

明 細 書

発明の名称 : ピラジノ〔2, 3-d〕イソオキサゾール誘導体 技術分野

[0001] 本発明は、インフルエンザウイルス感染症の予防および治療などの処置に有効な6-フルオロ-3-ヒドロキシ-2-ピラジンカルボキサミド（以下、T-705とする。）の製造中間体などとして有用な、ピラジノ〔2, 3-d〕イソオキサゾール誘導体およびその製造方法に関する。また本発明は、ピラジノ〔2, 3-d〕イソオキサゾール誘導体を用いるピラジンカルボニトリル誘導体およびピラジンカルボキサミド誘導体の製造方法に関する。

背景技術

[0002] T-705は、ウイルス感染症、特に、インフルエンザウイルス感染症の予防および治療などの処置に有用な化合物である。T-705は、たとえば、6-フルオロ-3-ヒドロキシ-2-ピラジンカルボニトリル（以下、T-705Aとする。）から製造されることが知られている（特許文献1、2）。また特許文献2には、T-705Aが、種々のアミンとの塩として効率的に単離可能であることが記されている。

T-705Aの製造方法として、例えば、（1）3, 6-ジフルオロ-2-ピラジンカルボニトリルをベンジルアルコールと反応させた後、脱ベンジル化する方法、（2）3, 6-ジフルオロ-2-ピラジンカルボニトリルを水との反応に付す方法、（3）3, 6-ジフルオロ-2-ピラジンカルボニトリルとカルボン酸塩を反応させたのち、加水分解により生成させる方法などが知られている（特許文献1、2）。

[0003] しかし、3, 6-ジフルオロ-2-ピラジンカルボニトリルは皮膚刺激性が高い上に、低分子量の液体で気化しやすいため、設備対応および慎重な取り扱いを要するという製造上の課題があった。

また、3位にカルボニル基を有するピラジノ〔2, 3-d〕イソオキサゾールの合成に関しては非特許文献1、2に記載された例が知られているが、本

発明のピラジノ〔2, 3-d〕イソオキサゾールは同様の方法で合成することはできない。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：国際公開第01／60834号パンフレット

特許文献2：国際公開第09／41473号パンフレット

非特許文献

[0005] 非特許文献1：Journal of Organic Chemistry, 1972, vol.37, # 15 p.2498-2502

非特許文献2：Journal of Organic Chemistry, 1988, vol.53, # 9 p.2052-2055

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明の課題は、安全性に優れ取り扱いの容易な、T-705などの製造中間体およびその製造方法を提供し、さらには、T-705などの安全で簡便な製造方法を提供することである。

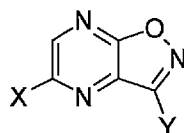
課題を解決するための手段

[0007] すなわち、本発明は以下の〔1〕～〔15〕を提供するものである。

〔1〕 下記一般式（I）

[0008] [化1]

一般式（I）



[0009] 「式中、Xはハロゲン原子、水酸基またはスルファモイルオキシ基を表し、Yは-C(=O)Rまたは-CNを表す；ここでRは水素原子、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、アリール基またはアミノ基を表す；前記ス

ルファモイルオキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、アリール基およびアミノ基は置換基を有していてもよい」で表されるピラジノ〔2, 3-d〕イソオキサゾール誘導体。

〔2〕 Yが-C(=O)R(Rはアルコキシ基またはアミノ基、アルコキシ基およびアミノ基は置換基を有していてもよい)であることを特徴とする〔1〕に記載のピラジノ〔2, 3-d〕イソオキサゾール誘導体。

[0010] 〔3〕 Xが水酸基、塩素原子またはフッ素原子であることを特徴とする〔1〕または〔2〕に記載のピラジノ〔2, 3-d〕イソオキサゾール誘導体。

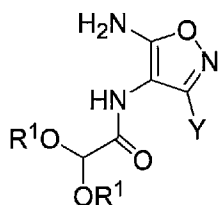
〔4〕 Xがフッ素原子または塩素原子であり、Yが-C(=O)R(Rはアルコキシ基、アルコキシ基は置換基を有していてもよい)であることを特徴とする〔1〕に記載のピラジノ〔2, 3-d〕イソオキサゾール誘導体。

〔5〕 Xがフッ素原子または塩素原子であり、Yが-C(=O)R(Rはメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基またはn-ブトキシ基)であることを特徴とする〔1〕に記載のピラジノ〔2, 3-d〕イソオキサゾール誘導体。

〔6〕 下記一般式 (I I)

[0011] [化2]

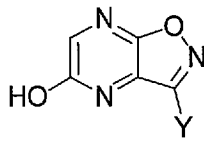
一般式 (I I)



[0012] 「式中、Yは-C(=O)Rまたは-CNを表す；ここでRは水素原子、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、アリール基またはアミノ基を表す；R¹は水素原子またはアルキル基を表す；前記アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、アリール基およびアミノ基は置換基を有していてもよい」で表されるイソオキサゾール誘導体を酸で処理することを特徴とする下記一般式 (I-1)

[0013] [化3]

一般式 (I-1)



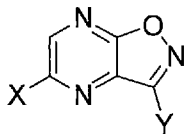
[0014] 「式中、Yは前記と同様の意味を有する」

で表されるピラジノ〔2, 3-d〕イソオキサゾール誘導体の製造方法。

[7] 下記一般式 (I)

[0015] [化4]

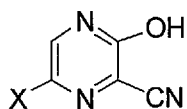
一般式 (I)



[0016] 「式中、Xはハロゲン原子、水酸基またはスルファモイルオキシ基を表し、Yは-C(=O)Rまたは-CNを表す；ここでRは水素原子、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、アリール基またはアミノ基を表す；前記スルファモイルオキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、アリール基およびアミノ基は置換基を有していてもよい」で表されるピラジノ〔2, 3-d〕イソオキサゾール誘導体を塩基で処理することを特徴とする下記一般式 (III)

[0017] [化5]

一般式 (III)



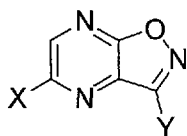
[0018] 「式中、Xは前記と同様の意味を有する」で表されるピラジノカルボニトリル誘導体の製造方法。

[8] 下記一般式 (I)

[0019]

[化6]

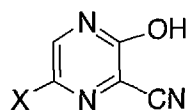
一般式 (I)



[0020] 「式中、Xはハロゲン原子、水酸基またはスルファモイルオキシ基を表し、Yは-C(=O)Rまたは-CNを表す；ここでRは水素原子、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、アリール基またはアミノ基を表す；前記スルファモイルオキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、アリール基およびアミノ基は置換基を有していてもよい」で表されるピラジノ〔2, 3-d〕イソオキサゾール誘導体を塩基で処理して下記一般式 (III)

[0021] [化7]

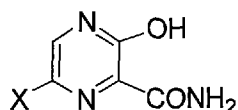
一般式 (III)



[0022] 「式中、Xは前記と同様の意味を有する」で表される化合物を製造する工程、および、一般式 (III) で表される化合物に水を付加させる工程を含むことを特徴とする下記一般式 (IV)

[0023] [化8]

一般式 (IV)



[0024] 「式中、Xは前記と同様の意味を有する」で表される化合物の製造方法。

[9] Xがフッ素原子であり、Yが-C(=O)R (Rはアルコキシ基、アルコキシ基は置換基を有していてもよい) であることを特徴とする〔7〕または〔8〕に記載の製造方法。

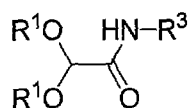
[10] Xがフッ素原子であり、Yが-C(=O)R (Rはメトキシ基、エト

キシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基または*n*-ブトキシ基)であることを特徴とする〔7〕または〔8〕に記載の製造方法。

〔11〕 下記一般式 (C-2)

〔0025〕 〔化9〕

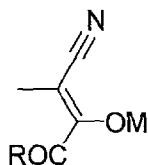
一般式 (C-2)



〔0026〕 「式中、R¹はアルキル基を表し、R³は-CH₂CN、下記一般式 (C-2 a)

〔0027〕 〔化10〕

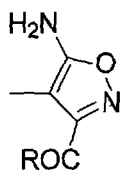
一般式 (C-2 a)



〔0028〕 または下記一般式 (C-2 b)

〔0029〕 〔化11〕

一般式 (C-2 b)



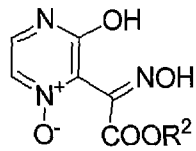
〔0030〕 を表す；ここでRはアルコキシ基を表し、MはH、Li、KまたはNaを表す；前記アルコキシ基およびアルキル基は置換基を有していてもよい」で表される化合物。

〔12〕 下記一般式 (J-3)

〔0031〕

[化12]

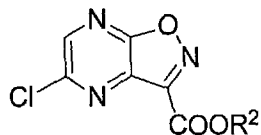
一般式 (J-3)



[0032] 「式中、 R^2 はアルキル基またはアリール基を表す；前記アルキル基またはアリール基は置換基を有していてもよい」で表される化合物を塩素化剤と反応させることを特徴とする下記一般式 (J-4)

[0033] [化13]

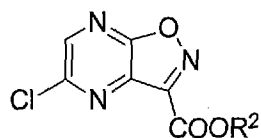
一般式 (J-4)



[0034] 「式中、 R^2 は前記と同様の意味を有する」
で表されるピラジノ〔2，3-d〕イソオキサゾール誘導体の製造方法。
[13] 下記一般式 (J-4)

[0035] [化14]

一般式 (J-4)

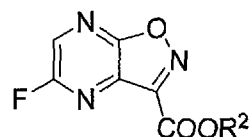


[0036] 「式中、 R^2 はアルキル基またはアリール基を表す；前記アルキル基またはアリール基は置換基を有していてもよい」で表されるピラジノ〔2，3-d〕イソオキサゾール誘導体を2，4-ジニトロクロロベンゼンまたは2，4-ジニトロフルオロベンゼンの存在下でフッ素化剤と反応させることを特徴とする下記一般式 (J-5)

[0037]

[化15]

一般式 (J-5)

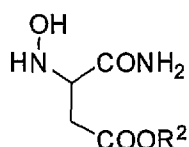


「式中、 R^2 はアルキル基またはアリール基を表す；前記アルキル基またはアリール基は置換基を有していてもよい」で表されるピラジノ〔2, 3-d〕イソオキサゾール誘導体の製造方法。

[14] 下記一般式 (J-1)

[0038] [化16]

一般式 (J-1)

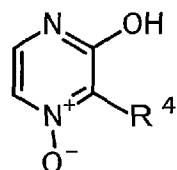


[0039] 「式中、 R^2 はアルキル基またはアリール基を表す；前記アルキル基またはアリール基は置換基を有していてもよい」で表される化合物。

[15] 下記一般式 (J-2 a)

[0040] [化17]

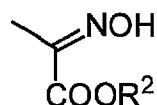
一般式 (J-2 a)



[0041] 「式中、 R^4 は $-CH_2COOR^2$ 、または下記一般式 (J-2 b)

[0042] [化18]

一般式 (J-2 b)



[0043] を表す；ここで R^2 はアルキル基またはアリール基を表す；前記アルキル基また

はアリール基は置換基を有していてもよい」で表される化合物。

[0044] なお、一般式 (I-1) の化合物、一般式 (I I I) の化合物、一般式 (I V) の化合物、一般式 (J-2) の化合物、及び、一般式 (J-3) の化合物には互変異性体が存在する。本発明は、これらの互変異性体を包含する。また、本発明は、水和物、溶媒和物、及びすべての結晶形を使用することができる。

[0045] また、本明細書中に記載された化合物は、塩を形成していてもよい。

その場合の塩としては、通常知られているアミノ基などの塩基性基またはヒドロキシルもしくはカルボキシル基などの酸性基における塩を挙げることができる。

塩基性基における塩としては、たとえば、塩酸、臭化水素酸、硝酸および硫酸などの鉱酸との塩；ギ酸、酢酸、クエン酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、リンゴ酸、酒石酸、アスパラギン酸、トリクロロ酢酸およびトリフルオロ酢酸などの有機カルボン酸との塩；ならびにメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メシチレンスルホン酸およびナフタレンスルホン酸などのスルホン酸との塩が挙げられる。

[0046] 酸性基における塩としては、たとえば、ナトリウムおよびカリウムなどのアルカリ金属との塩；カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩；アンモニウム塩；ならびにトリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N-ベンジル-β-フェネチルアミン、1-エフェナミンおよびN, N'-ジベンジリエチレンジアミンなどの含窒素有機塩基との塩などが挙げられる。

上記した塩の中で、好ましい塩としては、薬理学的に許容される塩が挙げられる。

発明の効果

[0047] 本発明により、安全で簡便にT-705などを製造することができる。

発明を実施するための形態

[0048] 一般式 (I) で表される化合物について説明する。

一般式 (I) で表される化合物において、Xはハロゲン原子、水酸基またはスルファモイルオキシ基を表す。Xがハロゲン原子を表す場合、例としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子が挙げられる。Xがスルファモイルオキシ基を表す場合、スルファモイルオキシ基の窒素原子は、水酸基、アミノ基、アルキル基、アリール基、複素環基またはヘテロ原子を介していてもよいアルキレン基で置換されていてもよい。窒素原子上の置換基の炭素数は0～10が好ましく、2～8がより好ましく、2～6が最も好ましい。これらはさらに1つ以上の置換基を有していてもよく、置換基としては、後述する置換基群Aに挙げたものが好ましい。置換基を有していてもよいスルファモイルオキシ基の例としては、スルファモイルオキシ基、N，N-ジメチルスルファモイルオキシ基、N，N-ジエチルスルファモイルオキシ基、モルホリノスルホニルオキシ基などが挙げられる。

[0049] Xは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、または水酸基であることが好ましく、フッ素原子、塩素原子または水酸基であることがより好ましく、フッ素原子であることが最も好ましい。

[0050] Yは $-C(=O)R$ または $-CN$ を表す。ここでRは水素原子、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、アリール基またはアミノ基を表す。Rがアルコキシ基を表す場合、炭素数が、1～10の直鎖、分岐、または環状のアルコキシ基が好ましい。炭素数は1～8がより好ましく、1～6が最も好ましい。これらの基はさらに1つ以上の置換基を有していてもよく、置換基としては置換基群Aに挙げたものが好ましい。置換基を有していてもよいアルコキシ基の例としてはメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、2-メトキシエトキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、t-ブトキシ基、イソアミルオキシ基、n-アミルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、n-ヘキシルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、ベンジルオキシ基、2-エチルヘキシルオキシ基などが挙げられる。

- [0051] Rがアリールオキシ基を表す場合、炭素数が6～12のアリールオキシ基が好ましく、6～10がより好ましく、6～8が最も好ましい。これらの基はさらに1つ以上の置換基を有していてもよく、置換基としては置換基群Aに挙げたものが好ましい。置換基を有していてもよいアリールオキシ基の例としてはフェノキシ基、4-メトキシフェノキシ基、4-ジメチルアミノフェノキシ基、3-メチルフェノキシ基、2, 6-ジメチルフェノキシ基、4-t-アミルフェノキシ基などが挙げられる。
- [0052] Rがアルキル基を表す場合、炭素数が1～10の、直鎖、分岐、または環状のアルキル基が好ましい。炭素数は1～8がより好ましく、1～6が最も好ましい。これらの基はさらに1つ以上の置換基を有していてもよく、置換基としては置換基群Aに挙げたものが好ましい。アルキル基の例としてはメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、t-ブチル基、イソブチル基、n-ブチル基、n-ペンチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、1-エチルプロピル基などが挙げられる。
- [0053] Rがアリール基を表す場合、炭素数が6～12が好ましく、6～10がより好ましく、6～8が最も好ましい。これらの基はさらに1つ以上の置換基を有していてもよく、置換基としては置換基群Aに挙げたものが好ましい。置換基を有していてもよいアリール基の例としてはフェニル基、4-クロロフェニル基、4-メトキシフェニル基、3, 4-ジメチルフェニル基、4-フルオロフェニル基などが挙げられる。
- [0054] Rがアミノ基を表す場合、アミノ基は水酸基、アミノ基、アルキル基、アリール基、複素環基またはヘテロ原子を介していてもよいアルキレン基で置換されていてもよい。アミノ基上の置換基の炭素数は0～10が好ましく、2～8がより好ましく、2～6が最も好ましい。これらの置換基はさらに1つ以上の置換基を有していてもよく、置換基としては置換基群Aに挙げたものが好ましい。置換基を有していてもよいアミノ基の例としてはアミノ基、N, N-ジメチルアミノ基、N, N-ジエチルアミノ基、N, N-ジイソプロピルアミノ基、N, N-ジプロピルアミノ基、モルホリノ基、ピペリジノ基、4-メ

チルピペラジノ基、ピロリジノ基、N-メチル-N-フェニルアミノ基などが挙げられる。

Yが-C(=O)R(Rはアルコキシ基)であることが好ましい。

[0055] 置換基群A：炭素数1～10のアルキル基、炭素数2～10のアルケニル基、炭素数2～10のアルキニル基、炭素数1～10のアルコキシ基、炭素数6～10のアリールオキシ基、ハロゲン原子、炭素数6～10のアリール基、水酸基、アミノ基、炭素数1～10のアシルアミノ基、炭素数1～10のアルキルスルホニルアミノ基、炭素数1～10のカルバモイル基、炭素数0～10のスルファモイル基、カルボキシ基、炭素数2～10のアルコキシカルボニル基、炭素数2～12のアシルオキシ基、複素環基、シアノ基、ニトロ基。

[0056] 炭素数2～10のアルケニル基の例としては、ビニル基、アリル基、プロペニル基、イソプロペニル基、ブテニル基、イソブテニル基、1,3-ブタジエニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基、ヘプテニル基およびオクテニル基などが挙げられる。

炭素数2～10のアルキニル基の例としては、エチニル基、プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基、ヘプチニル基およびオクチニル基などが挙げられる。

炭素数1～12のアシルアミノ基の例としては、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ベンゾイルアミノ基およびナフトイルアミノ基などが挙げられる。

炭素数1～10のアルキルスルホニルアミノ基の例としてはメタンスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基およびトルエンスルホニルアミノ基などが挙げられる。

[0057] 炭素数1～10のカルバモイル基の例としては、カルバモイル基、N,N-ジメチルカルバモイル基、N,N-ジエチルカルバモイル基およびモルホリノカルボニル基などが挙げられる。

炭素数0～10のスルファモイル基の例としては、スルファモイル基、N,

N-ジメチルスルファモイル基、N， N-ジエチルスルファモイル基およびモルホリノスルホニル基などが挙げられる。

炭素数2～10のアルコキシカルボニル基の例としては、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、2-メトキシエトキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基およびt-ブトキシカルボニル基などが挙げられる。

[0058] 炭素数2～12のアシルオキシ基の例としては、アセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、ベンゾイルオキシ基およびナフトイルオキシ基などが挙げられる。

複素環基の例としては、ピロリル基、ピロリニル基、ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピリジル基、テトラヒドロピリジル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、テトラゾリル基、イミダゾリニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリニル基、ピラゾリジニル基、フリル基、ピラニル基、チエニル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、イソオキサゾリル基、モルホリニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、チオモルホリニル基、チオキサニル基、ピロ-ル-1-イル基、ピロリン-1-イル基、ピロリジン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基、ピペラジン-1-イル基、イミダゾ-ル-1-イル基、ピラゾ-ル-1-イル基、テトラゾ-ル-1-イル基、イミダゾリン-1-イル基、イミダゾリジン-1-イル基、ピラゾリン-1-イル基、ピラゾリジン-1-イル基、モルホリン-4-イル基、チオモルホリン-4-イル基、インドリル基、インドリニル基、2-オキソインドリニル基、イソインドリル基、インドリジニル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、インダゾリル基、キノリル基、テトラヒドロキノリニル基、テトラヒドロイソキノリニル基、キノリジニル基、イソキノリル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、ジヒドロキノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、キヌクリジニル基、ピロロピリジル基、2，3-ジヒドロベンゾピロリル

基、ベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基、クロメニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、ベンゾ-1, 3-ジオキソリル基、ベンゾ-1, 4-ジオキサニル基、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、2, 3-ジヒドロベンゾチエニル基、ベンゾモルホリニル基、ベンゾモルホロニル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基、インドール-1-イル基、インドリン-1-イル基、イソインドール-2-イル基、ベンズイミダゾール-1-イル基、ベンゾトリアゾール-1-イル基、ベンゾトリアゾール-2-イル基、インダゾール-1-イル基、ベンゾモルホリン-4-イル基、チアントレニル基、キサントニル基、フェノキサチニル基、カルバゾリル基、 β -カルボリニル基、フェナントリジニル基、アクリジニル基、ペリミジニル基、フェナントロリニル基、フェナジニル基、フェノチアジニル基およびフェノキサジニル基などが挙げられる。

[0059] 炭素数 1 ~ 10 のアルキル基、炭素数 1 ~ 10 のアルコキシ基、炭素数 6 ~ 10 のアリールオキシ基、ハロゲン原子、炭素数 6 ~ 10 のアリール基およびアミノ基の例としては、一般式 (I) の説明で該置換基について挙げたものが挙げられる。

置換基群 A の置換基は更に置換基群 A から選ばれる 1 つ以上の置換基で置換されていてもよい。

[0060] T-705A および T-705 の製造中間体としての有用性から、一般式 (I) の X がフッ素原子、塩素原子または水酸基であり、Y が $-C(=O)R$ (R はアルコキシ基またはアミノ基、アルコキシ基およびアミノ基は置換基を有していてもよい) であることが好ましく、X がフッ素原子、塩素原子または水酸基であり、Y が $-C(=O)R$ (R はアルコキシ基、アルコキシ基は置換基を有していてもよい) であることがより好ましく、X がフッ素原子であり、Y が $-C(=O)R$ (R はアルコキシ基、アルコキシ基は置換基を有していてもよい) であることがさらに好ましく、X がフッ素原子であり、Y が $-C(=O)R$ (R はメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基または n-ブトキシ基) であることが最も好ましい。

[0061] 次に、一般式 (11)、一般式 (1-1)、一般式 (111) および一般式 (

1V) で表される化合物について説明する。

一般式 (11)、一般式 (1-1)、一般式 (111) および一般式 (1V)

において X および Y の定義および好ましい範囲は一般式 (1) について述べた

ものと同じである。

一般式 (11) において、R¹は水素原子またはアルキル基を表す；アルキル

基は置換基を有していてもよい。R¹がアルキル基を表す場合、炭素数が 1～

10 の、直鎖、分岐、または環状のアルキル基が好ましい。炭素数は 1～8

がより好ましく、1～6 が最も好ましい。これらの基はさらに 1 つ以上の置

換基を有していてもよく、置換基としては置換基群 A に挙げたものが好まし

い。アルキル基の例としてはメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロ

ピル基、t-ブチル基、イソブチル基、n-ブチル基、n-ペンチル基、シクロ

ペンチル基、シクロヘキシル基、1-エチルプロピル基などが挙げられる。R¹

としてはメチル基およびエチル基が好ましい。

[0062] 一般式 (1) の化合物および一般式 (11) の化合物は、例えば以下のスキ-

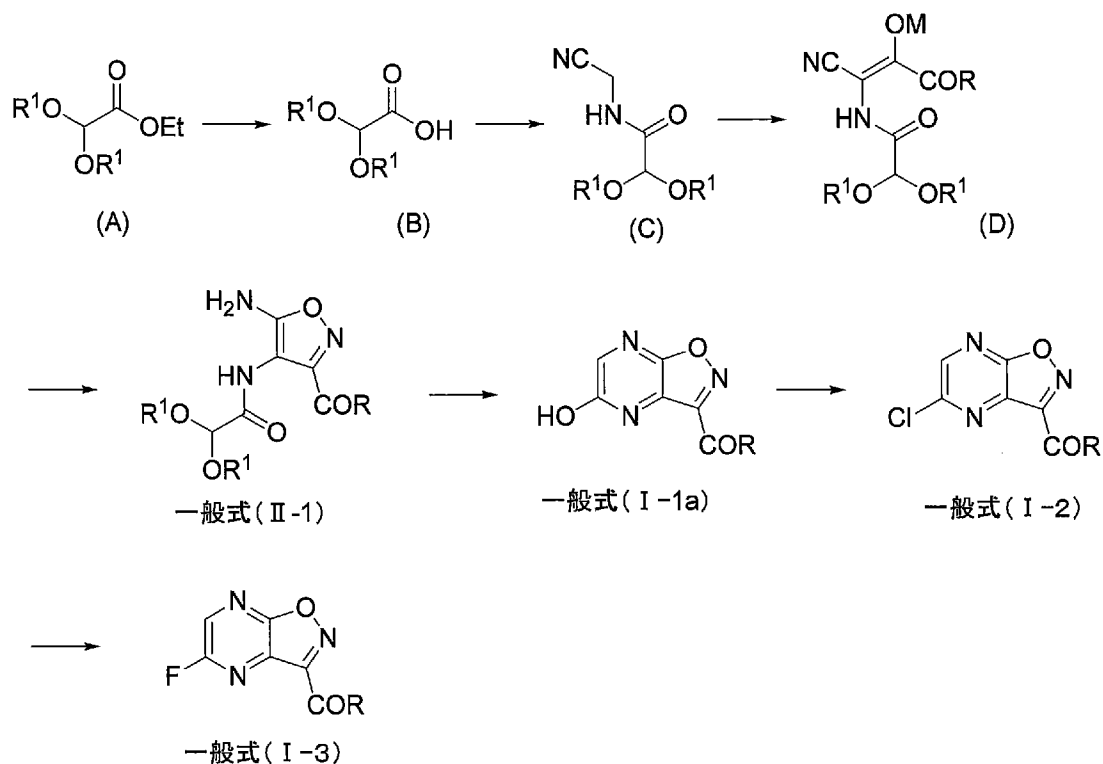
ムで合成できる。下記式中、R および R¹の定義および好ましい範囲は、それ

ぞれ一般式 (1) または一般式 (11) について述べたものと同じであり、

M は H、Li、K または Na を表す。

[0063]

[化19]



[0064] 酢酸エステル (A) を加水分解し、カルボン酸 (B) を得る。この反応においては、溶媒として種々の溶媒を用いることができるが、通常、水あるいは水と水に対して混和しうる有機溶媒の混合溶媒を用いることができる。塩基としても種々の無機塩基や有機塩基を用いることができるが、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウムなどの金属水酸化物が好ましい。反応温度としては $-20 \sim 100^\circ\text{C}$ が好ましく用いられるが、 $0 \sim 80^\circ\text{C}$ で行うことがより好ましい。

[0065] 得られたカルボン酸 (B) を塩基性～中性の範囲でアミノアセトニトリルと反応させアミド (C) へと変換する。この際の縮合剤としてはジシクロヘキシルカルボジイミド、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などのカルボジイミド類、カルボニルジイミダゾール、炭酸N, N'-ジスクシンイミジルなどの活性化剤、ヨウ化-2-クロロ-1-メチルピリジニウム、塩化-2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリニウム、クロロ-N, N', N'-テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスホナ

ートなどのカチオン系脱水縮合剤を用いることができる。また、クロロ炭酸エステル、塩化メタンスルホニルなどの酸ハライドと反応させ混合酸無水物を形成しアミノアセトニトリルと反応させる方法などが利用できる。反応温度は使用する縮合剤によっても異なるが一般に -20°C ～室温が好ましい。使用される溶媒としては反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えばアセトニトリルなどのニトリル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、クロロホルム、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、N-エチルピロリドンなどのアミド類、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチルなどのエステル類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、スルホラン、テトラヒドロフランなどが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。また、有機溶媒と水の二相系での反応も好ましく用いられる。

[0066] アミド (C) からアミド (D) への縮合反応は塩基として金属アルコキシドを用い、テトラヒドロフランやトルエンなどの溶媒中、シュウ酸ジエステルなどとの反応によって行うことができる。反応温度は $0\sim 60^{\circ}\text{C}$ が好ましく、 $10\sim 40^{\circ}\text{C}$ がより好ましい。生成物は通常、塩として反応系内から析出する。この塩を濾取して次の反応に用いてもよいし、特別な操作を行わずにそのまま次の反応に用いてもよい。また、濾取した結晶を中和して次の反応に用いてもよい。

[0067] アミド (D) からイソオキサゾール (一般式 (I I-1)) への変換は、最初にヒドロキシルアミンとの反応によってオキシムを形成したのち、酸または塩基の触媒により、閉環反応を行うことにより達成できる。ヒドロキシルアミンはヒドロキシルアミンの50%水溶液を用いることも、ヒドロキシルアミン塩酸塩、ヒドロキシルアミン硫酸塩などいずれも用いることができる。溶媒としてはジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール、水などが好ましく用いられる。反応温度は $0\sim 100^{\circ}\text{C}$ が好ましく、室温～ 80°C がより好ましい。

[0068] 一般式 (1-1) の化合物を酸で処理することにより 5-ヒドロキシピラジ

ノ [2, 3-d] イソオキサゾール (一般式 (1-1a)) を製造することができ、用いられる酸としては、塩化水素、硫酸、p-トルエンスルホン酸、カソファ-スルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸などのプロトン酸や塩化アルミニウム、塩化亜鉛、塩化鉄などのルイス酸が挙げられる。プロトン酸が好ましく、塩化水素、硫酸、p-トルエンスルホン酸がより好ましく、p-トルエンスルホン酸が特に好ましい。触媒として用いられる酸の量は、一般式 (1-1) の化合物の 0.0001 ~ 1000 倍モルが好ましく、0.001 ~ 100 倍モルがより好ましく、0.01 ~ 10 倍モルが最も好ましい。

[0069] 使用される溶媒としては反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えばアセトニトリルなどのニトリル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジオキサソ、テトラヒドロフラン、エチレンジグリコールジメチルエーテルなどのエーテル類、アセトン、2-ブタノンなどのケトン類、メタノール、エタノール、2-プロパノールなどのアルコール類、N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸などのカルボン酸類、酢酸エチル、酢酸イソプロピルなどのエステル類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。好ましい溶媒としては、芳香族炭化水素類、エーテル類、アルコール類、カルボン酸類、エステル類、スルホキシド類が挙げられ、カルボン酸類、アルコール類、エステル類がより好ましく、酢酸がさらに好ましい。溶媒が酸触媒を兼ねてもよい。

[0070] 溶媒の使用量は特に限定されないが、一般式 (1-1) の化合物に対して、1 ~ 50 倍量 (v/w) が好ましく、1 ~ 15 倍量 (v/w) がより好ましい。

。反応温度は用いる酸触媒や溶媒によって異なるが、200℃以下が好ましく、0 ~ 150℃がより好ましい。反応時間は特に限定されないが、5 分間 ~

50時間が好ましく、5分間～24時間がより好ましく、5分間～5時間が特に好ましい。

この反応においては、一般式(1-1)の化合物のRがアルコキシ基であることが特に好ましい。

[0071] 一般式(1-1a)の化合物から5-クロロピラジノ〔2, 3-d〕イソオキサゾール(一般式(1-2))への変換は、溶媒を用いて、あるいは溶媒を用いずに種々の塩素化剤によって達成できる。塩素化剤としては塩化ホスホリル、五塩化リン、三塩化リンなどから選択することができる。溶媒を用いる場合、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、スルホラン、N-メチルピロリドン、酢酸エチルやこれらの混合溶媒が好ましく、必要に応じてトリエチルアミン、ピリジン、トリエチルアミン塩酸塩などを添加してもよい。反応温度は室温～130℃が好ましく用いられ、通常50～110℃がより好ましい。

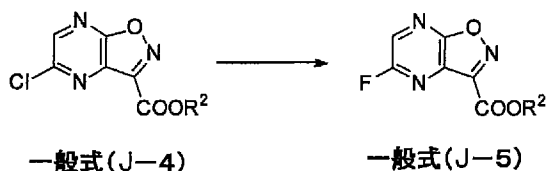
[0072] 一般式(1-2)の化合物から5-フルオロピラジノ〔2, 3-d〕イソオキサゾール(一般式(1-3))へと変換する反応においては、フッ素化剤として種々のフッ素化試薬を用いることができる。好ましい例としてはフッ化カリウム、フッ化セシウム、フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム、フッ化テトラメチルアンモニウム、フッ化テトラフェニルホスホニウムが挙げられる。中でもフッ化カリウムとフッ化セシウムが好ましく、フッ化カリウムについてはスプレードライのものが特に好ましい。フッ素化剤の添加量は反応基質に対して1～10倍モルが好ましく、1.1～5倍モルがより好ましく、1.1～3倍モルが最も好ましい。2, 2-ジフルオロ-1, 3-ジメチルイミダゾリン(DFI)や1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-1-ジエチルアミノプロパン(石川試薬)などの脱水的フッ素化剤を添加することもできる。溶媒としてはアセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、スルホラン、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、N-エチルピロリドン、テトラヒドロフランなどの非プロトン性溶媒が好ましく、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチ

ルアセトアミド、スルホラン、ジメチルスルホキシドがより好ましく、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドがさらに好ましい。溶媒の使用量は特に限定されないが、一般式(1-2)の化合物に対して0.5~20倍量(v/w)が好ましく、1~10倍量(v/w)がより好ましく、1~3倍量(v/w)が最も好ましい。反応温度は溶媒の沸点により上限が変わるが、通常0~130℃が好ましく、室温~110℃がより好ましく、50~100℃が最も好ましい。反応系内の水分の濃度は、低いことが好ましく、0.01~1000ppmであることがより好ましく、0.01~500ppmであることがさらに好ましく、0.01~300ppmであることが最も好ましい。反応系内の水分を低減させるために、反応前に各種の脱水操作を施してもよい。例えば、加熱(80~500℃)、減圧吸引(0.001~100torr)で使用するフッ素化試薬を乾燥することも好ましい。さらに、高沸点溶媒(ジメチルスルホキシド、スルホラン、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルホルムアミドなど)を用いる場合はトルエンやキシレンを用いて共沸脱水することも好ましく用いられる。また、高沸点溶媒を減圧下留去して系内の水分低減を行うことも好ましく用いられる。また、系内の水分を低減させる目的でモレキュラー・シーブスなどを添加することもできる。この際、モレキュラー・シーブスは高温で脱水乾燥したものが好ましい。反応を促進する目的で、塩化テトラ-n-ブチルアンモニウム、臭化テトラ-n-ブチルアンモニウム、塩化テトラフェニルホスホニウム、塩化テトラメチルアンモニウム、臭化トリメチルベンジルアンモニウムなどのカチオン系、18-クラウン-6、ポリエチレングリコール400、ポリエチレングリコール1000、トリス(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミンなどのノニオン系相間移動触媒も好ましく使用することができる。反応時間は5分~50時間が好ましく、10分~10時間がより好ましく、15分~5時間が最も好ましい。

[0073] なお、後述する下記一般式(J-4)の化合物から、一般式(J-5)の化合物を合成する際には、反応混合物中に2, 4-ジニトロクロロベンゼンまたは

2, 4-ジニトロフルオロベンゼンを添加することが好ましい。これらの添加剤を使用することにより、フッ素化反応で生成する黒色のタール成分量を低減することができ、化合物（J-5）の化合物や、さらにはその後工程の化合物の品質を向上することができる。

[0074] [化20]



[0075] 2, 4-ジニトロクロロベンゼンおよび2, 4-ジニトロフルオロベンゼンの添加量は一般式（J-4）の化合物の0.001～10倍モルが好ましく、0.01～1倍モルがより好ましく、0.01～0.2倍モルが最も好ましい。

[0076] また、2, 2-ジフルオロ-1, 3-ジメチルイミダゾリン（DFI）をアセトニトリル中で一般式（I-1 a）の化合物に作用させる方法により一般式（I-2）の化合物を経ずに一般式（I-3）の化合物へと変換することも可能である。

[0077] また、一般式（I-1 a）の化合物を塩基の存在化でスルファモイルクロリドと反応させるなどの方法で5位をスルファモイルオキシ基などの離脱基に変換した後に、フッ素アニオン源としてフッ化カリウムやフッ化テトラブチルアンモニウムなどを用いて置換することによって、一般式（I-3）の化合物へと変換することも可能である。

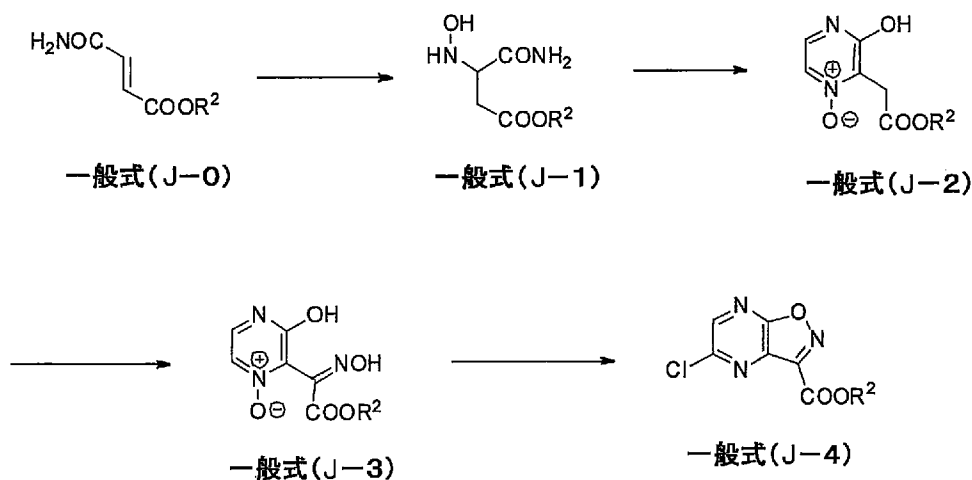
すなわち、5位にフッ素原子によって置換可能な基またはそのような基へと容易に誘導できる基を有するピラジノ〔2, 3-d〕イソオキサゾール誘導体もT-705A製造の中間体として重要である。

[0078] 一般式（I）において、Yが-C（=O）Rであり、Rがアミノ基である場合には、一般式（I）においてRがアルコキシ基の化合物をアミンと反応させる方法により合成することもできる。この際に適当な塩基（例えばトリエチ

ルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなど）を加えることが好ましい。使用される溶媒としては反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えばアセトニトリルなどのニトリル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテルなどのエーテル類、アセトン、2-ブタノンなどのケトン類、メタノール、エタノール、2-プロパノールなどのアルコール類、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、酢酸エチル、酢酸イソプロピルなどのエステル類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。好ましい溶媒としては、芳香族炭化水素類、エーテル類、アルコール類、エステル類、スルホキシド類が挙げられる。溶媒の使用量は特に限定されないが、一般式（I）の化合物に対して、1～50倍量（v/w）が好ましく、1～15倍量（v/w）がより好ましい。反応温度は200℃以下が好ましく、0～150℃がより好ましい。反応時間は特に限定されないが、5分間～50時間が好ましく、5分間～24時間がより好ましく、5分間～5時間が特に好ましい。

[0079] また、一般式（I）で表される化合物のうち以下の一般式（J-4）で表される化合物は、例えば以下のスキームで合成できる。

[0080] [化21]



[0081] 一般式 (J-0) ~ (J-4) の化合物において、R²はアルキル基またはアリ-

ル基を表す；アルキル基およびアリール基は置換基を有していてもよい。なお、上述の一般式（J-5）の化合物における R^2 も同様である。

R^2 がアルキル基を表す場合、炭素数が1～10の、直鎖、分岐、または環状のアルキル基が好ましい。炭素数は1～8がより好ましく、1～6が最も好ましい。これらの基はさらに置換基を有していてもよく、置換基としては置換基群Aに挙げたものが好ましい。置換基を有していてもよいアルキル基の例としてはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、2-メトキシエチル基、*t*-ブチル基、イソブチル基、*n*-ブチル基、イソアミル基、*n*-アミル基、ネオペンチル基、*n*-ヘキシル基、シクロヘキシル基、ベンジル基、2-エチルヘキシル基などが挙げられる。

[0082] R^2 がアリール基を表す場合、炭素数が6～12が好ましく、6～10がより好ましく、6～8が最も好ましい。これらの基はさらに置換基を有していてもよく、置換基としては置換基群Aに挙げたものが好ましい。置換基を有していてもよいアリール基の例としてはフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-ジメチルアミノフェニル基、3-メチルフェニル基、2, 6-ジメチルフェニル基、4-*t*-アミルフェニル基などが挙げられる。

[0083] 本発明において一般式（J-0）～（J-4）の化合物の R^2 は炭素数1～6のアルキル基であることが好ましく、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、*t*-ブチル基が特に好ましい。

一般式（J-3）の化合物において、オキシムの水酸基はアンチとシンの異性体構造を取りうるが本発明ではどちらか一方でも、混合物であってもよい。

[0084] 一般式（J-0）の化合物は公知の方法で合成できる。例えば無水マレイン酸とアルコールを反応させマレイン酸モノエステルを合成し、続けて塩化チオニル等のクロル化剤を用いて酸クロリド体へ誘導した後に、アンモニアと反応させアミド体へ変換できる。または前記のマレイン酸モノエステルを例えばメタンスルホンクロリドやクロル蟻酸エステルと反応させ混合酸無水物へ誘導し、続けてアンモニアと反応させアミド体へ変換することもできる。こ

の際、アンモニアの他に炭酸アンモニウムや酢酸アンモニウム等の塩を使用してもよい。また別の方法として、無水マレイン酸をアンモニアと反応させマレイン酸モノアミドを合成し、続けて濃硫酸等の酸触媒存在下アルコールと反応させエステル化し一般式（J-0）の化合物を得ることができる。

本発明において、一般式（J-0）の化合物はシス-トランスのいずれの異性体でもよい。

[0085] 一般式（J-0）の化合物から一般式（J-1）の化合物への変換は、ヒドロキシルアミンを共役付加させることによって達成できる。

使用するヒドロキシルアミンはヒドロキシルアミンの50%水溶液やヒドロキシルアミン塩酸塩、ヒドロキシルアミン硫酸塩などを用いることができる。

ヒドロキシルアミンの塩酸塩や硫酸塩を用いる際には各種有機塩基または無機塩基を添加することが好ましい。塩基としては例えばトリエチルアミン、ピリジン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸ナトリウム等が使用できる。塩基の使用量はヒドロキシルアミンの0.1～10倍モルが好ましく、0.5～2倍モルがより好ましく、1～1.2倍モルが最も好ましい。

[0086] ヒドロキシルアミンの使用量は一般式（J-0）の化合物の1～10倍モルが好ましく、1～2倍モルがより好ましく、1～1.2倍モルが最も好ましい。

使用される溶媒としては反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば水、アセトニトリルなどのニトリル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテルなどのエーテル類、アセトン、2-ブタノンなどのケトン類、メタノール、エタノール、2-プロパノールなどのアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、酢酸エチル、酢酸イソプロピルなどのエステル類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、これらは混合して使用してもよ

い。好ましい溶媒としては、芳香族炭化水素類、エーテル類、アルコール類、エステル類、スルホキシド類が挙げられ、芳香族炭化水素類、アルコール類、エステル類がより好ましい。

[0087] 溶媒の使用量は特に限定されないが、一般式 (J-0) の化合物に対して、1～50倍量 (v/w) が好ましく、1～10倍量 (v/w) がより好ましく、1～3倍量 (v/w) が最も好ましい。

反応温度は用いる溶媒によって異なるが、0～130℃が好ましく、室温～100℃がより好ましく、室温～50℃が特に好ましい。

反応時間は特に限定されないが、5分間～10時間が好ましく、10分間～5時間がより好ましく、10分間～1時間が特に好ましい。

一般式 (J-1) の化合物は単離して次工程に供してもよいし、単離することなく、そのまま次工程に供してもよい。

[0088] 一般式 (J-1) の化合物から一般式 (J-2) の化合物への変換は、酸または塩基の存在下にてグリオキサルと反応させることによって達成できる。グリオキサルは安価な40%水溶液を用いることが好ましいが、グリオキサル等価体として例えばアセタル体や亜硫酸イオンの付加体等を用いることもできる。

グリオキサールの使用量は一般式 (J-1) の化合物の1～10倍モルが好ましく、1～5倍モルがより好ましく、1～3倍モルが最も好ましい。

[0089] 使用される溶媒としては反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば水、アセトニトリルなどのニトリル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテルなどのエーテル類、アセトン、2-ブタノンなどのケトン類、メタノール、エタノール、2-プロパノールなどのアルコール類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、酢酸エチル、酢酸イソプロピルなどのエステル類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。好ましい溶媒としては、水、ニトリル類、エーテル類、ケトン類、アルコ

ール類、アミド類が挙げられ、水、エーテル、アルコール類がより好ましく、水が最も好ましい。

溶媒の使用量は特に限定されないが、一般式 (J-1) の化合物に対して、1 ～50 倍量 (v/w) が好ましく、1 ～20 倍量 (v/w) がより好ましく、1 ～10 倍量 (v/w) が最も好ましい。

[0090] 本反応では収率を向上させる目的で酸または塩基を添加することが好ましい。用いられる酸としては、塩化水素、硫酸、酢酸、p-トルエンサルホン酸、カンファ-スルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸などのプロトン酸や塩化アルミニウム、塩化亜鉛、塩化鉄などのルイス酸が挙げられる。プロトン酸が好ましく、塩化水素、硫酸、酢酸がより好ましい。

[0091] 用いられる塩基としては各種無機塩基または有機塩基を使用することができ、無機塩基としては炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、リン酸カリウム、リン酸一水素ナトリウムなどが好ましく、有機塩基としてはトリエチルアミン、N、N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピコリンなどが好ましい。

[0092] 酸または塩基の使用量は一般式 (J-1) の化合物の0.01 ～100 倍モルが好ましく、0.1 ～10 倍モルがより好ましく、1 ～5 倍モルが最も好ましい。

反応温度は用いる溶媒によって異なるが、0 ～130℃が好ましく、室温～100℃がより好ましく、40 ～80℃が特に好ましい。

反応時間は特に限定されないが、5 分間～10 時間～10 分間～5 時間～10 分間～2 時間～2 時間が特に好ましい。

[0093] 一般式 (J-2) の化合物から一般式 (J-3) の化合物への変換は、酸存在下、亜硝酸エステルと反応させることによって達成できる。亜硝酸エステルとしては亜硝酸エチル、亜硝酸 n-プロピル、亜硝酸イソプロピル、亜硝酸 n-ブチル、亜硝酸 t-ブチル、亜硝酸イソブチル、亜硝酸イソアミル等が利用できる。特に入手性の点で亜硝酸イソアミルが好ましい。

また、一般式（J-2）の化合物と酸の混合物に亜硝酸ナトリウム水溶液を添加することによっても一般式（J-3）の化合物を得ることができる。

亜硝酸エステルまたは亜硝酸ナトリウムの使用量は一般式（J-2）の化合物の1～10倍モルが好ましく、1～5倍モルがより好ましく、1～3倍モルが最も好ましい。

[0094] 用いられる酸としては、塩化水素、硫酸、酢酸、p-トルエンスルホン酸、カンファ-スルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸などのプロトン酸や塩化アルミニウム、塩化亜鉛、塩化鉄などのルイス酸が挙げられる。ここで好ましいものはプロトン酸であり、塩化水素、硫酸、酢酸がより好ましく、塩化水素が最も好ましい。塩化水素を用いる場合、エタノールなどのアルコール類に塩化アセチルなどの酸塩化物を加えることにより、系内で塩化水素を発生させて使用することもできる。酸の使用量は一般式（J-2）の化合物の0.01～100倍モルが好ましく、0.1～10倍モルがより好ましく、1～5倍モルが最も好ましい。

[0095] 使用される溶媒としては反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば水、アセトニトリルなどのニトリル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテルなどのエーテル類、アセトン、2-ブタノンなどのケトン類、メタノール、エタノール、2-プロパノールなどのアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸などのカルボン酸類、酢酸エチル、酢酸イソプロピルなどのエステル類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。好ましい溶媒としては、水、エーテル類、アルコール類、アミド類、カルボン酸類が挙げられ、エーテル類、アルコール類、カルボン酸類がより好ましく、アルコール類が特に好ましい。

[0096] 溶媒の使用量は特に限定されないが、一般式（J-2）の化合物に対して、1～50倍量（v/w）が好ましく、1～10倍量（v/w）がより好ましく、

1～5倍量（v/w）が最も好ましい。

反応温度は用いる溶媒によって異なるが、0～130℃が好ましく、室温～100℃がより好ましく、室温～70℃が特に好ましい。

反応時間は特に限定されないが、5分間～10時間が好ましく、10分間～5時間がより好ましく、30分間～3時間が特に好ましい。

[0097] 一般式（J-3）の化合物から一般式（J-4）の化合物への変換は、ピラジン環の塩素化とイソオキサゾール環化を同時に行ってもよいし、これら2つの反応をステップワイズに行ってもよい。

本反応には試薬としてオキシ塩化リン、塩化チオニル、五塩化リン、三塩化リン、ピロカテキルホスホ三塩化物、ジクロロトリフェニルホスホラン、塩化オキサリルなどを単独または2種以上組み合わせて用いることができる。このうち、オキシ塩化リン、塩化チオニルが収率およびコストの点でより好ましく、オキシ塩化リンが特に好ましい。これらの試薬の使用量は一般式（J-3）の化合物の1～20倍モルが好ましく、2～10倍モルがより好ましく、2～5倍モルが最も好ましい。

[0098] 使用される溶媒としては反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えばアセトニトリルなどのニトリル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテルなどのエーテル類、アセトン、2-ブタノンなどのケトン類、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンなどのアミド類、1，3-ジメチル-2-イミダゾリジノンなどの尿素類、酢酸エチル、酢酸イソプロピルなどのエステル類などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。好ましい溶媒としては、ニトリル類、芳香族炭化水素類、エーテル類、アミド類、尿素類、エステル類が挙げられ、芳香族炭化水素類、アミド類がより好ましい。反応速度を高めるためにジメチルホルムアミドを添加することが好ましい。

[0099] 溶媒の使用量は特に限定されないが、一般式（J-3）の化合物に対して、1～50倍量（v/w）が好ましく、1～10倍量（v/w）がより好ましく、

1～5倍量（v/w）が最も好ましい。

反応温度は用いる溶媒によって異なるが、0～130℃が好ましく、室温～100℃がより好ましく、50～80℃が特に好ましい。反応時間は特に限定されないが、5分間～20時間が好ましく、30分間～10時間がより好ましく、1～5時間が特に好ましい。

[0100] 次に、一般式（I）の化合物を用いて、一般式（III）の化合物を製造する反応について説明する。この反応においては、塩基として各種無機塩基または有機塩基を使用することができる。無機塩基としてはフッ化カリウム、フッ化セシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸一水素ナトリウム、ホウ酸ナトリウムなどが好ましい。有機塩基としてはトリエチルアミン、エチル（ジイソプロピル）アミン、ピリジン、ピコリンなどが好ましい。炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸一水素ナトリウムが、さらに好ましい。

[0101] 用いられる塩基の量は、一般式（I）の化合物の0.1～100倍モルが好ましく、0.5～30倍モルがより好ましく、1～10倍モルが最も好ましい。

使用される溶媒としては反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、水、アセトニトリルなどのニトリル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテルなどのエーテル類、アセトン、2-ブタノンなどのケトン類、メタノール、エタノール、2-プロパノールなどのアルコール類、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、酢酸エチル、酢酸イソプロピルなどのエステル類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。溶媒は水単独または水と混和しうる有機溶媒（アルコール類、ニトリル類、エーテル類、スルホキシド類）と水の混合液を用いることが好ましい。ま

た、芳香族炭化水素類、エステル類、エーテル類など水と自由に混和しない溶媒を用いて水との二相系で反応することも好ましく、水と混和する溶媒と混和しない溶媒を混合して用いることもできる。より好ましい溶媒としては、芳香族炭化水素類、エーテル類、アルコール類、エステル類、水が挙げられ、芳香族炭化水素類と水の2層系がさらに好ましい。溶媒の使用量は特に限定されないが、一般式(1)の化合物に対して、1～50倍量(v/w)が好ましく、1～15倍量(v/w)がより好ましい。

[0102] 反応温度は200℃以下が好ましく、0～150℃がより好ましい。反応時間は特に限定されないが、5分間～50時間が好ましく、5分間～24時間がより好ましく、5分間～5時間が特に好ましい。

これらの反応においては前述のカチオン系相間移動触媒、ノニオン系相間移動触媒を用いることもできる。

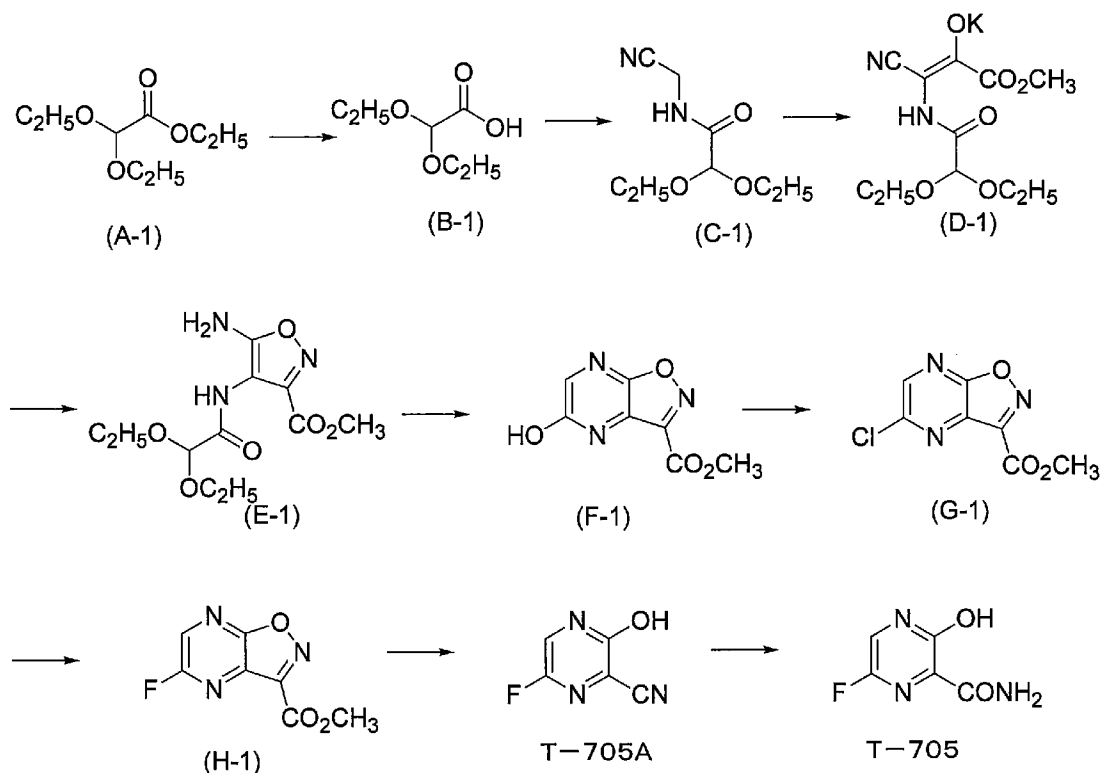
この反応においては一般式(1)の化合物のXがフッ素原子であり、Yが-C(=O)R(Rはアルコキシ基、アルコキシ基は置換基を有していてもよい)であることが特に好ましい。

[0103] 一般式(111)の化合物に対して、新実験化学講座、第14巻、第1151～1154頁(社団法人 日本化学会編 1977年)に記載の方法に準じて、(1)酸性条件下、(2)過酸の存在下あるいは不存在下、塩基性条件下、または(3)中性条件下、で水を付加させることにより、一般式(1V)の化合物を得ることができる。この反応においては、Xがフッ素原子であることが特に好ましい。

実施例

[0104] 以下に本発明の一般式(1)の化合物を中間体として用いることによって、T-705AおよびT-705を安全で簡便に製造できることを具体的な実施例を交えて示す。なお、以下の実施例のNMRスペクトルデータにおいて、「s」は1重線、「d」は2重線、「t」は3重線、「q」は4重線、「quint」は5重線、「sep」は7重線、「h」は9重線、「dd」は等間隔でない4重線、「m」は多重線、「br」は幅広い線を示す。

[0105] [化22]



[0106] 合成例 1 : (B-1) の合成

30 L ガラス製反応容器に水 11.3 L と水酸化ナトリウム 1090 g を添加、溶解した。これに (A-1) (東京化成試薬) 4000 g を添加、内温 70℃ で 30 分間攪拌した。反応液に塩化ナトリウム 2270 g を添加、溶解して、反応混合物を 0℃ 以下に冷却した。濃塩酸 2270 mL を少しずつ加えた後、酢酸エチル 11.3 L を添加、分液後に水層を廃棄した。得られた有機層に飽和食塩水 11.3 L を添加、分液後に水層を廃棄した。得られた有機層を減圧濃縮した。得られた残渣にトルエン 5.00 L を加え、トルエン溶液を減圧濃縮した。再度トルエン 5.00 L を添加して減圧濃縮した結果、淡黄色のオイル (B-1) 3200 g を得た。収率 95.1%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 値 : 9.09(br, 1H), 4.97(s, 1H), 3.64-3.77(m, 4H), 1.28(t, $J=7.1\text{Hz}$, 6H)

[0107] 合成例 2 : (C-1) の合成

(B-1) 1.48 kg (10.0 mol) をアセトニトリル 7.40 L に溶

解し、アミノアセトニトリル硫酸塩 1.10 kg (5.25 mol) を添加した。内温を 5℃以下に維持しながら 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 1.91 kg (10.0 mol) を添加した。内温を 0～6℃に維持しながらトリエチルアミン 2.07 kg (20.0 mol) を 90 分かけて滴下した。得られた反応混合物を室温で一晩放置した。反応混合物に水 3.00 L を加えた後、溶媒を減圧留去した。酢酸エチル 7.40 L を加えて 10 分間攪拌した後で静置して、水層を除去した。有機層を冷却した後、内温を 6℃以下に維持しながら 1.00 mol/L 塩酸約 2.00 L を加えて水層の pH を 5 に調整した。さらに水 1.00 L を加えて攪拌した後で静置して、水層を除去した。有機層に飽和食塩水 3.00 L を加えて攪拌した後で静置して、水層を除去した。得られた有機層は溶媒を減圧留去して、トルエン 2.00 L を加えて減圧留去し、さらにトルエン 1.00 L を加えて減圧留去することで、薄褐色オイル (C-1) 1.11 kg を得た。収率 59.7%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 値 : 1.27(6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.65(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 3.69(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.22(1H, s), 4.23(1H, s), 4.86(1H, s), 6.80–7.10(1H, br)

[0108] 合成例 3 : (E-1) の合成

窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン 10.4 L に *tert*-ブトキシカリウム 1.44 kg (12.8 mol) を溶解した後、内温を 10℃以下に保ったまま、(C-1) 2.08 kg (11.2 mol) をテトラヒドロフラン 2.08 L に溶解した溶液を 1 時間かけて滴下した。続いてシュウ酸ジメチル 1.58 kg (13.4 mol) を加えて、40℃で 2 時間攪拌した。更にメタノール 16.0 L を加えてから、濃縮し、(D-1) のメタノール溶液を得た。そのまま次の反応に使用した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 値 : 1.15(6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.52–3.58(4H, m), 3.60(3H, s), 4.75(1H, s), 7.88(1H, br)

[0109] 窒素雰囲気下、得られた (D-1) のメタノール溶液に、トリフルオロ酢酸 0

． 979 L (13.2 mol) を内温 10℃以下に保ったまま、滴下し、ヒドロキシルアミン塩酸塩 0.815 kg (11.7 mol) を添加した。攪拌しながら、5 時間加熱還流を行った。室温まで冷却、減圧下で、メタノールを留去した後に、酢酸エチル 10.4 L と 20.0%塩化ナトリウム水溶液 8.30 L を加え、攪拌後、分液操作を行い、水層を除去した。残った有機層に 20.0%塩化ナトリウム水溶液 8.30 L と炭酸水素ナトリウム 0.260 kg を加え、攪拌後、分液操作を行って、水層を除去した。再度、有機層に、20.0%塩化ナトリウム水溶液 8.30 L を加え、攪拌後、分液操作を行い、水層を除去した。有機層を濃縮して、褐色オイル (E-1) 3.14 kg (純度 49.0%) を得た。(C-1) からの収率 47.9%。
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 1.32(6H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.50-3.80(m, 4H), 3.98(3H, s), 4.93(1H, s), 5.82(2H, br), 9.29(1H, br)

[0110] 合成例 4 : (F-1) の合成

(E-1) 1.55 kg (5.40 mol) を酢酸 3.90 L に溶解し、p-トルエンスルホン酸一水和物 213 g (1.12 mol) を加えて、内温 77~80℃で 2 時間反応させた。得られた反応混合物を室温に冷却して、水 8.00 L を添加して 20 分間攪拌した。析出物を濾取して、ろ液の pH が 5 以上になるまで水洗した後、40℃で一晩乾燥させることで、(F-1) の淡黄色固体 615 g を得た。収率 58.4%。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ 値: 3.99(3H, s), 8.26(1H, s), 12.75-13.00(1H, br)

なお、(F-1) は固体であり、揮発性、皮膚刺激性ともに低いため、安全かつ簡便に次の反応に使用できた。

[0111] 合成例 5 (G-1) の合成

(F-1) 156 g (0.800 mol) とオキシ塩化リン 373 mL (4.00 mol) を混合し、トリエチルアミン塩酸塩 110 g (0.800 mol) を加えて、内温 85℃で 4 時間反応させた後、室温まで冷却した。トルエン 800 mL と水 1600 mL の混合液を氷冷して、これに反応混合物を 1 時間かけて内温 25~30℃を維持しながら添加した。さらに内温 22~

23℃で1時間撹拌した後で静置した。水層を除去し、有機層に飽和食塩水800 mLを加えて撹拌・静置して水層を除去する操作を4回繰り返した。

この4回目の水層のpHは6であった。得られた有機層に無水硫酸ナトリウムを加えて撹拌し、硫酸ナトリウムを除去してから溶媒を減圧留去すること
で、薄褐色固体 (G-1) 152 gを得た。収率88.9%。

¹H-NMR(CDCl₃) δ値: 4.14(3H, s), 8.65(1H, s)

なお、(G-1)は固体であり、揮発性、皮膚刺激性ともに低いため、安全かつ簡便に次の反応に使用できた。

[0112] 合成例6: (H-1)の合成

窒素雰囲気下、(F-1) 2.00 g (10.3 mmol) とアセトニトリル40.0 mLの混合液を撹拌し、2,2-ジフルオロ-1,3-ジメチルイミダゾリジン1.88 mL (15.4 mmol) を滴下した。滴下終了後、80〜90℃で3時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ- (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル=2/1 (体積比)) にて、分離精製した。この結果、白色固体 (H-1) 0.900 gを得た。収率44.4%。

¹H-NMR(CDCl₃) δ値: 8.53(1H, d, J=6.6 Hz), 4.14(3H, s)

¹⁹F-NMR(CDCl₃) δ値: -78.74 (1F, d, J=6.6 Hz)

なお、(H-1)は固体であり、揮発性、皮膚刺激性ともに低いため、安全かつ簡便に次の反応に使用できた。

[0113] 合成例7: (H-1)の合成

フッ化カリウム1.80 g (31.0 mmol) とジメチルスルホキシド20 mLを混合した後、トリエノ15.0 mLを加えて撹拌した。外温80℃、70 mmHgでトリエノを減圧留去し、(G-1) 1.07 g (5.0 mmol) を加えて内温80℃で3時間反応させた。室温まで冷却した後、酢酸エチル300 mLと水200 mLを加えて撹拌・静置して水層を除去する操作を2回繰り返した。有機層に飽和食塩水50.0 mLを加え、撹拌・静置して水層を除去し、硫酸マグネシウムで乾燥させてろ過した。ろ液を

濃縮後、褐色固体（H-1）0.830 gと（G-1）0.03 gの混合物を得た。収率84.0 %。

（混合物の成分比はNMRスペクトル積分値より計算した）

[0114] 合成例8：T-705Aの合成

（H-1）200 mg（1.01 mmol）へ、テトラヒドロフラン3.00 mL、水3.00 mL、水酸化ナトリウム55.0 mg（1.38 mmol）を加え、攪拌しながら、80℃で3時間加熱した。室温まで冷却した後に、イオン交換樹脂DOWEX（登録商標）50W×2-200（H）を加え、ろ過、濃縮を行い、T-705A 126 mgを黄色固体として得た。収率89.7 %。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 値：8.22(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 13.85(1H, br)

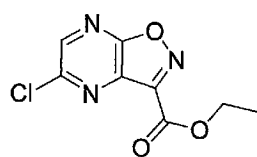
$^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 値：-94.13(1H, br)

[0115] 特許文献1 製造例4 または特許文献2 製造例1 に記載された塩基性水溶液で処理する方法などにより、本発明の方法によって合成されたT-705Aを用いてT-705を製造できることは明らかである。

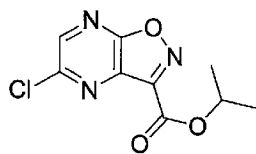
[0116] さらに、本発明のピラジノ〔2, 3-d〕イソオキサゾールの合成例などについて詳細に説明する。

[0117]

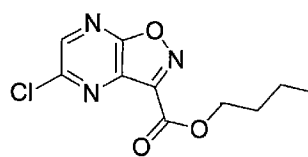
[化23]



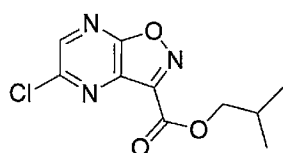
(A-1a)



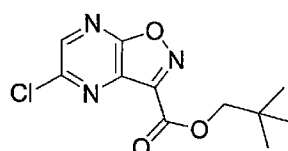
(A-2)



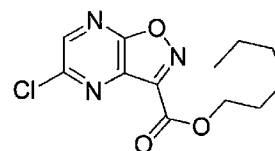
(A-3)



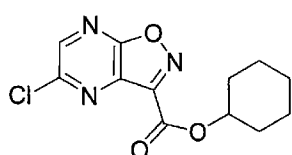
(A-4)



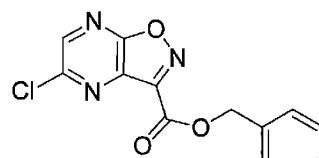
(A-5)



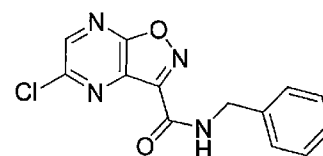
(A-6)



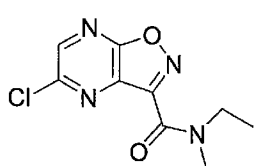
(A-7)



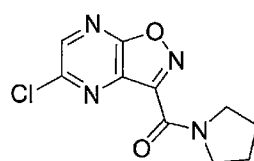
(A-8)



(A-9)



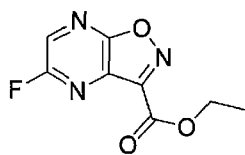
(A-10)



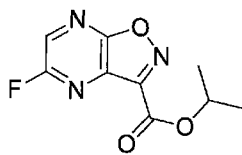
(A-11)

[0118]

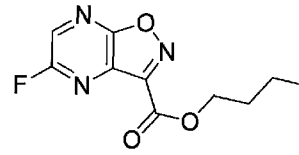
[化24]



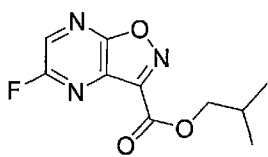
(A-12)



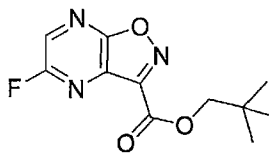
(A-13)



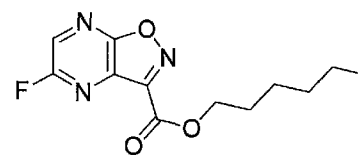
(A-14)



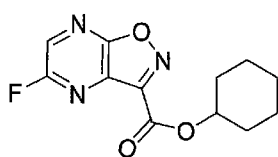
(A-15)



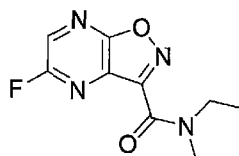
(A-16)



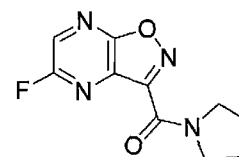
(A-17)



(A-18)

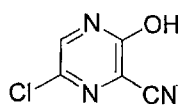


(A-19)

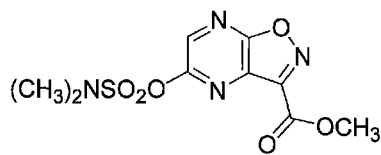


(A-20)

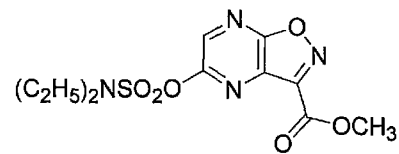
[0119] [化25]



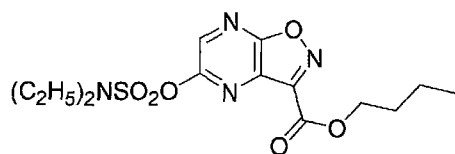
(A-21)



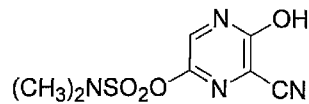
(A-22)



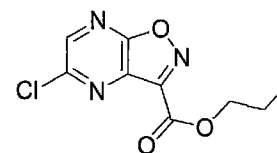
(A-23)



(A-24)



(A-25)



(A-26)

[0120] 合成例 9 : (A-1 a) の合成

(G-1) 10.7 g (50.0 mmol) とエチルアルコール 50.0 mL を混合し、ジイソプロピルエチルアミン 17.4 mL (100 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 0.610 g (5.00 mmol) を加えて、内

温 80℃で 2.5 時間反応させた後、室温まで冷却した。濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）することで、白色固体（A-1 a）7.39 g を得た。収率 64.8%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値：8.62(1H, s), 4.60(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 1.51(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$)

[0121] 合成例 10：（A-2）の合成

（G-1）42.7 g（0.200 mol）とイソプロピルアルコール 500 mL を混合し、トリエチルアミン 42.0 mL（0.300 mol）を加えて、内温 80℃で 2 時間反応させた後、室温まで冷却した。濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）することで、白色固体（A-2）41.6 g を得た。収率 86.0%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値：8.63(1H, s), 5.45(1H, quint, $J=6.0\text{Hz}$), 1.49(6H, s)

[0122] 合成例 11：（A-3）の合成

（G-1）32.0 g（150 mmol）と 1-ブチルアルコール 150 mL を混合し、ジイソプロピルエチルアミン 52.3 mL（300 mmol）、4-ジメチルアミノピリジン 1.83 g（15.0 mmol）を加えて、内温 90℃で 2 時間反応させた後、室温まで冷却した。濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）することで、白色固体（A-3）25.1 g を得た。収率 65.4%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値：8.63(1H, s), 4.55(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.81-1.89(2H, m), 1.47-1.57(2H, m), 1.00(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$)

[0123] 合成例 12：（A-4）の合成

（A-1 a）1.00 g（4.39 mmol）をイソブチルアルコール 10.0 mL に溶解し、4-ジメチルアミノピリジン 107 mg（0.878 mmol）を加え、100℃で 5 時間加熱攪拌した。室温まで冷却後、濃縮を行い、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）にて精製を行い、淡黄色オイルとして、（A-4）0.780 g を得た。収率 69.4%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値 : 1.07(6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.19(1H, h, $J=6.7\text{Hz}$), 4.32(2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 8.63(1H, s)

[0124] 合成例 13 : (A-5) の合成

(G-1) 1.07 g (5.00 mmol) とネオペンチルアルコール 5.0

0 g を混合し、ジイソプロピルエチルアミン 1.70 mL (10.0 mmol)

1) を加えて、内温 100°C で 5 時間反応させた。室温まで冷却した後、酢

酸エチル 30.0 mL と水 20.0 mL を加えて攪拌・静置して水層を除去

する操作を 2 回繰り返した。有機層を濃縮後、残渣をシリカゲルクロマト

グラフ-(ヘキサン:酢酸エチル=4:1) することで、白色固体 (A-5)

0.750 g を得た。収率 55.6%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値 : 8.63(1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 4.23(2H, s), 1.09(9H, s)

[0125] 合成例 14 : (A-6) の合成

(A-1a) 2.28 g (10.0 mmol) と 1-ヘキシルアルコール 10.

0 g を混合し、ジイソプロピルエチルアミン 3.48 mL (20.0 mmol)

1) 、4-ジメチルアミノピリジン 0.120 g を加えて、内温 80°C で 3.

5 時間反応させた後、室温まで冷却した。濃縮後、残渣をシリカゲルクロマ

トグラフ-(ヘキサン:酢酸エチル=4:1) することで、白色固体 (A-

6) 2.30 g を得た。収率 81.0%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値 : 8.63(1H, s), 4.54(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.81-1.90(2H, m

), 1.31-1.53(6H, m), 0.91(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$)

[0126] 合成例 15 : (A-7) の合成

(G-1) 2.14 g (10.0 mmol) とシクロヘキシルアルコール 10

.0 g を混合し、ジイソプロピルエチルアミン 2.00 mL (10.0 mmol)

0.1) 、4-ジメチルアミノピリジン 0.210 g を加えて、内温 100°C で

1 時間反応させた。室温まで冷却した後、酢酸エチル 100 mL と塩酸 (1 m

ol/L) 50.0 mL を加えて攪拌・静置して水層を除去する操作を 2 回繰り返

返した。有機層に飽和食塩水 20.0 mL を加え、攪拌・静置して水層を除

去し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過した。ろ液を濃縮後、残渣をシリ

カゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝４：１）することで、白色固体（Ａ－７）１．３０ｇを得た。収率４６．１％。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値：８．６２（１Ｈ，ｓ），５．１９－５．２８（１Ｈ，ｍ），１．３１－２．０８（１０Ｈ，ｍ）

[0127] 合成例１６：（Ａ－８）の合成

（Ａ－１ａ）２．２８ｇ（１０．０ｍｍｏｌ）とベンジルアルコール２．０８ｍＬ（２０．０ｍｍｏｌ）を混合し、ジイソプロピルエチルアミン２０．０ｍＬを加えて、内温８０℃で１時間反応させた後、室温まで冷却した。濃縮後、残渣を再結晶（ヘキサン／酢酸エチル）することで、白色固体（Ａ－８）０．７８０ｇを得た。収率２６．９％。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値：８．６２（１Ｈ，ｓ），７．３２－７．５７（５Ｈ，ｍ），５．５７（２Ｈ，ｓ）

[0128] 合成例１７：（Ａ－９）の合成

（Ｇ－１）０．４３０ｇ（２．００ｍｍｏｌ）とエチルアルコール４．００ｍＬを混合し、ベンジルアミン０．２２０ｍＬ（２．００ｍｍｏｌ）を加えて、室温で１時間反応させた。濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝４：１）することで、黄色固体（Ａ－９）０．４９０ｇを得た。収率８４．８％。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値：８．６４（１Ｈ，ｓ），７．３１－７．４２（５Ｈ，ｍ），４．７７（２Ｈ，ｄ， $J=6.0\text{Hz}$ ）

[0129] 合成例１８：（Ａ－１０）の合成

（Ｇ－１）６．４１ｇ（３０．０ｍｍｏｌ）とジエチルアミン１６．０ｍＬ（１５０ｍｍｏｌ）を混合し、５０℃で４５分間反応させた。濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝４：１）することで、黄色固体（Ａ－１０）６．３３ｇを得た。収率８２．７％。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値：８．６０（１Ｈ，ｓ），３．６７（２Ｈ，ｔ， $J=7.2\text{Hz}$ ），３．４７（２Ｈ，ｔ， $J=7.2\text{Hz}$ ），１．３４（３Ｈ，ｔ， $J=7.2\text{Hz}$ ），１．２６（３Ｈ，ｔ， $J=7.2\text{Hz}$ ）

[0130] 合成例１９：（Ａ－１１）の合成

（Ｇ－１）２．１４ｇ（１０．０ｍｍｏｌ）とメチルアルコール１５．０ｍＬを混合し、ピロリジン０．８６０ｍＬ（１０．５ｍｍｏｌ）を加えて、室温で４０分間反応させた。濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキ

サン：酢酸エチル＝４：１）することで、黄色固体（Ａ－１１）２．２７ｇを得た。収率８９．７％。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値：８．６１（１Ｈ， s）， ３．７２－３．８１（４Ｈ， m）， １．９８－２．０５（４Ｈ， m）

[0131] 合成例２０：（Ａ－１２）の合成

フッ化カリウム０．６３０ｇ（１０．８mmol）とジメチルスルホキシド１４．４mLを混合した後、外温８０℃、３～５hPaで溶媒を減圧留去した。乾燥ジメチルスルホキシド１５．０mL、（Ａ－１a）０．８２０ｇ（３．６０mmol）を加えて内温９０℃で４時間反応させた。高速液体クロマトグラフィー分析によれば、生成率は９７．０％であった。（内部標準としてジフェニルエーテルを使用した。）

[0132] 合成例２１：（Ａ－１３）の合成

フッ化カリウム３．５０ｇ（６０．０mmol）とジメチルスルホキシド２５０mLを混合した後、外温１３０℃、２１mmHgで溶媒を減圧留去した。乾燥ジメチルスルホキシド８０．０mL、（Ａ－２）４．８３ｇ（２０．０mmol）を加えて内温９０℃で４時間反応させた。室温まで冷却した後、トルエン１００mLと水１００mLを加えて攪拌・静置して水層を除去する操作を２回繰り返した。有機層に飽和食塩水１００mLを加え、攪拌・静置して水層を除去し、硫酸マグネシウムで乾燥させてろ過した。ろ液を濃縮後、固体３．９７ｇ（Ａ－１３）を得た。収率８８．２％。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値：８．５０（１Ｈ， d， $J=6.4\text{Hz}$ ）， ５．４６（１Ｈ， quintet， $J=6.4\text{Hz}$ ）， １．４９（６Ｈ， d， $J=6.4\text{Hz}$ ）

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値：－７９．１６（１Ｆ， d， $J=6.4\text{Hz}$ ）

[0133] 合成例２２：（Ａ－１４）の合成

フッ化カリウム０．３６０ｇ（６．２０mmol）とジメチルスルホキシド８．００mLを混合した後、トルエン１４．０mLを加えて攪拌した。外温８０℃、７０mmHgでトルエンを減圧留去し、（Ａ－３）０．５１０ｇ（２．００mmol）を加えて内温８０℃で２時間、内温９０℃で１．５時間反応させた。室温まで冷却した後、トルエン３０．０mLと水２０．０mLを

加えて攪拌・静置して水層を除去する操作を3回繰り返した。有機層に飽和食塩水20.0 mLを加え、攪拌・静置して水層を除去し、硫酸マグネシウムで乾燥させてろ過した。ろ液を濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）することで、白色固体（A-14）0.400 gを得た。収率83.7%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値：8.51(1H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 4.54(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.81-1.89(2H, m), 1.47-1.57(2H, m), 1.00(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$)

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値：-79.02(1F, d, $J=6.4\text{Hz}$)

[0134] 合成例23：（A-15）の合成

窒素雰囲気下、フッ化カリウム203 mg（3.51 mmol）に、ジメチルスルホキシド4.68 mL、トルエン10.0 mLを加え、70℃まで加熱して、減圧下でトルエンを留去した。更に（A-4）0.300 g（1.17 mmol）を加えて、攪拌しながら80℃で2時間反応させた。反応溶液のHPLC分析の結果、生成率は84.0%であった。（内部標準としてジフェニルエーテルを使用した。）

[0135] 合成例24：（A-16）の合成

合成例22と同様の操作により、フッ化カリウム0.230 g（4.00 mmol）、ジメチルスルホキシド6.00 mL、（A-5）0.400 g（1.50 mmol）から白色固体（A-16）0.190 gを得た。収率50.1%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値：8.51(1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 4.22(2H, s), 1.09(9H, s)

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値：-79.11(1F, d, $J=6.6\text{Hz}$)

[0136] 合成例25：（A-17）の合成

フッ化カリウム0.620 g（10.7 mmol）とジメチルスルホキシド14.4 mLを混合した後、トルエン14.0 mLを加えて攪拌した。外温80℃、70 mmHgでトルエンを減圧留去し、（A-6）0.510 gを加えて内温80℃で2時間、内温90℃で2時間反応させた。高速液体クロマトグラフィー分析によれば、生成率は89.0%であった。（内部標準として

ジフェニルエーテルを使用した。)

[0137] 合成例 26 : (A-18) の合成

合成例 22 と同様の操作により、フッ化カリウム 0.470 g (8.10 mmol)、ジメチルスルホキシド 11.0 mL、(A-7) 0.760 g (2.70 mmol) から白色固体 (A-18) 0.310 g を得た。収率 43.4%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値 : 8.49(1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 5.20-5.27(1H, m), 1.99-2.07(2H, m), 1.33-1.90(8H, m)

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値 : -79.21(1F, d, $J=6.6\text{Hz}$)

[0138] 合成例 27 : (A-19) の合成

合成例 25 と同様の操作により、フッ化カリウム 0.590 g (10.0 mmol)、ジメチルスルホキシド 12.0 mL、(A-10) 0.760 g (3.00 mmol) を 80℃ で 4 時間反応させたところ、生成率は 65.0% であった。

[0139] 合成例 28 : (A-20) の合成

合成例 25 と同様の操作により、フッ化カリウム 0.520 g (9.00 mmol)、ジメチルスルホキシド 12.0 mL、(A-11) 0.76 g (3.00 mmol) を 80℃ で 4 時間反応させたところ、生成率は 81.0% であった。

[0140] 合成例 29 : (A-21) の合成

(G-1) 100 mg (0.468 mmol) へ、テトラヒドロフラン 1.00 mL、水 1.00 mL、水酸化ナトリウム 20.0 mg (0.491 mmol) を加え、攪拌しながら、80℃ で 1 時間加熱した。室温まで冷却した後、イオン交換樹脂 DOWEX (登録商標) 50W×2-200 (H) を加え、ろ過、濃縮を行い、(A-21) 70.0 mg を黄色固体として得た。収率 95.9%。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ 値 : 8.44(1H, s), 13.85(1H, br)

[0141] 合成例 30 : T-705A の合成

(A-15) 0.500 g (2.22 mmol) へ、トルエン 2.00 mL、水 1.00 mL、炭酸水素ナトリウム 0.224 g (2.66 mmol) を加え、攪拌しながら、80℃で3時間、100℃で5時間反応させた。反応液を高速液体クロマトグラフィー分析すると、生成率は92.0%であった。

[0142] 合成例 31 : (A-22) の合成

(F-1) 1.36 g (7.00 mmol) とアセトニトリル 20.0 mL、ジイソプロピルエチルアミン 1.49 mL (9.00 mmol) を混合した溶液を氷冷し、ジメチルカルバミン酸クロライド 0.860 mL (8.00 mmol) を加え、室温で1時間反応させた。酢酸エチル 100 mL と水 100 mL を加えて攪拌・静置して水層を除去する操作を2回繰り返した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=4：1）することで、白色固体 (A-22) 0.740 g を得た。収率 35.1%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値 : 8.57(1H, s), 4.10(3H, s), 3.17(6H, s)

[0143] 合成例 32 : (A-23) の合成

(F-1) 6.66 g (34.0 mmol) とアセトニトリル 50.0 mL、ジイソプロピルエチルアミン 6.80 mL (41.0 mmol) を混合した溶液を氷冷し、ジエチルカルバミン酸クロライド 5.10 mL (41.0 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 0.370 g (3.00 mmol) を加え、室温で終夜反応させた。濃縮した後、酢酸エチル 100 mL と塩酸 (1 mol/L) 100 mL を加えて攪拌・静置して水層を除去する操作を2回繰り返した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=4：1）することで、黄色液体 (A-23) 9.97 g を得た。収率 88.4%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値 : 8.56(1H, s), 4.11(3H, s), 3.59(4H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 1.31(6H, t, $J=7.2\text{Hz}$)

[0144] 合成例 33 : (A-24) の合成

(A-23) 1.65 g (5.00 mmol) と1-ブチルアルコール 5.00

mLを混合し、ジイソプロピルエチルアミン1.70mL(10.0mmol)を加えて、内温80℃で2時間反応させた後、室温まで冷却した。濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=4：1)することで、黄色液体(A-24)1.47gを得た。収率79.0%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値：8.55(1H, s), 4.52(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.57(4H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 1.80-1.88(2H, m), 1.48-1.57(2H, m), 1.30(6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.00(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$)

[0145] 合成例34：(A-25)の合成

(A-22)1.51g(5.00mmol)へ、テトラヒドロフラン10.0mL、水10.0mL、水酸化ナトリウム0.270g(6.75mmol)を加え、攪拌しながら、80℃で40分間加熱した。室温まで冷却した後に、イオン交換樹脂DOWEX(登録商標)50W×2-200(H)を加え、ろ過、濃縮を行い、(A-25)0.610gを黄色固体として得た。収率50.0%。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ 値：8.04(1H, s), 2.88(3H, s)

[0146] 合成例35：(A-21)の合成

(A-10)0.510g(2.00mmol)へ、トルエン2.00mL、水1.00mL、炭酸水素ナトリウム0.340g(4.00mmol)、テトラブチルアンモニウムブロミド0.130g(0.400mmol)を加え、攪拌しながら、100℃で2時間反応させた。反応液を高速液体クロマトグラフィー分析すると、生成率は13.0%であった。

[0147] 合成例36：T-705Aの合成

(A-14)185mg(0.773mmol)へN,N-ジメチルホルムアミド0.750mL、水0.120mL、酢酸カリウム114mg(1.16mmol)を加え、攪拌しながら、80℃で3時間加熱後、室温まで冷却した。反応混合物の高速液体クロマトグラフィー分析によると生成率は57.0%であった。

[0148] 合成例37：T-705Aの合成

(A-14) 185 mg (0.773 mmol)へ、チトラヒドロフラボン2.00 mL、水1.00 mL、水酸化ナトリウム37.0 mg (0.930 mmol)を加え、攪拌しながら、80℃で1時間加熱後、室温まで冷却した。反応混合物の高速液体クロマトグラフィー分析によると生成率は94.9%であった。

[0149] 合成例38：T-705Aの合成

(A-14) 185 mg (0.773 mmol)へ、イソプロピルアルコール2.00 mL、水1.00 mL、水酸化ナトリウム37.0 mg (0.930 mmol)を加え、攪拌しながら、80℃で1時間加熱後、室温まで冷却した。反応混合物の高速液体クロマトグラフィー分析によると生成率は85.6%であった。

[0150] 合成例39：(T-705A)の合成

窒素雰囲気下、フツ化カリウム460 mg (7.91 mmol)に、ジメチルホルムキシル10.0 mL、N、N-ジメチルホルムアミド15.0 mLを加え、80℃、80 mmHgでN、N-ジメチルホルムアミドを留去した。更に(A-22) 0.460 g (2.61 mmol)を加えて、攪拌しながら80℃で3時間反応させた。室温まで冷却後、酢酸エチル50.0 mL、水30.0 mLを加えて攪拌し、静置した。分液後、得られた有機層を水30.0 mL、更に飽和食塩水30.0 mLで洗浄し、溶媒をエバポレーターで留去した。残渣にジメチルホルムキシル2.0 mL、水1.0 mL、水酸化ナトリウム0.120 g (3.00 mmol)を加えて、攪拌しながら、80℃で30分反応させた。室温まで冷却後、ジシクロヘキシルアミン0.48 mL (2.41 mmol)を加え、更に濃塩酸で、pH=9にしてから、フセトン2.0 mL、水3.0 mLを加えた。析出した結晶をろ過し、T-705Aジシクロヘキシルアミン塩を淡褐色固体として0.25 g得た。

[0151] 合成例40：(A-26)の合成

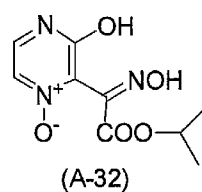
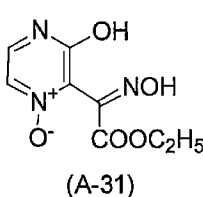
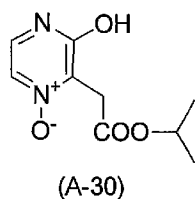
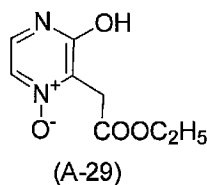
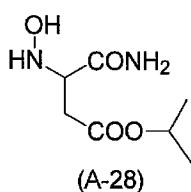
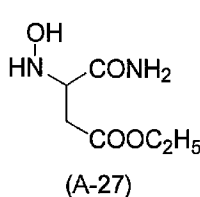
(G-1) 5.00 g (23.4 mmol)と1-プロパノール23.0 mLを混合し、ジイソプロピルエチルアミン8.00 mL (46.8 mmol)

、4-ジメチルアミノピリジン0.250g (2.00mmol)を加えて、80℃で70分間および90℃で110分間反応させた。濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーすることで、淡黄色固体(A-26)3.50gを得た。収率61.8%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値 : 8.64(1H, s), 4.51(2H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 1.85-1.94(2H, m), 1.08(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$)

[0152] (A-1a) ~ (A-20)、(A-22) ~ (A-24) および (A-26) は、揮発性、皮膚刺激性ともに低いため、安全かつ簡便に取り扱うことができた。

[0153] [化26]



[0154] 合成例41 : (A-27) の合成

窒素雰囲気下、エタノール300mLにエチル-(Z)-4-アミノ-4-オキソ-2-ブテノエート54g (0.377mol)を溶解し、内温を15~25℃に保ちながら、50%ヒドロキシルアミン水溶液26.2g (0.396mol)を滴下した。20℃で4時間30分攪拌した後に、反応液を-20℃まで冷却し、析出した固体をろ過した。得られた固体を冷却した酢酸エチル50.0mLで洗浄し、白色固体(A-27)42.4gを得た。収率63.8%。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ 値 : 1.18(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.40(1H, dd, $J=7.6, 15.6\text{Hz}$), 2.

5.9(1H, dd, J=6.0, 16.0Hz), 3.63(1H, dd, J=6.0, 7.6Hz), 4.05(2H, q, J=6.8Hz), 5.80(1H, br), 7.12(1H, br), 7.31(1H, br), 7.51(1H, br)

[0155] 合成例42 : (A-29) の合成

40%グリオキサール水溶液56.0g (0.386mol)、テトラヒドロフラン125mL、水125mL、炭酸カリウム13.3g (0.0955mol)を加え、12℃まで冷却した。(A-27)33.7g (0.191mol)を加え、20℃で3時間攪拌した。酢酸11.6gを加えた後、反応液を80.0gまで濃縮し、飽和食塩水30.0mLを加えて攪拌した。析出した固体をろ過し、飽和食塩水30mLで洗浄、乾燥を行い、淡桃色固体(A-29)14.0gを得た。収率36.7%。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ値 : 1.16(3H, t, J=6.8Hz), 3.69(2H, s), 4.06(2H, q, J=7.2Hz), 7.24(1H, d, J=6.0Hz), 7.54(1H, d, J=5.6Hz), 12.3(1H, br)

[0156] 合成例43 : (A-31) の合成

(A-29)5.00g (0.0252mol)とエタノール65.0mLの混合物に、エタノール30.0mLに塩化アセチル1.60mL (22.5mmol)を加えた溶液を添加し攪拌した。亜硝酸イソアミル3.70mL (27.5mmol)を加え室温で4時間攪拌した後に、亜硝酸イソアミルを0.500mL (3.72mmol)添加し、さらに室温で3.5時間攪拌した。該反応液に、エタノール5.00mLに塩化アセチル0.500mL (7.04mmol)を加えた溶液と亜硝酸イソアミル0.500mL (3.72mmol)を添加し、一晩放置した。続けてエタノール20.0mLに塩化アセチル1.60mL (22.5mmol)を加えた溶液と亜硝酸イソアミル1.50mL (11.1mmol)を添加し、35℃で攪拌した後、溶媒を減圧濃縮した。アセトニトリルを加え氷冷し、析出した固体をろ過した。白色固体(A-31)4.10gを得た。収率71.5%。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ値 : 13.0(1H, br), 12.4(1H, br), 7.66(1H, d, J=6.0Hz), 7.29(1H, d, J=6.0Hz), 4.20(2H, q, J=7.0Hz), 1.21(3H, t, J=7.0Hz)

[0157] 合成例44 : (A-1a) の合成

トルエン 12.0 mL、ジメチルホルムアミド 12.0 mL を氷冷し、オキシ塩化リン 4.60 mL (49.3 mmol) を加えた後、(A-31) 2.27 g (10.0 mmol) を添加し、70℃で4.5時間攪拌した。室温に冷却して酢酸エチルと水を加えて攪拌後静置した。水層を除去し、有機層を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル＝9／1）で分離した結果、白色固体（A-1a）1.60 g を得た。収率 70.3%。

[0158] 合成例 45：イソプロピル-（Z）-4-アミノ-4-オキソ-2-ブテノエートの合成

無水マレイン酸 196 g (2.00 mol) を2-プロパノール 123 g (2.05 mol)、酢酸エチル 800 mL に溶解した。内温 10℃以下でトリエチルアミン 300 mL (2.15 mol) を1.5時間かけて滴下し後、1時間攪拌した。反応混合物に内温-5℃以下でクロロギ酸エチル 193 mL (2.03 mol) を2時間かけて滴下した。30分攪拌した後、得られた反応混合物を28%アンモニア水 300 mL (2.16 mol)、氷 250 g の水溶液に滴下した。得られた反応混合物を室温で一晩放置した。酢酸エチル 400 mL を加えて攪拌後、分液操作を行って、水層を除去した。これを三回繰り返した。得られた有機層を合わせて濃縮し、ヘキサン／酢酸エチルで再結晶した結果、白色固体としてイソプロピル-（Z）-4-アミノ-4-オキソ-2-ブテノエート 50.5 g を得た。収率 16.1%。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 値：1.20(6H, d, J=6.0Hz), 4.94(1H, sep, J=6.4Hz), 6.15(1H, d, J=11.6Hz), 6.26(1H, d, J=12.0Hz), 7.18(1H, br), 7.57(1H, br)

[0159] 合成例 46：（A-28）の合成

50%ヒドロキシルアミン水溶液 13.9 g (0.210 mol) を2-プロパノール 200 mL に溶解した。氷浴で内温を3.5～6℃に維持しながら15分かけてイソプロピル-（Z）-4-アミノ-4-オキソ-2-ブテノエート 31.4 g (0.200 mol) を添加し、2-プロパノール 20.0 mL を添加した。得られた反応液を室温で3時間攪拌した後、冷蔵庫で静置した。析出

した固体を濾別し、固体を冷2-プロパノールで洗浄した後、室温で減圧乾燥した。白色固体（A-28）22.3 gを得た。収率58.6%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 値 : 1.18(6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 2.36(1H, dd, $J=8.0, 16.0\text{Hz}$), 2.55(1H, dd, $J=6.0, 16.0\text{Hz}$), 3.61(1H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.87(1H, sep, $J=6.4, 6.4\text{Hz}$), 5.70-5.90(1H, br), 7.00-7.18(1H, br), 7.20-7.35(1H, br), 7.46(1H, s)

[0160] 合成例47 : (A-28) の合成

イソプロピル- (E) -4-アミノ-4-オキソ-2-ブテノエート9.43 g (60.0 mmol) をテトラヒドロフラン28.3 mLに溶解し、42℃に設定した水浴で加温した。50%ヒドロキシルアミン水溶液4.16 g (63.0 mmol) を20分かけて滴下し、得られた反応液を42℃で1時間攪拌した。水9.40 mLを加えた後、テトラヒドロフランを減圧留去した。得られた溶液中には原料が消失し (A-28) が含まれていることを $^1\text{H-NMR}$ で確認した。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ 値 : 1.26(6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 2.68(1H, dd, $J=6.8, 16.4\text{Hz}$), 2.77(1H, dd, $J=7.2, 16.0\text{Hz}$), 3.96(1H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 5.01(1H, sep, $J=6.4, 6.4\text{Hz}$)

[0161] 合成例48 : (A-30) の合成

39%グリオキサール水溶液3.72 g (25.0 mmol) を2-プロパノール30.0 mLに溶解した。湯浴で内温41℃に設定し、(A-28) 2.38 g (12.5 mmol) を水2.00 mLと2-プロパノール4.00 mLに溶解して滴下した。この際、反応液のpHを8.9~9.1に維持するように1 mol/L炭酸ナトリウム水溶液と合わせて滴下した。得られた反応混合物を内温41℃で2時間反応させた。内温20℃に冷却した後、酢酸を添加してpHを6.0に調整した。溶媒を減圧留去してから飽和食塩水を加え、生じた固体を濾別し、冷飽和食塩水で洗浄した後、乾燥した。薄褐色固体 (A-30) 2.89 gを得た。収率62.3% (純度57.2%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 値 : 1.17(6H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 3.66(2H, s), 4.87(1H, sep,

$J=6.4, 6.4\text{Hz}$), $7.24(1\text{H}, \text{d}, J=5.6\text{Hz})$, $7.53(1\text{H}, \text{d}, J=5.6\text{Hz})$, $12.00-12.50(1\text{H}, \text{br})$

[0162] 合成例 49 : (A-30) の合成

イソプロピル-(E)-4-アミノ-4-オキソ-2-ブテノエ-ト 12.22 g (77.8 mmol) を THF 19.8 mL に溶解し、 $15\sim 20^\circ\text{C}$ に水浴で冷却した。50%ヒドロキシルアミン水溶液 5.14 g (77.8 mmol) を 1 分かけて滴下し、得られた反応液を $27\sim 30^\circ\text{C}$ で 3 時間攪拌した。得られた溶液中には原料が消失し (A-28) が含まれていることを $^1\text{H-NMR}$ で確認した。

炭酸水素ナトリウム 0.118 g を水 18.3 mL に溶解させた。40%グリオキサル水溶液 20.31 g (140.0 mmol)、前記の (A-28) の THF 溶液を 60 分かけて滴下した。この際、反応液の pH を 8.2～8.4 に維持するように 50%水酸化ナトリウム水溶液と合わせて滴下した (3 液同時滴下)。得られた反応混合物を内温 50°C で 1 時間反応させた。この際、反応液の pH を 8.4 に維持するように 50%水酸化ナトリウム水溶液を滴下した。THF を減圧下留去し、食塩 5.0 g を加えた。内温 $40\sim 50^\circ\text{C}$ で濃塩酸を滴下し、pH を 3.0 に調整した。1 時間かけて 5°C に冷却し、ろ過した。ヌッチェ上の固体を 5°C 以下の水 10 mL で 2 回洗浄した。乾燥し、薄褐色固体 (A-30) 10.80 g を得た (純度 90%)。A-28 からの収率 58.9%

[0163] 合成例 50 : (A-32) の合成

窒素雰囲気下、(A-30) 4.60 g (21.7 mmol) に、イソプロピルアルコ-ル 20.0 mL を加え、攪拌しながら、 5°C まで冷却した。更に塩化アセチル 2.86 mL (40.3 mmol) を内温 10°C 以下に保ちながら滴下した。 40°C まで昇温し、亜硝酸イソアミル 5.41 mL (40.3 mmol) を滴下した。滴下終了後、 25°C で 1 時間 30 分攪拌を行った後に、 -10°C まで冷却した。析出した固体をろ過し、トルエン 5.00 mL で 2 回洗浄し乾燥した。薄黄色固体 (A-32) 4.59 g を得た。収率 87.

9%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 値 : 1.22 (6H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 5.01 (1H, sep, $J=6.4\text{Hz}$), 7.28 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.65 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 12.4 (1H, br), 13.0 (1H, br)

[0164] 合成例 5 1 : (A-2) の合成

窒素雰囲気下、(A-32) 25.0 g (0.104 mol)、N,N-ジメチルホルムアミド 62.5 mL、トルエン 62.5 mL の混合液を攪拌しながら、内温を 15℃以下に保ち、オキシ塩化リン 47.3 mL (0.510 mol) を滴下した。滴下終了後、70℃まで昇温し、7時間攪拌した。室温まで放冷し、この反応混合物をトルエン 62.5 mL、10%食塩水 300 mL の混合液中に内温 10℃以下で、ゆっくりと滴下した。分液操作後、有機層を 10%食塩水 100 mL で 2回、更に 10%重曹水 100 mL、10%食塩水 100 mL で洗浄した。この有機層を濃縮し、残渣にイソプロピルアルコール 7.50 mL、ヘキサン 150 mL を加えた。析出した固体をろ過し、更にイソプロピルアルコール/ヘキサン = 5/95 (体積比) の混合溶媒 15.0 mL で 2回洗浄し、淡桃色固体 (A-2) 12.6 g (純度 98.3%) を得た。収率 49.3%。

[0165] 合成例 5 2 : (A-13) の合成

テトラメチルアンモニウムクロリド 0.219 g (2.00 mmol)、フッ化カリウム 2.32 g (40.0 mmol)、乾燥ジメチルスルホキシド 9.70 mL、乾燥トルエン 38.6 mL を混合した後、外温 120℃でトルエンを減圧留去した。室温に冷却してから 2,4-ジニトロクロロベンゼン 0.203 g (1.00 mmol)、(A-2) 4.83 g (20.0 mmol) を加えて内温 90℃で 2時間反応させた。室温まで冷却した後、水 0.180 mL を加えて 2.5時間攪拌し、さらに水 0.180 mL を加えて 1時間攪拌した。反応液にトルエン 14.5 mL、水 14.2 mL を加え、攪拌・静置して水層を除去し、有機層に飽和重曹水 14.5 mL を加え、攪拌・静置して水層を除去した。(A-13) の淡黄色溶液が得られ、黒色のタール成分は見られなかった。この溶液をこのまま次の工程に使用した。

[0166] 合成例 5 3 : T-7 0 5 A ジシクロヘキシルアミン塩の合成

前記合成例 5 2 で得られた (A-1 3) の溶液に水 1 4 . 5 m L、重曹 3 . 3 6 g (4 0 . 0 m m o l) を加え、外温 1 0 0 °C で 4 時間反応させた。有機層を除去し、水層へ酢酸 3 . 4 3 m L (6 0 . 0 m m o l) を加え、外温 7 0 °C、1 0 0 m m H g で減圧還流を 1 . 5 時間行った。室温に冷却した後、水 5 . 0 0 m L、アセトン 9 . 6 0 m L、2 8 % アンモニア水 3 . 3 0 m L を加えた。ジシクロヘキシルアミン 3 . 7 8 m L (1 9 . 0 m m o l) を 1 0 分かけて滴下し、室温で 1 時間攪拌した。水 9 . 6 0 m L を加え、内温 5 °C で 1 時間攪拌し、固体をろ過した。ヌッチェ上の固体を、水 1 0 . 0 m L、アセトン 5 . 0 0 m L と水 5 . 0 0 m L の混合液、1 0 °C 以下のアセトン 1 0 . 0 m L で順に洗浄した。乾燥後、淡褐色固体の T-7 0 5 A ジシクロヘキシルアミン塩 5 . 3 7 g を得た。収率 8 3 . 0 %、H P L C 純度 9 9 . 0 %。

[0167] 合成例 5 4 : T-7 0 5 の合成

T-7 0 5 A ジシクロヘキシルアミン塩 5 . 0 0 g (1 5 . 6 m m o l) にトルエン 1 0 . 0 m L、水酸化ナトリウム水溶液 (水酸化ナトリウム 0 . 6 5 6 g を水 2 0 . 0 m L に溶かしたもの) を加え、室温で 3 0 分間攪拌した。1 0 分間静置した後、上層を除去した。下層にトルエン 1 0 . 0 m L を加えて 1 0 分間攪拌・静置して上層を除去した。下層に水酸化ナトリウム水溶液 (水酸化ナトリウム 0 . 5 9 3 g を水 5 . 0 0 m L に溶かしたもの) を加えた後、内温 1 5 ~ 2 0 °C を保ちながら 4 0 . 0 % v / w 過酸化水素 2 . 6 8 m L (3 1 . 5 m m o l) を滴下した。2 5 °C で 3 0 分攪拌した後、塩酸で pH を 6 . 5 ~ 8 . 0 にし、4 0 °C に加温して固体を完溶させた。活性炭素 (白鷺 A) 0 . 2 5 0 g を加え、4 0 °C で 3 0 分攪拌した後、ろ過した。ヌッチェ上の固体を水 5 . 0 0 m L で洗い、ろ液と洗浄液を混合した溶液へ内温 3 5 ~ 4 5 °C で塩酸を加え、p H を 3 ~ 4 に調整した。0 ~ 5 °C に冷やして 1 時間攪拌した後、析出した固体をろ過し、水 5 . 0 0 m L、イソプロピルアルコール 5 . 0 0 m L で洗浄し、白色固体 (T-7 0 5) 2 . 0 6 g を得た。

収率 84.0%。

産業上の利用可能性

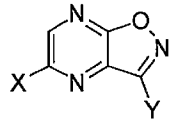
[0168] 本発明は、インフルエンザウイルス感染症の予防および治療などの処置に有用な T-705 の製造などに有用である。

請求の範囲

[請求項1] 下記一般式（I）

[化1]

一般式（I）



「式中、Xはハロゲン原子、水酸基またはスルファモイルオキシ基を表し、Yは-C(=O)Rまたは-CNを表す；ここでRは水素原子、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、アリール基またはアミノ基を表す；前記スルファモイルオキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、アリール基およびアミノ基は置換基を有していてもよい」で表されるピラジノ〔2，3-d〕イソオキサゾール誘導体。

[請求項2] Yが-C(=O)R（Rはアルコキシ基またはアミノ基、アルコキシ基およびアミノ基は置換基を有していてもよい）であることを特徴とする請求項1に記載のピラジノ〔2，3-d〕イソオキサゾール誘導体。

[請求項3] Xが水酸基、塩素原子またはフッ素原子であることを特徴とする請求項1または2に記載のピラジノ〔2，3-d〕イソオキサゾール誘導体。

[請求項4] Xがフッ素原子または塩素原子であり、Yが-C(=O)R（Rはアルコキシ基、アルコキシ基は置換基を有していてもよい）であることを特徴とする請求項1に記載のピラジノ〔2，3-d〕イソオキサゾール誘導体。

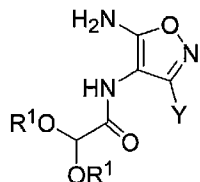
[請求項5] Xがフッ素原子または塩素原子であり、Yが-C(=O)R（Rはメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基またはn-ブトキシ基）であることを特徴とする請求項1に記載のピラジノ

〔2, 3-d〕 イソオキサゾール誘導体。

[請求項6] 下記一般式 (I I)

[化2]

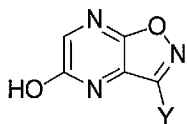
一般式 (I I)



「式中、Yは-C(=O)Rまたは-CNを表す；ここでRは水素原子、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、アリール基またはアミノ基を表す；R¹は水素原子またはアルキル基を表す；前記アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、アリール基およびアミノ基は置換基を有していてもよい」で表されるイソオキサゾール誘導体を酸で処理することを特徴とする下記一般式 (I-1)

[化3]

一般式 (I-1)

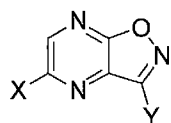


「式中、Yは前記と同様の意味を有する」
で表されるピラジノ〔2, 3-d〕イソオキサゾール誘導体の製造方法。

[請求項7] 下記一般式 (I)

[化4]

一般式 (I)

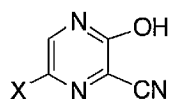


「式中、Xはハロゲン原子、水酸基またはスルファモイルオキシ基を表し、Yは-C(=O)Rまたは-CNを表す；ここでRは水素原子、

アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、アリール基またはアミノ基を表す；前記スルファモイルオキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、アリール基およびアミノ基は置換基を有していてもよい」で表されるピラジノ〔2，3-d〕イソオキサゾール誘導体を塩基で処理することを特徴とする下記一般式（ⅠⅠⅠ）

[化5]

一般式（ⅠⅠⅠ）



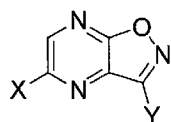
「式中、Xは前記と同様の意味を有する」で表されるピラジノカルボニトリル誘導体の製造方法。

[請求項8]

下記一般式（Ⅰ）

[化6]

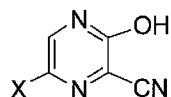
一般式（Ⅰ）



「式中、Xはハロゲン原子、水酸基またはスルファモイルオキシ基を表し、Yは-C（=O）Rまたは-CNを表す；ここでRは水素原子、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、アリール基またはアミノ基を表す；前記スルファモイルオキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキル基、アリール基およびアミノ基は置換基を有していてもよい」で表されるピラジノ〔2，3-d〕イソオキサゾール誘導体を塩基で処理して下記一般式（ⅠⅠⅠ）

[化7]

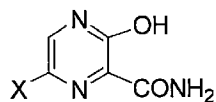
一般式（ⅠⅠⅠ）



「式中、Xは前記と同様の意味を有する」で表される化合物を製造する工程、および、一般式（ⅠⅠⅠ）で表される化合物に水を付加させる工程を含むことを特徴とする下記一般式（ⅠⅤ）

[化8]

一般式（ⅠⅤ）



「式中、Xは前記と同様の意味を有する」で表される化合物の製造方法。

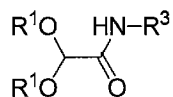
[請求項9] Xがフッ素原子であり、Yが-C(=O)R（Rはアルコキシ基、アルコキシ基は置換基を有していてもよい）であることを特徴とする請求項7または8に記載の製造方法。

[請求項10] Xがフッ素原子であり、Yが-C(=O)R（Rはメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基またはn-ブトキシ基）であることを特徴とする請求項7または8に記載の製造方法。

[請求項11] 下記一般式（C-2）

[化9]

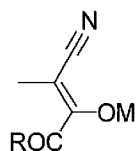
一般式（C-2）



「式中、R¹はアルキル基を表し、R³は-CH₂CN、下記一般式（C-2a）

[化10]

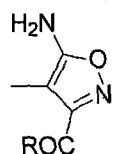
一般式（C-2a）



または下記一般式 (C-2 b)

[化11]

一般式 (C-2 b)

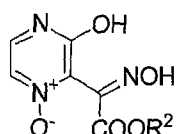


を表す；ここでRはアルコキシ基を表し、MはH、Li、KまたはNaを表す；前記アルコキシ基およびアルキル基は置換基を有していてもよい」で表される化合物。

[請求項12] 下記一般式 (J-3)

[化12]

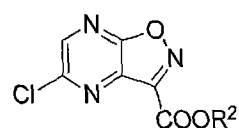
一般式 (J-3)



「式中、R²はアルキル基またはアリール基を表す；前記アルキル基またはアリール基は置換基を有していてもよい」で表される化合物を塩素化剤と反応させることを特徴とする下記一般式 (J-4)

[化13]

一般式 (J-4)



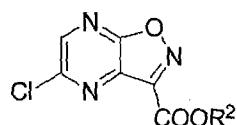
「式中、R²は前記と同様の意味を有する」

で表されるピラジノ〔2, 3-d〕イソオキサゾール誘導体の製造方法。

[請求項13] 下記一般式 (J-4)

[化14]

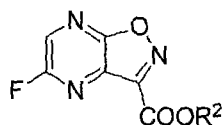
一般式 (J-4)



「式中、 R^2 はアルキル基またはアリール基を表す；前記アルキル基またはアリール基は置換基を有していてもよい」で表されるピラジノ〔2, 3-d〕イソオキサゾール誘導体を2, 4-ジニトロクロロベンゼンまたは2, 4-ジニトロフルオロベンゼンの存在下でフッ素化剤と反応させることを特徴とする下記一般式 (J-5)

[化15]

一般式 (J-5)



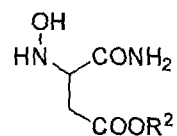
「式中、 R^2 はアルキル基またはアリール基を表す；前記アルキル基またはアリール基は置換基を有していてもよい」で表されるピラジノ〔2, 3-d〕イソオキサゾール誘導体の製造方法。

[請求項14]

下記一般式 (J-1)

[化16]

一般式 (J-1)



「式中、 R^2 はアルキル基またはアリール基を表す；前記アルキル基またはアリール基は置換基を有していてもよい」で表される化合物。

[請求項15]

下記一般式 (J-2 a)

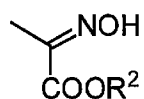
[化17]

一般式 (J-2 a)

「式中、 R^4 は $-CH_2COOR^2$ 、または下記一般式 (J-2 b)

[化18]

一般式 (J-2 b)



を表す；ここで R^2 はアルキル基またはアリール基を表す；前記アルキル基またはアリール基は置換基を有していてもよい」で表される化合物。