチル) エステル (純度 77%、370 mg、0.70 mmol) とエタノール (4 mL) の混合物に、室温でパラジウム-カーボン (50% 含水、40 mg、0.19 mmol) を加え、水素雰囲気下 (1 atm)、室温で終夜攪拌した。反応混合物を窒素で置換し、セライトを用いてろ過した。ろ液を減圧下溶媒留去し、(S)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-ペンタンジオイックアシド 1-(2-ジメチルアミノ-エチル) エステル (300 mg) を粗体として得た。得られた粗体をそのまま次の反応に用いた。参考例 1に記載の 3-(3-(4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン (150 mg、0.42 mmol) とアセトニトリル (3 mL) の混合物に、0°C で (S)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-ペンタンジオイックアシド 1-(2-ジメチルアミノ-エチル) エステル (粗体、190 mg)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロミウム ヘキサフルオロホスフェート (160 mg、0.42 mmol) を順次加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物

に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧下溶媒留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝30：1）で精製し、標記化合物（56mg、純度75%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm) : 1.41 (9H, s), 2.12-2.14 (2H, m), 2.20 (6H, s), 2.46-2.60 (4H, m), 4.08-4.13 (3H, m), 4.31-4.37 (2H, m), 5.31-5.36 (3H, m), 6.37 (1H, s), 6.78-6.81 (1H, m), 6.87-6.90 (1H, m), 7.21 (1H, dd, $J=4.8, 7.9\text{Hz}$), 7.30 (2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.43 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.56-7.61 (1H, m), 7.98 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 8.16-8.18 (1H, m), 8.48 (1H, dd, $J=1.8, 4.8\text{Hz}$), 9.29 (1H, brs).

[0209] [実施例4] (S)-2-アミノ-4-(3-(3-(4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルカルバモイル)-ブチリックアシド エチル エステル

[0210] [化90]



製造例4-2に記載の(S)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-4-(3-(3-(4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルカルバモイル)-ブチリックアシド エチル エステル(40mg、0.065mmol)とジクロロメタン(1mL)の混合物に、室温でトリフルオロ酢酸(0.5mL)を加え、同温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下溶媒留去し、得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄し、標記化合物(30mg)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

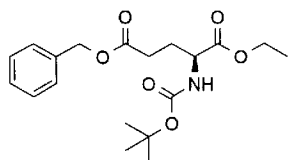
$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d_6) δ (ppm) : 1.24 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.97-2.03 (2H, m), 2.41-2.56 (2H, m), 4.01-4.03 (3H, m), 4.21 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.3

2 (2H, s), 6.66 (1H, s), 6.84–6.86 (1H, m), 6.98–7.01 (1H, m), 7.30 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.41 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.43 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.70–7.75 (1H, m), 8.16–8.18 (2H, m), 8.38 (3H, brs), 8.52 (1H, dd, J=1.8, 4.8 Hz), 10.48 (1H, s).

[0211] 出発物質 (S) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - (3 - (3 - (4 - (ピリジン - 2 - イルオキシメチル) - ベンジル) - イソキサゾール - 5 - イル) - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - ブチリック アシド エチル エステルは以下の方法で合成した。

[0212] [製造例 4 - 1] (S) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - ペンタンジ オイック アシド 5 - ベンジル エステル 1 - エチル エステル

[0213] [化91]



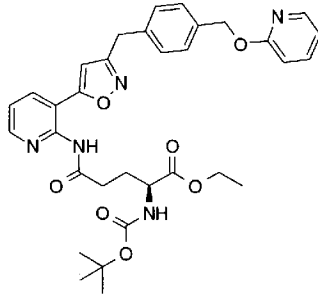
(S) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - ペンタンジ オイック アシド 5 - ベンジル エステル (300 mg、0.89 mmol) とメタノール (4 mL) の混合物に、0°C で N - メチルモルホリン (98 μ L、0.89 mmol)、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス - (ジメチルアミノ) - ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (390 mg、0.89 mmol)、及びアセトニトリル (2 mL) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去し、標記化合物 (410 mg、純度 63%) を粗体として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm) : 1.27 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.44 (9H, s), 1.91–2.01 (1H, m), 2.18–2.21 (1H, m), 2.39–2.52 (2H, m), 4.16–4.22 (2H, m), 4.32–4.33 (1H, m), 5.10–5.12 (3H, m), 7.31–7.39 (5H, m).

[0214] [製造例 4 - 2] (S) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - (3 -

(3-(4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルカルバモイル)-ブチリックアシド エチル エステル

[0215] [化92]



製造例4-1に記載の(S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ペンタンジオイックアシド 5-ベンジル エステル 1-エチル エステル (純度63%、390mg、0.67mmol)とエタノール(4mL)の混合物に、室温でパラジウム-カーボン(50%含水、40mg、0.19mmol)を加え、水素雰囲気下(1atm)、室温で終夜攪拌した。反応混合物を窒素で置換し、セライトを用いてろ過した。ろ液を減圧下溶媒留去し、(S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ペンタンジオイックアシド 1-エチル エステル (330mg)を粗体として得た。得られた粗体をそのまま次の反応に用いた。参考例1に記載の3-(3-(4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン(150mg、0.42mmol)とアセトニトリル(3mL)の混合物に、0℃で(S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ペンタンジオイックアシド 1-エチル エステル (粗体、230mg)、N-メチルモルホリン(46μL、0.42mmol)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロミウムヘキサフルオロホスフェート(180mg、0.46mmol)を順次加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧下溶媒留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=4:1

)で精製し、標記化合物(47mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm) : 1.27(3H, t, J=7.1Hz), 1.42(9H, s), 1.94-2.05(1H, m), 2.23-2.31(1H, m), 2.64-2.72(2H, m), 4.08(2H, s), 4.19(2H, q, J=7.1Hz), 4.33-4.34(1H, m), 5.33-5.36(3H, m), 6.33(1H, s), 6.79-6.81(1H, m), 6.87-6.90(1H, m), 7.18(1H, dd, J=4.9, 7.8Hz), 7.30(2H, d, J=8.1Hz), 7.44(2H, d, J=8.2Hz), 7.56-7.61(1H, m), 7.92-7.95(1H, m), 8.17(1H, ddd, J=0.7, 2.0, 5.1Hz), 8.47(1H, dd, J=1.8, 4.8Hz), 8.51(1H, brs).

[0216] 式(I)で表される本発明化合物は、マウスのカンジダ全身感染実験により、顕著に平均生存日数が改善し、さらに、物性、特に水への溶解性及び水溶液中での安定性、並びに体内動態及び安全性の面でも優れており、真菌感染症の予防剤又は治療剤として極めて有用である。

[0217] [水への溶解性の比較試験例]

親化合物である参考例1に記載の3-(3-(4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミンと実施例1ないし3の化合物を、25°Cにおいて、Britton-Robinson緩衝液(イオン強度0.3)への溶解度と溶液中安定性を比較した。表1はその結果を示す。

[0218] [表1]

	溶解性 (mg/mL)		溶液中安定性 (暗所24h後の残存率%)	
	pH 3	pH 7	pH 3	pH 7
親化合物	0.29	0.001	90 (pH 2) 99 (pH 4)	95
実施例1の化合物	1.1	0.3	96	92
実施例2の化合物	4.5	0.2	88	44
実施例3の化合物	1.2	1.1	116	82

[0219] 表1に示す結果から明らかなように、実施例1の化合物、実施例2の化合物、及び実施例3の化合物は、その親化合物よりも水への溶解性が增大して

いることが判明した。

[0220] [マウスにおける薬物動態評価]

1. 実施例1の化合物のマウスにおける薬物動態評価

(1). 投与液の調製

実施例1の化合物は、10mM塩酸溶液（和光純薬工業）を含む5%グルコース（大塚製薬）にて0.3mg/mLに溶解し、親化合物である活性体は3mM塩酸溶液（和光純薬工業）を含む5%グルコース（大塚製薬）にて0.3mg/mLに溶解した。

[0221] (2). 投与、採血及び血漿採取

5週齢の雌性ICR系マウス（日本チャールス・リバー）を使用し、実施例1の化合物は2匹を1群とし、活性体は3匹を1群とし、実施例1の化合物及び活性体を3mg/kgの投与量で尾静脈内へ投与した。実施例1の化合物は投与後30分、1、3、5、8時間に、活性体は投与後5分、15分、30分、1、2、4、6、8時間に尾静脈に穿刺し出血させ、ヘパリン処理したピペットで血液を採取した。採取した血液はサンプリングチューブに入れ氷冷下保存後、4°C、10, 500xgで5分間遠心分離した。得られた血漿を正確に10µL採取し、分析時まで-20°Cで保存した。

[0222] (3). 血漿中濃度測定法

実施例1の化合物及び活性体の血漿中濃度は液体クロマトグラフ質量分析計（LC-MS/MS：Waters, Quattro Ultima Pt）を用いて測定し、内部標準法にて定量した。イミプラミン塩酸塩（SIGMA）を、濃度が0.1µmol/Lになるようにアセトニトリル及びメタノール（1:1）混合溶液に溶解し、内部標準物質溶液（IS溶液）を調製した。血漿を融解後、氷上で冷却したままIS溶液を100µL加えて混合し、4°C、7800xgで10分間遠心分離（除蛋白）した後、上清をメンブレンフィルター（Millipore: MultiScreen™）にて遠心ろ過し、濾液をLC-MS/MS（Waters: Quattro Ultima Pt）にて分析した。得られたクロマトグラムにおいて、実施例1の化合物、活性体化合物（実施例1化合物の親化合物）及び内部標準物質に対応するピークの面積を、解析ソフトウェア（Waters: MassLynx 4.0）で解析し、内部標準法にて、血漿中に含まれる化合物

の濃度を算出した。実施例 1 の化合物を投与した後の活性体濃度は、分子量比、すなわち（実施例 1 の化合物分子量） / （活性体分子量） の値で補正した。

[0223] 1. に記載の測定法で、実施例 1 の化合物及び活性体の血漿中濃度を算出した。その結果、図 1 に示す通り、実施例 1 の化合物の血漿中濃度は、投与後速やかに低下し、一方活性体の血漿中濃度は、実施例 1 の化合物投与後速やかに上昇し、活性体投与時と類似した血漿中濃度推移を示した。以上より、実施例 1 の化合物はマウス体内において速やかに活性体に変換することが示唆された。

[0224] 2. 実施例 2 及び 3 の化合物のマウスにおける薬物動態評価

(1). 投与液の調製

実施例 2 及び 3 の化合物は、10mM塩酸溶液（和光純薬工業）を含む5%グルコース（大塚製薬）にてそれぞれ1、1.5mg/mLに溶解し、活性体は10mM塩酸溶液（和光純薬工業）を含む5%グルコース（大塚製薬）にて0.5mg/mLに溶解した。

[0225] (2). 投与、採血及び血漿採取

7週齢の雌性ICR系マウス（日本チャールス・リバー）を使用し、2匹を1群として、本発明化合物及び活性体をそれぞれ活性体当量換算して3mg/kgの投与量で尾静脈内へ投与した。投与後20分、45分、1.5、3、5、8時間に尾静脈に穿刺し出血させ、ヘパリン処理したピペットで血液を採取した。採取した血液はサンプリングチューブに入れ氷冷下保存後、4°C、10、500xgで5分間遠心分離した。得られた血漿を正確に5µL採取し、分析時まで-20°Cで保存した。

[0226] (3). 血漿中濃度測定法

実施例 2、3 の化合物及び活性体の血漿中濃度は液体クロマトグラフ質量分析計（LC-MS：Waters；ZQ mass detector）を用いて測定し、内部標準法にて定量した。イミプラミン塩酸塩（SIGMA）を、濃度が1µmol/Lになるようにアセトニトリルとメタノールとの混合溶液（9:1）に溶解し、内部標準物質

溶液（IS溶液）を調製した。血漿を融解後、氷上で冷却したままIS溶液を50 μ L加えて混合し、4°C、1607xgで10分間遠心分離（除蛋白）し、上清をLC-MS（Waters : ZQ mass detector）にて分析した。得られたクロマトグラムにおいて、実施例 2、3 の化合物、活性体化合物及び内部標準物質に対応するピークの面積を、解析ソフトウェア（Waters : MassLynx 4.0）で解析し、内部標準法にて、血漿中に含まれる化合物の濃度を算出した。

[0227] 2. に記載の測定法で、実施例 2、3 の化合物及び活性体の血漿中濃度を算出した。その結果、図 2 に示す通り、実施例 2 及び 3 の化合物は検出されなかった。一方、活性体の血漿中濃度は、実施例 2 及び 3 の化合物投与後速やかに上昇し、活性体投与時と類似した血漿中濃度推移を示した。以上より、実施例 2 及び 3 の化合物はマウス体内において速やかに活性体に変換することが示唆された。

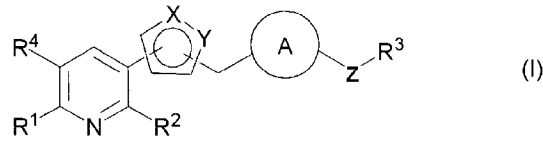
産業上の利用可能性

[0228] 本発明によれば、式（I）で表される本発明化合物は、1）真菌の GPI 生合成阻害に基づいて細胞壁表層蛋白質の発現を阻害し、細胞壁assemblyを阻害するとともに真菌が細胞へ付着するのを阻害して、病原体が病原性を発揮できないようにすることより、感染症の発症、進展、持続に対して効果を示し、2）物性、特に、水への溶解性及び水溶液中での安定性、並びに体内動態及び安全性の面でも優れる真菌感染症の予防又は治療剤として極めて有用である。

請求の範囲

[請求項1] 下式 (I) で表される化合物又はその塩；

[化1]

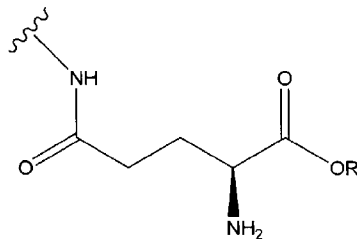


式中、

R¹が、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、R¹¹-NH- (R¹¹が、C₁₋₆アルキル基、ヒドロキシC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル基、又はC₁₋₆アルコキシカルボニルC₁₋₆アルキル基を意味する。)、R¹²-(CO)-NH- (R¹²が、C₁₋₆アルキル基又はC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル基)、C₁₋₆アルキル基、ヒドロキシC₁₋₆アルキル基、シアノC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、又はC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル基を意味し；

R²が式

[化2]



で表される基を意味し；

X及びYの一方が、窒素原子を、他方が、窒素原子又は酸素原子を意味し；

環Aが、ハロゲン原子若しくはC₁₋₆アルキル基を1個若しくは2個有していてもよい、5若しくは6員のヘテロアリアル環又はベンゼン環を意味し；

Zが、単結合、メチレン基、エチレン基、酸素原子、硫黄原子、-CH₂O-、-OCH₂-、-NH-、-CH₂NH-、-NHCH₂-

、 $-CH_2S-$ 、又は $-SCH_2-$ を意味し；

R^3 が、水素原子、ハロゲン原子、又は、それぞれ置換基群 α から選ばれる置換基を 1 個若しくは 2 個有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、5 若しくは 6 員ヘテロアリール基、又は 5 若しくは 6 員の非芳香族系ヘテロ環式基を意味し；

R^4 が、水素原子又はハロゲン原子を意味し；

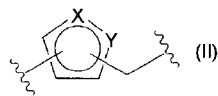
R が、水素原子、又はジメチルアミノ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する。

[置換基群 α]

ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、及び C_{2-6} アルキニル基。

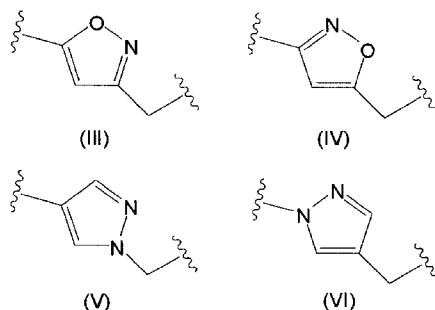
[請求項2]

[化3]



で表される部分構造が、下記の群から選ばれる部分構造である請求項 1 に記載の化合物又はその塩。

[化4]

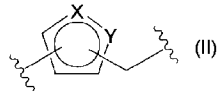


[請求項3]

X 及び Y の一方が窒素原子で、他方が酸素原子である請求項 1 に記載の化合物又はその塩。

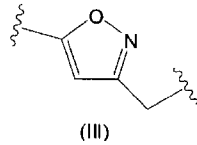
[請求項4]

[化5]



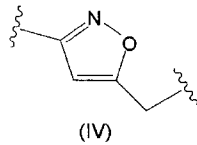
で表される部分構造が、下式 (I I I)

[化6]



で表される部分構造、又は下式 (I V)

[化7]



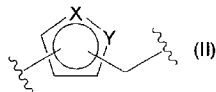
で表される部分構造である請求項 3 に記載の化合物又はその塩。

[請求項5]

X 及び Y がともに窒素原子である請求項 1 に記載の化合物又はその塩。

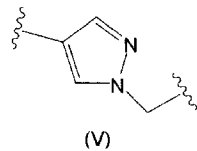
[請求項6]

[化8]



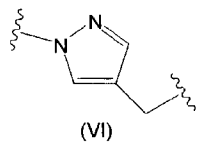
で表される部分構造が、下式 (V)

[化9]



で表される部分構造又は下式 (V I)

[化10]

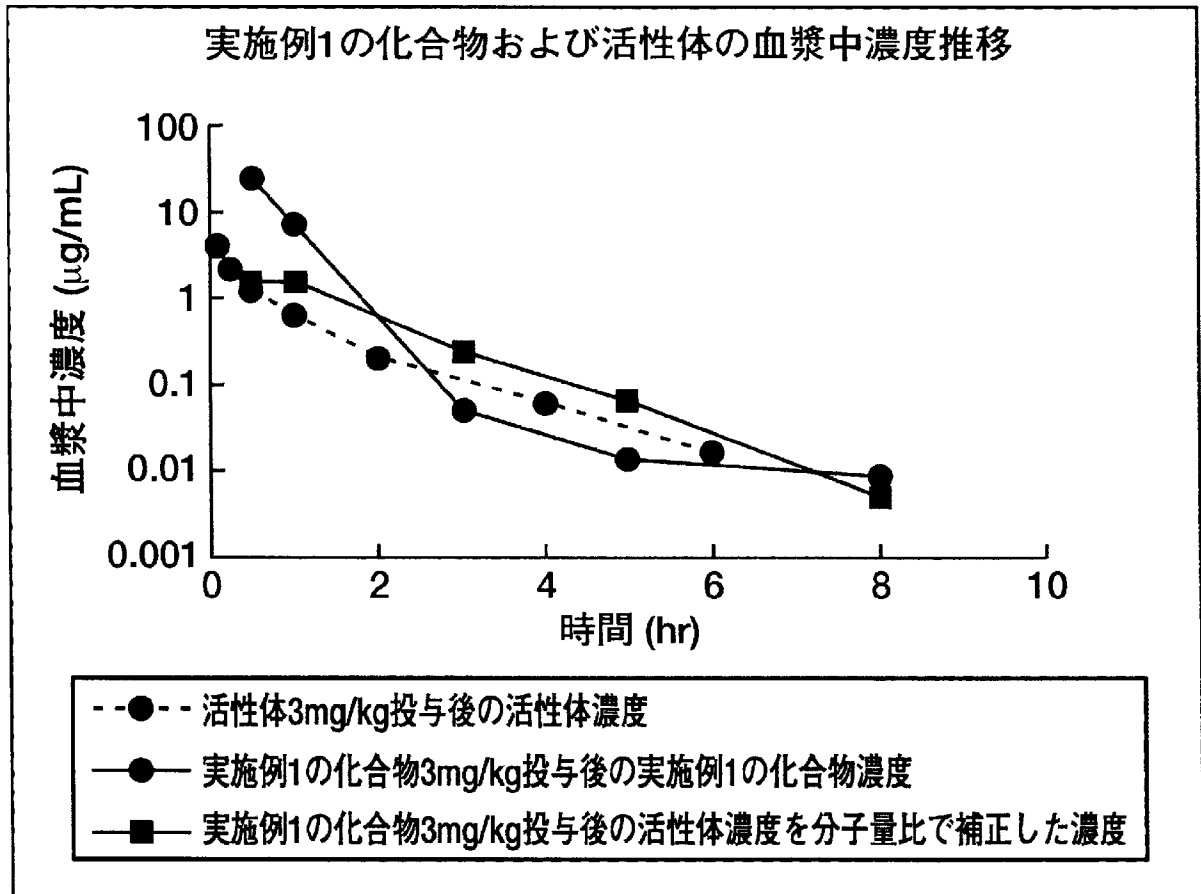


で表される部分構造である請求項5に記載の化合物又はその塩。

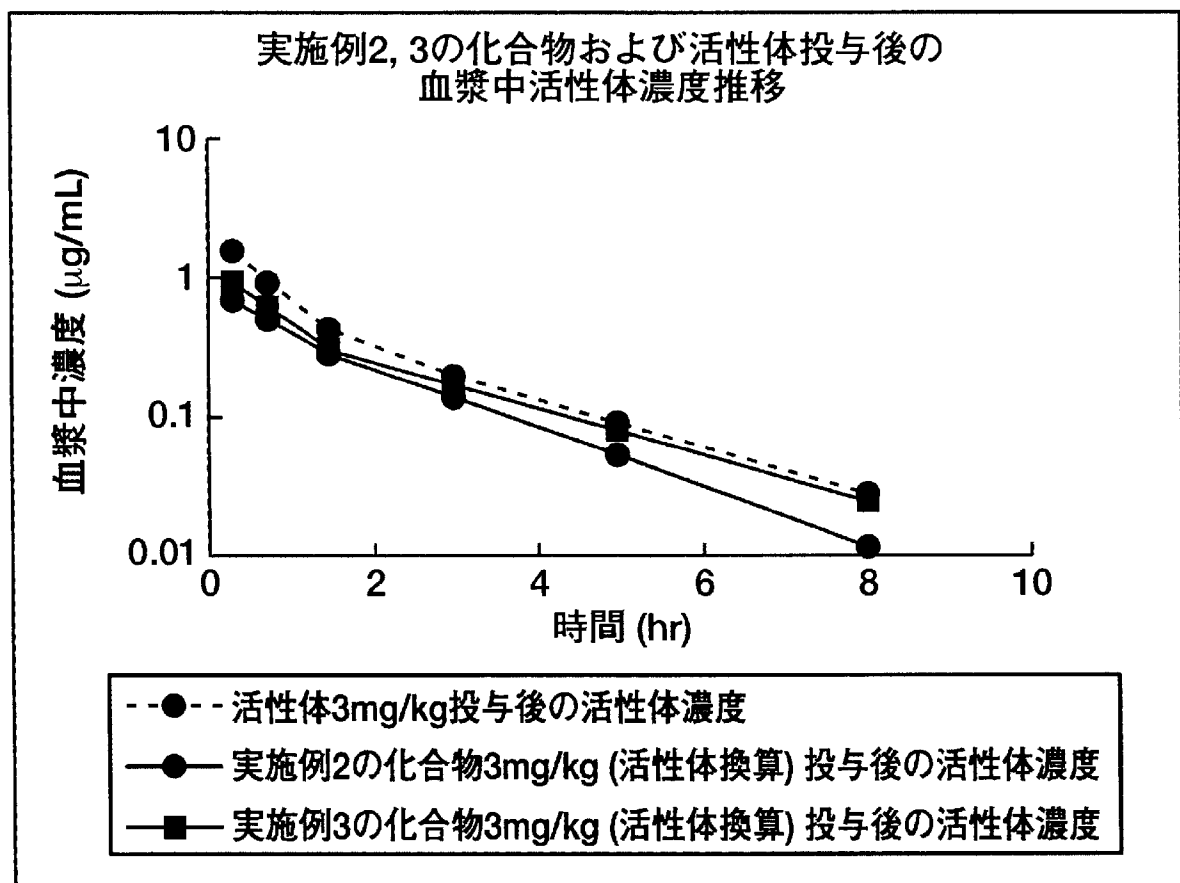
- [請求項7] Rが水素原子、メチル基、エチル基、又は2-ジメチルアミノエチル基である請求項1ないし6のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。
- [請求項8] R¹が、水素原子、アミノ基、又はC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル基である請求項7に記載の化合物又はその塩。
- [請求項9] R¹がアミノ基であって、Rが水素原子、メチル基、エチル基、又は2-ジメチルアミノエチル基である請求項1ないし6のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。
- [請求項10] R¹がアミノ基であって、Rがメチル基、エチル基、又は2-ジメチルアミノエチル基である請求項1ないし6のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。
- [請求項11] 環Aが、ピリジン環、ベンゼン環、フラン環、チオフェン環、又はピロール環である請求項1ないし10のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。
- [請求項12] 環Aが、ピリジン環又はベンゼン環である請求項11に記載の化合物又はその塩。
- [請求項13] Zが、酸素原子、-CH₂O-、又は-OCH₂-である請求項1ないし12のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。
- [請求項14] 請求項1ないし13のいずれか1項に記載の化合物又はその塩を含有する医薬組成物。
- [請求項15] 請求項1ないし13のいずれか1項に記載の化合物又はその塩を含有する医薬。
- [請求項16] 請求項1ないし13のいずれか1項に記載の化合物を有効成分とする抗真菌剤。
- [請求項17] 請求項1ないし13のいずれか1項に記載の化合物又はその塩の薬理的有効量を投与して、真菌感染症を予防及び／又は治療する方法。

[請求項18] 抗真菌剤の製造のための請求項 1 ないし 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩の使用。

[図1]



[図2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/005559

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D413/12(2006.01) i, A61K31/444(2006.01) i, A61P31/10(2006.01) i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D413/12, A61K31/444, A61P31/10

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2009
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2009	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2009

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

CPlus (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/052615 A1 (Eisai R & D Management Co., Ltd.), 10 May 2007 (10.05.2007), examples & US 2007/0105904 A1 & EP 1944303 A1	1-16, 18
A	JP 5-294935 A (The Green Cross Corp.), 09 November 1993 (09.11.1993), example 44 & US 5371086 A & EP 0503627 A1	1-16, 18
A	JP 8-175993 A (The Green Cross Corp.), 09 July 1996 (09.07.1996), referential example 44 (Family: none)	1-16, 18

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
09 November, 2009 (09.11.09)

Date of mailing of the international search report
24 November, 2009 (24.11.09)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/005559

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 17
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 17 includes the methods for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. C07D413/12(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)i, A61P31/10(2006.01)i

B. 調査を行った分野
 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. C07D413/12, A61K31/444, A61P31/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの
 日本国実用新案公報 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2009年
 日本国実用新案登録公報 1996-2009年
 日本国登録実用新案公報 1994-2009年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
 CPlus(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2007/052615 A1 (エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジ メント株式会社) 2007.05.10, 実施例 & US 2007/0105904 A1 & EP 1944303 A1	1-16, 18
A	JP 5-294935 A (株式会社ミドリ十字) 1993.11.09, 実施例4 4 & US 5371086 A & EP 0503627 A1	1-16, 18

C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

<p>* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p>	<p>の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献</p>
--	---

国際調査を完了した日 09.11.2009	国際調査報告の発送日 24.11.2009
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 松波 由美子 電話番号 03-3581-1101 内線 3452

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求項 _____ 17 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求項 17 は、「手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法」を包含するものである。
2. 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 8-175993 A (株式会社ミドリ十字) 1996.07.09, 参考例44 (ファミリーなし)	1-16, 18