(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第4460221号
(P4460221)
(45)発行日　平成22年5月12日(2010.5.12)　(24)登録日　平成22年2月19日(2010.2.19)

(51)Int.Cl.		F I		
C07D 471/04	(2006.01)	C07D	471/04	114A
A61K 31/4375	(2006.01)	A61K	31/4375	
A61K 31/444	(2006.01)	A61K	31/444	
A61K 31/4709	(2006.01)	A61K	31/4709	
A61K 31/496	(2006.01)	A61K	31/496	

請求項の数 20　(全 133 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号	特願2002-591496 (P2002-591496)
(86)(22)出願日	平成14年5月22日 (2002.5.22)
(65)公表番号	特表2004-534773 (P2004-534773A)
(43)公表日	平成16年11月18日 (2004.11.18)
(86)国際出願番号	PCT/CA2002/000746
(87)国際公開番号	WO2002/094823
(87)国際公開日	平成14年11月28日 (2002.11.28)
審査請求日	平成17年4月26日 (2005.4.26)
(31)優先権主張番号	60/293,247
(32)優先日	平成13年5月24日 (2001.5.24)
(33)優先権主張国	米国(US)

(73)特許権者　305042057
メルク　フロスト　カナダ　リミテツド
カナダ国、ケベツク・アシユ・９・アシユ・３・エル・１、カークランド、トランス－カナダ・ハイウエイ・１６７１１
(74)代理人　100062007
弁理士　川口　義雄
(74)代理人　100114188
弁理士　小野　誠
(74)代理人　100119253
弁理士　金山　賢教
(74)代理人　100103920
弁理士　大崎　勝真
(74)代理人　100124855
弁理士　坪倉　道明

最終頁に続く

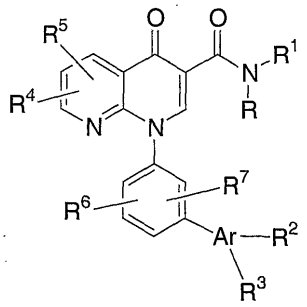
(54)【発明の名称】１－ビアリール－１，８－ナフチリジン－４－オン系ホスホジエステラーゼ－４阻害薬

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

下記式（Ｉ）によって表される化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

【化１】



(I)

［式中、

Ａｒは、フェニル、ピリジル、ピリミジル、インドリル、キノリニル、チエニル、ピリドニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリルもしくはイミダゾリルであるか、またはＡｒがヘテロアリールである場合にはそれのオキサイドであり；

Ｒは、Ｈまたは－Ｃ$_{1-6}$アルキルであり；

R^1は、Hあるいは１～３個の独立の－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルコキシ、ＯＨ、アミノ、－（C_{0-6}－アルキル）－SO_n－（C_{1-6}アルキル）、ニトロ、ＣＮ、＝Ｎ－Ｏ－C_{1-6}アルキル、－Ｏ－Ｎ＝C_{1-6}アルキルまたはハロゲン置換基で置換されていても良い－C_{1-6}アルキル、－C_{3-6}シクロアルキル、－C_{1-6}アルキルオキシ、－C_{2-6}アルケニル、－C_{3-6}アルキニル、ヘテロアリールまたは複素環基であり；

R^2は、Ｈ、ハロゲン、－C_{1-6}アルキル、－C_{3-6}シクロアルキル、－C_{1-6}アルキル（C_{3-6}シクロアルキル）（C_{3-6}シクロアルキル）、－C_{1-6}アルコキシ、フェニル、ヘテロアリール、複素環、アミノ、－Ｃ（Ｏ）－C_{1-6}アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルキル（＝Ｎ－ＯＨ）、－Ｃ（Ｎ＝ＮＯＨ）C_{1-6}アルキル、－C_{0-6}アルキル（オキシ）C_{1-6}アルキル－フェニル、－SO_nＮＨ（C_{0-6}アルキル）または－（C_{0-6}－アルキル）－SO_n－（C_{1-6}アルキル）であり；前記のフェニル、ヘテロアリールまたは複素環は、ハロゲン、－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルコキシ、ヒドロキシ、アミノまたは－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－C_{1-6}アルキルで置換されていても良く、いずれのアルキルも１～６個の独立のハロゲンもしくは－ＯＨ置換基で置換されていても良く；

ｎは０、１または２であり；

R^3は、Ｈ、ＯＨ、アミン、ハロゲンまたはC_{1-6}アルキルであり；前記アルキルは、１～６個の独立のハロゲン、ＯＨもしくはアミン置換基で置換されていても良く；

R^4、R^5、R^6およびR^7はそれぞれ独立に、Ｈ、ハロゲン、－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルコキシまたはアミンであり；いずれのアルキルも、１～６個の独立のハロゲンまたは－ＯＨ置換基で置換されていても良い。］

【請求項２】

Ａｒがフェニルである請求項１に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

【請求項３】

R^1が、１～３個の独立の－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルコキシ、ＯＨ、アミノ、－（C_{0-6}アルキル）－SO_n－（C_{1-6}アルキル）、ニトロ、ＣＮ、＝Ｎ－Ｏ－C_{1-6}アルキル、－Ｏ－Ｎ＝C_{1-6}アルキルまたはハロゲン置換基で置換されていても良い－C_{1-6}アルキルである請求項２に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

【請求項４】

R^1が、１～３個の独立の－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルコキシ、ＯＨ、アミノ、－（C_{0-6}アルキル）－SO_n－（C_{1-6}アルキル）、ニトロ、ＣＮ、＝Ｎ－Ｏ－C_{1-6}アルキル、－Ｏ－Ｎ＝C_{1-6}アルキルまたはハロゲン置換基によって置換されていても良い－C_{3-6}シクロアルキルである請求項２に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

【請求項５】

R^1が、１～３個の独立の－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルコキシ、ＯＨ、アミノ、－（C_{0-6}アルキル）－SO_n－（C_{1-6}アルキル）、ニトロ、ＣＮ、＝Ｎ－Ｏ－C_{1-6}アルキル、－Ｏ－Ｎ＝C_{1-6}アルキルまたはハロゲン置換基で置換されていても良いピリジルである請求項２に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

【請求項６】

Ａｒが、ピリジル、ピリミジルまたはそれらのオキサイドである請求項１に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

【請求項７】

ＲがＨであり；

R^1がＨである請求項６に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

【請求項８】

R^1が、１～３個の独立の－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルコキシ、ＯＨ、アミノ、－（C_{0-6}アルキル）－SO_n－（C_{1-6}アルキル）、ニトロ、ＣＮ、＝Ｎ－Ｏ－

C_{1-6}アルキル、－Ｏ－Ｎ＝C_{1-6}アルキルまたはハロゲン置換基で置換されていても良い－C_{1-6}アルキルである請求項６に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

【請求項９】

R^1が、１～３個の独立の－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルコキシ、ＯＨ、アミノ、－（C_{0-6}アルキル）－SO_n－（C_{1-6}アルキル）、ニトロ、ＣＮ、＝Ｎ－Ｏ－C_{1-6}アルキル、－Ｏ－Ｎ＝C_{1-6}アルキルまたはハロゲン置換基で置換されていても良い－C_{3-6}シクロアルキルである請求項６に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

【請求項１０】

R^1が、１～３個の独立の－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルコキシ、ＯＨ、アミノ、－（C_{0-6}アルキル）－SO_n－（C_{1-6}アルキル）、ニトロ、ＣＮ、＝Ｎ－Ｏ－C_{1-6}アルキル、－Ｏ－Ｎ＝C_{1-6}アルキルまたはハロゲン置換基で置換されていても良いピリジルである請求項６に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

【請求項１１】

Ａｒが、インドリル、キノリニルまたはそれらのオキサイドである請求項１に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

【請求項１２】

R^1が、１～３個の独立の－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルコキシ、ＯＨ、アミノ、－（C_{0-6}アルキル）－SO_n－（C_{1-6}アルキル）、ニトロ、ＣＮ、＝Ｎ－Ｏ－C_{1-6}アルキル、－Ｏ－Ｎ＝C_{1-6}アルキルまたはハロゲン置換基で置換されていても良い－C_{1-6}アルキルである請求項１１に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

【請求項１３】

Ａｒがチエニルである請求項１に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

【請求項１４】

R^1が、１～３個の独立の－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルコキシ、ＯＨ、アミノ、－（C_{0-6}アルキル）－SO_n－（C_{1-6}アルキル）、ニトロ、ＣＮ、＝Ｎ－Ｏ－C_{1-6}アルキル、－Ｏ－Ｎ＝C_{1-6}アルキルまたはハロゲン置換基で置換されていても良い－C_{3-6}シクロアルキルである請求項１３に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

【請求項１５】

Ａｒがピリドニルである請求項１に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

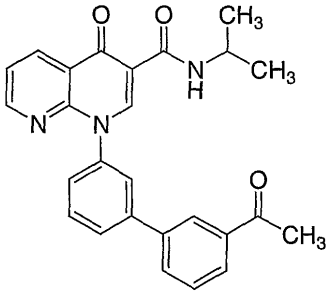
【請求項１６】

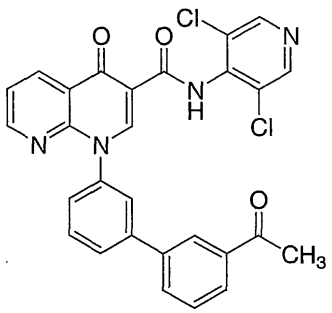
R^1が、１～３個の独立の－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルコキシ、ＯＨ、アミノ、－（C_{0-6}アルキル）－SO_n－（C_{1-6}アルキル）、ニトロ、ＣＮ、＝Ｎ－Ｏ－C_{1-6}アルキル、－Ｏ－Ｎ＝C_{1-6}アルキルまたはハロゲン置換基で置換されていても良い－C_{3-6}シクロアルキルである請求項１５に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

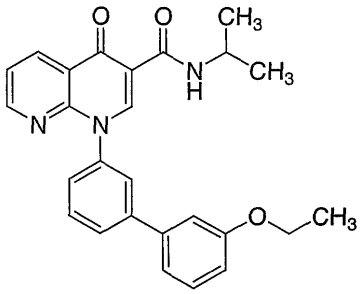
【請求項１７】

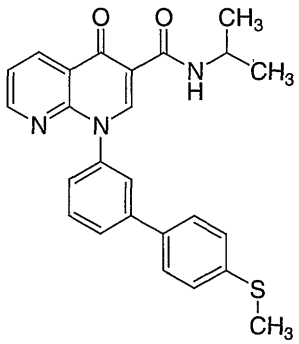
下記のものを含む請求項１に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

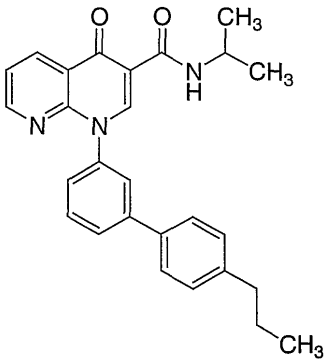
【化２】

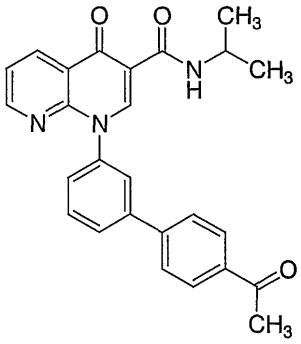


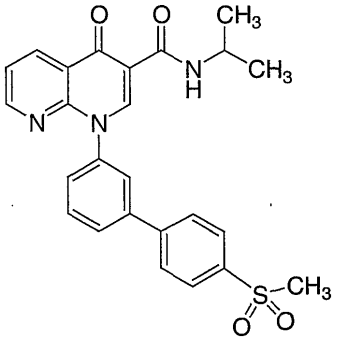


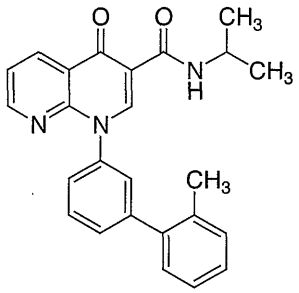


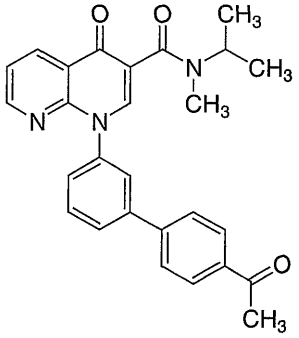


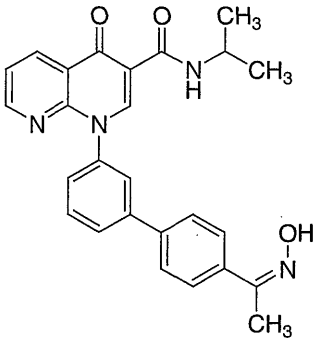


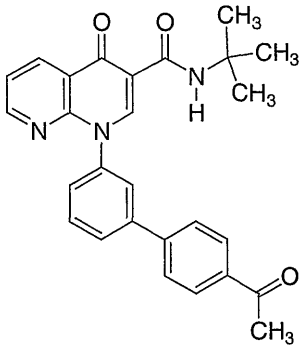


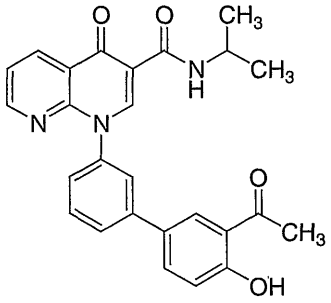


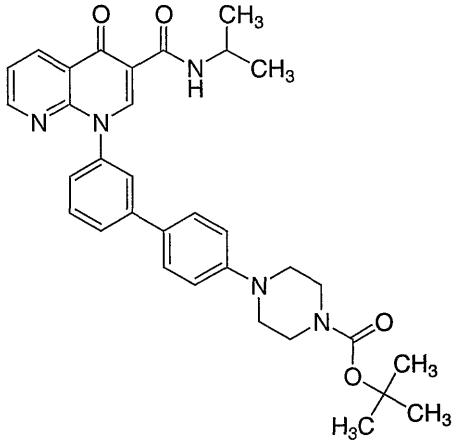


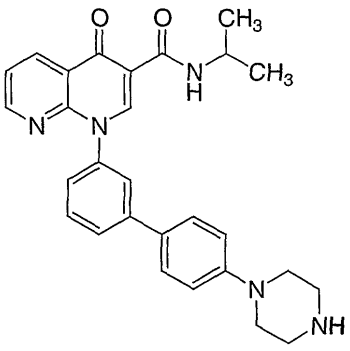


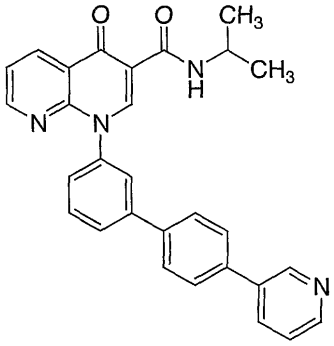


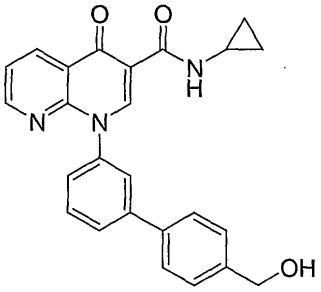


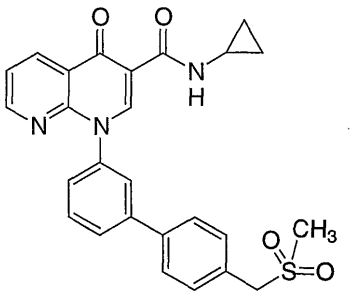


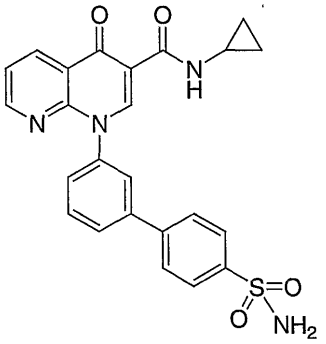


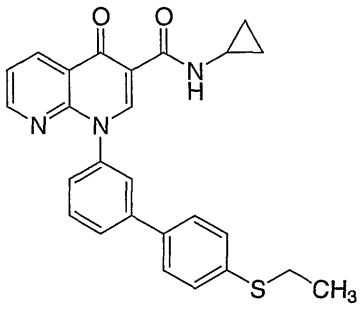


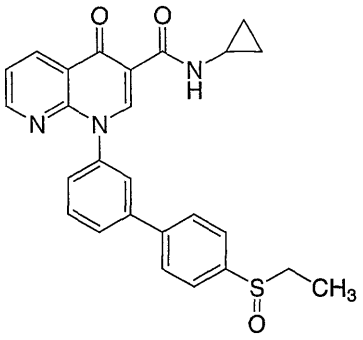


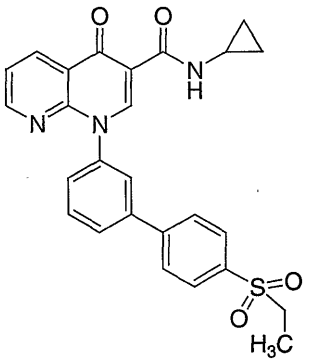




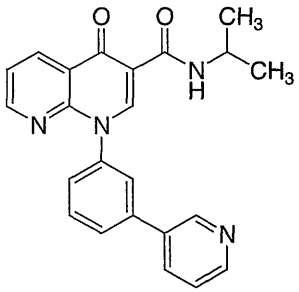


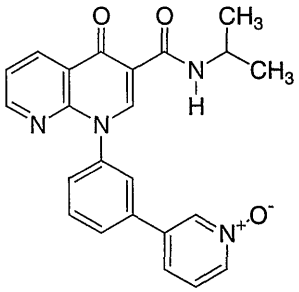


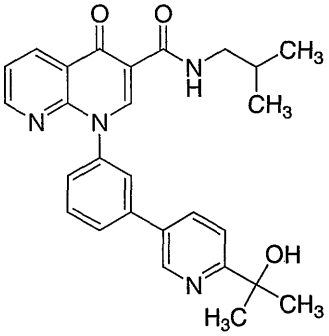


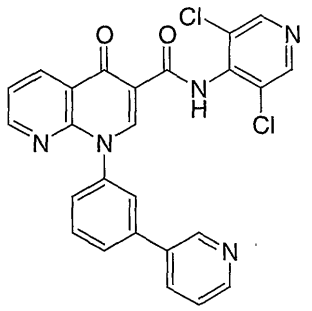


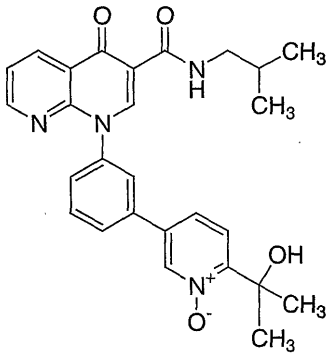
【請求項１８】
下記のものを含む請求項１に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。
【化３】

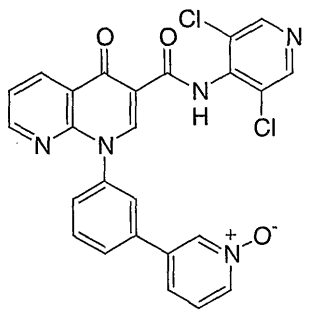


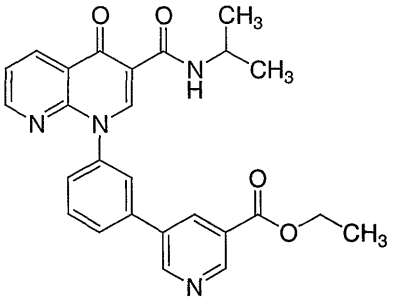


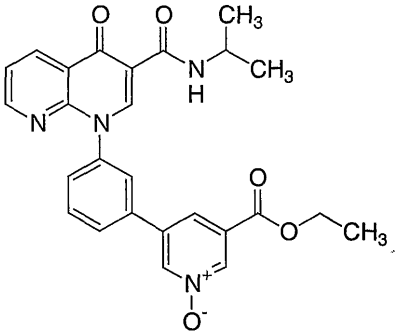


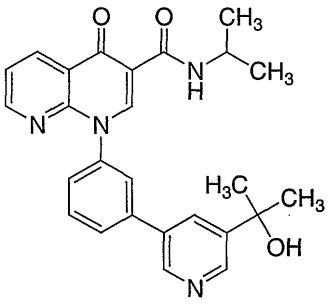


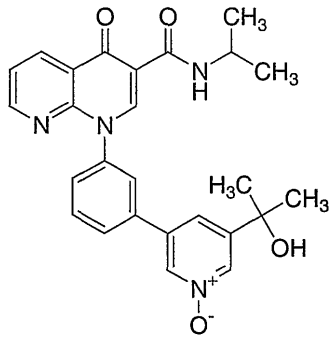


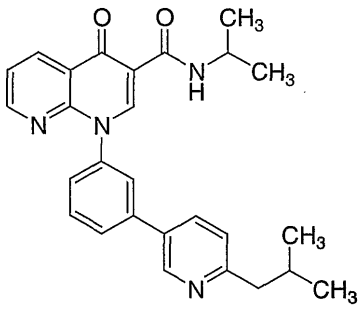


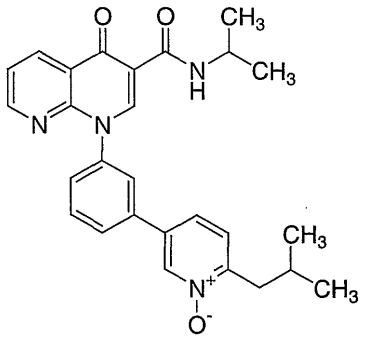


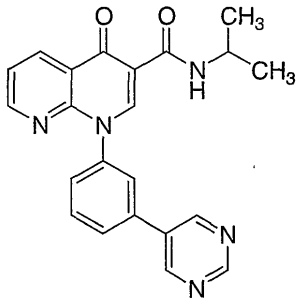


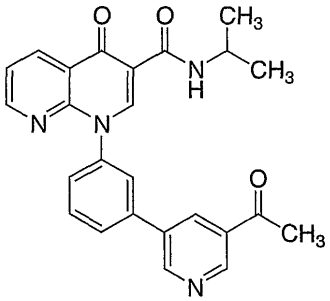


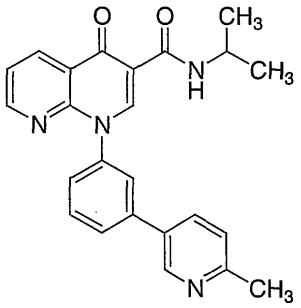


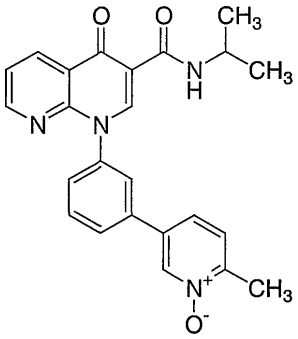


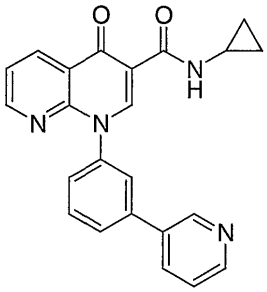


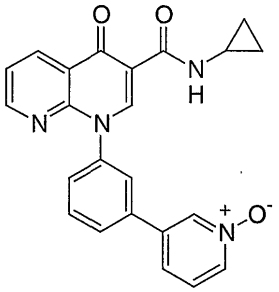


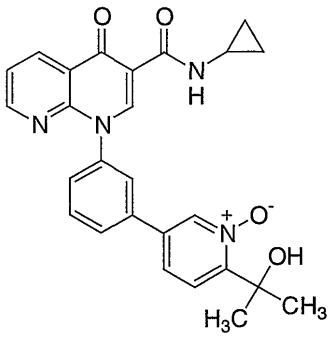


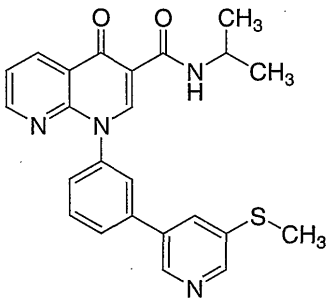


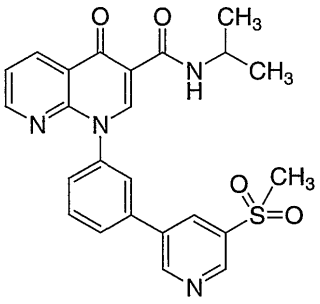


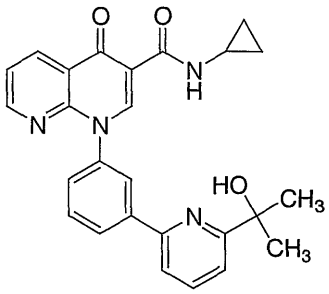


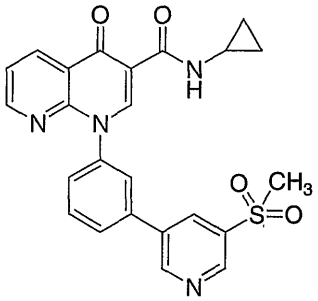


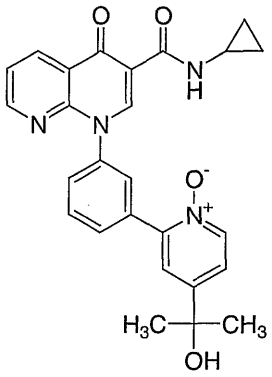


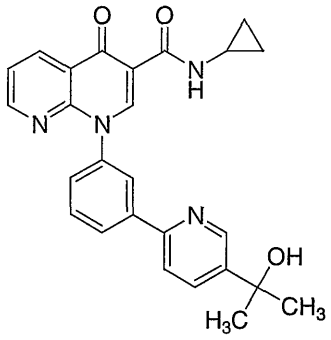


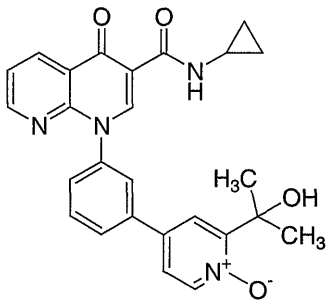


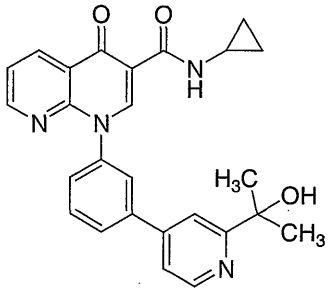


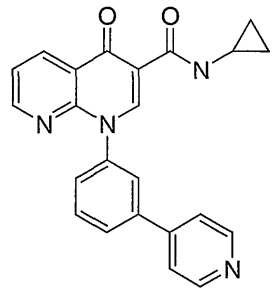


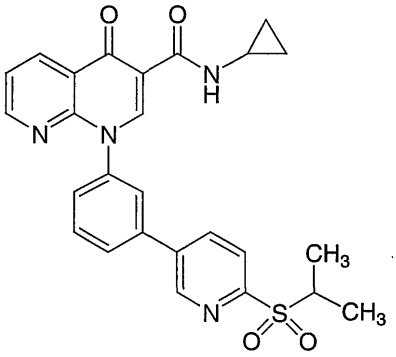


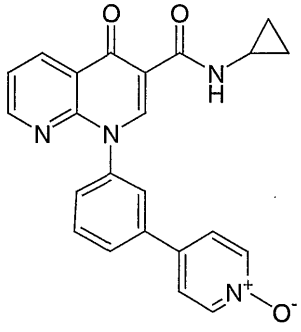


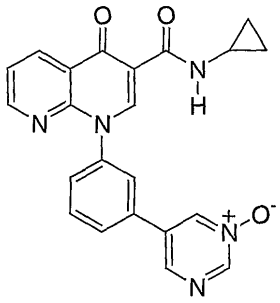


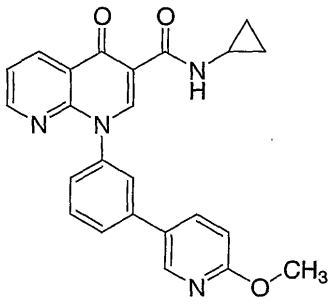


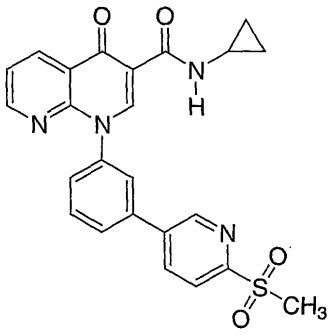


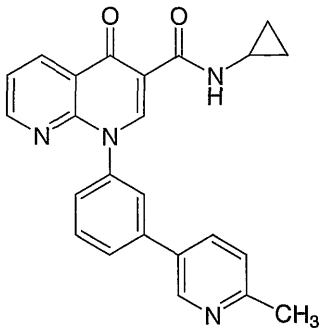


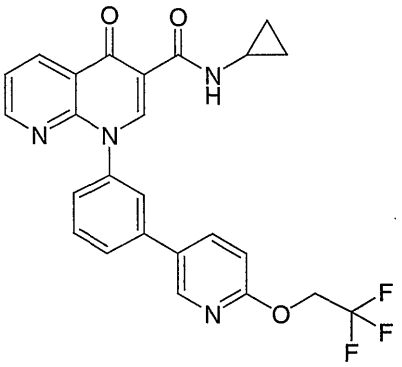


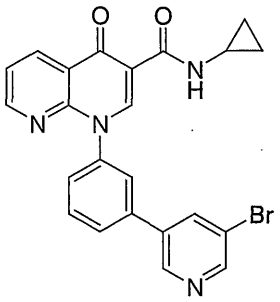


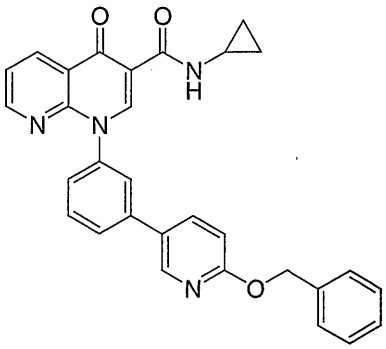


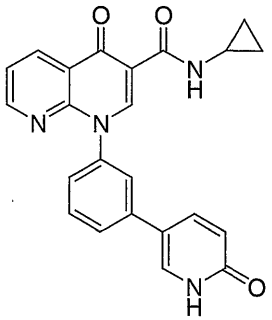


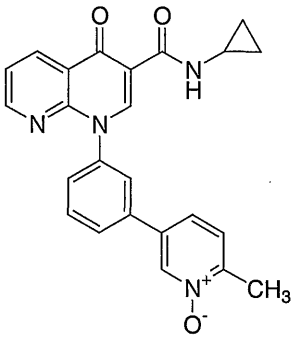


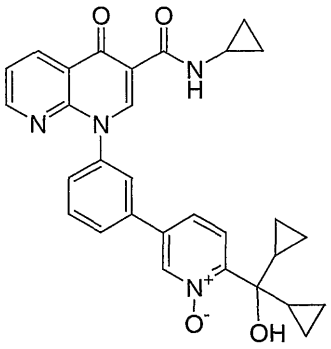


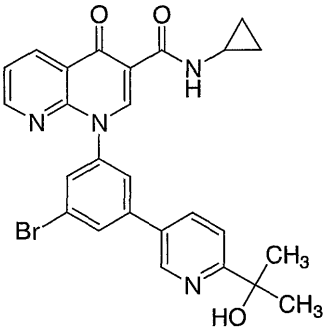


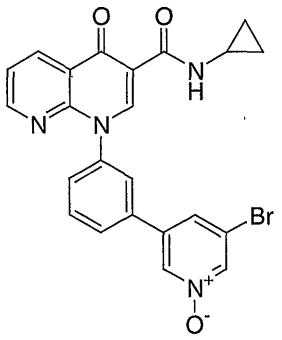


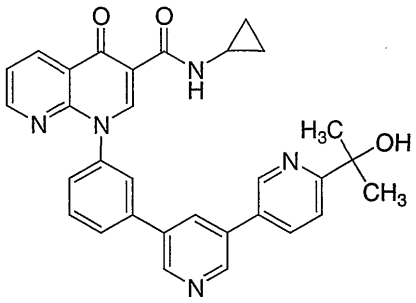


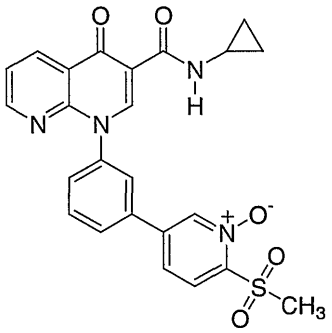


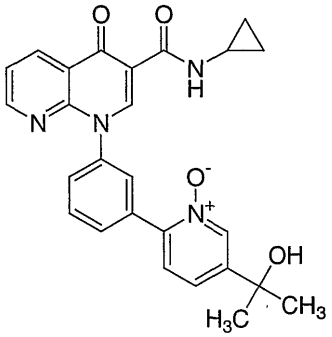


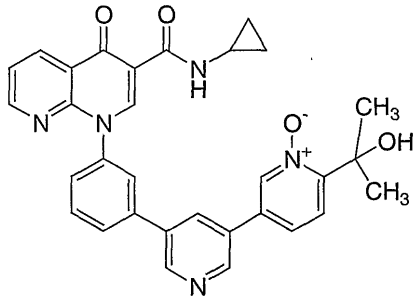


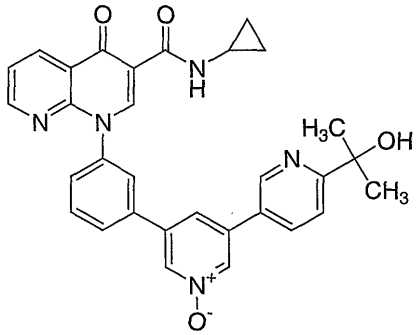


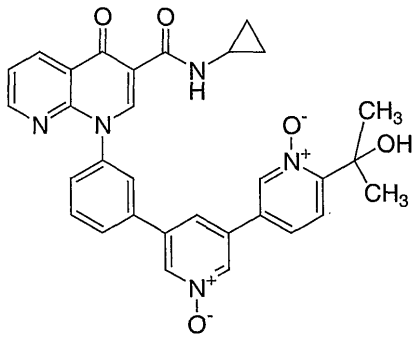


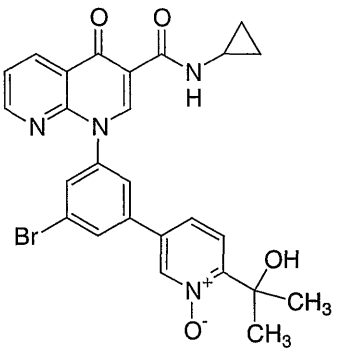


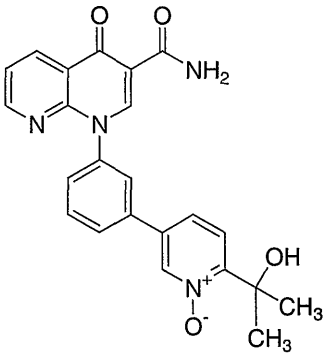


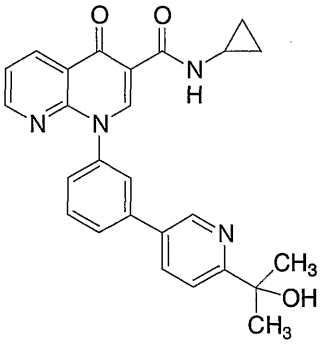


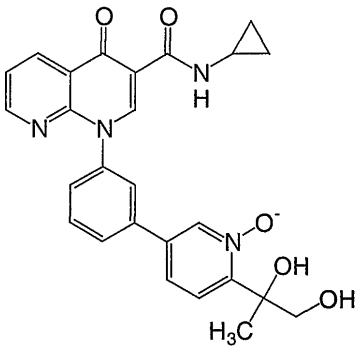






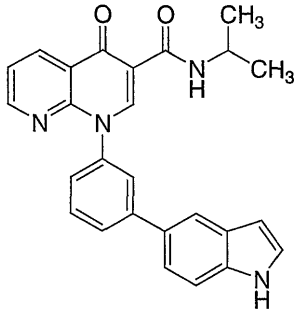


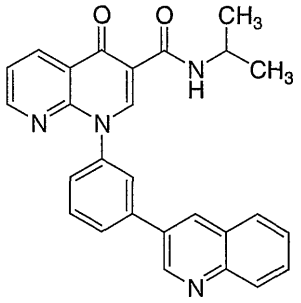


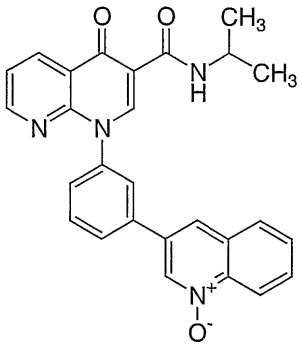


【請求項１９】
下記のものを含む請求項１に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

【化４】



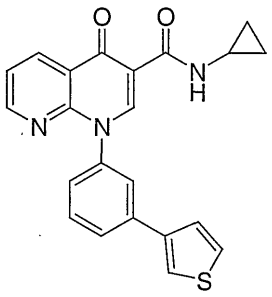




【請求項２０】

下記のものを含む請求項１に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

【化５】



【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、ビアリール置換１，８－ナフチリジン－４（１Ｈ）－オン類である化合物に関する。詳細には本発明は、フェニル基またはピリジル基が１位にあり、さらに置換されていても良いアリール置換基を有するホスホジエステラーゼ－４阻害薬であるフェニルもしくはピリジル置換１，８－ナフチリジン－４（１Ｈ）－オン類に関するものである。

【背景技術】
【０００２】
ホルモンは、多様な形で細胞活性に影響を与える化合物である。多くの点で、ホルモンは、特異的細胞応答および活性を誘発するメッセンジャーとして作用する。しかしながら、ホルモンによって生じる多くの効果は、そのホルモンのみの単一の効果によって引き起こされるものではない。代わりに、ホルモンは最初に受容体に結合することで、第２の化合物の放出を誘発し、それが細胞活性に影響を与えるようになる。この経路では、ホルモンは第１のメッセンジャーとして知られ、前記第２の化合物は、第２のメッセンジャーと称される。サイクリックアデノシン１リン酸（アデノシン３′，５′－サイクリック１リン酸、「ｃＡＭＰ」または「サイクリックＡＭＰ」）が、エピネフリン、グルカゴン、カルシトニン、コルチコトロピン、リポトロピン、黄体形成ホルモン、ノルエピネフリン、副甲状腺ホルモン、甲状腺刺激ホルモンおよびバソプレッシンなどのホルモンにおける第２のメッセンジャーとして知られている。従ってｃＡＭＰは、ホルモンに対する細胞応答に介在する。サイクリックＡＭＰはまた、各種神経伝達物質に対する細胞応答にも介在する。
【０００３】
ホスホジエステラーゼ類（「ＰＤＥ」）は、３′，５′サイクリックヌクレオチドを代謝して５′ヌクレオチド１リン酸とすることで、ｃＡＭＰの第２のメッセンジャー活性を終止させる酵素ファミリーである。高アフィニティでｃＡＭＰ特異的なＩＶ型ＰＤＥであるホスホジエステラーゼ－４（「ＰＤＥ４」、「ＰＤＥ－ＩＶ」とも称される）という特定のホスホジエステラーゼが、新規な抗喘息化合物および抗炎症化合物開発における標的として注目されるようになってきた。ＰＤＥ４は、それぞれが異なる遺伝子によってコードされた少なくとも４種類のイソ酵素として存在することが知られている。既知の４種類のＰＤＥ遺伝子産物のそれぞれが、アレルギー反応および／または炎症反応において異なる役割は果たすものと考えられている。従って、ＰＤＥ４、特に有害な応答を生じる特異的ＰＤＥ４イソ型の阻害が、アレルギー症状および炎症症状に有益な効果を有し得るものと考えられている。そこで、ＰＤＥ４活性を阻害する新規な化合物および組成物を提供することが望ましいものと考えられる。
【発明の開示】
【発明が解決しようとする課題】
【０００４】
ＰＤＥ４阻害薬使用での主要な懸念は、ビュルヌフらの報告（C. Burnouf et al., Ann. Rep. In Med. Chem., 33 : 91-109 (1998)）（「ビュルヌフ」）に記載されているいくつかの候補化合物について認められている嘔吐の副作用である。ヒューズらの報告（B. Hughes et al., Br. J. Pharmacol., 118 : 1183-1191 (1996)）、ペリーらの報告（M. J. Perry et al., Cell Biochem. Biophys., 29 : 113-132 (1998)）、クリステンセンらの報告（S. B. Christensen et al., J. Med. Chem., 41 : 821-835 (1998)）およびビュルヌフには、各種化合物が示す望ましくない副作用について非常に多様な重度が記載されている。ヒュースレイらの報告（M. D. Houslay et al., Adv. In Pharmacol., 44 : 225-342 (1998)）およびスピナらの報告（D. Spina et al., Adv. In Pharmacol., 44 : 33-89 (1998)）に記載されているように、治療用ＰＤＥ４阻害薬に対しては関心が高く、研究が行われている。
【０００５】
国際特許公開ＷＯ９４２２８５２には、ＰＤＥ４阻害薬としてのキノリン類が記載されている。国際特許公開ＷＯ９９０７７０４には、ＰＤＥ４阻害薬としての１－アリール－１，８－ナフチリジン－４－オン誘導体が記載されている。
【０００６】
クックら（A. H. Cook, et al., J. Chem. Soc., 413-417 (1943)）は、γ－ピリジルキノリン類について報告している。他のキノリン化合物が、マナベらの報告に記載されている（Kei Manabe et al., J. Org. Chem., 58 (24) : 6692-6700 (1993) ; Kei Manabe

et al., J. Am. Chem. Soc., 115 (12) : 5324-5325 (1993) ; and Kei Manabe et al., J. Am. Chem. Soc., 114 (17) : 6940-6941 (1992))。

【０００７】

環化した系を有する化合物が、多くの研究者によって、各種の治療法および用途において有効であると報告されている。例えば、国際特許公開番号ＷＯ９８／２５８８３には、カルパイン阻害薬としてのケトベンズアミド類が記載されており；欧州特許公開番号ＥＰ８１１６１０ならびに米国特許第５６７９７１２号、５６９３６７２号および５７４７５４１には、置換ベンゾイルグアニジン系ナトリウムチャンネル遮断薬が記載されており；米国特許第５７３６２９７号には、感光組成物として有用な環系が記載されている。

【０００８】

米国特許第５４９１１４７号、５６０８０７０号、５６２２９７７号、５７３９１４４号、５７７６９５８号、５７８０４７７号、５７８６３５４号、５７９８３７３号、５８４９７７０号、５８５９０３４号、５８６６５９３号、５８９１８９６号および国際特許公開ＷＯ９５／３５２８３には、トリ置換のアリールもしくはヘテロアリールフェニル誘導体であるＰＤＥ４阻害薬が記載されている。米国特許第５５８０８８８号には、スチリル誘導体であるＰＤＥ４阻害薬が記載されている。米国特許第５５５０１３７号には、フェニルアミノカルボニル誘導体であるＰＤＥ４阻害薬が記載されている。米国特許第５３４０８２７号には、フェニルカルボキサミド化合物であるＰＤＥ４阻害薬が記載されている。米国特許第５７８０４７８号には、テトラ置換フェニル誘導体であるＰＤＥ４阻害薬が記載されている。国際特許公開ＷＯ９６／００２１５には、ＰＤＥ４阻害薬として有用な置換オキシム誘導体が記載されている。米国特許第５６３３２５７号には、シクロ（アルキルおよびアルケニル）フェニル－アルケニル（アリールおよびヘテロアリール）化合物であるＰＤＥ４阻害薬が記載されている。

【０００９】

しかしながら現在もなお、最小限の副作用で、治療的にＰＤＥ４を阻害する新規な化合物および組成物が必要とされている。

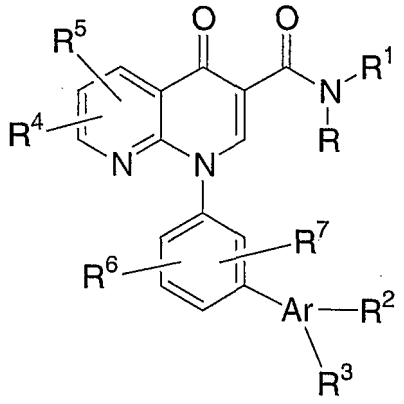
【課題を解決するための手段】

【００１０】

本発明は、ホスホジエステラーゼ－４阻害薬である下記式（Ｉ）によって表されるビアリール置換１，８－ナフチリジン－４（１Ｈ）－オン類またはその化合物の製薬上許容される塩に関するものである。

【００１１】

【化１】



(I)

【００１２】

本発明はまた、有効量の前記新規なビアリール置換１，８－ナフチリジン－４（１Ｈ）

－オンおよび製薬上許容される担体を含む医薬組成物をも提供する。本発明はさらに、有効量のホスホジエステラーゼ－４阻害薬である前記新規な置換１，８－ナフチリジン－４（１Ｈ）－オンまたはin vivoで前記新規なビアリール置換１，８－ナフチリジン－４（１Ｈ）－オンを形成する前駆体化合物を投与することで、哺乳動物における例えば喘息、慢性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、好酸球性肉芽腫、乾癬、他の良性もしくは悪性の増殖性皮膚疾患、内毒素ショック（およびウマにおける蹄葉炎および仙痛などの関連する状態）、敗血症ショック、潰瘍性大腸炎、クローン病、心筋および脳の再潅流損傷、炎症性関節炎、骨粗鬆症、慢性糸球体腎炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、成人呼吸窮迫症候群、小児呼吸窮迫症候群、動物における慢性閉塞性肺疾患、尿崩症、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、春季結膜炎、動脈再狭窄、アテローム性動脈硬化、神経性炎症、疼痛、咳、慢性関節リウマチ、強直性脊椎炎、移植拒絶反応および対宿主性移植片病、胃酸過剰分泌、細菌誘発、真菌誘発またはウィルス誘発敗血症もしくは敗血症ショック、炎症およびサイトカイン介在慢性組織変性、骨関節炎、癌、悪液質、筋肉消耗、抑鬱、記憶障害、単極性鬱病、炎症要素を伴う急性および慢性の神経変性性障害、パーキンソン病、アルツハイマー病、脊髄外傷、頭部外傷、多発性硬化症、腫瘍成長および正常組織の癌性侵襲を治療する方法をも提供するものである。

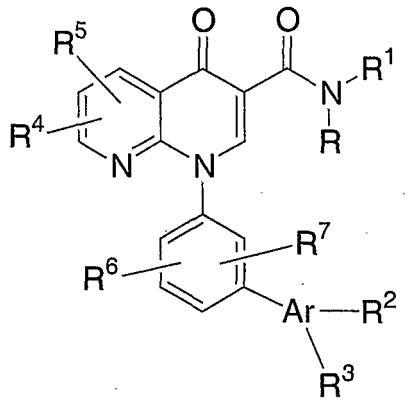
【発明を実施するための最良の形態】

【００１３】

本発明の化合物は、下記式（Ｉ）によって表されるか、あるいはそれの製薬上許容される塩である。

【００１４】

【化２】



(I)

式中、

Ａｒは、フェニル、ピリジル、ピリミジル、インドリル、キノリニル、チエニル、ピリドニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリルもしくはイミダゾリルであるか、またはＡｒがヘテロアリールである場合にはそれのオキサイドであり；

Ｒは、Ｈまたは－Ｃ$_{1-6}$アルキルであり；

Ｒ^{1}は、Ｈあるいは－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルキルオキシ、－Ｃ$_{2-6}$アルケニル、－Ｃ$_{3-6}$アルキニル、ヘテロアリールまたは複素環基であり；それらの基はいずれも、１～３個の独立の－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ＯＨ、アミノ、－（Ｃ$_{0-6}$－アルキル）－ＳＯ$_{n}$－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、ニトロ、ＣＮ、＝Ｎ－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｏ－Ｎ＝Ｃ$_{1-6}$アルキルまたはハロゲン置換基で置換されていても良く；

Ｒ^{2}は、Ｈ、ハロゲン、－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルキル（Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル）（Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル）、－Ｃ$_{1-6}$アルコキ

シ、フェニル、ヘテロアリール、複素環、アミノ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルキル（＝Ｎ－ＯＨ）、－Ｃ（Ｎ＝ＮＯＨ）Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{0-6}$アルキル（オキシ）Ｃ$_{1-6}$アルキル－フェニル、－ＳＯ$_n$ＮＨ（Ｃ$_{0-6}$アルキル）または－（Ｃ$_{0-6}$－アルキル）－ＳＯ$_n$－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）であり；前記のフェニル、ヘテロアリールまたは複素環は、ハロゲン、－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ヒドロキシ、アミノまたは－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキルで置換されていても良く、いずれのアルキルも１～６個の独立のハロゲンもしくは－ＯＨ置換基で置換されていても良く；

ｎは０、１または２であり；

Ｒ^{3}は、Ｈ、ＯＨ、アミン、ハロゲンまたはＣ$_{1-6}$アルキルであり；前記アルキルは、１～６個の独立のハロゲン、ＯＨもしくはアミン置換基で置換されていても良く；

Ｒ^4、Ｒ^5、Ｒ^{6}およびＲ^{7}はそれぞれ独立に、Ｈ、ハロゲン、－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルコキシまたはアミンであり；いずれのアルキルも、１～６個の独立のハロゲンまたは－ＯＨ置換基で置換されていても良い。

【００１５】

１態様において本発明の化合物は、

Ａｒがフェニルであり；

Ｒが、Ｈまたは－Ｃ$_{1-6}$アルキルであり；

Ｒ^{1}が、Ｈまたは－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、－Ｃ$_{2-6}$アルケニル、－Ｃ$_{3-6}$アルキニル、ヘテロアリールもしくは複素環基であり；それらの基はいずれも、１～３個の独立の－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ＯＨ、アミノ、－（Ｃ$_{0-6}$アルキル）－ＳＯ$_n$－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、ニトロ、ＣＮ、＝Ｎ－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｏ－Ｎ＝Ｃ$_{1-6}$アルキルまたはハロゲン置換基で置換されていても良く；

Ｒ^{2}が、Ｈ、ハロゲン、－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルキル（Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル）（Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル）、－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、フェニル、ヘテロアリール、複素環、アミノ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルキル（＝Ｎ－ＯＨ）、－Ｃ（Ｎ＝ＮＯＨ）Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{0-6}$アルキル（オキシ）Ｃ$_{1-6}$アルキル－フェニル、－ＳＯ$_n$ＮＨ（Ｃ$_{0-6}$アルキル）または－（Ｃ$_{0-6}$アルキル）－ＳＯ$_n$－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）であり；前記のフェニル、ヘテロアリールもしくは複素環は、ハロゲン、－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ヒドロキシ、アミノまたは－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキルで置換されていても良く、いずれのアルキルも１～６個の独立のハロゲンまたは－ＯＨ置換基で置換されていても良く；

ｎが、０、１または２であり；

Ｒ^{3}が、Ｈ、ＯＨ、アミン、ハロゲンまたはＣ$_{1-6}$アルキルであり；前記のアルキルは、１～６個の独立のハロゲン、ＯＨまたはアミン置換基で置換されていても良く；

Ｒ^4、Ｒ^5、Ｒ^{6}およびＲ^{7}がそれぞれ独立に、Ｈ、ハロゲン、－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルコキシまたはアミンであり；いずれのアルキルも、１～６個の独立のハロゲンまたは－ＯＨ置換基で置換されていても良い式（Ｉ）によって表される化合物であるか、あるいはそれの製薬上許容される塩である。

【００１６】

この１態様の１実施形態において本発明の化合物は、

Ａｒがフェニルであり；

Ｒが、Ｈまたは－Ｃ$_{1-6}$アルキルであり；

Ｒ^{1}が、１～３個の独立の－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ＯＨ、アミノ、－（Ｃ$_{0-6}$アルキル）－ＳＯ$_n$－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、ニトロ、ＣＮ、＝Ｎ－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｏ－Ｎ＝Ｃ$_{1-6}$アルキルまたはハロゲン置換基で置換されていても良い－Ｃ$_{1-6}$アルキルであり；

Ｒ^{2}が、Ｈ、ハロゲン、－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、－Ｃ$_{1-6}$

アルキル（C_{3-6}シクロアルキル）（C_{3-6}シクロアルキル）、－C_{1-6}アルコキシ、フェニル、ヘテロアリール、複素環、アミノ、C（O）－C_{1-6}アルキル、－C（O）－O－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルキル（＝N－OH）、－C（N＝NOH）C_{1-6}アルキル、－C_{0-6}アルキル（オキシ）C_{1-6}アルキル－フェニル、－SO_nNH（C_{0-6}アルキル）または－（C_{0-6}アルキル）－SO_n－（C_{1-6}アルキル）であり；前記のフェニル、ヘテロアリールまたは複素環は、ハロゲン、－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルコキシ、ヒドロキシ、アミノまたは－C（O）－O－C_{1-6}アルキルで置換されていても良く、いずれのアルキルも１～６個の独立のハロゲンまたは－OH置換基で置換されていても良く；

nが０、１または２であり；

R^3が、H、OH、アミン、ハロゲンまたはC_{1-6}アルキルであり；前記アルキルは、１～６個の独立のハロゲン、OHまたはアミン置換基で置換されていても良く；

R^4、R^5、R^6およびR^7がそれぞれ独立に、H、ハロゲン、－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルコキシまたはアミンであり；いずれのアルキルも、１～６個の独立のハロゲンまたは－OH置換基で置換されていても良い、式（Ｉ）によって表される化合物またはそれの製薬上許容される塩である。

【００１７】

この１態様の別の実施形態において本発明の化合物は、

Ａｒがフェニルであり；

Ｒが、Ｈまたは－C_{1-6}アルキルであり；

R^1が、１～３個の独立の－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルコキシ、OH、アミノ、－（C_{0-6}アルキル）－SO_n－（C_{1-6}アルキル）、ニトロ、CN、＝N－O－C_{1-6}アルキル、－O－N＝C_{1-6}アルキルまたはハロゲン置換基によって置換されていても良い－C_{3-6}シクロアルキルであり；

R^2が、H、ハロゲン、－C_{1-6}アルキル、－C_{3-6}シクロアルキル、－C_{1-6}アルキル（C_{3-6}シクロアルキル）（C_{3-6}シクロアルキル）、－C_{1-6}アルコキシ、フェニル、ヘテロアリール、複素環、アミノ、－C（O）－C_{1-6}アルキル、－C（O）－O－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルキル（＝N－OH）、－C（N＝NOH）C_{1-6}アルキル、－C_{0-6}アルキル（オキシ）C_{1-6}アルキル－フェニル、－SO_nNH（C_{0-6}アルキル）または－（C_{0-6}アルキル）－SO_n－（C_{1-6}アルキル）であり；前記のフェニル、ヘテロアリールまたは複素環は、ハロゲン、－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルコキシ、ヒドロキシ、アミノまたは－C（O）－O－C_{1-6}アルキルで置換されていても良く；いずれのアルキルも、１～６個の独立のハロゲンまたは－OH置換基で置換されていても良く；

nが、０、１または２であり；

R^3が、H、OH、アミン、ハロゲンまたはC_{1-6}アルキルであり；前記アルキルは、１～６個の独立のハロゲン、OHまたはアミン置換基で置換されていても良く；

R^4、R^5、R^6およびR^7がそれぞれ独立に、H、ハロゲン、－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルコキシまたはアミンであり；いずれのアルキルも、１～６個の独立のハロゲンまたは－OH置換基で置換されていても良い、式（Ｉ）によって表される化合物またはそれの製薬上許容される塩である。

【００１８】

この１態様のさらに別の実施形態において本発明の化合物は、

Ａｒが、フェニルであり；

Ｒが、Ｈまたは－C_{1-6}アルキルであり；

R^1が、１～３個の独立の－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルコキシ、OH、アミノ、－（C_{0-6}アルキル）－SO_n－（C_{1-6}アルキル）、ニトロ、CN、＝N－O－C_{1-6}アルキル、－O－N＝C_{1-6}アルキルまたはハロゲン置換基で置換されていても良いピリジルであり；

R^2が、H、ハロゲン、－C_{1-6}アルキル、－C_{3-6}シクロアルキル、－C_{1-6}

アルキル（C_{3-6}シクロアルキル）（C_{3-6}シクロアルキル）、－C_{1-6}アルコキシ、フェニル、ヘテロアリール、複素環、アミノ、－C（O）－C_{1-6}アルキル、－C（O）－O－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルキル（＝N－OH）、－C（N＝NOH）C_{1-6}アルキル、－C_{0-6}アルキル（オキシ）C_{1-6}アルキル－フェニル、－SO_nNH（C_{0-6}アルキル）または－（C_{0-6}アルキル）－SO_n－（C_{1-6}アルキル）であり；前記のフェニル、ヘテロアリールまたは複素環は、ハロゲン、－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルコキシ、ヒドロキシ、アミノまたは－C（O）－O－C_{1-6}アルキルで置換されていても良く；いずれのアルキルも、１～６個の独立のハロゲンまたは－OH置換基で置換されていても良く；

nが、０、１または２であり；

R^3が、H、OH、アミン、ハロゲンまたはC_{1-6}アルキルであり；前記のアルキルは、１～６個の独立のハロゲン、OHまたはアミン置換基で置換されていても良く；

R^4、R^5、R^6およびR^7がそれぞれ独立に、H、ハロゲン、－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルコキシまたはアミンであり；いずれのアルキルも、１～６個の独立のハロゲンまたは－OH置換基で置換されていても良い、式（Ｉ）によって表される化合物またはそれの製薬上許容される塩である。

【００１９】

第２の態様において本発明の化合物は、

Ａｒが、ピリジル、ピリミジルまたはそれらのオキサイドであり；

Ｒが、Ｈまたは－C_{1-6}アルキルであり；

R^1が、Ｈあるいは－C_{1-6}アルキル、－C_{3-6}シクロアルキル、－C_{1-6}アルコキシ、－C_{2-6}アルケニル、－C_{3-6}アルキニル、ヘテロアリールまたは複素環基であり；これらの基はいずれも、１～３個の独立の－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルコキシ、OH、アミノ、－（C_{0-6}アルキル）－SO_n－（C_{1-6}アルキル）、ニトロ、CN、＝N－O－C_{1-6}アルキル、－O－N＝C_{1-6}アルキルまたはハロゲン置換基で置換されていても良く；

R^2が、H、ハロゲン、－C_{1-6}アルキル、－C_{3-6}シクロアルキル、－C_{1-6}アルキル（C_{3-6}シクロアルキル）（C_{3-6}シクロアルキル）、－C_{1-6}アルコキシ、フェニル、ヘテロアリール、複素環、アミノ、－C（O）－C_{1-6}アルキル、－C（O）－O－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルキル（＝N－OH）、－C（N＝NOH）C_{1-6}アルキル、－C_{0-6}アルキル（オキシ）C_{1-6}アルキル－フェニル、－SO_nNH（C_{0-6}アルキル）または－（C_{0-6}アルキル）－SO_n－（C_{1-6}アルキル）であり；前記のフェニル、ヘテロアリールまたは複素環は、ハロゲン、－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルコキシ、ヒドロキシ、アミノまたは－C（O）－O－C_{1-6}アルキルで置換されていても良く；いずれのアルキルも、１～６個の独立のハロゲンまたは－OH置換基で置換されていても良く；

nが、０、１または２であり；

R^3が、H、OH、アミン、ハロゲンまたはC_{1-6}アルキルであり；前記アルキルは、１～６個の独立のハロゲン、OHまたはアミン置換基で置換されていても良く；

R^4、R^5、R^6およびR^7がそれぞれ独立に、H、ハロゲン、－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルコキシまたはアミンであり；いずれのアルキルも、１～６個の独立のハロゲンまたは－OH置換基で置換されていても良い、式（Ｉ）によって表される化合物またはそれの製薬上許容される塩である。

【００２０】

前記第２の態様の１実施形態において本発明の化合物は、

Ａｒが、ピリジル、ピリミジルまたはそれらのオキサイドであり；

ＲがＨであり；

R^1がＨであり；

R^2が、H、ハロゲン、－C_{1-6}アルキル、－C_{3-6}シクロアルキル、－C_{1-6}アルキル（C_{3-6}シクロアルキル）（C_{3-6}シクロアルキル）、－C_{1-6}アルコキ

シ、フェニル、ヘテロアリール、複素環、アミノ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルキル（＝Ｎ－ＯＨ）、－Ｃ（Ｎ＝ＮＯＨ）Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{0-6}$アルキル（オキシ）Ｃ$_{1-6}$アルキル－フェニル、－ＳＯ$_n$ＮＨ（Ｃ$_{0-6}$アルキル）または－（Ｃ$_{0-6}$アルキル）－ＳＯ$_n$－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）であり；前記のフェニル、ヘテロアリールまたは複素環は、ハロゲン、－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ヒドロキシ、アミノまたは－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキルで置換されていても良く；いずれのアルキルも、１～６個の独立のハロゲンまたは－ＯＨ置換基で置換されていても良く；

ｎが、０、１または２であり；

Ｒ^{3}が、Ｈ、ＯＨ、アミン、ハロゲンまたはＣ$_{1-6}$アルキルであり；前記アルキルは、１～６個の独立のハロゲン、ＯＨまたはアミン置換基で置換されていても良く；

Ｒ^4、Ｒ^5、Ｒ^{6}およびＲ^{7}がそれぞれ独立に、Ｈ、ハロゲン、－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルコキシまたはアミンであり；いずれのアルキルも、１～６個の独立のハロゲンまたは－ＯＨ置換基で置換されていても良い、式（Ｉ）によって表される化合物またはそれの製薬上許容される塩である。

【００２１】

前記第２の態様の別の実施形態において本発明の化合物は、

Ａｒが、ピリジル、ピリミジルまたはそれらのオキサイドであり；

Ｒが、Ｈまたは－Ｃ$_{1-6}$アルキルであり；

Ｒ^{1}が、１～３個の独立の－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ＯＨ、アミノ、－（Ｃ$_{0-6}$アルキル）－ＳＯ$_n$－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、ニトロ、ＣＮ、＝Ｎ－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｏ－Ｎ＝Ｃ$_{1-6}$アルキルまたはハロゲン置換基で置換されていても良い－Ｃ$_{1-6}$アルキルであり；

Ｒ^{2}が、Ｈ、ハロゲン、－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルキル（Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル）（Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル）、－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、フェニル、ヘテロアリール、複素環、アミノ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルキル（＝Ｎ－ＯＨ）、－Ｃ（Ｎ＝ＮＯＨ）Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{0-6}$アルキル（オキシ）Ｃ$_{1-6}$アルキル－フェニル、－ＳＯ$_n$ＮＨ（Ｃ$_{0-6}$アルキル）または－（Ｃ$_{0-6}$アルキル）－ＳＯ$_n$－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）であり；前記のフェニル、ヘテロアリールまたは複素環は、ハロゲン、－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ヒドロキシ、アミノまたは－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキルで置換されていても良く；いずれのアルキルも、１～６個の独立のハロゲンまたは－ＯＨ置換基で置換されていても良く；

ｎが、０、１または２であり；

Ｒ^{3}が、Ｈ、ＯＨ、アミン、ハロゲンまたはＣ$_{1-6}$アルキルであり；前記アルキルは、１～６個の独立のハロゲン、ＯＨまたはアミン置換基で置換されていても良く；

Ｒ^4、Ｒ^5、Ｒ^{6}およびＲ^{7}がそれぞれ独立に、Ｈ、ハロゲン、－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルコキシまたはアミンであり；いずれのアルキルも、１～６個の独立のハロゲンまたは－ＯＨ置換基で置換されていても良い、式（Ｉ）によって表される化合物またはそれの製薬上許容される塩である。

【００２２】

前記第２の態様のさらに別の実施形態において本発明の化合物は、

Ａｒが、ピリジル、ピリミジルまたはそれらのオキサイドであり；

ＲがＨまたは－Ｃ$_{1-6}$アルキルであり；

Ｒ^{1}が、１～３個の独立の－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ＯＨ、アミノ、－（Ｃ$_{0-6}$アルキル）－ＳＯ$_n$－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、ニトロ、ＣＮ、＝Ｎ－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｏ－Ｎ＝Ｃ$_{1-6}$アルキルまたはハロゲン置換基で置換されていても良い－Ｃ$_{3-6}$シクロアルキルであり；

Ｒ^{2}が、Ｈ、ハロゲン、－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルキル（Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル）（Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル）、－Ｃ$_{1-6}$アルコキ

シ、フェニル、ヘテロアリール、複素環、アミノ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルキル（＝Ｎ－ＯＨ）、－Ｃ（Ｎ＝ＮＯＨ）Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{0-6}$アルキル（オキシ）Ｃ$_{1-6}$アルキル－フェニル、－ＳＯ$_n$ＮＨ（Ｃ$_{0-6}$アルキル）または－（Ｃ$_{0-6}$アルキル）－ＳＯ$_n$－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）であり；前記のフェニル、ヘテロアリールまたは複素環は、ハロゲン、－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ヒドロキシ、アミノまたは－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキルで置換されていても良く；いずれのアルキルも、１～６個の独立のハロゲンまたは－ＯＨ置換基で置換されていても良く；

ｎが、０、１または２であり；

Ｒ^{3}が、Ｈ、ＯＨ、アミン、ハロゲンまたはＣ$_{1-6}$アルキルであり；前記アルキルは、１～６個の独立のハロゲン、ＯＨまたはアミン置換基で置換されていても良く；

Ｒ^4、Ｒ^5、Ｒ^{6}およびＲ^{7}がそれぞれ独立に、Ｈ、ハロゲン、－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルコキシまたはアミンであり；いずれのアルキルも、１～６個の独立のハロゲンまたは－ＯＨ置換基で置換されていても良い、式（Ｉ）によって表される化合物またはそれの製薬上許容される塩である。

【００２３】

前記第２の態様のさらに別の実施形態において本発明の化合物は、

Ａｒが、ピリジル、ピリミジルまたはそれらのオキサイドであり；

Ｒが、Ｈまたは－Ｃ$_{1-6}$アルキルであり；

Ｒ^{1}が、１～３個の独立の－Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ＯＨ、アミノ、－（Ｃ$_{0-6}$アルキル）－ＳＯ$_n$－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、ニトロ、ＣＮ、＝Ｎ－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｏ－Ｎ＝Ｃ$_{1-6}$アルキルまたはハロゲン置換基で置換されていても良いピリジルであり；

Ｒ^{2}が、Ｈ、ハロゲン、－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルキル（Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル）（Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル）、－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、フェニル、ヘテロアリール、複素環、アミノ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルキル（＝Ｎ－ＯＨ）、－Ｃ（Ｎ＝ＮＯＨ）Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{0-6}$アルキル（オキシ）Ｃ$_{1-6}$アルキル－フェニル、－ＳＯ$_n$ＮＨ（Ｃ$_{0-6}$アルキル）または－（Ｃ$_{0-6}$アルキル）－ＳＯ$_n$－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）であり；前記フェニル、ヘテロアリールまたは複素環は、ハロゲン、－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ヒドロキシ、アミノまたは－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキルで置換されていても良く；いずれのアルキルも、１～６個の独立のハロゲンまたは－ＯＨ置換基で置換されていても良く；

ｎが、０、１または２であり；

Ｒ^{3}が、Ｈ、ＯＨ、アミン、ハロゲンまたはＣ$_{1-6}$アルキルであり；前記アルキルは、１～６個の独立のハロゲン、ＯＨまたはアミン置換基で置換されていても良く；

Ｒ^4、Ｒ^5、Ｒ^{6}およびＲ^{7}がそれぞれ独立に、Ｈ、ハロゲン、－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルコキシまたはアミンであり；いずれのアルキルも、１～６個の独立のハロゲンまたは－ＯＨ置換基で置換されていても良い、式（Ｉ）によって表される化合物またはそれの製薬上許容される塩である。

【００２４】

第３の態様において本発明の化合物は、

Ａｒが、インドリル、キノリニルまたはそれらのオキサイドであり；

Ｒが、Ｈまたは－Ｃ$_{1-6}$アルキルであり；

Ｒ^{1}が、Ｈあるいは－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、－Ｃ$_{2-6}$アルケニル、－Ｃ$_{3-6}$アルキニル、ヘテロアリールまたは複素環基であり；これらの基はいずれも、１～３個の独立の－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ＯＨ、アミノ、－（Ｃ$_{0-6}$アルキル）－ＳＯ$_n$－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、ニトロ、ＣＮ、＝Ｎ－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｏ－Ｎ＝Ｃ$_{1-6}$アルキルまたはハロゲン置換基で置換されていても良く；

R^2が、H、ハロゲン、－C_{1-6}アルキル、－C_{3-6}シクロアルキル、－C_{1-6}アルキル（C_{3-6}シクロアルキル）（C_{3-6}シクロアルキル）、－C_{1-6}アルコキシ、フェニル、ヘテロアリール、複素環、アミノ、－C（O）－C_{1-6}アルキル－C（O）－O－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルキル（＝N－OH）、－C（N＝NOH）C_{1-6}アルキル、－C_{0-6}アルキル（オキシ）C_{1-6}アルキル－フェニル、－SO_nNH（C_{0-6}アルキル）または－（C_{0-6}アルキル）－SO_n－（C_{1-6}アルキル）であり；前記フェニル、ヘテロアリールまたは複素環は、ハロゲン、－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルコキシ、ヒドロキシ、アミノまたは－C（O）－O－C_{1-6}アルキルで置換されていても良く；いずれのアルキルも、１～６個の独立のハロゲンまたは－OH置換基で置換されていても良く；

nが、０、１または２であり；

R^3が、H、OH、アミン、ハロゲンまたはC_{1-6}アルキルであり；前記アルキルは、１～６個の独立のハロゲン、OHまたはアミン置換基で置換されていても良く；

R^4、R^5、R^6およびR^7がそれぞれ独立に、H、ハロゲン、－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルコキシまたはアミンであり；いずれのアルキルも、１～６個の独立のハロゲンまたは－OH置換基で置換されていても良い、式（Ｉ）によって表される化合物またはそれの製薬上許容される塩である。

【００２５】

前記第３の態様の１実施形態において本発明の化合物は、

Ａｒがインドリルであり；

Rが、Hまたは－C_{1-6}アルキルであり；

R^1が、１～３個の独立の－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルコキシ、OH、アミノ、－（C_{0-6}アルキル）－SO_n－（C_{1-6}アルキル）ニトロ、CN、＝N－O－C_{1-6}アルキル、－O－N＝C_{1-6}アルキルまたはハロゲン置換基で置換されていても良い－C_{1-6}アルキルであり；

R^2が、H、ハロゲン、－C_{1-6}アルキル、－C_{3-6}シクロアルキル、－C_{1-6}アルキル（C_{3-6}シクロアルキル）（C_{3-6}シクロアルキル）、－C_{1-6}アルコキシ、フェニル、ヘテロアリール、複素環、アミノ、－C（O）－C_{1-6}アルキル、－C（O）－O－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルキル（＝N－OH）、－C（N＝NOH）C_{1-6}アルキル、－C_{0-6}アルキル（オキシ）C_{1-6}アルキル－フェニル、－SO_nNH（C_{0-6}アルキル）または－（C_{0-6}アルキル）－SO_n－（C_{1-6}アルキル）であり；前記フェニル、ヘテロアリールまたは複素環が、ハロゲン、－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルコキシ、ヒドロキシ、アミノまたは－C（O）－O－C_{1-6}アルキルで置換されていても良く；いずれのアルキルも、１～６個の独立のハロゲンまたは－OH置換基で置換されていても良く；

nが、０、１または２であり；

R^3が、H、OH、アミン、ハロゲンまたはC_{1-6}アルキルであり；前記アルキルは、１～６個の独立のハロゲン、OHまたはアミン置換基で置換されていても良く；

R^4、R^5、R^6およびR^7がそれぞれ独立に、H、ハロゲン、－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルコキシまたはアミンであり；いずれのアルキルも、１～６個の独立のハロゲンまたは－OH置換基で置換されていても良い、式（Ｉ）によって表される化合物またはそれの製薬上許容される塩である。

【００２６】

前記第３の態様の別の実施形態において本発明の化合物は、

Ａｒが、キノリニルまたはそれのオキサイドであり；

Rが、Hまたは－C_{1-6}アルキルであり；

R^1が、１～３個の独立の－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルコキシ、OH、アミノ、－（C_{0-6}アルキル）－SO_n－（C_{1-6}アルキル）、ニトロ、CN、＝N－O－C_{1-6}アルキル、－O－N＝C_{1-6}アルキルまたはハロゲン置換基で置換されていても良い－C_{1-6}アルキルであり；

R^2が、H、ハロゲン、－C_{1-6}アルキル、－C_{3-6}シクロアルキル、－C_{1-6}アルキル（C_{3-6}シクロアルキル）（C_{3-6}シクロアルキル）、－C_{1-6}アルコキシ、フェニル、ヘテロアリール、複素環、アミノ、－C（O）－C_{1-6}アルキル、－C（O）－O－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルキル（＝N－OH）、－C（N＝NOH）C_{1-6}アルキル、－C_{0-6}アルキル（オキシ）C_{1-6}アルキル－フェニル、－SO_nNH（C_{0-6}アルキル）または－（C_{0-6}アルキル）－SO_n－（C_{1-6}アルキル）であり；前記フェニル、ヘテロアリールまたは複素環が、ハロゲン、－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルコキシ、ヒドロキシ、アミノまたは－C（O）－O－C_{1-6}アルキルで置換されていても良く；いずれのアルキルも、１～６個の独立のハロゲンまたは－OH置換基で置換されていても良く；

nが、０、１または２であり；

R^3が、H、OH、アミン、ハロゲンまたはC_{1-6}アルキルであり；前記アルキルは、１～６個の独立のハロゲン、OHまたはアミン置換基で置換されていても良く；

R^4、R^5、R^6およびR^7がそれぞれ独立に、H、ハロゲン、－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルコキシまたはアミンであり；いずれのアルキルも、１～６個の独立のハロゲンまたは－OH置換基で置換されていても良い、式（Ｉ）によって表される化合物またはそれの製薬上許容される塩である。

【００２７】

第４の態様において本発明の化合物は、

Ａｒがチエニルであり；

Rが、Hまたは－C_{1-6}アルキルであり；

R^1が、Hあるいは－C_{1-6}アルキル、－C_{3-6}シクロアルキル、－C_{1-6}アルコキシ、－C_{2-6}アルケニル、－C_{3-6}アルキニル、ヘテロアリールまたは複素環基であり；これらの基はいずれも、１～３個の独立の－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルコキシ、OH、アミノ、－（C_{0-6}アルキル）－SO_n－（C_{1-6}アルキル）、ニトロ、CN、＝N－O－C_{1-6}アルキル、－O－N＝C_{1-6}アルキルまたはハロゲン置換基で置換されていても良く；

R^2が、H、ハロゲン、－C_{1-6}アルキル、－C_{3-6}シクロアルキル、－C_{1-6}アルキル（C_{3-6}シクロアルキル）（C_{3-6}シクロアルキル）、－C_{1-6}アルコキシ、フェニル、ヘテロアリール、複素環、アミノ、－C（O）－C_{1-6}アルキル、－C（O）－O－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルキル（＝N－OH）、－C（N＝NOH）C_{1-6}アルキル、－C_{0-6}アルキル（オキシ）C_{1-6}アルキル－フェニル、－SO_nNH（C_{0-6}アルキル）または－（C_{0-6}アルキル）－SO_n－（C_{1-6}アルキル）であり；前記フェニル、ヘテロアリールまたは複素環は、ハロゲン、－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルコキシ、ヒドロキシ、アミノまたは－C（O）－O－C_{1-6}アルキルで置換されていても良く；いずれのアルキルも、１～６個の独立のハロゲンまたは－OH置換基で置換されていても良く；

nが、０、１または２であり；

R^3が、H、OH、アミン、ハロゲンアミン、ハロゲンまたはC_{1-6}アルキルであり；前記アルキルは、１～６個の独立のハロゲン、OHまたはアミン置換基で置換されていても良く；

R^4、R^5、R^6およびR^7がそれぞれ独立に、H、ハロゲン、－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルコキシまたはアミンであり；いずれのアルキルも、１～６個の独立のハロゲンまたは－OH置換基で置換されていても良い、式（Ｉ）によって表される化合物またはそれの製薬上許容される塩である。

【００２８】

前記第４の態様の１実施形態において本発明の化合物は、

Ａｒがチエニルであり；

Rが、Hまたは－C_{1-6}アルキルであり；

R^1が、１～３個の独立の－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルコキシ、OH、アミノ

、－（C_{0-6}アルキル）－SO_n－（C_{1-6}アルキル）、ニトロ、ＣＮ、＝Ｎ－Ｏ－C_{1-6}アルキル、－Ｏ－Ｎ＝C_{1-6}アルキルまたはハロゲン置換基で置換されていても良い－C_{3-6}シクロアルキルであり；

R^2が、Ｈ、ハロゲン、－C_{1-6}アルキル、－C_{3-6}シクロアルキル、－C_{1-6}アルキル（C_{3-6}シクロアルキル）（C_{3-6}シクロアルキル）、－C_{1-6}アルコキシ、フェニル、ヘテロアリール、複素環、アミノ、－Ｃ（Ｏ）－C_{1-6}アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルキル（＝Ｎ－ＯＨ）、－Ｃ（Ｎ＝ＮＯＨ）C_{1-6}アルキル、－C_{0-6}アルキル（オキシ）C_{1-6}アルキル－フェニル、－SO_nＮＨ（C_{0-6}アルキル）または－（C_{0-6}アルキル）－SO_n－（C_{1-6}アルキル）であり；前記フェニル、ヘテロアリールまたは複素環は、ハロゲン、－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルコキシ、ヒドロキシ、アミノまたは－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－C_{1-6}アルキルで置換されていても良く；いずれのアルキルも、１～６個の独立のハロゲンまたは－ＯＨ置換基で置換されていても良く；

ｎが、０、１または２であり；

R^3が、Ｈ、ＯＨ、アミン、ハロゲンまたはC_{1-6}アルキルであり；前記アルキルは、１～６個の独立のハロゲン、ＯＨまたはアミン置換基で置換されていても良く；

R^4、R^5、R^6およびR^7がそれぞれ独立に、Ｈ、ハロゲン、－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルコキシまたはアミンであり；いずれのアルキルも、１～６個の独立のハロゲンまたは－ＯＨ置換基で置換されていても良い、式（Ｉ）によって表される化合物またはそれの製薬上許容される塩である。

【００２９】

第５の態様において本発明の化合物は、

Ａｒがピリドニルであり；

Ｒが、Ｈまたは－C_{1-6}アルキルであり；

R^1が、Ｈあるいは－C_{1-6}アルキル、－C_{3-6}シクロアルキル、－C_{1-6}アルコキシ、－C_{2-6}アルケニル、－C_{3-6}アルキニル、ヘテロアリールまたは複素環基であり；これらの基はいずれも、１～３個の独立の－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルコキシ、ＯＨ、アミノ、－（C_{0-6}アルキル）－SO_n－（C_{1-6}アルキル）ニトロ、ＣＮ、＝Ｎ－Ｏ－C_{1-6}アルキル、－Ｏ－Ｎ＝C_{1-6}アルキルまたはハロゲン置換基で置換されていても良く；

R^2が、Ｈ、ハロゲン、－C_{1-6}アルキル、－C_{3-6}シクロアルキル、－C_{1-6}アルキル（C_{3-6}シクロアルキル）（C_{3-6}シクロアルキル）、－C_{1-6}アルコキシ、フェニル、ヘテロアリール、複素環、アミノ、－Ｃ（Ｏ）－C_{1-6}アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルキル（＝Ｎ－ＯＨ）、－Ｃ（Ｎ＝ＮＯＨ）C_{1-6}アルキル、－C_{0-6}アルキル（オキシ）C_{1-6}アルキル－フェニル、－SO_nＮＨ（C_{0-6}アルキル）または－（C_{0-6}アルキル）－SO_n－（C_{1-6}アルキル）であり；前記フェニル、ヘテロアリールまたは複素環は、ハロゲン、－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルコキシ、ヒドロキシ、アミノまたは－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－C_{1-6}アルキルで置換されていても良く；いずれのアルキルも、１～６個の独立のハロゲンまたは－ＯＨ置換基で置換されていても良く；

ｎが、０、１または２であり；

R^3が、Ｈ、ＯＨ、アミン、ハロゲンまたはC_{1-6}アルキルであり；前記アルキルは、１～６個の独立のハロゲン、ＯＨまたはアミン置換基で置換されていても良く；

R^4、R^5、R^6およびR^7がそれぞれ独立に、Ｈ、ハロゲン、－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルコキシまたはアミンであり；いずれのアルキルも、１～６個の独立のハロゲンまたは－ＯＨ置換基で置換されていても良い、式（Ｉ）によって表される化合物またはそれの製薬上許容される塩である。

【００３０】

前記第５の態様の１実施形態において本発明の化合物は、

Ａｒがピリドニルであり；

Ｒが、Ｈまたは－Ｃ$_{1-6}$アルキルであり；
Ｒ^{1}が、１～３個の独立の－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ＯＨ、アミノ、－（Ｃ$_{0-6}$アルキル）－ＳＯ$_{n}$－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）、ニトロ、ＣＮ、＝Ｎ－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｏ－Ｎ＝Ｃ$_{1-6}$アルキルまたはハロゲン置換基で置換されていても良い－Ｃ$_{3-6}$シクロアルキルであり；
Ｒ^{2}が、Ｈ、ハロゲン、－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルキル（Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル）（Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル）、－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、フェニル、ヘテロアリール、複素環、アミノ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルキル（＝Ｎ－ＯＨ）、－Ｃ（Ｎ＝ＮＯＨ）Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{0-6}$アルキル（オキシ）Ｃ$_{1-6}$アルキル－フェニル、－ＳＯ$_{n}$ＮＨ（Ｃ$_{0-6}$アルキル）または－（Ｃ$_{0-6}$アルキル）－ＳＯ$_{n}$－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）であり；前記フェニル、ヘテロアリールまたは複素環は、ハロゲン、－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、または－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキルで置換されていても良く；いずれのアルキルも、１～６個の独立のハロゲンまたは－ＯＨ置換基で置換されていても良く；
ｎが、０、１または２であり；
Ｒ^{3}が、Ｈ、ＯＨ、アミン、ハロゲンまたはアルキルであり；前記アルキルは、１～６個の独立のハロゲン、ＯＨまたはアミン置換基で置換されていても良く；
Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}およびＲ^{7}がそれぞれ独立に、Ｈ、ハロゲン、－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルコキシまたはアミンであり；いずれのアルキルも、１～６個の独立のハロゲンまたは－ＯＨ置換基で置換されていても良い、式（Ｉ）によって表される化合物またはそれの製薬上許容される塩である。

【００３１】

本明細書で使用される「アルキル」という用語ならびに例えばアルコキシ、アルカノイル、アルケニル、アルキニルのように接頭語「アルク」を有する他の基は、直鎖または分岐あるいはそれらの組合せであることができる炭素鎖を意味する。アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ｓｅｃ－およびｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルなどがある。「アルケニル」、「アルキニル」および他の同様の用語は、少なくとも１個の不飽和Ｃ－Ｃ結合を有する炭素鎖を含むものである。

【００３２】

「シクロアルキル」という用語は、ヘテロ原子を含まない炭素環を意味し、単環式、二環式および三環式の飽和炭素環、ならびに縮合環系を含む。そのような縮合環系は、ベンゼン環などの部分不飽和または完全不飽和であって、ベンゾ縮合炭素環などの縮合環系を形成する１個の環を有することができる。シクロアルキルには、スピロ縮合環系のような縮合環系が含まれる。

【００３３】

シクロアルキルの例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、デカヒドロナフタレン、アダマンタン、インダニル、インデニル、フルオレニル、１，２，３，４－テトラヒドロナフタレンなどがある。同様に、「シクロアルケニル」とは、ヘテロ原子を持たず少なくとも１個の非芳香族性Ｃ－Ｃ二重結合を有する炭素環を意味し、単環式、二環式および三環式の部分不飽和炭素環ならびにベンゾ縮合シクロアルケン類などがある。シクロアルケニルの例には、シクロヘキセニル、インデニルなどがある。

【００３４】

「シクロアルキルオキシ」という用語は、別段の具体的な断りがない限り、オキシ連結原子に連結されたシクロアルキル基を含む。

【００３５】

「アルコキシ」という用語は、別段の具体的な断りがない限り、オキシ連結原子に連結されたアルキル基を含む。

【００３６】
「アリール」という用語は、別段の具体的な断りがない限り、例えばフェニルまたはナフチルなどの多環系ならびに単環系を含む。
【００３７】
「アリールオキシ」という用語は、別段の具体的な断りがない限り、オキシ連結原子を介して連結部位に連結された、例えばフェニルまたはナフチルなどの多環系ならびに単環系を含む。
【００３８】
「C_0～C_6アルキル」には、炭素原子６個、５個、４個、３個、２個、１個または０個を有するアルキルが含まれる。炭素原子を持たないアルキルとは、水素原子置換基であるか直接結合であり、それはそのアルキルが末端であるか架橋部分であるかによって決まる。
【００３９】
「ヘテロ」という用語は、別段の具体的な断りがない限り、１以上のＯ、ＳまたはＮ原子を含む。例えば、複素環アルキルおよびヘテロアリールには、環に１以上のＯ、ＳまたはＮ原子（そのような原子の混在を含む）を有する環系が含まれる。ヘテロ原子は環炭素原子に置き換わるものである。従って、例えば複素環Ｃ５アルキルは、５～０個の炭素原子を有する５員環である。
【００４０】
ヘテロアリールの例には、例えばピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、キノキザリニル、フリル、ベンゾフリル、ジベンゾフリル、チエニル、ベンゾチエニル、ピロリル、インドリル、ピラゾリル、インダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリルなどがある。
【００４１】
「ヘテロアリールオキシ」という用語は、別段の具体的な断りがない限り、オキシ連結原子を介して連結部位に連結されたヘテロアリール基を説明するものである。
【００４２】
ヘテロアリール（C_1～C_6）アルキルの例には、例えばフリルメチル、フリルエチル、チエニルメチル、チエニルエチル、ピラゾリルメチル、オキサゾリルメチル、オキサゾリルエチル、イソオキサゾリルメチル、チアゾリルメチル、チアゾリルエチル、イミダゾリルメチル、イミダゾリルエチル、ベンズイミダゾリルメチル、オキサジアゾリルメチル、オキサジアゾリルエチル、チアジアゾリルメチル、チアジアゾリルエチル、トリアゾリルメチル、トリアゾリルエチル、テトラゾリルメチル、テトラゾリルエチル、ピリジニルメチル、ピリジニルエチル、ピリダジニルメチル、ピリミジニルメチル、ピラジニルメチル、キノリニルメチル、イソキノリニルメチルおよびキノキザリニルメチルなどがある。
【００４３】
複素環C_3～C_7アルキルの例には、例えばアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、イミダゾリニル、ピロリジン－２－オン、ピペリジン－２－オンおよびチオモルホリニルなどがある。
【００４４】
アリール（C_1～C_6）アルキルの例には、例えばフェニル（C_1～C_6）アルキルおよびナフチル（C_1～C_6）アルキルなどがある。
【００４５】
複素環C_3～C_7アルキルカルボニル（C_1～C_6）アルキルの例には、例えばアゼチジニルカルボニル（C_1～C_6）アルキル、ピロリジニルカルボニル（C_1～C_6）アルキル、ピペリジニルカルボニル（C_1～C_6）アルキル、ピペラジニルカルボニル（C_1～C_6）アルキル、モルホリニルカルボニル（C_1～C_6）アルキルおよびチオモルホリニルカルボニル（C_1～C_6）アルキルなどがある。

【００４６】
「アミン」という用語は、別段の具体的な断りがない限り、１級、２級および３級アミンを含む。
【００４７】
別段の断りがない限り、「カルバモイル」という用語は、－ＮＨＣ（Ｏ）ＯＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキルおよび－ＯＣ（Ｏ）ＮＨＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキルを含むのに用いられる。
【００４８】
「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素原子を含む。
【００４９】
「置換されていても良い」という用語は、置換および未置換の両方を含むものである。そこで、例えば置換されていても良いアリールは、ペンタフルオロフェニルやフェニル環を表すことができるものと考えられる。さらに置換は、基のいずれの箇所でも起こり得る。例えば、置換アリール（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルは、アリール基での置換とアルキル基での置換を含む。
【００５０】
ヘテロアリール基の「オキサイド」という用語は、通常の公知の化学的意味で使用され、例えば窒素ヘテロ原子のＮ－オキサイドなどがある。
【００５１】
本明細書に記載の化合物は１以上の二重結合を有することから、シス／トランス異性体ならびに他の立体配座異性体を生じ得る。本発明は、そのような可能な全ての異性体ならびにそのような異性体の混合物を含むものである。
【００５２】
本明細書に記載の化合物は、１以上の不斉中心を持つことができることから、ジアステレオマーおよび光学異性体を生じる場合がある。本発明は、そのような可能な全てのジアステレオマーならびにそれらのラセミ混合物、それらの実質的に純粋な分割されたエナンチオマー、全ての可能な幾何異性体およびそれらの製薬上許容される塩を含むものである。上記の式Ｉは、特定の位置で確定的な立体化学を示さずに表示してある。本発明は、式Ｉの全ての立体異性体およびそれらの製薬上許容される塩を含む。さらに、立体異性体の混合物ならびに単離された具体的な立体異性体も含まれる。そのような化合物の製造に使用される合成手順の途中、あるいは当業者には公知のラセミ化またはエピマー化の手順を用いる際、そのような手順の生成物は立体異性体の混合物である場合がある。
【００５３】
「製薬上許容される塩」という用語は、製薬上許容される無毒性の塩基または酸から製造される塩を指す。本発明の化合物が酸性の場合、それの相当する塩は簡便には、無機塩基および有機塩基などの製薬上許容される無毒性塩基から製造することができる。そのような無機塩基から誘導される塩には、アルミニウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、銅塩（第二銅塩および第一銅塩）、第二鉄塩、第一鉄塩、リチウム塩、マグネシウム塩、マンガン塩（第二マンガン塩および第一マンガン塩）、カリウム塩、ナトリウム塩、亜鉛塩などがある。特に好ましいものは、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩およびナトリウム塩である。製薬上許容される有機無毒性塩基から誘導される塩には、１級、２級および３級アミン類ならびに環状アミンおよび天然および合成置換アミン類などの置換アミン類の塩などがある。塩を形成することができる他の製薬上許容される有機無毒性塩基には、例えば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、Ｎ，Ｎ′－ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、２－ジエチルアミノエタノール、２－ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、Ｎ－エチルモルホリン、Ｎ－エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂類、プロカイン、プリン類、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどのイオン交換樹脂などがある。
【００５４】

本発明の化合物が塩基性である場合、それの相当する塩は簡便には、無機酸および有機酸などの製薬上許容される無毒性酸から製造することができる。そのような酸には、例えば酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、ｐ－トルエンスルホン酸などがある。特に好ましいものは、ベンゼンスルホン酸、クエン酸、臭化水素酸、塩酸、マレイン酸、リン酸、硫酸および酒石酸などがある。

【００５５】

本発明の医薬組成物は、有効成分としての式Ｉによって表される化合物（またはその製薬上許容される塩）、製薬上許容される担体、場合により他の治療成分または補助剤を含む。そのような別の治療成分には、例えばｉ）ロイコトリエン受容体拮抗薬、ｉｉ）ロイコトリエン生合成阻害薬、ｉｉｉ）コルチコステロイド類、ｉｖ）Ｈ１受容体拮抗薬、ｖ）β２アドレナリン受容体拮抗薬、ｖｉ）ＣＯＸ－２選択的阻害薬、ｖｉｉ）スタチン類、ｖｉｉｉ）非ステロイド系抗炎症薬（「ＮＳＡＩＤ」）およびｉｘ）Ｍ２／Ｍ３拮抗薬などがある。その組成物には、経口投与、直腸投与、局所投与および非経口投与（皮下投与、筋肉投与および静脈投与など）に好適な組成物などがある。ただし、特定の症例で最も好適な経路は、特定の宿主ならびに有効成分を投与する状態の性質および重度によって決まる。医薬組成物は、簡便には単位製剤で提供することができ、製薬業界で公知の方法によって製造することができる。

【００５６】

局所使用には、式Ｉの化合物を含むクリーム、軟膏、ゼリー、液剤または懸濁液を用いることができる。口内洗剤および含嗽液は、本発明に関する局所使用の範囲に含まれる。

【００５７】

約０．００１ｍｇ／ｋｇ／日～約１４０ｍｇ／ｋｇ／日の用量レベルは、ＰＤＥ４阻害に対して反応性である喘息、慢性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、好酸球性肉芽腫、乾癬、他の良性もしくは悪性の増殖性皮膚疾患、内毒素ショック（およびウマにおける蹄葉炎および仙痛などの関連する状態）、敗血症ショック、潰瘍性大腸炎、クローン病、心筋および脳の再潅流損傷、炎症性関節炎、骨粗鬆症、慢性糸球体腎炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、成人呼吸窮迫症候群、小児呼吸窮迫症候群、動物における慢性閉塞性肺疾患、尿崩症、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、春季結膜炎、動脈再狭窄、アテローム性動脈硬化、神経性炎症、疼痛、咳、慢性関節リウマチ、強直性脊椎炎、移植拒絶反応および対宿主性移植片病、胃酸過剰分泌、細菌誘発、真菌誘発またはウィルス誘発敗血症もしくは敗血症ショック、炎症およびサイトカイン介在慢性組織変性、骨関節炎、癌、悪液質、筋肉消耗、抑鬱、記憶障害、単極性鬱病、炎症要素を伴う急性および慢性の神経変性性障害、パーキンソン病、アルツハイマー病、脊髄外傷、頭部外傷、多発性硬化症、腫瘍成長および正常組織の癌性侵襲などの状態の治療において有用であり、あるいは別の表現では患者当たり約０．０５ｍｇ／日～約７ｇ／日である。例えば炎症は、約０．０１ｍｇ／ｋｇ／日～５０ｍｇ／ｋｇ／日、あるいは別の表現では患者当たり約０．５ｍｇ／日～約２．５ｇ／日で化合物を投与することで効果的に治療することができる。さらに、ＰＤＥ４阻害性の本発明の化合物を予防上有効な用量レベルで投与して、上記の状態を予防することができることは明らかであろう。

【００５８】

担体材料と組み合わせて単一製剤を得ることができる有効成分の量は、治療を受ける宿主および特定の投与形態に応じて変動するものである。例えば、ヒトへの経口投与用の製剤は簡便には、組成物全体の約５～約９５％で変動し得る適切かつ簡便な量の担体との混合で、活性薬剤約０．５ｍｇ～約５ｇを含むことができる。単位製剤は通常、有効成分約０．０１ｍｇ～約１０００ｍｇを含有し、代表的には０．０１ｍｇ、０．０５ｍｇ、０．２５ｍｇ、１ｍｇ、５ｍｇ、２５ｍｇ、５０ｍｇ、１００ｍｇ、２００ｍｇ、３００ｍｇ、４００ｍｇ、５００ｍｇ、６００ｍｇ、８００ｍｇまたは１０００ｍｇである。

【００５９】
しかしながら、特定の患者における具体的な用量レベルは、年齢、体重、全身の健康状態、性別、食事、投与時刻、投与経路、排泄速度、併用薬剤および治療を受ける特定の疾患の重度などの各種要素によって決まることは明らかであろう。
【００６０】
実際には、本発明の式Ｉによって表される化合物またはそれの製薬上許容される塩は、従来の医薬調剤法に従って、医薬担体と十分に混合された有効成分として組み合わせることができる。担体は、経口投与または非経口投与（静脈投与など）などの投与に望ましい剤型に応じて、非常に多様な形態を取ることができる。従って本発明の医薬組成物は、それぞれ所定量の有効成分を含むカプセル、カシェ剤または錠剤などの経口投与に好適な分離した単位として提供することができる。さらに組成物は、粉剤として、粒剤として、液剤として、水系液中の懸濁液として、非水系液として、水中油型乳濁液として、あるいは油中水型乳濁液として提供することができる。上記の一般的な製剤以外に、式Ｉによって表される化合物またはそれの製薬上許容される塩は、徐放を行う手段および／または投与機器によって投与することもできる。組成物は、いずれの製薬方法によっても製造することができる。一般にそのような方法には、１以上の必要な成分を構成する担体と有効成分を組み合わせる段階がある。一般に組成物は、液体担体もしくは微粉砕固体担体またはそれの両方と有効成分とを均一かつ十分に混合することで製造される。次に簡便には、生成物を所望の形に成形することができる。
【００６１】
そこで本発明の医薬組成物は、製薬上許容される担体および式Ｉの化合物もしくはそれの製薬上許容される塩を含むことができる。式Ｉの化合物またはそれの製薬上許容される塩はさらに、１以上の他の治療活性化合物と組み合わせて医薬組成物に含有させることもできる。
【００６２】
使用される医薬担体は例えば、固体、液体または気体であることができる。固体担体の例には、乳糖、白土、ショ糖、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸マグネシウムおよびステアリン酸などがある。液体担体の例には、シュガーシロップ、落花生油、オリーブ油および水などがある。気体担体の例としては、二酸化炭素および窒素などがある。
【００６３】
経口製剤用組成物の製造においては、簡便な医薬用媒体を用いることができる。例えば、水、グリコール類、オイル類、アルコール類、香味剤、保存剤、着色剤などを用いて、懸濁液、エリキシル剤および液剤などの経口液体製剤を形成することができる。一方、デンプン類、糖類、微結晶セルロース、希釈剤、造粒剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などの担体を用いて、粉剤、カプセルおよび錠剤などの経口固体製剤を形成することができる。投与が容易であることから、錠剤およびカプセルが好ましい経口単位製剤であり、その場合固体医薬担体を用いる。場合により、標準的な水系または非水系法によって錠剤をコーティングすることができる。
【００６４】
本発明の組成物を含む錠剤は、場合により１以上の補助成分または補助剤とともに、圧縮または成形することで製造することができる。圧縮錠は、場合により結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤、界面活性剤または分散剤と混合して、粉末または顆粒などの自由流動体の形態の有効成分を、好適な機械で圧縮することで製造することができる。成形錠は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉砕化合物の混合物を、好適な機械で成形することで製造することができる。各錠剤は好ましくは、有効成分約０．１ｍｇ～約５００ｍｇを含み、各カシェ剤またはカプセルは好ましくは、有効成分約０．１ｍｇ～約５００ｍｇを含む。
【００６５】
非経口投与に好適な本発明の医薬組成物は、活性化合物の水中での液剤または懸濁液として製造することができる。例えばヒドロキシプロピルセルロースなどの好適な界面活性

剤を含有させることができる。グリセリン、液体ポリエチレングリコール類およびそれらのオイル中混合物中で、分散液を製造することもできる。さらに、保存剤を含有させて、微生物の有害な増殖を防止することができる。

【００６６】

注射用に好適な本発明の医薬組成物には、無菌で水系の液剤または分散液などがある。さらに組成物は、そのような無菌の注射用液剤または分散液の即時調製を行うための無菌粉剤の形態とすることができる。いずれの場合も、最終注射剤は無菌でなければならず、容易に注射器に入れることができるよう効果的な流動性を有するものでなければならない。

【００６７】

前記医薬組成物は、製造および保存の条件下で安定でなければならない。従って好ましくは、細菌および真菌などの微生物の汚染作用に対して防腐しなければならない。担体は、例えば水、エタノール、多価アルコール（例：グリセリン、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコール）、植物油およびそれらの好適な混合物を含む溶媒または分散媒体であることができる。

【００６８】

本発明の医薬組成物は、例えばエアロゾル、クリーム、軟膏、ローション、散粉剤などの局所使用に好適な剤型であることができる。さらに組成物は、経皮機器での使用に好適な剤型とすることができる。その製剤は、本発明の式Ｉによって表される化合物またはそれの製薬上許容される塩を用いて、従来の加工法によって製造することができる。例を挙げると、クリームまたは軟膏は、約５重量％～約１０重量％の化合物と親水性材料および水とを混合して、所望の粘度を有するクリームまたは軟膏を形成することで製造される。

【００６９】

本発明の医薬組成物は、担体が固体である直腸投与に好適な剤型とすることができる。その混合物が、単位用量坐剤を形成することが好ましい。好適な担体には、カカオバターおよび当業界で一般に使用される他の材料などがある。坐剤は簡便には、最初に軟化もしくは溶融させた担体と組成物を混合し、次に冷却および鋳型での成形を行うことで形成することができる。

【００７０】

上記の担体成分以外に、上記の医薬製剤には適宜に、希釈剤、緩衝剤、香味剤、結合剤、界面活性剤、増粘剤、潤滑剤、保存剤（酸化防止剤など）などの１以上の別の担体成分を含有させることができる。さらに他の補助剤を含有させて、製剤を投与予定者の血液と等張性とすることができる。式Ｉによって表される化合物またはそれの製薬上許容される塩を含む組成物は、粉剤または濃縮液の形で製造することもできる。

【００７１】

本発明の化合物および医薬組成物は、ＰＤＥ４阻害薬としての生理活性を示すことが認められている。従って本発明の別の態様は、例えば喘息、慢性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、好酸球性肉芽腫、乾癬、他の良性もしくは悪性の増殖性皮膚疾患、内毒素ショック（およびウマにおける蹄葉炎および仙痛などの関連する状態）、敗血症ショック、潰瘍性大腸炎、クローン病、心筋および脳の再潅流損傷、炎症性関節炎、骨粗鬆症、慢性糸球体腎炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、成人呼吸窮迫症候群、小児呼吸窮迫症候群、動物における慢性閉塞性肺疾患、尿崩症、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、春季結膜炎、動脈再狭窄、アテローム性動脈硬化、神経性炎症、疼痛、咳、慢性関節リウマチ、強直性脊椎炎、移植拒絶反応および対宿主性移植片病、胃酸過剰分泌、細菌誘発、真菌誘発またはウィルス誘発敗血症もしくは敗血症ショック、炎症およびサイトカイン介在慢性組織変性、骨関節炎、癌、悪液質、筋肉消耗、抑鬱、記憶障害、単極性鬱病、炎症要素を伴う急性および慢性の神経変性性障害、パーキンソン病、アルツハイマー病、脊髄外傷、頭部外傷、多発性硬化症、腫瘍成長および正常組織の癌性侵襲などの、有効量の本発明の化合物を投与することによるＰＤＥ４イソ酵素の阻害および結果的に生じるｃＡＭＰレベルの上昇によって改善され得る病気の哺乳動物での治療である。「哺乳動物」という

用語には、ヒトならびに例えばイヌ、ネコ、ウマ、ブタおよび家禽などの他の動物が含まれる。従って、ヒト以外の哺乳動物の治療は、ヒトでの病気である上記の疾患例に臨床的に関連する病気の治療であることは明らかであろう。

【００７２】

さらに前述のように、本発明の化合物は他の治療化合物と併用することができる。詳細には、ＰＤＥ４阻害性の本発明の化合物の組合せは有利には、ｉ）ロイコトリエン受容体拮抗薬、ｉｉ）ロイコトリエン生合成阻害薬、ｉｉｉ）ＣＯＸ－２選択的阻害薬、ｉｖ）スタチン類、ｖ）ＮＳＡＩＤ類、ｖｉ）Ｍ２／Ｍ３拮抗薬、ｖｉｉ）コルチコステロイド類、ｖｉｉｉ）ＨＩ（ヒスタミン）受容体拮抗薬、ならびにｉｘ）β２アドレナリン受容体作働薬と併用することができる。

【００７３】

本明細書で使用される略称は、以下の表に示した意味を有する。以下の表に示していない略称については、別段の具体的な断りがない限り、一般に使用される意味を有する。

【００７４】

【表１】

Ac＝	アセチル
Bn＝	ベンジル
CAMP	サイクリックアデノシン－３′，５′－モノホスフェート
DBU＝	１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデク－７－エン
DIBAL＝	水素化アルミニウムジイソブチル
DMAP＝	４－（ジメチルアミノ）ピリジン
DMF＝	Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド
Et_3N＝	トリエチルアミン
GST	グルタチオントランスフェラーゼ
HMDS	ヘキサメチルジシラジド
LDA＝	リチウムジイソプロピルアミド
m-CPBA＝	メタクロロ過安息香酸
NMPP＝	モノ過フタル酸
MPPM＝	モノ過フタル酸・マグネシウム塩$6H_2O$
Ms＝	メタンスルホニル＝メシル＝SO_2Me
MsO＝	メタンスルホネート＝メシレート
NSAID＝	非ステロイド系抗炎症剤
o-Tol＝	オルト－トリル
OXONE®＝	$2KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K_2SO_4$
PCC＝	クロロクロム酸ピリジニウム
PDC＝	二クロム酸ピリジニウム
PDE＝	ホスホジエステラーゼ
Ph＝	フェニル
Phe＝	ベンゼンジイル
PMB＝	パラメトキシベンジル
Pye＝	ピリジンジイル
r.t.＝	室温
rac.＝	ラセミ
SAM＝	アミノスルホニルまたはスルホンアミドまたはSO_2NH_2
SEM＝	２－（トリメチルシリル）エトキシメトキシ
SPA＝	シンチレーション近接性アッセイ
TBAF＝	フッ素化テトラ－ｎ－ブチルアンモニウム
Th＝	２－または３－チエニル
TFA＝	トリフルオロ酢酸
TFAA＝	無水トリフルオロ酢酸
THF＝	テトラヒドロフラン
Thi＝	チオフェンジイル
TLC＝	薄層クロマトグラフィー
TMS-CN＝	シアン化トリメチルシリル
TMSI	ヨウ化トリメチルシリル
Tz＝	１Ｈ（または２Ｈ）－テトラゾール－５－イル
CAN	硝酸セリウムアンモニウム
C_3H_5＝	アリル

【００７５】

アルキル基略称

【００７６】

【表２】

Me＝	メチル
Et＝	エチル
n-Pr＝	ノルマルプロピル
i-Pr＝	イソプロピル
n-Bu＝	ノルマルブチル
i-Bu＝	イソブチル
s-Bu＝	セカンダリーブチル
t-Bu＝	ターシャリーブチル
c-Pr＝	シクロプロピル
c-Bu＝	シクロブチル
c-Pen＝	シクロペンチル
c-Hex＝	シクロヘキシル

【００７７】

生理活性を示すアッセイ

ヒト全血におけるＬＰＳおよびｆＭＬＰ誘発ＴＮＦ－αアッセイおよびＬＴＢ$_4$アッセイ

全血は、ＰＤＥ４選択的阻害薬などの抗炎症化合物の生化学的効力の研究に適した蛋白および細胞豊富環境を提供する。正常な非刺激ヒト血液は、検出可能なレベルのＴＮＦ－αおよびＬＴＢ$_4$を含まない。ＬＰＳで刺激すると、活性化単球が８時間までＴＮＦ－αを発現・分泌し、血漿レベルは２４時間安定に保たれる。発表された試験で、ＰＤＥ４阻害および／またはアデニリルシクラーゼ活性促進による細胞内ｃＡＭＰ増加によるＴＮＦ－αの阻害が転写レベルで起こることが明らかになっている。ＬＴＢ４合成も、細胞内ｃＡＭＰのレベルに対して感受性であり、ＰＤＥ－４選択的阻害薬によって完全に阻害することができる。全血の２４時間ＬＰＳ刺激時にはＬＴＢ$_4$はほとんど産生されないことから、追加のＬＰＳ刺激とそれに続くヒト全血のｆＭＬＰ負荷が、活性化好中球によるＬＴＢ$_4$合成には必要である。従って、同じ血液サンプルを用いることで、以下の手順により、全血におけるＰＤＥ４の２種類の代替マーカーに対する化合物の効力を評価することができる。

【００７８】

健常ヒト志願者（男性および女性）からの静脈穿刺によって、ヘパリンを加えた試験管に新鮮な血液を採取した。これらの被験者には、目視での炎症状態はなく、採血前の少なくとも４日間にわたってＮＳＡＩＤの服用はなかった。血液５００μＬずつを、媒体（ＤＭＳＯ）２μＬまたは各種濃度の被験化合物２μＬとともに３７℃で１５分間前インキュベートした。その後、ブランクとしての媒体（ＰＢＳ）１０μＬまたはＬＰＳ（最終濃度１μｇ／ｍＬ、大腸菌血清型０１１１：Ｂ４からの＃Ｌ－２６３０（Sigma Chemical Co., St. Louis, MO）；０．１％ｗ／ｖＢＳＡ（ＰＢＳ中）で希釈したもの）１０μＬを加えた。３７℃で２４時間インキュベートした後、追加のＰＢＳ（ブランク）１０μＬまたはＬＰＳ（最終濃度１μｇ／ｍＬ）１０μＬを血液に加え、３７℃で３０分間インキュベートした。次に血液に、ＰＢＳ（ブランク）１０μＬまたはｆＭＬＰ（最終濃度１μＭ、＃Ｆ－３５０６（Sigma）；１％ｗ／ｖＢＳＡ（ＰＢＳ中）で希釈したもの）１０μＬで３７℃にて１５分間負荷を行った。血液サンプルを４℃で１０分間１５００×ｇにて遠心して血漿を得た。血漿５０μＬサンプルをメタノール２００μＬと混合して蛋白を沈殿させ、上記と同様にして遠心を行った。上清について、製造業者の手順に従って酵素イムノアッセイキット（Cayman Chemical Co., Ann Arbor, MIからの＃５２０１１１）を用いてＬＴＢ$_4$のアッセイを行った。製造業者の手順に従って、ＥＬＩＳＡキット（Cistron Biotechnology, Pine Brook, NJ）を用いて希釈血漿（ＰＢＳ中）でＴＮＦ－αのアッセイを行った。実施例１～７６のＩＣ$_{50}$値は、０．００５μＭ～１５．４μＭの範囲であった。

【００７９】

in vivoでの抗アレルギー活性

本発明の化合物について、感作モルモットによる抗原の吸入によって誘発したＩｇＥ介在アレルギー性肺炎症に対する効果を調べた。最初に、温和なシクロホスファチド誘発免疫抑制下に、水酸化アルミニウムおよび百日咳ワクチンと組み合わせた抗原の腹腔内注射によって、モルモットの卵白アルブミンに対する感作を行った。追加免疫用量の抗原を２週間後および４週間後に得た。６週目に、腹腔内投与抗ヒスタミン剤（メピラミン）保護下にエアロゾル化卵白アルブミン負荷を行った。さらに４８時間後、気管支肺胞潅注（ＢＡＬ）を行い、ＢＡＬ液中の好酸球および他の白血球の数をカウントした。肺も切除して、炎症損傷についての組織学的検査も行った。抗原負荷から４８時間で３回以下の実施例化合物投与（腹腔内または経口投与で０．００１～１０ｍｇ／ｋｇ）によって、好酸球数および他の炎症白血球蓄積に有意な低下が生じる。実施例化合物を投与した動物の肺では炎症損傷も低減していた。

【００８０】

ＳＰＡに基づくＰＤＥ活性アッセイプロトコール

ＩＶ型ｃＡＭＰ特異的ホスホジエステラーゼによるｃＡＭＰからＡＭＰへの加水分解を阻害する化合物を、以下に記載の９６ウェルプレート法でスクリーニングした。

【００８１】

９６ウェルプレートに３０℃で、被験化合物（ＤＭＳＯ２μＬに溶かしたもの）、［２，８－^{3}Ｈ］アデノシン－３′，５′－サイクリックホスフェート（ｃＡＭＰ、１００ｎＭ～５０μＭ）、１０ｍＭ　ＭｇＣｌ$_{2}$、１ｍＭ　ＥＤＴＡ、５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ、ｐＨ７．５を含む基質緩衝液１８８ｍＬを加えた。ヒト組換えＰＤＥ４　１０ｍＬを加えることで反応を開始した（量を調節することで、１０分間で約１０％の産生物が形成されるようにした）。ＰＤＥ－ＳＰＡビーズ（Amersham Pharmacia Biotech, Inc., Piscataway, NJ）１ｍｇを加えることで、１０分後に反応を停止した。生成した産生物ＡＭＰをワラック・マイクロベータ（Wallac Microbeta（登録商標））９６ウェルプレートカウンター（EG&G Wallac Co., Gaithersburg, MD）上で定量した。酵素非存在下でのシグナルをバックグラウンドとした。１００％活性は、バックグラウンドを差し引いた酵素およびＤＭＳＯ存在下で検出されるシグナルとした。それに従って阻害パーセントを計算した。１０点力価測定からの標準４－パラメータ／多重結合部位式を用いる非線形回帰適合を用いてＩＣ$_{50}$を近似した。

【００８２】

バキュロウイルス／Ｓｆ－９発現系から産生されたヒト組換えホスホジエステラーゼＩＶａ（ｍｅｔ－２４８）の精製ＧＳＴ融合蛋白を用いて、実施例１～７６のＩＣ$_{50}$値を１００ｎＭ　ＡＭＰで測定した。実施例１～７６のＩＣ$_{50}$値は０．１ｎＭ～１４．８ｎＭの範囲であった。ただし、６つの実施例でのＩＣ$_{50}$は３４．３～１３４．０ｎＭであった。

【００８３】

以下の実施例は、本発明の特定の好ましい実施形態を例示するためのものであって、本発明を限定することが示唆されるものではない。

【００８４】

別段の具体的な断りがない限り、実験手順は以下の条件で行った。操作はいずれも室温もしくは環境温度、すなわち１８～２５℃の範囲の温度で行った。溶媒留去は、６０℃以下の浴温で、ロータリーエバポレータを用いて減圧下（６００～４０００パスカル；４．５～３０ｍｍＨｇ）にて行った。反応の経過は薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）によって追跡し、反応時間は例示のみを目的として示してある。融点は未補正であり、「ｄ」は分解を示す。示した融点は、記載の方法に従って製造された材料について得たものである。一部の製造においては、多形によって、異なる融点を有する材料が単離される場合がある。全ての最終生成物の構造および純度は、ＴＬＣ、質量スペクトル分析、核磁気共鳴（ＮＭＲ）スペクトル測定または微量分析データのうち１以上の方法によって確認したものである。収率を示している場合、それは例示のみを目的としたものである。ＮＭＲデータ

がある場合、そのデータは、指定の溶媒を用いて３００ＭＨｚ、４００ＭＨｚおよび５００ＭＨｚで測定した、内部標準としてのテトラメチルシラン（ＴＭＳ）に対するｐｐｍで与えられる主要な特徴的プロトンについてのデルタ（δ）値の形で示してある。信号の形状に関して使用される従来の略称は、ｓ（一重線）、ｄ（二重線）、ｔ（三重線）、ｍ（多重線）、ｂｒ（広い）などである。さらに、「Ａｒ」は芳香環の信号を表す。化学記号はその通常の意味を有する。以下の略称も用いた；ｖ（容量）、ｗ（重量）、ｂ．ｐ．（沸点）、ｍ．ｐ．（融点）、Ｌ（リットル）、ｍＬ（ミリリットル）、ｇ（グラム）、ｍｇ（ミリグラム）、ｍｏｌ（モル）、ｍｍｏｌ（ミリモル）、ｅｑ（当量）。

【００８５】

合成方法

本発明の化合物は、以下の方法に従って製造することができる。置換基は、別段の定義がない限り、式Ｉの場合と同様である。

【００８６】

図式１

下記の図式１に示した第１の方法では、適切に式ＩＩの置換された２－クロロニコチノイル酢酸エチルの誘導体を、１．５当量のオルトギ酸トリエチルおよび５当量の無水酢酸と１３０℃で反応させ、揮発性成分を除去した後、塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素溶媒中、０℃～室温の温度で、式ＩＩＩの粗２－クロロニコチノイルアクリル酸を、１．２当量の例えば３－ブロモアニリンなどの式ＩＶの適切に置換されたハロアリールアミンと直ちに反応させる。２～２４時間の範囲の適切な反応時間後、得られた式Ｖのアミノアクリル酸３－アリールを溶媒留去によって取得し、それをシリカゲルでのクロマトグラフィーまたは適切な溶媒からの結晶化によってさらに精製することができる。

【００８７】

別法として、式Ｖの化合物をそれ以上精製せずに次の段階で用いることができる。式Ｖの化合物の式ＶＩの１－ハロアリール－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オンカルボン酸エステルへの環化は、０℃の開始温度で、反応工程を完結させる上での必要に応じて室温まで昇温しながら、テトラヒドロフランなどの適切な溶媒中、例えば水素化ナトリウムなどの水素化アルカリ金属のような小過剰の強塩基で処理することで行う。式ＶＩの生成物は、多量の水で希釈してから濾過したり、あるいはジエチルエーテル、酢酸エチルまたはクロロホルムもしくは塩化メチレンのようなハロゲン化炭化水素溶媒などの適切な有機溶媒で抽出することで、粗生成物として単離される。その生成物は、シリカゲルでのクロマトグラフィー、結晶化または適切な溶媒中での長期間の撹拌とそれに続く濾過によって、さらに精製することができる。

【００８８】

そうして得られた式ＶＩの生成物を、テトラヒドロフランやメタノールもしくはエタノールなどの１級、２級もしくは３級アルコールあるいはそれらの組み合わせなどの有機共溶媒とともに、適切な時間にわたり、室温～還流温度までの反応の温度で、炭酸アルカリまたは好ましくは水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウムのようなアルカリ塩基の水溶液を用いて、塩基性条件下に相当するカルボン酸誘導体に加水分解することができる。得られたカルボン酸を、塩酸、硫酸もしくは同様の酸などの無機酸の水溶液を用いる酸性化、ならびに濾過またはジエチルエーテル、酢酸エチルまたはクロロホルムもしくは塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素溶媒などの適切な有機溶媒への抽出によって、粗生成物の形で単離する。その生成物は、シリカゲルでのクロマトグラフィー、結晶化または適切な溶媒中での長期間の撹拌とそれに続く濾過によって、さらに精製することができる。

【００８９】

そのカルボン酸を次に、有機化学者には公知の一般的手順によって、好ましくはテトラヒドロフランなどの有機溶媒中、３０分～３時間の期間にわたり、０℃などの低温で２．５当量などの大過剰のトリエチルアミンもしくはＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンなどの３級有機アミン存在下に、１．２５当量などの小過剰のクロルギ酸エチルもしくはイソブチルなどの適切なアルキルクロルギ酸で処理することによる混成酸無水物への初期変

換を介して、式ＶＩＩの適切な１級、２級または３級アミド類縁体に変換する。次に、通常５当量以上の過剰の適切な１級もしくは２級アミンまたは水酸化アンモニウム水溶液を加え、得られた反応液を適切な長さの時間にわたり、通常は１～２４時間にわたって、０℃～室温の範囲の温度で反応進行させる。

【００９０】

次に、水による沈殿および濾過あるいはジエチルエーテル、酢酸エチルまたはクロロホルムもしくは塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素溶媒のような適切な有機溶媒への抽出によって、式ＶＩＩの所望のアミドを粗生成物の形で単離する。生成物はさらに、シリカゲルでのクロマトグラフィー、結晶化または適切な溶媒中での長期間の撹拌とそれに続く濾過によって精製することができる。アミド部分が２，６－ジクロロピリジン－４－イルである場合、テトラヒドロフランなどの溶媒中、水素化ナトリウムなどの強アルカリ水素化物を用いて４－アミノ－３，５－ジクロロピリジンのアニオンを低温、好ましくは０℃で発生させ、適切な公知の手順によって、通常はテトラヒドロフランなどの溶媒中、触媒量のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドによって活性化されたオキサリルクロライドの作用によって発生させたカルボン酸（式ＶＩのエステルの加水分解から）の酸塩化物と反応させるという異なる手順を用いる。

【００９１】

一般式ＶＩＩのアミドを、適切な溶媒もしくは溶媒混合物中、好ましくはトルエンおよびエタノールの１：１混合物中、過剰の炭酸ナトリウムなどのアルカリ塩基水溶液の存在下に、適切な温度、好ましくは５０～１００℃で、０．５～４８時間の範囲の適切な長さの時間にわたり、トランス－ジブロモビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）または［１，１′－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）などの遷移金属種の触媒作用下にて、式ＶＩＩＩの適切に置換されたアリールもしくはヘテロアリールボロン酸もしくはボロン酸エステルと反応させることで処理して、式Ｉの生成物とする。

【００９２】

次に、得られた反応生成物を、水による沈殿と濾過またはジエチルエーテル、酢酸エチルまたはクロロホルムもしくは塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素溶媒のような適切な有機溶媒での抽出によって、粗生成物の形で単離する。その生成物は、シリカゲルでのクロマトグラフィー、結晶化または適切な溶媒中での長時間の撹拌とそれに続く濾過によってさらに精製することができる。

【００９３】

式Ｉの化合物はまた、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドなどの適切な溶媒中、５０～１００℃の温度範囲で、２～２４時間の期間にわたって、ヨウ化第一銅などの銅（Ｉ）種の存在下に、トランス－ジブロモビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）または［１，１′－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）などの遷移金属種の触媒作用下にて、式ＶＩＩの化合物と式ＩＸの適切に置換されたアリールもしくはヘテロアリールトリブチルスタンナンとの反応によって得ることもできる。反応生成物の単離は、上記の方法に従って行う。

【００９４】

別法として、上記の条件下での適切に置換されたボロン酸もしくはボロン酸エステルとまたは適切に置換されたスタンナン誘導体との反応によって、式ＶＩのエステルを処理して式Ｘのエステルとすることができ、そのエステルを加水分解し、式Ｉのアミドに変換することができる。

【００９５】

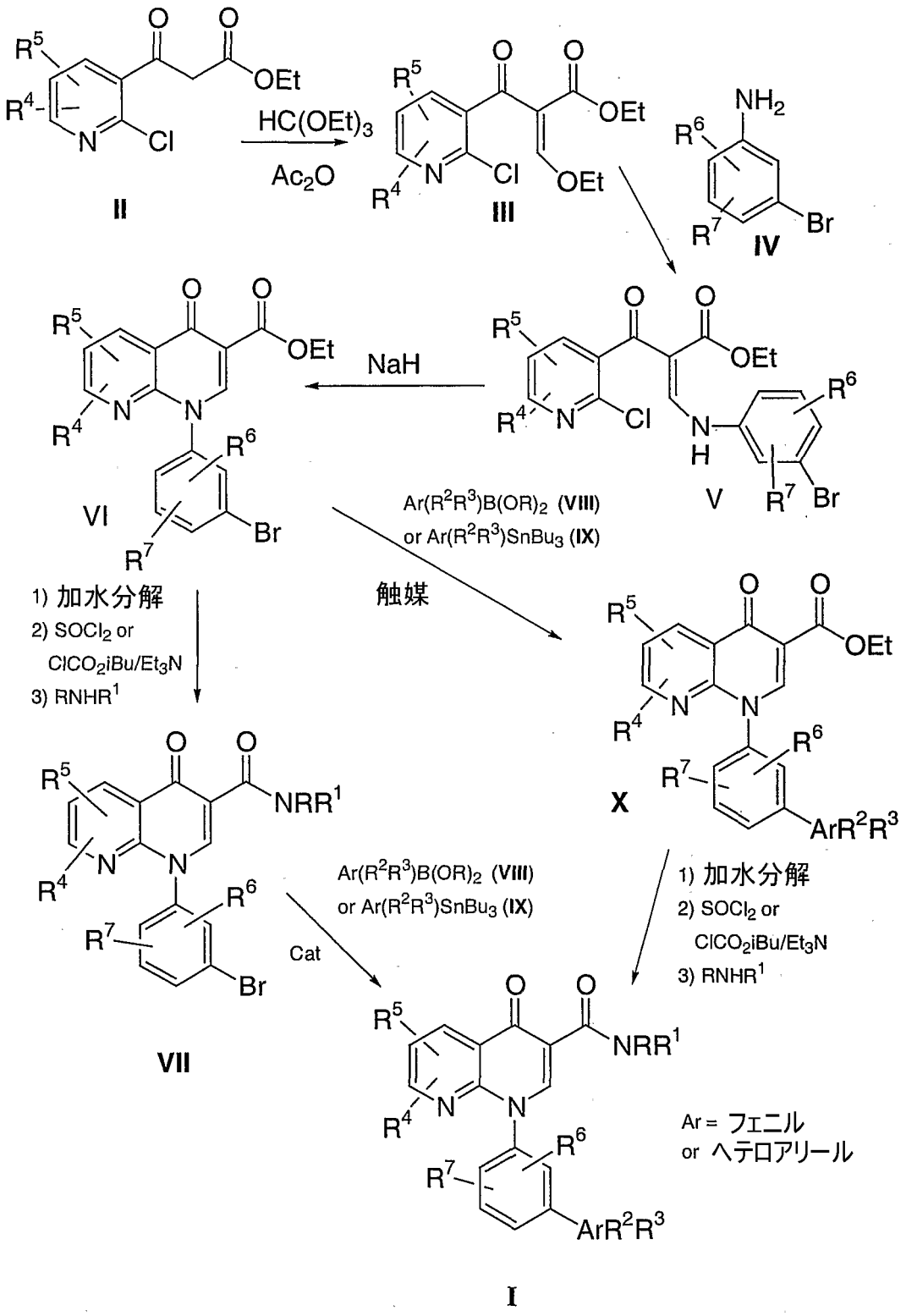
式ＶＩＩＩのボロン酸または相当するボロン酸エステルは通常、市販されている。必要に応じてそれは、ｎ－ブチルリチウムによる金属化とそれに続くホウ酸トリアルキルとの反応を介して、あるいはジボロンピナコールエステルを用いる従来の遷移金属触媒カップリング法を用いることで、相当するハライドから容易に製造することができる。式ＩＸのスタンナンは、ｎ－ブチルリチウムを用いて最初に金属化し、次に追加の塩化トリブチル

スズを加えることで相当するハライドから発生させる。

【００９６】

【化３】

図式１



【００９７】

図式２

下記の図式２に示した式Ｉの化合物製造の別法では、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、５０～１００℃の範囲の温度で、１～４８時間の範囲の時間にわたり、トラ

ンス－ジブロモビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）または［１，１′－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）などの遷移金属種の触媒作用下にて、酢酸カリウムなどの無機塩存在下に過剰のジボロンピナコールエステルで処理することで、式ＶＩＩのアミドを式ＸＩの相当するボロン酸エステルに変換することができる。式ＸＩのボロン酸エステルは、水による沈殿と濾過またはジエチルエーテル、酢酸エチルまたはクロロホルムもしくは塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素溶媒のような適切な有機溶媒での抽出によって単離することができる。得られた生成物は、シリカゲルでのクロマトグラフィー、結晶化または適切な溶媒中での長期間の撹拌とそれに続く濾過によってさらに精製することができる。

【００９８】

別法として、式ＸＩのボロン酸エステルを単離することなく反応媒体中in situで発生させたままで使用し、［１，１′－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）などの遷移金属種の触媒作用下に、適切な溶媒または溶媒混合物中、好ましくはトルエンおよびエタノールの１：１混合物中、過剰の炭酸ナトリウムなどのアルカリ塩基水溶液存在下に、好ましくは５０～１００℃の適切な温度で、０．５～４８時間の適切な期間にわたり、小過剰の式ＸＩＩの適切に置換されたアリールまたはヘテロアリールハライドと反応させることができる。

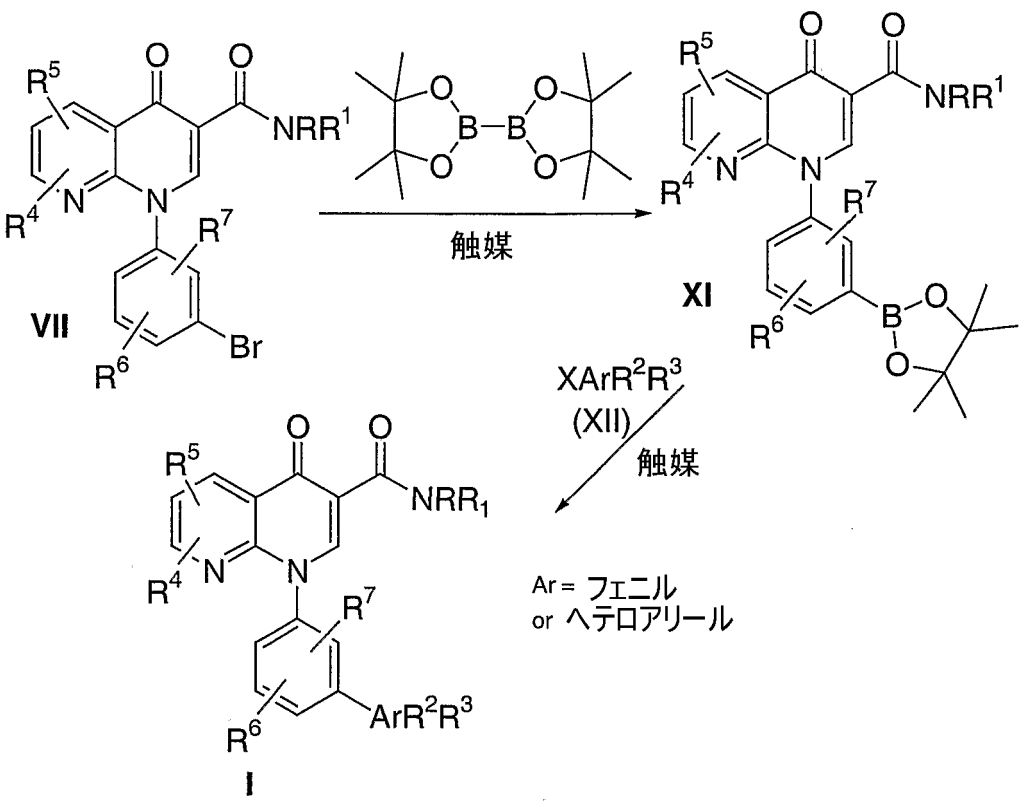
【００９９】

次に式Ｉの反応生成物を、水による沈殿および濾過またはジエチルエーテル、酢酸エチルまたはクロロホルムもしくは塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素溶媒のような適切な有機溶媒での抽出によって、粗生成物の形で単離する。生成物は、シリカゲルでのクロマトグラフィー、結晶化または適切な溶媒中での長時間の撹拌とそれに続く濾過によってさらに精製することができる。

【０１００】

【化４】

図式2



【０１０１】

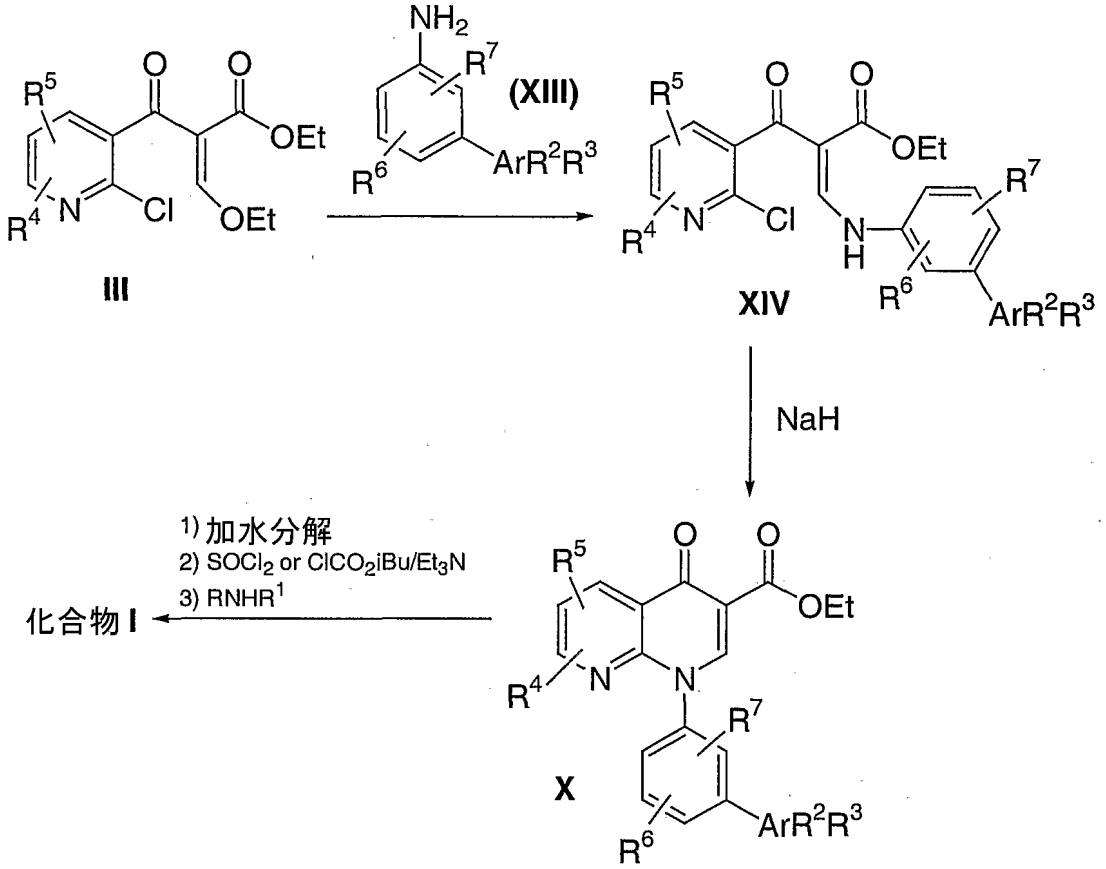
図式３

本発明の式Ｉの化合物の合成に用いられる第３の方法（図式３）では、式ＩＩＩの中間体アクリル酸ニコチノイルを、前述の条件下で適切に構成された式ＸＩＩＩのジアリールもしくはヘテロアリールアリールアミンと反応させて式ＸＩＶの化合物を得る。それを前述の方法に従って、水素化ナトリウムなどの強塩基の作用によって環化させることで式Ｘのエステルを得る。それを、前記の方法に従って、加水分解およびアミド形成を介して処理して式Ｉの化合物とする。

【０１０２】

【化５】

図式3



【０１０３】

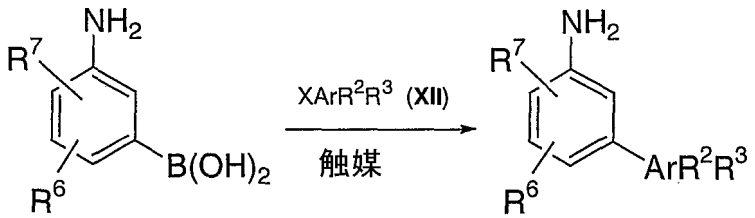
図式４

式ＸＩＩＩのジアリールまたはヘテロアリールアリールアミン中間体を、図式４に示した方法に従って組み立てた。式ＸＶの適切に置換されたアニリンボロン酸を、前記のような遷移金属種の触媒作用下にて一般式ＸＩＩの適切に置換されたアリールまたはヘテロアリールハライドとカップリングさせて、図式３で用いられる式ＸＩＩＩ化合物を得る。

【０１０４】

【化６】

図式４



XV　　XIII

【０１０５】

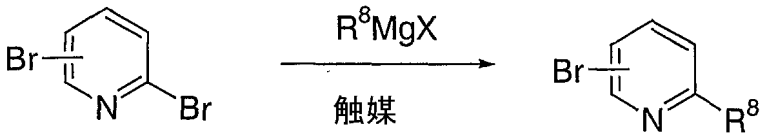
図式５

式ＸＶＩＩの炭素系求核剤によって２位で置換されたブロモピリジン中間体（式中、R^8はピリジンへの炭素－炭素連結を有するR^2部分から選択される）は、図式５に示した方法に従って簡便に製造される。このブロモピリジン中間体は、テトラヒドロフランなどの溶媒中、－１０℃～室温の温度範囲で、［１，１′－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロニッケル（ＩＩ）などの遷移金属種の触媒作用下にて、適切なグリニャル試薬溶液で処理し、得られた反応混合物を公知の手順によって後処理して所望の生成物を得ることで、式ＸＶＩのジハライドから製造される。

【０１０６】

【化７】

図式５



XVI　　XVII

【０１０７】

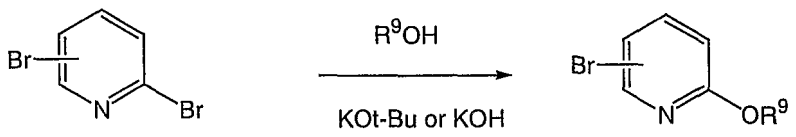
図式６

２－置換基がアルコキシ基OR^9であるＸＶＩＩＩ型のハロピリジン中間体は、図式６に示した方法によって適切なアルカリアルコキシドで置換することで、式ＸＶＩのジハライドから誘導される。この反応は、０℃～室温の温度範囲でＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドなどの溶媒中で行い、反応完了後、従来の手順に従って生成物を単離および精製する。

【０１０８】

【化８】

図式６



XVI　　XVIII

【０１０９】

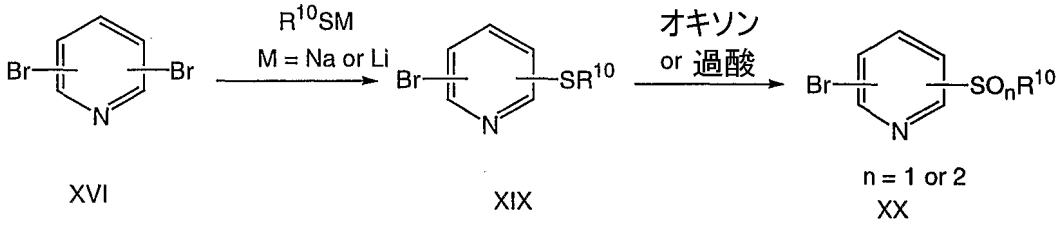
図式７

２－置換基がスルフィド、スルホキシドまたはスルホンである式ＸＩＸまたはＸＸの中間体が必要であった場合、それらは図式７に記載の方法に従って得た。ＸＶＩ型の適切なジハロピリジンを、通常－７８℃～室温の温度範囲でＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドまたはジエチルエーテルなどの溶媒中、水素化アルカリもしくはｎ－ブチルリチウムなどの強塩基の作用によって相当するチオールまたはジスルフィドから発生させる適切なチオアルコキシドと反応させる。反応完了後、式ＸＩＸの生成物を従来の手順に従って単離および精製する。そうして得られた生成物は、オキソンまたは有機過酸などの酸化剤の作用によって、式ＸＸの相当するスルホキシドまたはスルホンに酸化することができる。図式７において、R^{10}はＨまたはC_{1-6}アルキルである。

【０１１０】

【化９】

図式7



XVI　　XIX　　XX

【０１１１】

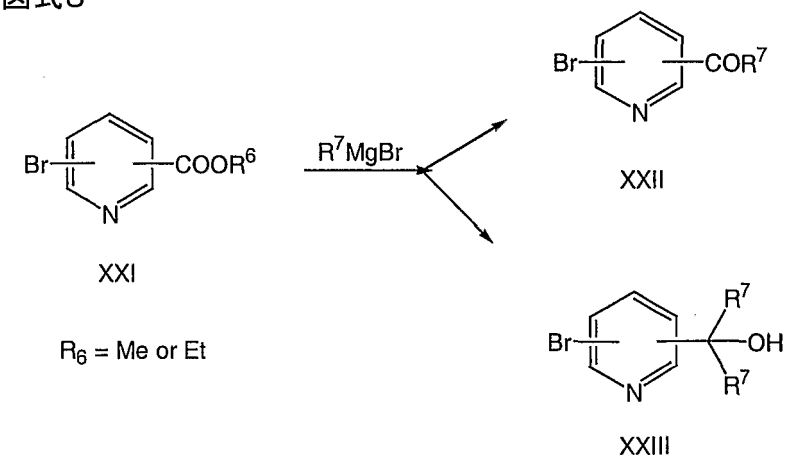
図式８

図式８に示した式ＸＸＩＩのハロアシルピリジン中間体の製造には、０℃～室温の温度範囲で、ジエチルエーテルなどの溶媒中の適切なグリニャル試薬溶液でＸＸＩ型のハロピリジンエステルを処理することが必要である。その反応を長時間または還流下で行うと、式ＸＸＩＩＩのハロピリジンカルビノールが得られる。図式８および９において、R^{7}はC_{1-6}アルキルであり、R^{6}はメチルまたはエチルである。

【０１１２】

【化１０】

図式8



XXI　　XXII　　XXIII

【０１１３】

図式９

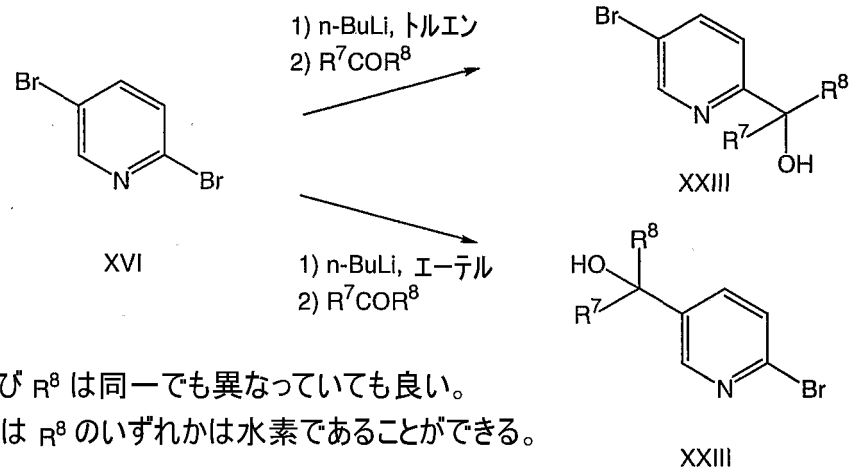
図式９は、ＸＸＩＩＩ型のある種のハロピリジンカルビノール合成における別途手順を示している。２，５－ジブロモピリジンを－７８℃にてトルエン中のｎ－ブチルリチウムで処理し、次に適切なケトンまたはアルデヒドを加え、その後に－７８℃で反応停止する

と、カルビノール基がピリジン環の２位を占めるＸＸＩＩＩ型のカルビノールが得られる。金属化段階をジエチルエーテル中で行うと、同じ工程によって式ＸＸＩＩＩの中間体が得られ、そこではカルビノール基はピリジン環の５位を占める。

【０１１４】

【化１１】

図式９



R7 および R8 は同一でも異なっていても良い。
R7 または R8 のいずれかは水素であることができる。

【０１１５】

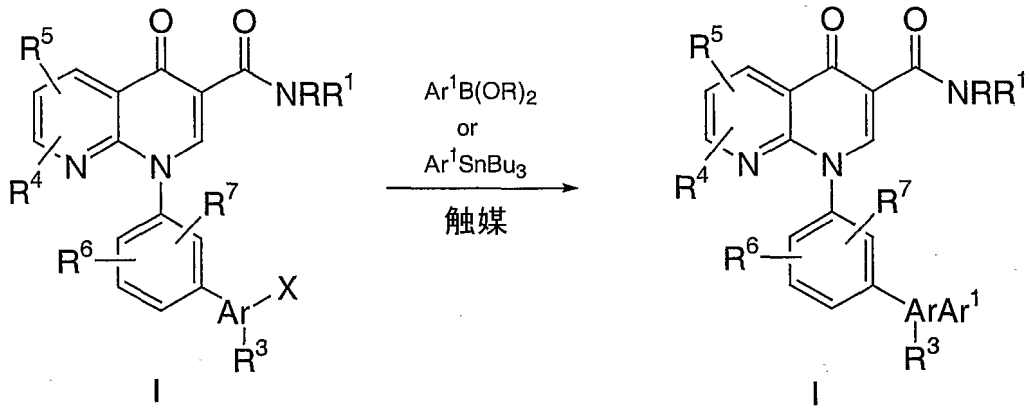
図式１０

図式１０は、Ｒ2が置換されたフェニルまたはヘテロアリール基である式Ｉの化合物についての合成方法を示すものである。Ｒ2がハロゲンであるＩ型の中間体化合物を、上記の方法のいずれかを用いて式ＶＩＩの適切に置換されたボロン酸もしくはボロン酸エステルまたは式ＩＸのトリブチルスタンナンと反応させて、所望の化合物を得る。

【０１１６】

【化１２】

図式10



【０１１７】

図式１１

式Ｉの予め組み立てた化合物に対するさらなる各種変換を図式１１に示してある。Ａｒ基がピリジンまたはキノリン基である場合、一般に使用される条件下でｍ－クロロ過安息香酸またはモノ過フタル酸マグネシウムなどの適切な酸化剤の作用によって、それを酸化して相当する窒素オキサイドとすることができる。Ａｒ基上の１以上の置換基がケトンである場合、溶媒としてのピリジン中でのヒドロキシルアミンの作用によって、それをオキ

シム類縁体に簡便に変換する。スルフィド置換基は、適切な量のオキソンもしくは有機過酸などの酸化剤を用いることで容易に酸化されて、相当するスルホキシドまたはスルホン誘導体となる。

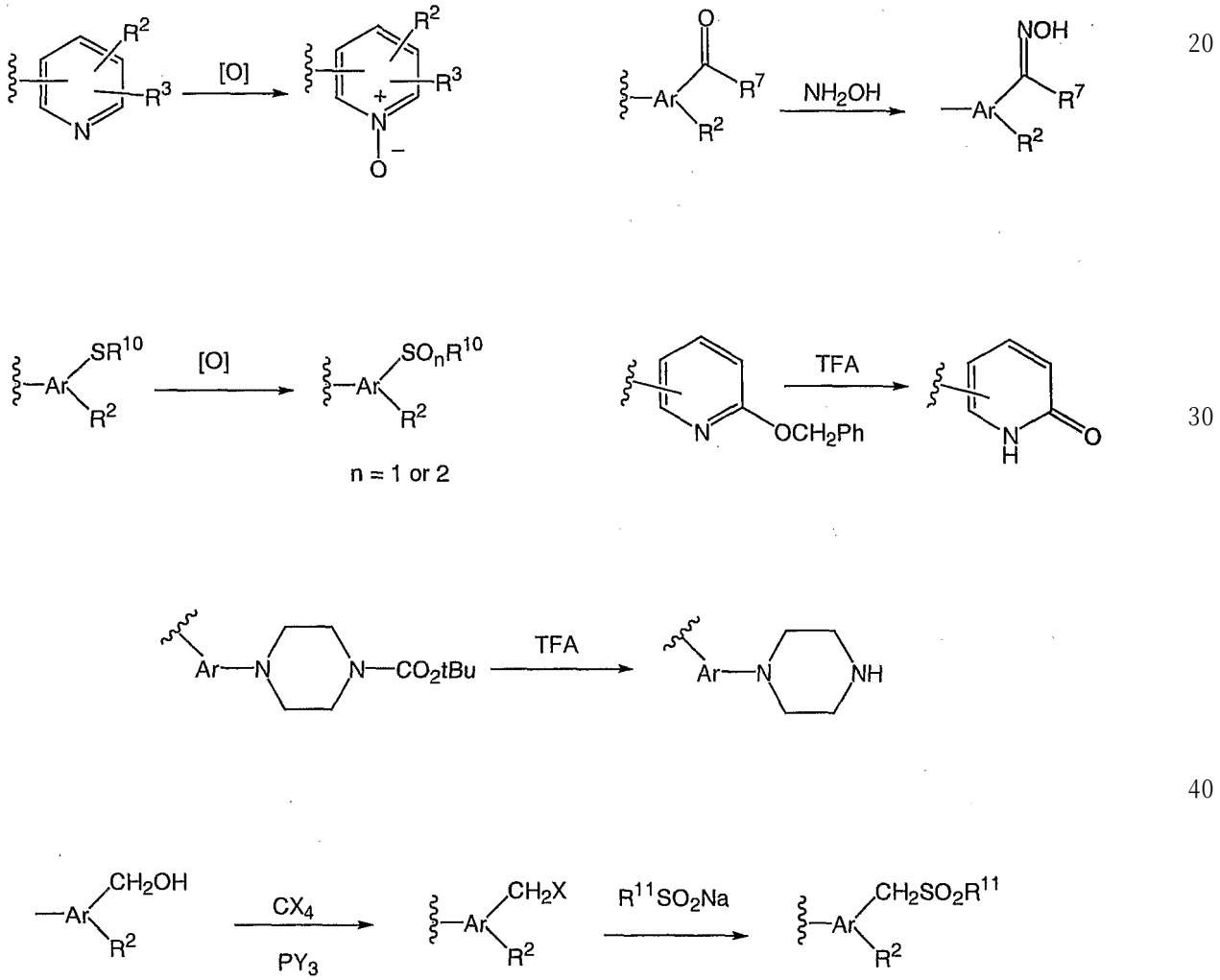
【０１１８】

２－ベンジルオキシピリジンの相当する２－ピリドンへの変換は、室温または軽い加温下にて、塩化メチレンなどの溶媒中トリフルオロ酢酸で処理することで行った。ピペラジン環からのｔｅｒｔ－ブチロキシカルボニル保護基の脱離は、還流温度での１，２－ジクロロエタンなどの溶媒中でのトリフルオロ酢酸との反応によって行う。Ａｒ上の置換基がヒドロキシメチル基である場合、塩化メチレンなどの溶媒中、トリフェニルホスフィンまたはジフォス（diphos）などのトリ置換ホスフィンの存在下に、テトラハロメタンを用いてそれを誘導体化して、類縁のハロメチル部分とすることができる。そのハライドは、適切なスルフィン酸ナトリウム塩によって置き換えて、アルキルもしくはアリールスルホニルメチル類縁体を得ることができる。

【０１１９】

【化１３】

図式11



【０１２０】

図式１２

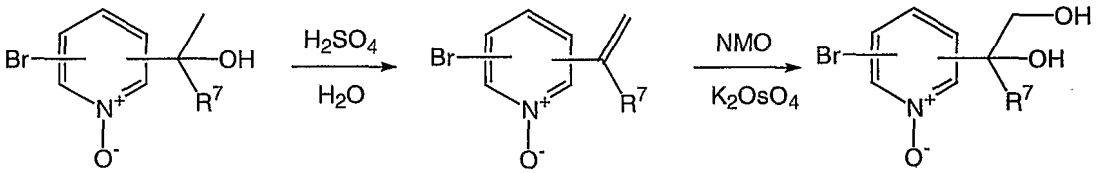
図式１２のＸＸＩＶ型の化合物によって例示されるような１－ヒドロキシ－１－メチルアルキル誘導体のＸＸＶＩ型の１，２－ジヒドロキシアルキル類縁体への変換を、初期の酸触媒脱水を介して、例えば硫酸水溶液中で加熱することで行って、ＸＸＶ型の中間体１

－アルキルビニル化学種を得る。それを触媒量のオスミウム酸カリウム・２水和物の存在下に、例えば４－メチルモルホリンＮ－オキサイド（ＮＭＯ）などの酸化物を用いて、ジヒドロキシル化法によって所望のジオールＸＸＶＩに変換する。

【０１２１】

【化１４】

図式12



XXIV　　XXV　　XXVI

【０１２２】

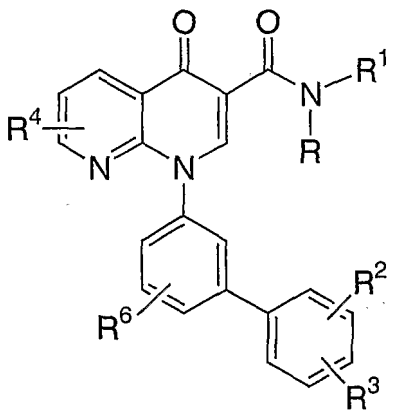
実施例

式（Ｉ）を参照して、下記の表に本発明の実施例をまとめてある。

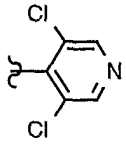
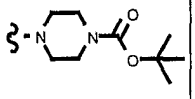
【０１２３】

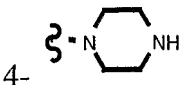
【表３】

表　1



I

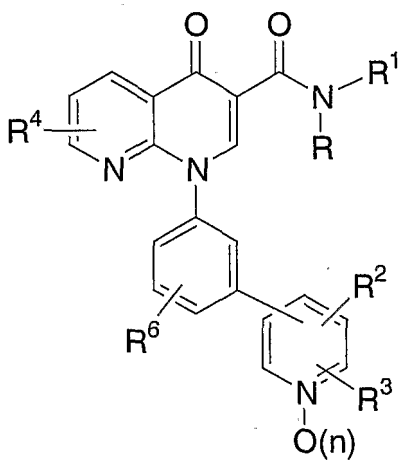
実施例	R	R^1	R^2	R^3	R^4	R^6
1	H	i-pr	3-C(O)Me	H	H	H
2	H		3-C(O)Me	H	H	H
3	H	i-pr	4-n-プロピル	H	H	H
4	H	i-pr	4-C(O)Me	H	H	H
5	H	i-pr	2-Me	H	H	H
6	Me	i-pr	4-C(O)Me	H	H	H
9	H	t-bu	4-C(O)Me	H	H	H
11	H	i-pr	4-	H	H	H
16	H	c-pr	4-CH_2OH	H	H	H
18	H	c-pr	4-SEt	H	H	H
20	H	c-pr	4-SO_2NH_2	H	H	H
21	H	i-pr	3-OEt	H	H	H
22	H	i-pr	4-SMe	H	H	H
23	H	i-pr	3-C(O)Me	4-OH	H	H
49	H	i-pr	4-SO_2Me	H	H	H
52	H	c-pr	4-SO_2Et	H	H	H

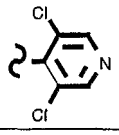
実施例	R	R^1	R^2	R^3	R^4	R^6
53	H	c-pr	4-S(O)Et	H	H	H
54	H	i-pr	4-C(=NOH)Me	H	H	H
55	H	i-pr	4-	H	H	H
56	H	c-pr	4-CH_2SO_2Me	H	H	H

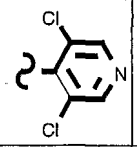
【０１２４】

【表４】

表　2



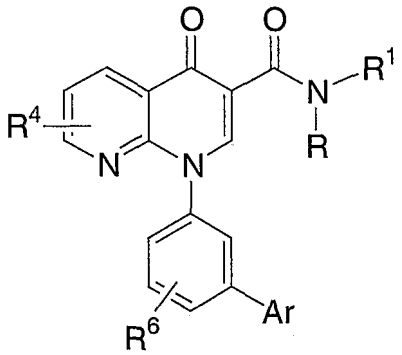
実施例	R	R^1	π 位	R^2	R^3	R^4	R^6	n
7	H	i-pr	3	H	H	H	H	0
10	H		3	H	H	H	H	0
14	H	c-pr	3	H	H	H	H	0
15	H	i-pr	3	5-SMe	H	H	H	0
17	H	c-pr	4	H	H	H	H	0
24	H	i-pr	3	5-COOEt	H	H	H	0

実施例	R	R^1	π 位	R^2	R^3	R^4	R^6	n
25	H	i-pr	3	5-CMe_2OH	H	H	H	0
26	H	i-pr	3	6-CH_2CHMe_2	H	H	H	0
27	H	i-pr	3	5-C(O)Me	H	H	H	0
28	H	i-pr	3	6-Me	H	H	H	0
30	H	H	3	6-CMe_2OH	H	H	H	1
32	H	c-pr	3	5-SO_2Me	H	H	H	0
33	H	c-pr	2	4-CMe_2OH	H	H	H	1
34	H	c-pr	2	5-CMe_2OH	H	H	H	0
35	H	c-pr	4	3-CMe_2OH	H	H	H	0
36	H	c-pr	4	3-CMe_2OH	H	H	H	1
37	H	c-pr	3	6-SO_2I-pr	H	H	H	0
38	H	c-pr	3	6-OMe	H	H	H	0
39	H	c-pr	3	6-Me	H	H	H	0
40	H	c-pr	3	6-OCH_2CF_3	H	H	H	0
41	H	c-pr	3	5-Br	H	H	H	0
42	H	c-pr	3	6-OCH_2Ph	H	H	H	0
43	H	c-pr	3	6-C(c-pr)$_2$OH	H	H	H	0
44	H	c-pr	2	5-CMe_2 OH	H	H	H	1
45	H	c-pr	3	6-CMe_2 OH	H	H	H	0
46	H	i-ブチル	3	6-CMe_2 OH	H	H	H	0
47	H	c-pr	3	6-CMe_2 OH	H	H	5-Br	0
48	H	c-pr	2	6-CMe_2OH	H	H	H	0
50	H	c-pr	3	6-SO_2Me	H	H	H	0
51	H	i-pr	3	5-SO_2Me	H	H	H	0
59	H	i-pr	3	H	H	H	H	1
60	H		3	H	H	H	H	1
61	H	i-pr	3	5-COOEt	H	H	H	1
62	H	i-pr	3	5-CMe_2OH	H	H	H	1

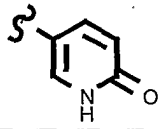
実施例	R	R^1	π 位	R^2	R^3	R^4	R^6	n
63	H	i-pr	3	6-CH_2CHMe_2	H	H	H	1
64	H	i-pr	3	6-Me	H	H	H	1
65	H	c-pr	3	H	H	H	H	1
66	H	c-pr	3	6-CMe_2OH	H	H	H	1
67	H	c-pr	4	H	H	H	H	1
68	H	c-pr	3	5-Br	H	H	H	1
73	H	i-ブチル	3	6-CMe_2OH	H	H	H	1
74	H	c-pr	3	6-Me	H	H	H	1
75	H	c-pr	3	6-SO_2Me	H	H	H	1
76	H	c-pr	3	6-CMe_2OH	H	H	5-Br	1
77	H	c-pr	3	6-CMe(CH2OH)OH	H	H	H	1

【０１２５】
【表５】

表 3



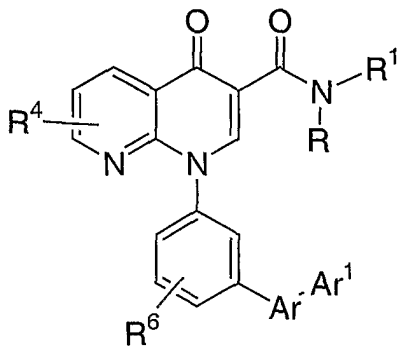
実施例	R	R^1	Ar	R^4	R^6
8	H	i-pr	インドール－５－イル	H	H
12	H	i-pr	キノリン－３－イル	H	H
13	H	i-pr	ピリミジン－３－イル	H	H
19	H	c-pr	３－チエニル	H	H
29	H	c-pr	1-オキシドピリミジン-5-イル	H	H

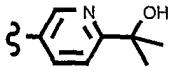
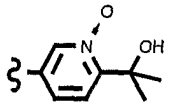
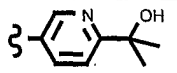
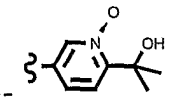
	R	R^1	Ar	R^4	R^6
57	H	c-pr		H	H
72	H	i-pr	1-オキシドキノリン-3-イル	H	H

【０１２６】

【表６】

表　4

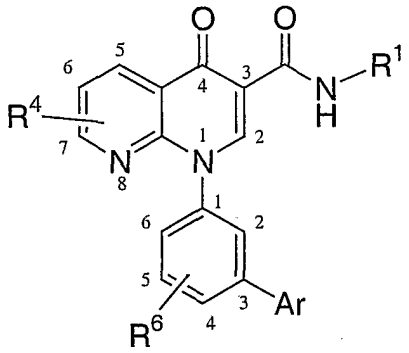


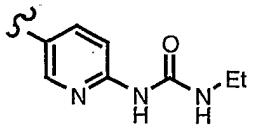
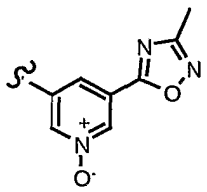
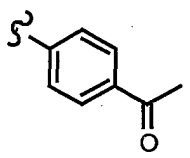
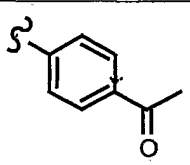
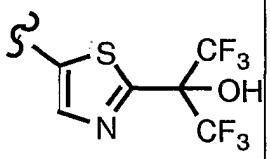
実施例	R	R^1	Ar	Ar^1	R^4	R^6
31	H	i-pr	Ph	4-(ピリジン-3-イル)	H	H
58	H	c-pr	ピリジン-3-イル		H	H
69	H	c-pr	ピリジン-3-イル		H	H
70	H	c-pr	1-オキシドピリジン-3-イル		H	H
71	H	c-pr	1-オキシドピリジン-3-イル		H	H

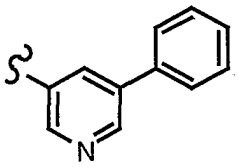
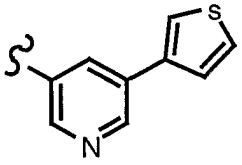
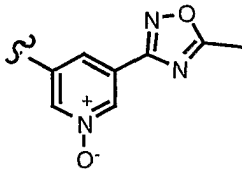
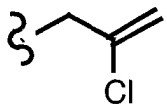
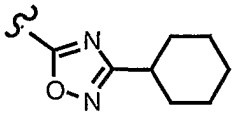
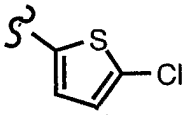
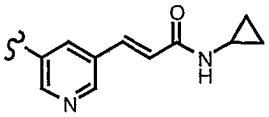
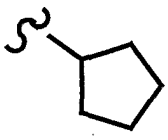
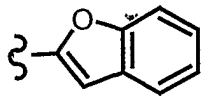
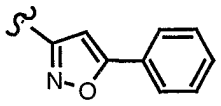
【０１２７】

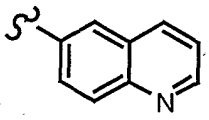
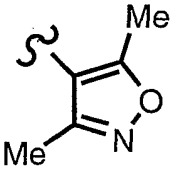
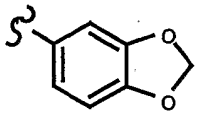
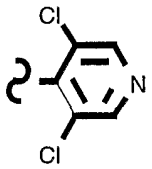
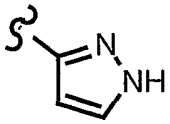
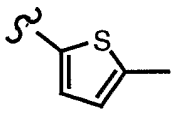
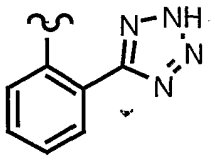
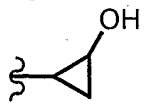
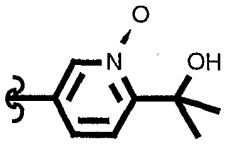
【表７】

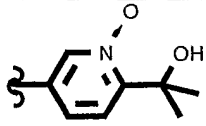
表　5



R^1	R^4	R^6	Ar
c-pr	H	H	
c-pr	H	H	
i-pr	7-Me	H	
i-pr	H	5-Me	
c-pr	H	H	

R^1	R^4	R^6	Ar
c-pr	H	H	
c-pr	H	H	
c-Bu	H	6-F	
	6-F	H	
	H	H	
	5-F	4-F	
i-pr	H	H	

R^1	R^4	R^6	Ar
i-pr	H	H	
i-pr	H	H	
c-pr	H	H	
	H	H	
c-pr	H	H	
c-Bu	H	H	
	H	H	

R^1	R^4	R^6	Ar
	H	H	

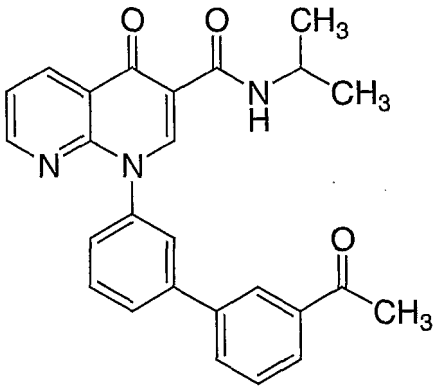
【実施例１】

【０１２８】

Ｎ－イソプロピル－１－［３－（３－アセチルフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０１２９】

【化１５】



段階１：３－（３－ブロモアニリノ）－２－（２－クロロニコチノイル）アクリル酸エチル

２－クロロニコチノイル酢酸エチル（４１．１ｇ、１８０．５ｍｍｏｌ）、オルトギ酸トリエチル（４０．１２ｇ、２７１ｍｍｏｌ）および無水酢酸（９２．０５ｇ、９０２．５ｍｍｏｌ）の混合物を、１３０℃で２．５時間加熱した。揮発性成分を留去し、残留物をキシレンとともに２回共留去した。油状残留物を塩化メチレン（２５０ｍＬ）に溶かし、３－ブロモアニリン（３７．２５ｇ、２１６．６ｍｍｏｌ）をゆっくり加えた。得られた溶液を室温で１８時間撹拌し、溶媒を留去した。得られた粗化合物をそのまま次の段階で用いた。

【０１３０】

段階２：１－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボン酸エチル

段階１からの粗化合物をテトラヒドロフラン（５００ｍＬ）に溶かし、溶液を冷却して０℃とし、水素化ナトリウム（６０％オイル中分散品として、９．４ｇ、２３５ｍｍｏｌ）を少量ずつ加えた。０℃で１時間撹拌後、混合物を昇温させて室温とした。２時間後、水（４００ｍＬ）を懸濁液に加え、不溶固体を濾過し、多量の水で洗浄した。乾燥されてから、固体をエーテル（１５０ｍＬ）中にて室温で２４時間撹拌し、濾過して、標題化合物をクリーム色固体として得た。

【０１３１】

【化１６】

^{1}H NMR（アセトン-d_6）δ 1.32 (t, 3H), 4.29 (q, 2H), 7.54-7.63 (m, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.66-8.71 (m, 3H).

【０１３２】

段階３：１－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボン酸

段階２からの１－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボン酸エチル（５２．５ｇ、１４０．７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（４００ｍＬ）、メタノール（４００ｍＬ）および１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（２８０ｍＬ）混合液中の懸濁液を、撹拌しながら約５０℃で２０分間加熱した。冷却後、混合物を水（３００ｍＬ）で希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液（３２５ｍＬ）を加えた。４５分間撹拌後、沈殿を濾過し、水で十分に洗浄し、乾燥して標題酸をクリーム色固体として得た。

【０１３３】

【化１７】

^{1}H NMR (アセトン -d_6) δ 7.65 (t, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.87 (m, 2H), 9.01 (s, 1H).

【０１３４】

段階４：Ｎ－イソプロピル－１－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

段階３からの１－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボン酸（２６．３ｇ、７６ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（２３．２ｇ、２３０ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１０００ｍＬ）懸濁液に０℃で、クロルギ酸イソブチル（１８．８５ｇ、１３８ｍｍｏｌ）を加えた。０℃で２時間撹拌後、イソプロピルアミン（２３ｇ、３９０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を昇温させて室温とし、終夜撹拌した。次に、混合物を酢酸エチルと水との間で分配し、有機相を脱水し、溶媒留去して固体を得た。それを室温で３時間にわたってエーテル中で撹拌し、濾過して、Ｎ－イソプロピル－１－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドを白色固体として得た。

【０１３５】

【化１８】

^{1}H NMR (アセトン-d_6) δ 1.25 (d, 6H), 4.17 (m, 1H), 7.59-7.63 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.73 (m, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.61 (br, NH).

【０１３６】

段階５：Ｎ－イソプロピル－１－［３－（３－アセチルフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

段階４からのＮ－イソプロピル－１－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド、３－アセチルフェニルボロン酸（１．２当量）、トランス－ジブロモビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）（０．０５当量）、トルエン（６ｍＬ／ｍｍｏｌ）、エタノール（２ｍＬ／ｍｍｏｌ）および２Ｍ炭酸ナトリウム水溶液（８当量）の混合物を、窒素雰囲気下に１時間還流した。混合物を酢酸エチルで希釈し、有機相を水およびブラインで洗浄し、脱水し、溶媒留去した。粗生成物について、２０％から４０％エーテル／塩化メチレンの勾配で溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィー精製を行って、Ｎ－イソプロピル－１－［３－（３－アセチルフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド生成物を固体として得た。

【０１３７】

【化１９】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.29 (d, 6H), 2.65 (s, 3H), 4.28 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.95 (dd, 1H), 8.19 (brs, 1H), 8.70 (dd, 1H), 8.81 (dd, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.65 (br, NH).

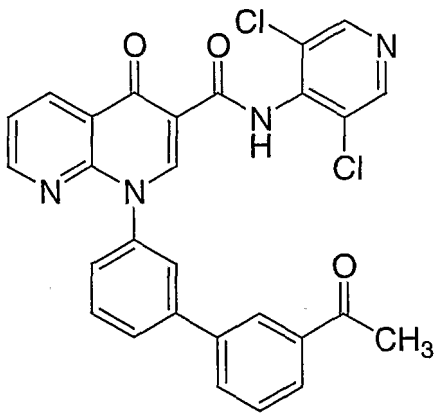
【実施例２】

【０１３８】

Ｎ－（２，６－ジクロロピリジン－４－イル）－１－［３－（３－アセチルフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０１３９】

【化２０】



段階１：４－アミノ－３，５－ジクロロピリジンのアニオン

６０％オイル中分散品としての水素化ナトリウム（３６０ｍｇ、９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１５ｍＬ）中懸濁液を冷却して０℃とした。４－アミノ－３，５－ジクロロピリジン（９７８ｍｇ、６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１５ｍＬ）溶液をゆっくり加えた。得られた混合物を２．５時間０℃に維持した。

【０１４０】

段階２：１－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボン酸の酸塩化物

実施例１の段階３からの１－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボン酸（６９０ｍｇ、２ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１２ｍＬ）中懸濁液を冷却して０℃とし、オキサリルクロライド（３８１ｍｇ、３ｍｍｏｌ）を加え、次にＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド２滴を加えた。次に、得られた混合物を室温で１時間撹拌し、４５分間還流し、冷却して室温とした。

【０１４１】

段階３：Ｎ－（２，６－ジクロロピリジン－４－イル）－１－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

褐色懸濁液としての上記段階２からの混合物を、注射器を介して段階１の冷懸濁液に加えた。得られた混合物を室温で１８時間撹拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液で反応停止し、酢酸エチルと水との間で分配した。有機相留去からの粗生成物をエーテル（５０ｍＬ）で磨砕し、濾過して、Ｎ－（２，６－ジクロロピリジン－４－イル）－１－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドをベージュ固体として得た。

【０１４２】

【化２１】

^{1}H NMR (アセトン-d_6) δ 7.61-7.70 (m, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.62 (s, 2H), 8.80 (br s, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 12.1 (br, NH).

【０１４３】

段階４：Ｎ－（２，６－ジクロロピリジン－４－イル）－１－［３－（３－アセチルフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

Ｎ－イソプロピル１－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドに代えて段階３からのＮ－（２，６－ジクロロピリジン－４－イル）－１－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドを用いた以外は実施例１段階５の手順に従って、Ｎ－（２，６－ジクロロピリジン－４－イル）－１－［３－（３－アセチルフェニル）フェ

ニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド化合物を固体として得た。

【０１４４】

【化２２】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.65 (s, 3H), 7.47 (d, 1H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.82 (d, 2H), 7.98 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.55 (s, 2H) 8.75 (brs, 1H), 8.92 (dd, 1H), 9.14 (s, 1H), 12.08 (br, NH).

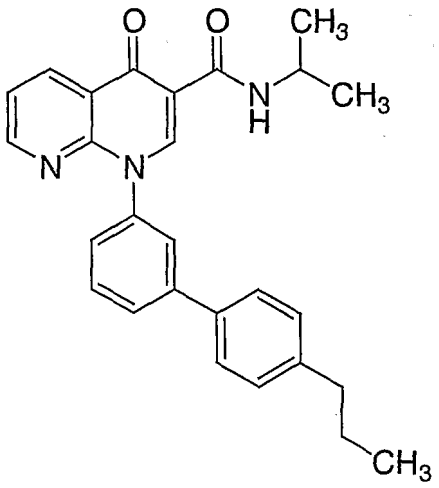
【実施例３】

【０１４５】

Ｎ－イソプロピル－１－［３－（４－Ｎ－プロピルフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０１４６】

【化２３】



３－アセチルフェニルボロン酸に代えて４－ｎ－プロピルフェニルボロン酸を用いた以外は実施例１段階５の手順に従って、標題化合物を白色固体として得た。

【０１４７】

【化２４】

^{1}H NMR (アセトン-d_6) δ 0.93 (t, 3H), 1.24 (d, 6H), 1.65 (m, 2H), 2.62 (t, 2H), 4.18 (m, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.58-7.61 (m, 2H), 7.68-7.72 (m, 3H), 7.87 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.78 (dd, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.66 (br, NH).

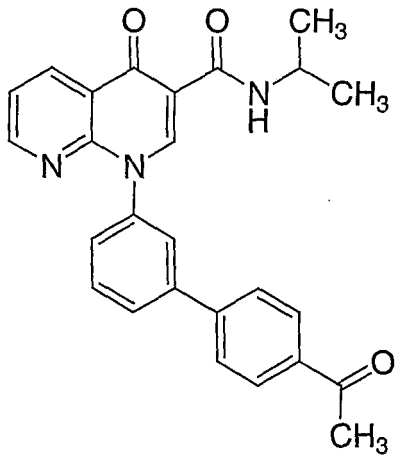
【実施例４】

【０１４８】

Ｎ－イソプロピル－１－［３－（４－アセチルフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０１４９】

【化２５】



３－アセチルフェニルボロン酸に代えて４－アセチルフェニルボロン酸を用いた以外は実施例１段階５の手順に従って、標題化合物を固体として得た。

【０１５０】

【化２６】

^{1}H NMR (アセトン-d_6) δ 1.25 (d, 6H), 2.61 (s, 3H), 4.17 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.97 (d, 1H), 8.07-8.10 (m, 3H), 8.72 (brs, 1H), 8.78 (dd, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.65 (br, NH).

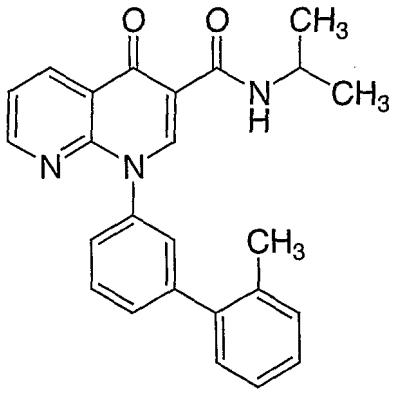
【実施例５】

【０１５１】

Ｎ－イソプロピル－１－［３－（２－メチルフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０１５２】

【化２７】



３－アセチルフェニルボロン酸に代えて２－メチルフェニルボロン酸を用いた以外は実施例１段階５の手順に従って、標題化合物を固体として得た。

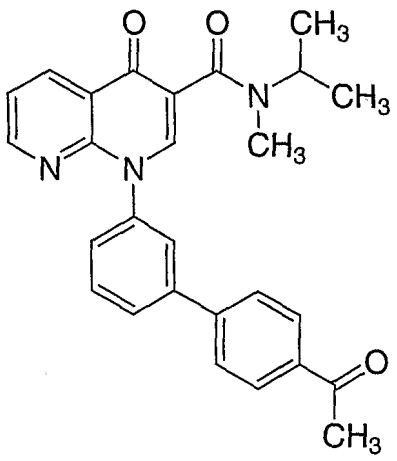
【０１５３】

【化２８】

^{1}H NMR (アセトン-d_6) δ 1.24 (d, 6H), 2.35 (s, 3H), 4.17 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 4H), 7.56-7.60 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.70 (t, 1H), 8.74 (m, 1H), 8.78 (dd, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.64 (br, NH).

【実施例６】

【０１５４】
Ｎ－イソプロピル－Ｎ－メチル－１－［３－（４－アセチルフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド
【０１５５】
【化２９】



段階１：Ｎ－イソプロピル－Ｎ－メチル－１－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド
イソプロピルアミンに代えてＮ－イソプロピル－Ｎ－メチルアミンを用いた以外は実施例１段階４の手順に従って、Ｎ－イソプロピル－Ｎ－メチル－１－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドを黄色固体として得た。
【０１５６】
【化３０】

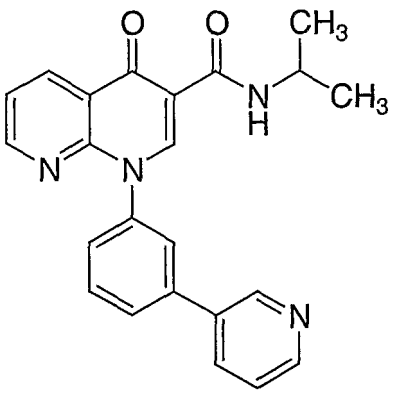
^{1}H NMR (アセトン-d_6) (アミドの2つの回転異性体として現れる) δ 1.18 (m, 6H), 2.85 (s, 3H), 4.05 (m, 0.5H), 4.84 (m, 0.5H), 7.49-7.64 (m, 3H), 7.72 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.65 (d, 2H).

【０１５７】
段階２：Ｎ－イソプロピル－Ｎ－メチル－１－［３－（４－アセチルフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド
Ｎ－イソプロピル１－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドに代えて段階１からのＮ－イソプロピル－Ｎ－メチル－１－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドを用い、３－アセチルフェニルボロン酸に代えて４－アセチルフェニルボロン酸を用いた以外は実施例１段階５の手順に従って、Ｎ－イソプロピル－Ｎ－メチル－１－［３－（４－アセチルフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド化合物を白色固体として得た。
【０１５８】
【化３１】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (アミドの2つの回転異性体として現れる) δ 1.23 (m, 6H), 2.62 (s, 3H), 4.00 (m, 0.5H), 4.92 (m, 0.5H), 7.38-7.55 (m, 2H), 7.63-7.77 (m, 5H), 8.03 (d, 2H), 8.14 (s, 0.5H), 8.21 (s, 0.5H), 8.65 (m, 1H), 8.75-8.80 (m, 1H).

【実施例７】

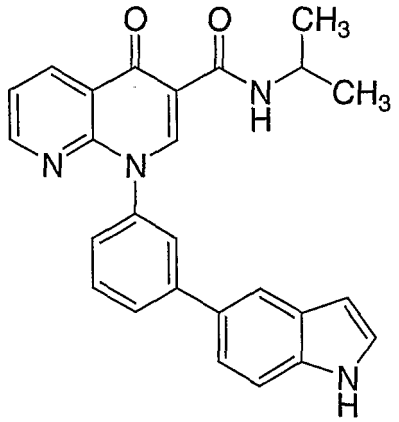
【０１５９】
Ｎ－イソプロピル－１－［３－（ピリジン－３－イル）フェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド
【０１６０】
【化３２】



３－アセチルフェニルボロン酸に代えてピリジン－３－ボロン酸１，３－プロパンジオール環状エステルを用い、トランス－ジブロモビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）に代えて［１，１′－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）を用いた以外は実施例１段階５の手順に従って、標題化合物をベージュ固体として得た。
【０１６１】
【化３３】

^{1}H NMR (ｱｾﾄﾝ-d_6) δ 1.24 (d, 6H), 4.17 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.05 (brs, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.78 (dd, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.99 (brs, 1H), 9.65 (br, NH).

【実施例８】
【０１６２】
Ｎ－イソプロピル－１－［３－（インドール－５－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド
【０１６３】
【化３４】



３－アセチルフェニルボロン酸に代えて５－インドリルボロン酸を用いた以外は実施例１段階５の手順に従って、標題化合物をオフホワイト固体として得た。
【０１６４】

【化３５】

^{1}H NMR ((DMSO-d_6) δ 1.20 (d, 6H), 4.10 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 7.38 (brs, 1H), 7.46-7.52 (m, 3H), 7.59-7.66 (m, 2H), 7.87-7.93 (m, 3H), 8.72-8.81 (m, 3H), 9.67 (br, NH), 11.2 (br, NH).

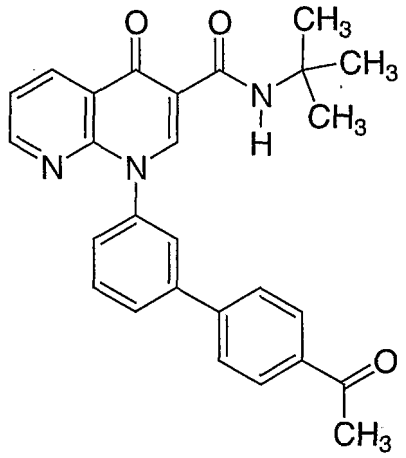
【実施例９】

【０１６５】

Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－１－［３－（４－アセチルフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０１６６】

【化３６】



段階１：Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－１－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

イソプロピルアミンに代えてｔｅｒｔ－ブチルアミンを用いた以外は実施例１段階４の手順に従って、Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－１－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドを黄色固体として得た。

【０１６７】

【化３７】

^{1}H NMR (アセトン-d_6) δ 1.44 (s, 9H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.70 (dd, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.93 (br s, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.77 (dd, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.73 (br, NH).

【０１６８】

段階２：Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－１－［３－（４－アセチルフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

Ｎ－イソプロピル１－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドに代えて段階１からのＮ－ｔｅｒｔブチル－１－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドを用い、３－アセチルフェニルボロン酸に代えて４－アセチルフェニルボロン酸を用いた以外は実施例１段階５の手順に従って、Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－１－［３－（４－アセチルフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド化合物を、収率９３％で白色固体として得た。

【０１６９】

【化３８】

^{1}H NMR（アセトン-d_6）δ 1.45 (s, 9H), 2.61 (s, 3H), 7.59 (m, 1H), 7.69-7.72 (m, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.92-7.99 (m, 3H), 8.07-8.11 (m, 3H), 8.72 (m, 1H), 8.78 (dd, 1H), 8.91 (s, 1H), 9.79 (br, NH).

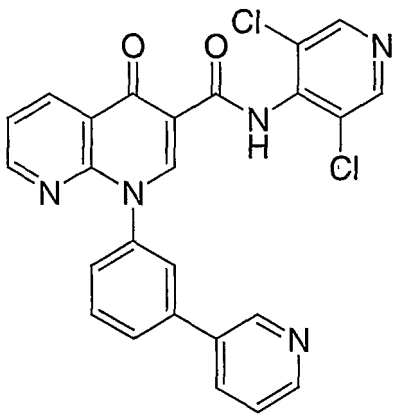
【実施例１０】

【０１７０】

Ｎ－（２，６－ジクロロピリジン－４－イル）－１－［３－（ピリジン－３－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０１７１】

【化３９】



トランス－ジブロモビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）に代えて［１，１′－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）を用い、３－アセチルフェニルボロン酸に代えてピリジン－３－ボロン酸１，３－プロパンジオール環状エステルを用いた以外は実施例２段階４の手順に従って、標題化合物をガラス状固体として得た。

【０１７２】

【化４０】

^{1}H NMR（アセトン-d_6）δ 7.48 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.77-7.82 (m, 2H), 7.98 (m, 1H), 8.12-8.17 (m, 2H), 8.61 (m, 1H), 8.62 (s, 2H), 8.80 (m, 1H), 8.88 (dd, 1H), 8.99 (brs, 1H), 9.06 (s, 1H), 12.2 (br, NH).

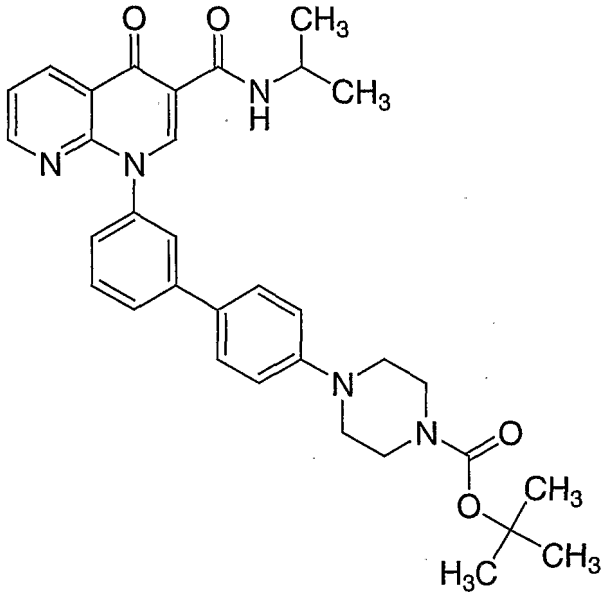
【実施例１１】

【０１７３】

Ｎ－イソプロピル－１－｛３－［４－（４－ｔｅｒｔブチロキシカルボニルピペラジン－１－イル）フェニル］－フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０１７４】

【化４１】



【０１７５】

段階１：４－ｔｅｒｔ－ブチロキシカルボニル－１－（３－ブロモフェニル）ピペラジン

１－（４－ブロモフェニル）ピペラジン塩酸塩（１０３．１５ｇ、３７１．５９ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（１．５リットル）の懸濁液に０℃で窒素雰囲気下にて、触媒量の４－ジメチルアミノピリジン（４．５４ｇ、３７．１５９ｍｍｏｌ）と次にトリエチルアミン（１５５ｍＬ、１１１４．７７ｍｍｏｌ）およびジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（１２１．６５ｇ、５５７．３８５ｍｍｏｌ、最少量のアセトニトリルに溶かしたもの）を加え、得られた反応混合物を昇温させて室温とし、５．５時間撹拌した。反応混合物を濾過し、酢酸エチルを加え、有機相を１０％クエン酸水溶液、水（２回）およびブラインで洗浄し、脱水し、溶媒留去して、粗４－ｔｅｒｔ－ブチロキシカルボニル－１－（３－ブロモフェニル）ピペラジン生成物を得た。それをそのまま次の段階で用いた。

【０１７６】

段階２：３－（４－ｔｅｒｔ－ブチロキシカルボニルピペラジン－１－イル）フェニルボロン酸

段階１からの４－ｔｅｒｔ－ブチロキシカルボニル－１－（３－ブロモフェニル）ピペラジン（１１８．３０ｇ、３４６．９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン／トルエン（１／１、１．５リットル）溶液に窒素下にて－７８℃で、ｎ－ブチルリチウム（２．５Ｍ、１６０ｍＬ、３９８．９ｍｍｏｌ）を滴下し、得られた反応混合物を－７８℃で２０分間撹拌した。ホウ酸トリイソプロピル（９６．１ｍＬ、４１６．３ｍｍｏｌ）を滴下し、反応液を昇温させて０℃とし、２時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液（４００ｍＬ）、水（１００ｍＬ）および１当量のH_3PO_4（２０ｍＬ）を加え、混合物を１５分間撹拌し、濃縮して容量を約２００ｍＬとした（その段階で、混合物は青色様となり、沈殿が生成した）。混合物をヘプタン（８００ｍＬ）でゆっくり希釈し、得られた懸濁液を終夜撹拌した。懸濁液を濾過し、固体をヘプタンで洗浄し、乾燥させて、標題のボロン酸を得た。

【０１７７】

段階３：Ｎ－イソプロピル－１－｛３－［４－（４－ｔｅｒｔブチルオキシカルボニルピペラジン－１－イル）フェニル］－フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

トランス－ジブロモビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）に代えて［１，１′－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）を用い

、３－アセチルフェニルボロン酸に代えて上記段階２からのボロン酸を用いた以外は実施例１段階５の手順に従って、４－ｔｅｒｔ－ブチロキシカルボニル－１－（３－ブロモフェニル）ピペラジン化合物を固体として得た。

【０１７８】

【化４２】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.30 (d, 6H), 1.49 (s, 9H), 3.18 (m, 4H), 3.58 (m, 4H), 4.29 (m, 1H), 6.98 (d, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.55-7.62 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 8.70 (m, 1H), 8.82 (d, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.68 (br, NH).

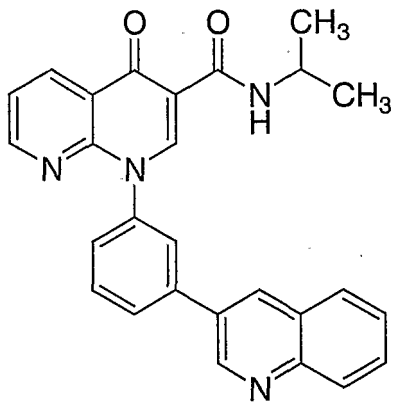
【実施例１２】

【０１７９】

Ｎ－イソプロピル－１－［３－（キノリン－３－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－カルボキサミド

【０１８０】

【化４３】



３－アセチルフェニルボロン酸に代えて３－キノリンボロン酸を用いた以外は実施例１段階５の手順に従って、標題化合物を固体として得た。

【０１８１】

【化４４】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.29 (d, 6H), 4.29 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.61 (t, 1H), 7.70-7.78 (m, 3H), 7.86-7.92 (m, 2H), 8.14 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.71 (m, 1H), 8.84 (dd, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.67 (br, NH).

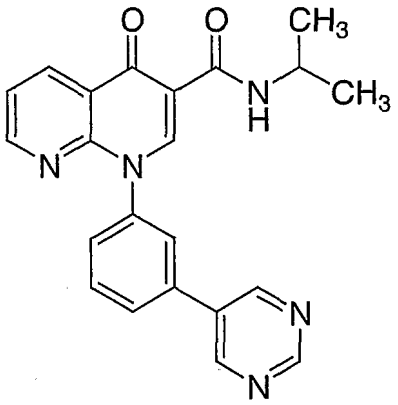
【実施例１３】

【０１８２】

Ｎ－イソプロピル－１－［３－（ピリミジン－５－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－カルボキサミド

【０１８３】

【化４５】



３－アセチルボロン酸に代えて５－ピリミジンボロン酸を用いた以外は実施例１段階５の手順に従って、標題化合物を固体として得た。

【０１８４】

【化４６】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.28 (d, 6H), 4.27 (m, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.74 (m, 2H), 8.68 (m, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.98 (s, 2H) 9.03 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.62 (br, NH).

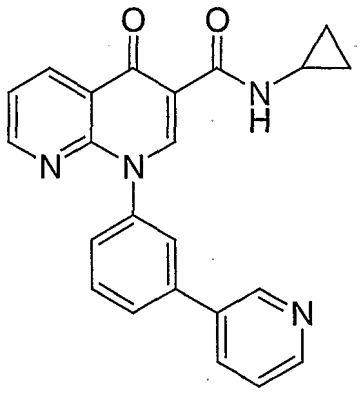
【実施例１４】

【０１８５】

Ｎ－シクロプロピル－１－［３－（ピリジン－３－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０１８６】

【化４７】



段階１：Ｎ－シクロプロピル－１－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

イソプロピルアミンに代えてシクロプロピルアミンを用いた以外は実施例１段階４の手順に従って、Ｎ－シクロプロピル－１－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドを羽毛状白色固体として得た。

【０１８７】

【化４８】

^{1}H NMR (アセトン-d_6) δ 0.59 (m, 2H), 0.80 (m, 2h), 2.96 (m, 1H), 7.59-7.68 (m, 2H), 7.72 (dd, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.72-8.81 (m, 2H), 8.89 (s, 1H), 9.70 (br, NH).

【０１８８】

段階２：Ｎ－シクロプロピル－１－［３－（ピリジン－３－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

Ｎ－イソプロピル－１－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドに代えて段階１からのＮ－［シクロプロピル－１－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドを用いた以外は実施例７の手順に従って、Ｎ－シクロプロピル－１－［３－（ピリジン－３－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド化合物をクリーム色固体として得た。

【０１８９】

【化４９】

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.57 (m, 2H), 0.78 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.63-7.69 (m, 2H), 7.74 (t, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.07 (brs, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.73 (dd, 1H), 8.79 (m, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.99 (brs, 1H), 9.74 (br, NH).

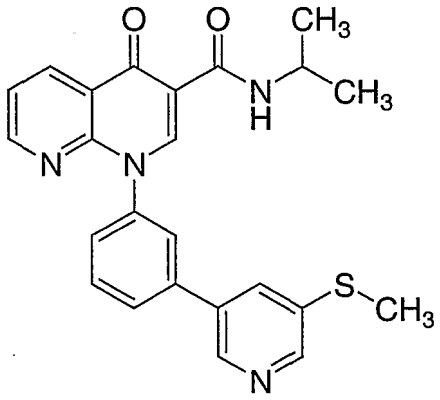
【実施例１５】

【０１９０】

Ｎ－イソプロピル－１－［３－（５－メチルチオピリジン－３－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０１９１】

【化５０】



【０１９２】

３－アセチルフェニルボロン酸に代えて５－メチルチオピリジン－３－ボロン酸を用い、トランス－ジブロモビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）に代えて［１，１′－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）を用いた以外は実施例１段階５の手順に従って、標題化合物を固体として得た。

【０１９３】

【化５１】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.33 (d, 6H) 2.60 (s, 3H), 4.33 (m, 1H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.78-7.81 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.74 (m, 1H), 8.87 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.69 (br, NH).

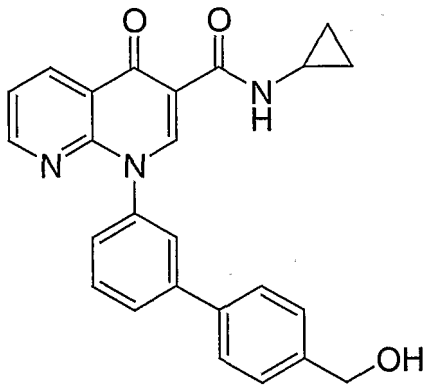
【実施例１６】

【０１９４】

Ｎ－シクロプロピル－１－［３－（４－ヒドロキシメチルフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０１９５】

【化５２】



ピリジン－３－ボロン酸１，３－プロパンジオール環状エステルに代えて４－ヒドロキシメチルフェニルボロン酸を用いた以外は実施例１４段階２の手順に従って、標題化合物を固体として得た。

【０１９６】

【化５３】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.71 (m, 2H), 0.89 (m, 2H), 1.88 (t, 1H), 3.03 (m, 1H), 4.78 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.46-7.52 (m, 3H), 7.61-7.69 (m, 4H), 7.80 (d, 1H), 8.73 (m, 1H), 8.83 (dd, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.82 (br, NH).

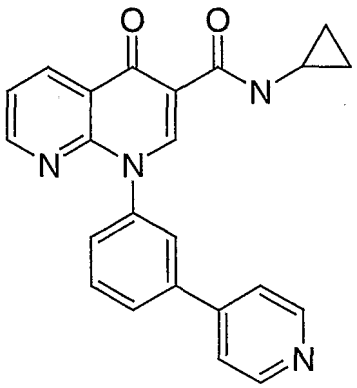
【実施例１７】

【０１９７】

Ｎ－シクロプロピル－１－［３－（ピリジン－４－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０１９８】

【化５４】



Ｎ－イソプロピル－１－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドに代えてＮ－［シクロプロピル－１－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドを用い、３－アセチルフェニルボロン酸に代えて４－ピリジンボロン酸を用いた以外は実施例１段階５の手順に従って、標題化合物を白色固体として得た。

【０１９９】

【化５５】

^{1}H NMR ((DMSO-d_6) δ 0.57 (m, 2H), 0.77 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.72-7.89 (m, 4H), 8.03 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.66-8.78 (m, 4H), 8.84 (s, 1H), 9.72 (br, NH).

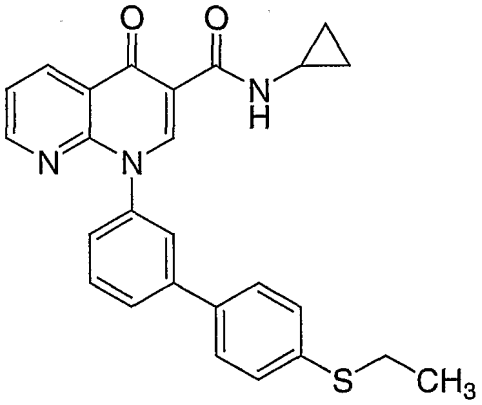
【実施例１８】

【０２００】

Ｎ－シクロプロピル－１－［３－（４－エチルチオフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０２０１】

【化５６】



ピリジン－３－ボロン酸１，３－プロパンジオール環状エステルに代えて４－エチルチオベンゼンボロン酸を用いた以外は実施例１４段階２の手順に従って、標題化合物を固体として得た。

【０２０２】

【化５７】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.72 (m, 2H), 0.90 (m, 2H), 1.48 (t, 3H), 3.03 (m, 3H), 7.42 (d, 3H), 7.50 (m, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.85 (d, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.83 (br, NH).

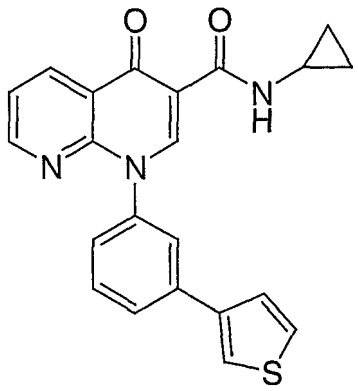
【実施例１９】

【０２０３】

Ｎ－シクロプロピル－１－［３－（３－チエニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０２０４】

【化５８】



ピリジン－３－ボロン酸１，３－プロパンジオール環状エステルに代えて３－チオフェンボロン酸を用いた以外は実施例１４段階２の手順に従って、標題化合物を白色固体として得た。

【０２０５】

【化５９】

^{1}H NMR (アセトン-d_6) δ 0.60 (m, 2H), 0.79 (m, 2H), 2.96 (m, 1H), 7.57-7.72 (m, 5H), 7.92-7.98 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.93 (s, 1H), 9.74 (br, NH).

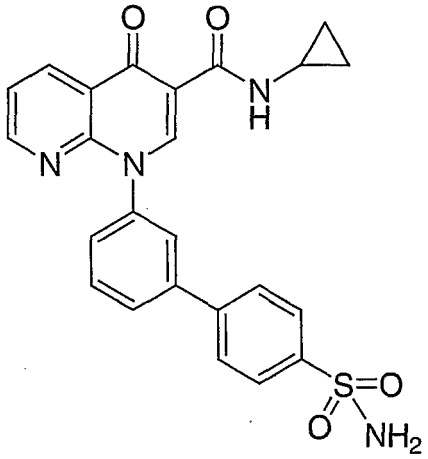
【実施例２０】

【０２０６】

Ｎ－シクロプロピル－１－［３－（４－スルファモイルフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０２０７】

【化６０】



段階１：４－スルファモイルベンゼンボロン酸ピナコールエステル

４－ブロモベンゼンスルホンアミド、ジボロンピナコールエステル（１．１当量）、酢酸カリウム（３．５当量）および［１，１′－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（０．０５当量）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４ｍＬ／ｍｍｏｌ）中混合物を８５℃で１８時間加熱した。飽和塩化アンモニウム水溶液で反応停止後、混合物を酢酸エチルと水との間で分配し、有機相からの生成物を、酢酸エチルおよびヘキサンの１：１混合液で溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、４－スルファモイルベンゼンボロン酸ピナコールエステルを固体として得た。

【０２０８】

段階２：Ｎ－シクロプロピル－１－［３－（４－スルファモイルフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

Ｎ－シクロプロピル－１－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド、段階１からのボロン酸エステル（１．２当量）、酢酸パラジウム（０．１当量）、トリフェニルホスフィン（０．３５当量）および２Ｍ炭酸ナトリウム水溶液（３．５当量）のｎ－プロパノール（１０ｍＬ／ｍｍｏｌ）中混合物を、８５℃で１時間撹拌した。冷却後、混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液で反応停止し、酢酸エチルと水との間で分配し、有機相からの生成物について、エタノール、酢酸エチルおよび塩化メチレンの１：５：４混合液で溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィー精製を行って、Ｎ－シクロプロピル－１－［３－（４－スルファモイルフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド化合物を固体として得た。

【０２０９】

【化６１】

^{1}H NMR (アセトン-d$_6$) δ 0.62 (m, 2H), 0.82 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 6.66 (br, NH_2), 7.64 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.97-8.05 (m, 5H), 8.10 (m, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.81 (dd, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.77 (br, NH).

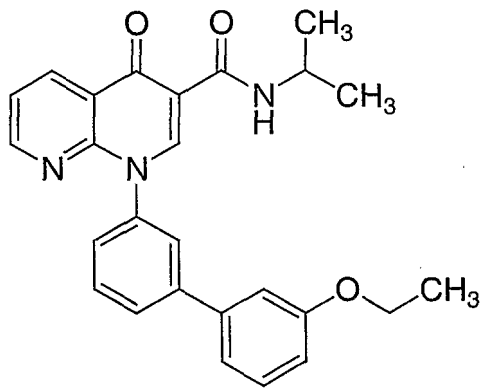
【実施例２１】

【０２１０】

Ｎ－イソプロピル－１－［３－（３－エトキシフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０２１１】

【化６２】



段階１：１－［３－（３－エトキシフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボン酸エチル

Ｎ－イソプロピル－１－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドに代えて実施例１段階２からの１－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボン酸エチルを用い、３－アセチルベンゼンボロン酸に代えて３－エトキシベンゼンボロン酸を用いた以外は実施例１段階５の手順に従って、１－［３－（３－エトキシフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボン酸エチル化合物を固体として得た。

【０２１２】

段階２：１－［３－（３－エトキシフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボン酸

１－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボン酸エチルに代えて段階１からの１－［３－（３－エトキシフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボン酸エチルを用いた以外は実施例１段階３の手順に従って、１－［３－（３－エトキシフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボン酸化合物を得て、それを精製せずに次の段階で用いた。

【０２１３】

段階３：Ｎ－イソプロピル－１－［３－（３－エトキシフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

段階２からの１－［３－（３－エトキシフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボン酸および塩化チオニル（４当量）のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ／ｍｍｏｌ）中混合物を４５分間還流し、溶媒留去した。残留物を同量のテトラヒドロフランに溶かし、イソプロピルアミン（５当量）を加え、混合物を室温で１８時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液で反応停止した後、得られた混合物を酢酸エチルと水との間で分配し、有機相からの生成物について、１０％エーテル／塩化メチレンで溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィー精製を行って、Ｎ－イソプロピル－１－［３－（３－エトキシフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド化合物を固体として得た。

【０２１４】

【化６３】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.29 (d, 6H), 1.42 (t, 3H), 4.08 (q, 2H), 4.28 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.60-7.65 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 8.71 (brs, 1H), 8.82 (dd, 1H), 9.08 (s, 1H), 9,70 (br, NH).

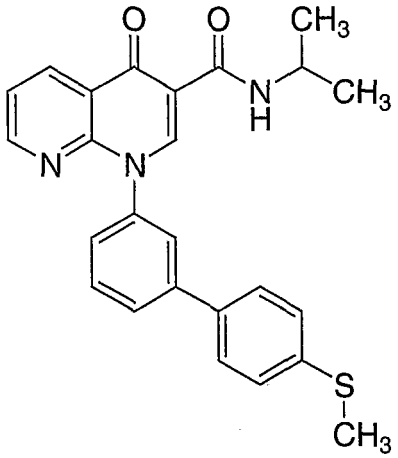
【実施例２２】

【０２１５】

Ｎ－イソプロピル－１－［３－（４－メチルチオフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０２１６】

【化６４】



段階１：１－［３－（４－メチルチオフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボン酸エチル

Ｎ－イソプロピル－１－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドに代えて実施例１段階２からの１－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボン酸エチルを用い、３－アセチルベンゼンボロン酸に代えて４－メチルチオベンゼンボロン酸を用いた以外は実施例１段階５の手順に従って、１－［３－（４－メチルチオフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボン酸エチル化合物を固体として得た。

【０２１７】

段階２：１－［３－（４－メチルチオフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボン酸

１－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボン酸エチルに代えて段階１からの１－［３－（４－メチルチオフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボン酸エチルを用いた以外は実施例１段階３の手順に従って、１－［３－（４－メチルチオフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボン酸化合物を固体として得た。

【０２１８】

段階３：Ｎ－イソプロピル－１－［３－（４－メチルチオフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

１－［３－（３－エトキシフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボン酸に代えて１－［３－（４－メチルチオフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボン酸を用いた

以外は実施例２１段階３の手順に従って、Ｎ－イソプロピル－１－［３－（４－メチルチオフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド化合物を白色固体として得た。

【０２１９】

【化６５】

^{1}H NMR (アセトン-d$_6$) δ 1.24 (d, 6H), 2.52 (s, 3H), 4.18 (m, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.69-7.73 (m, 3H), 7.87 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.78 (dd, 1H), 8.91 (s, 1H), 9.65 (br, NH).

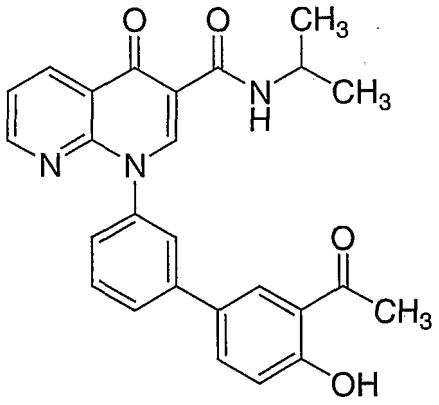
【実施例２３】

【０２２０】

Ｎ－イソプロピル－１－［３－（３－アセチル－４－ヒドロキシフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０２２１】

【化６６】



５′－ブロモ－２′－ヒドロキシアセトフェノン、ジボロンピナコールエステル（１．２５当量）、酢酸カリウム（３当量）および［１，１′－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（０．０５当量）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ／ｍｍｏｌ）中混合物を８０℃で３時間撹拌し、冷却した。実施例１段階４からのＮ－イソプロピル－１－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド（０．７５当量）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（７ｍＬ／ｍｍｏｌ）、［１，１′－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（０．０５当量）および２Ｍ炭酸ナトリウム水溶液（８．５当量）の溶液を加え、得られた混合物を８０℃で２．５時間撹拌した。冷却した混合物を酢酸エチルと水との間で分配し、有機相からの生成物について、６０％酢酸エチル／ヘキサンで溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィー精製を行って、標題化合物を明黄色固体として得た。

【０２２２】

【化６７】

^{1}H NMR (アセトン-d$_6$) δ 1.24 (d, 6H), 2.75 (s, 3H), 4.19 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.59-7.63 (m, 2H), 7.72 (t, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.73 (m, 1H), 8.78 (dd, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.65 (br, NH).

【実施例２４】

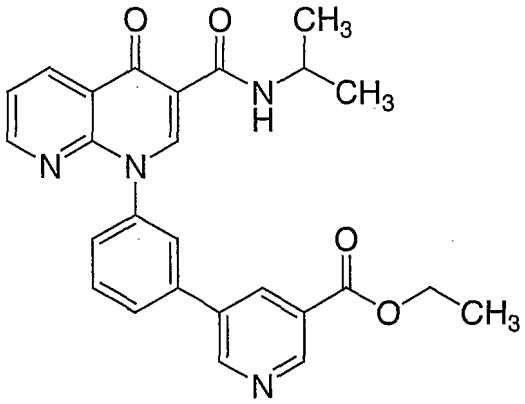
【０２２３】

Ｎ－イソプロピル－１－［３－（５－カルボエトキシピリジン－３－イル）フェニル］

－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０２２４】

【化６８】



５′－ブロモ－２′－ヒドロキシアセトフェノンに代えてＮ－イソプロピル－［１－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドを用い、Ｎ－イソプロピル－１－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドに代えて５－ブロモニコチン酸エチルを用いた以外は実施例２３の手順に従って、標題化合物をベージュ固体として得た。

【０２２５】

【化６９】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.29 (d, 6H), 1.40 (t, 3H), 4.28 (m, 1H), 4.42 (q, 2H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.82 (d, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.64 (br, NH).

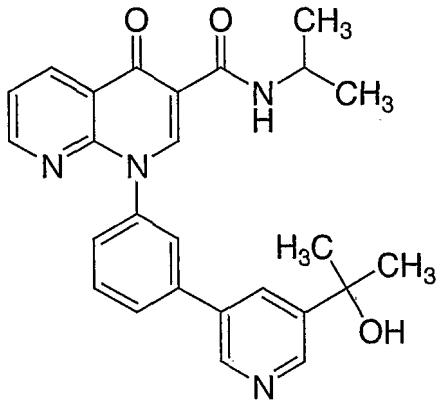
【実施例２５】

【０２２６】

Ｎ－イソプロピル－１－｛３－［５－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０２２７】

【化７０】



段階１：３－ブロモ－５－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジン

５－ブロモニコチン酸エチル（１．０２ｇ、４．４ｍｍｏｌ）のジエチルエーテル（１５ｍＬ）溶液に－３０℃で、メチルマグネシウムブロマイド（４ｍＬ、１２ｍｍｏｌ）の

３Ｍエーテル溶液を加えた。得られたスラリーを２時間還流させ、冷却し、過剰の０．５Ｍリン酸一ナトリウム水溶液で反応停止し、との間で分配しエーテルと水との間で分配した。有機相からの生成物についてエーテル、ペンタンおよびアンモニア飽和塩化メチレの２：１：２混合物で溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィー精製を行って、３－ブロモ－５－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジン化合物を黄色油状物として得た。

【０２２８】

段階２：Ｎ－イソプロピル－１－｛３－［５－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－１，４－［ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

５－ブロモニコチン酸エチルに代えて段階１からの３－ブロモ－５－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジンを用いた以外は実施例２４の手順に従って、標題化合物を黄色泡状物として得た。

【０２２９】

【化７１】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.28 (d, 6H), 1.62 (s, 6H), 2.52 (brs, 1H), 4.25 (m, 1H), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.60-7.68 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.67-8.71 (m, 3H), 8.80 (dd, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.66 (br, NH).

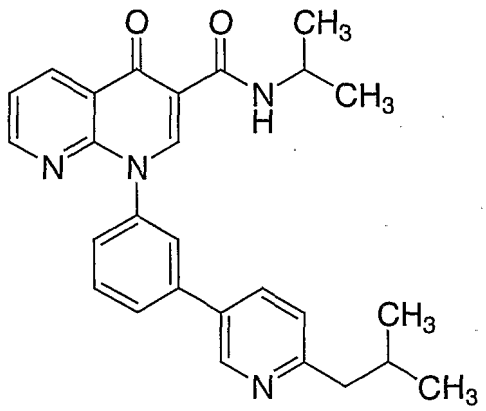
【実施例２６】

【０２３０】

Ｎ－イソプロピル－３－｛３－［６－（２－メチルプロピル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０２３１】

【化７２】



段階１：５－ブロモ－２－（２－メチルプロピル）ピリジン

２，５－ジブロモピリジン（４．５ｇ、１９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５０ｍＬ）溶液に、［１，１′－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロニッケル（ＩＩ）（１０３ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を冷却して－１０℃とした。イソブチルマグネシウムブロマイドの２Ｍエーテル溶液（１２．４ｍＬ、２４．７ｍｍｏｌ）をゆっくり加え、混合物を－１０～１０℃で３．５時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液で反応停止後、混合物をエーテルと水との間で分配し、有機相からの生成物について、１０％エーテル／ペンタンで溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィー精製を行って、５－ブロモ－２－（２－メチルプロピル）ピリジン化合物を揮発性油状物として得た。

【０２３２】

段階２：Ｎ－イソプロピル－１－｛３－［６－（２－メチルプロピル）ピリジン－３－

イル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

５－ブロモニコチン酸エチルに代えて段階１からの５－ブロモ－２－（２－メチルプロピル）ピリジンを用いた以外は実施例２４の手順に従って、Ｎ－イソプロピル－１－｛３－［６－（２－メチルプロピル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド化合物を白色固体として得た。

【０２３３】

【化７３】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.92 (d, 6H), 1.28 (d, 6H), 2.10 (m, 1H), 2.69 (d, 2H), 4.28 (m, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.40-7.47 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 8.68 (m, 1H), 8.77-8.83 (m, 2H), 9.05 (s, 1H), 9.66 (br, NH).

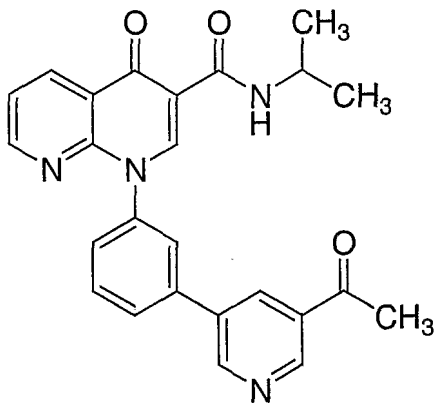
【実施例２７】

【０２３４】

Ｎ－イソプロピル－１－［３－（５－アセチルピリジン－３－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０２３５】

【化７４】



段階１：３－アセチル－５－ブロモピリジン

５－ブロモニコチン酸エチル（３．９ｇ、１６．９ｍｍｏｌ）のエーテル（５０ｍＬ）溶液に０℃で、３Ｍメチルマグネシウムブロマイド溶液（１６．９ｍＬ、５０．８ｍｍｏｌ）を加えた。得られた濃厚スラリーをゆっくり昇温させて室温とし、１．５時間後にそれを１Ｍリン酸一ナトリウム水溶液にゆっくり投入した。混合物をエーテルと水との間で分配し、有機相からの生成物について、エーテル、ペンタンおよびアンモニア飽和塩化メチレンの１：１：２混合物で溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィー精製を行って、３－アセチル－５－ブロモピリジン化合物を得た。この製造によって、実施例２５に記載の３－ブロモ－５－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジンも得られた。

【０２３６】

段階２：Ｎ－イソプロピル－１－［３－（５－アセチルピリジン－３－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

５－ブロモニコチン酸エチルに代えて段階１からの３－アセチル－５－ブロモピリジンを用いた以外は実施例２３の手順に従って、Ｎ－イソプロピル－１－［３－（５－アセチルピリジン－３－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－－カルボキサミド化合物を白色固体として得た。

【０２３７】

【化７５】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.29 (d, 6H), 2.69 (s, 3H), 4.28 (m, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.69 (m, 1H), 8.82 (d, 1H), 9.05 (s, 2H) 9.17 (s, 1H), 9.63 (br, NH).

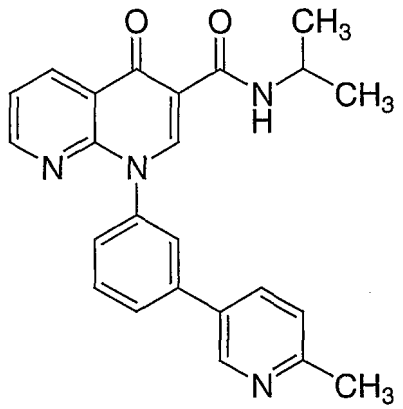
【実施例２８】

【０２３８】

Ｎ－イソプロピル－１－［３－（６－メチルピリジン－３－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０２３９】

【化７６】



段階１：５－ブロモ－２－メチルピリジン

イソブチルマグネシウムブロマイドに代えてメチルマグネシウムクロライドを用いた以外は実施例２６段階１の手順に従って、５－ブロモ－２－メチルピリジン化合物を固体として得た。

【０２４０】

段階２：Ｎ－イソプロピル－１－［３－（６－メチルピリジン－３－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

５－ブロモニコチン酸エチルに代えて段階１からの５－ブロモ－２－メチルピリジンを用いた以外は実施例２４の手順に従って、Ｎ－イソプロピル－１－［３－（６－メチルピリジン－３－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド化合物を固体として得た。

【０２４１】

【化７７】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.32 (d, 6H), 2.63 (m, 3H), 4.30 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.68 (br, NH).

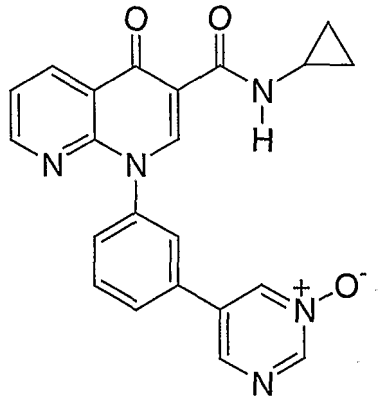
【実施例２９】

【０２４２】

Ｎ－シクロプロピル－１－［３－（１－オキシドピリミジン－５－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０２４３】

【化７８】



段階１：５－ブロモ－１－オキシドピリミジン

５－ブロモピリミジン（２．０５ｇ、１２．９ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（２５ｍＬ）溶液に、ｍ－クロロ過安息香酸（純度約７０％、３．１７ｇ、１２．９ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を室温で５日間撹拌した。水酸化カルシウム（１ｇ）を加え、１０分後、混合物をセライト濾過した。濾液の留去から得られた生成物について、酢酸エチルで溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィー精製を行って、５－ブロモ－１－オキシドピリミジン化合物を白色固体として得た。

【０２４４】

段階２：Ｎ－シクロプロピル－１－［３－（１－オキシドピリミジニル－５－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

５－ブロモニコチン酸エチルに代えて段階１からの５－ブロモ－１－オキシドピリミジンを用い、Ｎ－イソプロピル－１－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドに代えてＮ－シクロプロピル－１－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキシアミドを用いた以外は実施例２４の手順に従って、Ｎ－シクロプロピル－１－［３－（１－オキシドピリミジニル－５－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド化合物を白色固体として得た。

【０２４５】

【化７９】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.66 (m, 2H), 0.84 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.77 (t, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.68 (brs, 1H), 8.81 (dd, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.72 (br, NH).

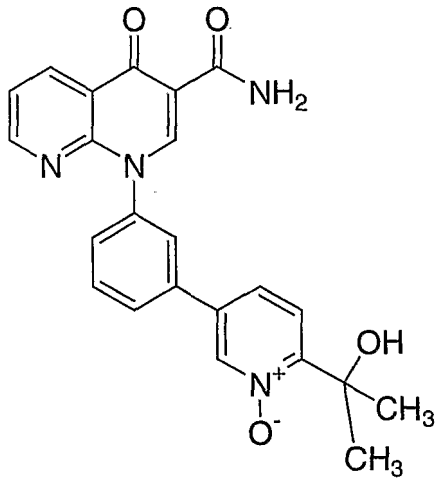
【実施例３０】

【０２４６】

１－｛３－［６－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）－１－オキシドピリジン－３－イル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０２４７】

【化８０】



段階１：５－ブロモ－２－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジン

２，５－ジブロモピリジンのトルエン（１２ｍＬ／ｍｍｏｌ）中懸濁液を冷却して－７８℃とし、それにｎ－ブチルリチウムの２．５Ｍヘキサン溶液（１．０５当量）を加え、得られた混合物を２．５時間にわたって冷却下に撹拌した。アセトン（２当量）を加え、撹拌を１．５時間続けた。飽和塩化アンモニウム水溶液で反応停止した後、混合物を昇温させて室温とし、酢酸エチルと水との間で分配した。有機相からの生成物について、２０％酢酸エチル／ヘキサンで溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィー精製を行って、５－ブロモ－２－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジン化合物をシロップとして得た。

【０２４８】

段階２：５－ブロモ－２－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジンＮ－オキサイド

段階１からの５－ブロモ－２－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジンの塩化メチレン（５ｍＬ／ｍｍｏｌ）溶液に室温で、ｍ－クロロ過安息香酸（７０％品、１．１当量）を加え、得られた混合物を室温で１８時間撹拌した。過剰の水酸化カルシウムを加え、５分間後に混合物をセライト床で濾過した。濾液の留去からの粗生成物について、８０％酢酸エチル／ヘキサンで溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィー精製を行って、５－ブロモ－２－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジンＮ－オキサイド化合物を白色固体として得た。

【０２４９】

段階３：１－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

イソプロピルアミンに代えて２８％水酸化アンモニウム水溶液を用いた以外は実施例１段階４の手順に従って、１－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド化合物を固体として得た。

【０２５０】

段階４：１－｛３－［６－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）－１－オキシドピリジン－３－イル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

５－ブロモニコチン酸エチルに代えて上記段階２からの５－ブロモ－２－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジンＮ－オキサイドを用い、Ｎ－イソプロピル－１－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドに代えて１－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドを用いた以外は実施例２４の手順に従って、１－｛３－［６－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）－１－オキシドピリジン－３－イル］フ

ェニル}－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド化合物を固体として得た。

【０２５１】

【化８１】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.76 (s, 6H), 5.83 (br, 1H, NH). 7.50 (d, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.57-7.62 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.72-7.78 (m, 2H), 8.55 (s, 1H, OH), 8.75 (m, 1H), 8.90 (dd, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.52 (br, 1H, NH).

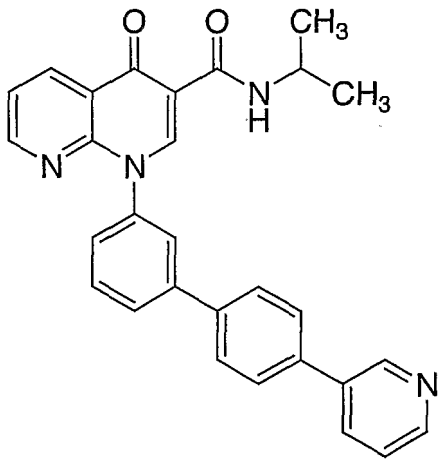
【実施例３１】

【０２５２】

Ｎ－イソプロピル－１－{３－［４－（ピリジン－３－イル）フェニル）フェニル}－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０２５３】

【化８２】



段階１：Ｎ－イソプロピル－１－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

実施例１段階４からのＮ－イソプロピル－１－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド、ジボロンピナコールエステル（１．１当量）、酢酸カリウム（３．５当量）および［１，１′－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（０．０５当量）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ／ｍｍｏｌ）中混合物を、８５℃で１８時間撹拌した。追加のジボロンピナコールエステル（０．４当量）およびパラジウム触媒（０．０５当量）を加え、加熱および撹拌をさらに２４時間続けた。冷却後、混合物を酢酸エチルと水との間で分配し、有機相からの粗生成物について、酢酸エチルおよびヘキサンの１：１混合物で溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィー精製を行った。次に、生成物をヘキサン中にて室温で数時間撹拌し、濾過して、Ｎ－イソプロピル－１－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド化合物を白色固体として得た。

【０２５４】

段階２：３－（４－ブロモフェニル）ピリジン

ピリジン－３－ボロン酸１，３－プロパンジオール環状エステル、４－ブロモヨードベンゼン（１．l当量）、［１，１′－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（０．０５当量）および２Ｍ炭酸ナトリウム水溶液（５当量）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ／ｍｍｏｌ）中混合物を、８５℃で４時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液で反応停止した後、混合物を酢酸エチルと水との間で分配

し、有機相からの粗生成物について、酢酸エチルおよびヘキサンの１：９混合物で溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィー精製を行って、３－（４－ブロモフェニル）ピリジン化合物を固体として得た。

【０２５５】

段階３：Ｎ－イソプロピル－１－｛３－［４－（ピリジン－３－イル）フェニル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

段階１からのボロン酸、段階２からの３－（４－ブロモフェニル）ピリジン（１．５当量）、［１，１′－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（０．０５当量）および２Ｍ炭酸ナトリウム水溶液（５当量）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（７ｍＬ／ｍｍｏｌ）中混合物を、８５℃で１時間撹拌した。冷却後、混合物を酢酸エチルと水との間で分配した。有機相からの粗生成物について、酢酸エチルおよび塩化メチレンの７：３混合物で溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィー精製を行って、Ｎ－イソプロピル－１－｛３－［４－（ピリジン－３－イル）フェニル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド化合物を固体として得た。

【０２５６】

【化８３】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.30 (d, 6H), 4.25 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.39-7.48 (m, 2H), 7.60-7.75 (m, 6H), 7.80 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.70 (m, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.88 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.68 (br, NH).

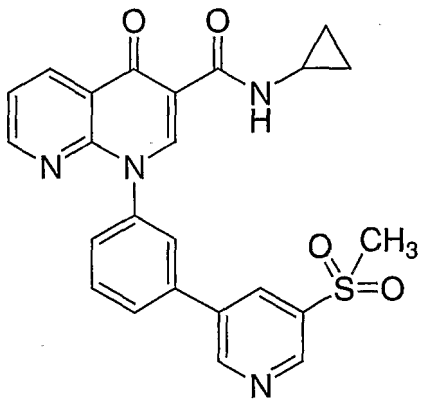
【実施例３２】

【０２５７】

Ｎ－シクロプロピル－１－［３－（５－メチルスルホニルピリジン－３－イル）］フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０２５８】

【化８４】



段階１：Ｎ－シクロプロピル－１－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

Ｎ－イソプロピル－１－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドに代えて実施例１４段階１からのＮ－［シクロプロピル－１－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドを用いた以外は実施例３１段階１の手順に従って、Ｎ－シクロプロピル－１－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド化合物を白色固体として得た。

【０２５９】

段階２：３－ブロモ－５－メチルスルホニルピリジン

３，５－ジブロモピリジン（２．９６ｇ、１２．５ｍｍｏｌ）のジエチルエーテル（７０ｍＬ）溶液に－７８℃で、ｎ－ブチルリチウムの１．６Ｍヘキサン溶液（８．６ｍＬ、１３．７ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を冷却下に３時間撹拌した。ジメチルジスルフィド（１．１２ｍＬ、１２．５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を昇温させて室温とし、エーテルと水との間で分配した。有機相の留去からの粗生成物に、テトラヒドロフラン（８０ｍＬ）、メタノール（２０ｍＬ）、オキソン（１７ｇ）および十分な飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加えて、わずかに塩基性の媒体を得た。室温で４時間撹拌後、過剰の１Ｍメタ重亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルと水との間で分配した。有機相からの粗生成物を少量の酢酸エチル中で撹拌し、濾過して、３－ブロモ－５－メチルスルホニルピリジン化合物を固体として得た。

【０２６０】

段階３：Ｎ－シクロプロピル－１－［３－（５－メチルスルホニルピリジン－３－イル）］フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

３－（４－ブロモフェニル）ピリジンに代えて上記の段階２からの３－ブロモ－５－メチルスルホニルピリジンを用い、Ｎ－イソプロピル－１－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドに代えて段階１からのＮ－シクロプロピル－１－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドを用いた以外は実施例３１段階３の手順に従って、Ｎ－シクロプロピル－１－［３－（５－メチルスルホニルピリジン－３－イル）］フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド化合物を固体として得た。

【０２６１】

【化８５】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.71 (m, 2H), 0.90 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 7.53 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.74 (m, 1H), 8.86 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.20 (d, 2H), 9.78 (br, NH).

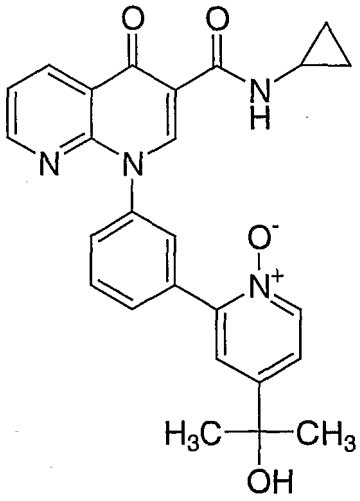
【実施例３３】

【０２６２】

Ｎ－シクロプロピル－１－｛３－［４－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）－１－オキシドピリジン－２－イル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０２６３】

【化８６】



段階１：２－ブロモイソニコチン酸メチル

２－ブロモイソニコチン酸（Chem. Pharm. Bull., 38: 2466 (1990)）（２．０ｇ）のテトラヒドロフラン（１００ｍＬ）溶液に、過剰のエーテル性ジアゾメタンを加え、得られた混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を溶媒留去し、生成物について酢酸エチルおよびヘキサンの１：３混合物で溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィー精製を行って、２－ブロモイソニコチン酸メチルエステルを無色液体として得た。

【０２６４】

段階２：２－ブロモ－４－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジン

５－ブロモニコチン酸エチルに代えて段階１からの２－ブロモイソニコチン酸メチルを用いた以外は実施例２５段階１の手順に従って、２－ブロモ－４－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジン化合物を白色固体として得た。

【０２６５】

段階３：２－ブロモ－４－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジン－Ｎ－オキサイド

５－ブロモ－２－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジンに代えて段階２からの２－ブロモ－４－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジンを用いた以外は実施例３０段階２の手順に従って、２－ブロモ－４－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジン－Ｎ－オキサイド化合物を白色固体として得た。

【０２６６】

段階４：Ｎ－シクロプロピル－１－｛３－［４－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）－１－オキシドピリジン－２－イル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

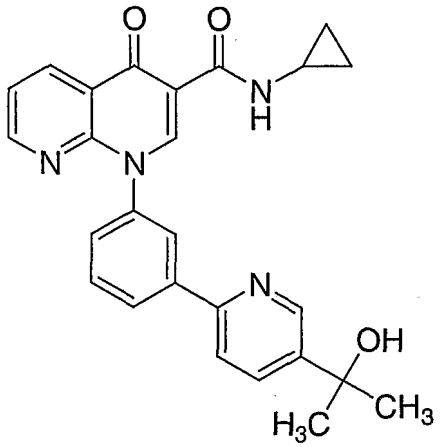
３－ブロモ－５－メチルスルホニルピリジンに代えて段階３からの２－ブロモ－４－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジン－Ｎ－オキサイドを用いた以外は実施例３２段階３の手順に従って、Ｎ－シクロプロピル－１－｛３－［４－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）－１－オキシドピリジン－２－イル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド化合物をベージュ固体として得た。

【０２６７】

【化８７】

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.57 (m, 2H), 0.79 (m, 2H), 1.45 (s, 6H), 2.90 (m, 1H), 5.35 (s, 1H, OH), 7.48 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.72 (m, 3H), 8.11 (m, 2H), 8.30 (d, 1H), 8.72 (dd, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.72 (br, NH).

【実施例３４】
【０２６８】
Ｎ－シクロプロピル－１－｛３－［５－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジン－２－イル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド
【０２６９】
【化８８】

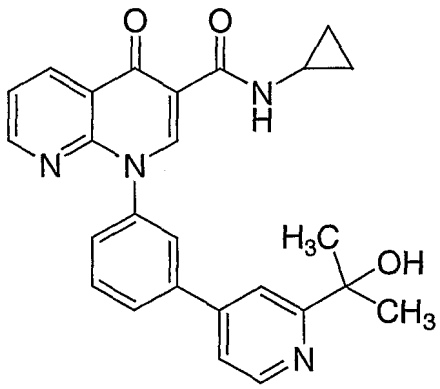


段階１：２－ブロモ－５－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジン
２，５－ジブロモピリジンのジエチルエーテル（５ｍＬ／ｍｍｏｌ）溶液を冷却して－７８℃とし、ｎ－ブチルリチウムの２．５Ｍヘキサン溶液（１．０５当量）をゆっくり加えた。冷却下に２時間後、アセトン（１．３当量）を加え、撹拌を１時間続けた。得られた混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液で反応停止し、昇温させて室温とし、エーテルと水との間で分配した。有機相からの粗生成物を、１：１エーテル－ヘキサンで磨砕し、濾過して、２－ブロモ－５－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジン化合物を固体として得た。
【０２７０】
段階２：Ｎ－シクロプロピル－１－｛３－［５－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジン－２－イル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド
３－ブロモ－５－メチルスルホニルピリジンに代えて段階１からの２－ブロモ－５－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジンを用いた以外は実施例３２段階３の手順に従って、Ｎ－シクロプロピル－１－｛３－［５－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジン－２－イル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド化合物を固体として得た。
【０２７１】
【化８９】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.71 (m, 2H), 0.90 (m, 2H), 1.68 (s, 6H), 1.85 (s, 1H, OH), 3.04 (m, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.71 (t, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.80-8.87 (m, 2H), 9.12 (s, 1H), 9.82 (br, NH).

【実施例３５】
【０２７２】
Ｎ－シクロプロピル－１－｛３－［３－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジン－４－イル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０２７３】
【化９０】



段階１：４－ブロモ－２－ピリジン

段階１で２－ブロモイソニコチン酸に代えて４－ブロモピコリン酸（Aust. J. Chem. 24: 390 (1971)）を用いた以外は実施例３３の段階１～２に記載の手順に従って、４－ブロモ－２－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジン化合物を白色固体として得た。

【０２７４】

段階２：Ｎ－シクロプロピル－１－｛３－［３－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジン－４－イル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

３－ブロモ－５－メチルスルホニルピリジンに代えて段階１からの４－ブロモ－２－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジンを用いた以外は実施例３２段階３の手順に従って、Ｎ－シクロプロピル－１－｛３－［３－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジン－４－イル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド化合物をベージュ固体として得た。

【０２７５】
【化９１】

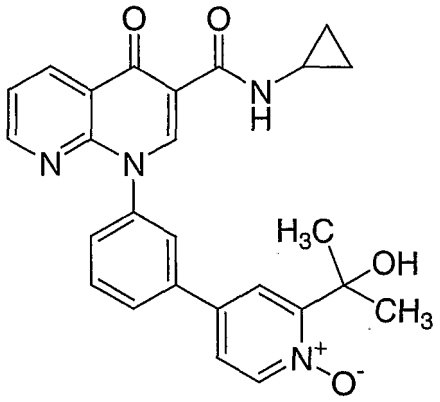
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.57 (m, 2H), 0.78 (m, 2H), 1.48 (s, 6H), 2.91 (m, 1H), 5.27 (s, 1H, OH), 7.62-7.66 (m, 2H), 7.72 7.79 (m, 2H), 8.01 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.73-8.79 (m, 2H), 8.84 (s, 1H), 9.73 (br, NH).

【実施例３６】
【０２７６】

Ｎ－シクロプロピル－１－｛３－［３－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）－１－オキシドピリジン－４－イル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドの合成

【０２７７】

【化９２】



段階１：４－ブロモ－２－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジンＮ－オキサイド

５－ブロモ－２－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジンに代えて実施例３５段階１からの４－ブロモ－２－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジンを用いた以外は実施例３０段階２の手順に従って、４－ブロモ－２－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジンＮ－オキサイド化合物を白色固体として得た。

【０２７８】

段階２：Ｎ－シクロプロピル－１－｛３－［３－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）－１－オキシドピリジン－４－イル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

３－ブロモ－５－メチルスルホニルピリジンに代えて段階１からの４－ブロモ－２－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジン－Ｎ－オキサイドを用いた以外は実施例３２段階３の手順に従って、Ｎ－シクロプロピル－１－｛３－［３－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）－１－オキシドピリジン－４－イル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド化合物をベージュ固体として得た。

【０２７９】

【化９３】

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.57 (m, 2H), 0.78 (m, 2H), 1.62 (s, 6H), 2.90 (m, 1H), 6.99 (s, 1H, OH), 7.65-7.84 (m, 4H), 7.94 (s, 1H), 8.03 (dd, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.73-8.78 (m, 2H), 8.83 (s, 1H), 9.73 (br, NH).

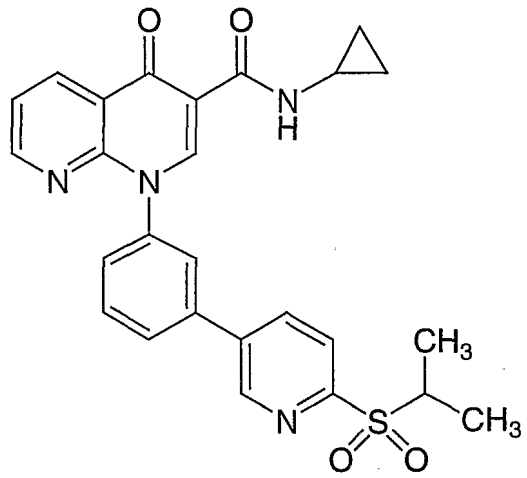
【実施例３７】

【０２８０】

Ｎ－シクロプロピル－１－［３－（６－イソプロピルスルホニルピリジン－３－イル）］フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０２８１】

【化９４】



段階１：５－ブロモ－２－イソプロピルチオピリジン

２，５－ジブロモピリジン（２．０７ｇ、８．７３ｍｍｏｌ）および２－プロパンチオール（０．９７ｍＬ、１０．４ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２０ｍＬ）中混合物に０℃で、水素化ナトリウム６０％オイル中分散品（４５０ｍｇ、１１．３ｍｍｏｌ）を少量ずつ加えた。得られた混合物を室温で１時間撹拌し、エーテルと水との間で分配した。有機相からの粗生成物について、１０％酢酸エチル／ヘキサンで溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィー精製を行って、５－ブロモ－２－イソプロピルチオピリジン化合物を固体として得た。

【０２８２】

段階２：５－ブロモ－２－イソプロピルスルホニルピリジン

段階１からの５－ブロモ－２－イソプロピルチオピリジン（２．０３ｇ、８．７５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５０ｍＬ）およびメタノール（２５ｍＬ）溶液に０℃で、オキソン（１５．８ｇ、２５．８ｍｍｏｌ）と次に飽和重炭酸ナトリウム水溶液（２５ｍＬ）を加えた。得られた混合物を室温で６時間撹拌した。混合物を重炭酸ナトリウム水溶液で反応停止し、酢酸エチルと水との間で分配した。有機相からの粗生成物について、２０％酢酸エチル／ヘキサンで溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィー精製を行って、５－ブロモ－２－イソプロピルスルホニルピリジン化合物を白色固体として得た。

【０２８３】

段階３：Ｎ－シクロプロピル－１－［３－（６－イソプロピルスルホニルピリジン－３－イル）］フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

３－ブロモ－５－メチルスルホニルピリジンに代えて段階２からの５－ブロモ－２－イソプロピルスルホニルピリジンを用いた以外は実施例３２段階３の手順に従って、Ｎ－シクロプロピル－１－［３－（６－イソプロピルスルホニルピリジン－３－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド化合物を固体として得た。

【０２８４】

【化９５】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.70 (m, 2H), 0.89 (m, 2H), 1.39 (d, 6H), 3.00 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.15-8.24 (m, 2H), 8.72 (m, 1H), 8.86 (dd, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.77 (br, NH).

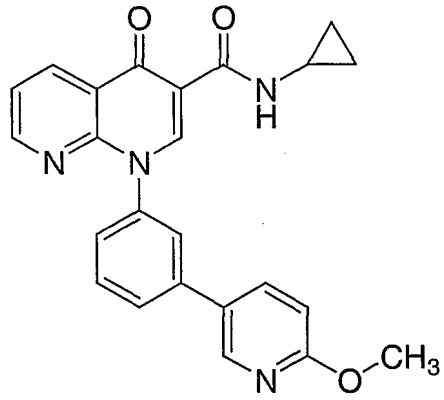
【実施例３８】

【０２８５】

Ｎ－シクロプロピル－１－［３－（６－メトキシピリジン－３－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０２８６】

【化９６】



段階１：５－ブロモ－２－メトキシピリジン

２，５－ジブロモピリジン（６．９５ｇ、２９ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）溶液に、メタノール（３．５６ｍＬ）および１Ｍカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（３２．３ｍＬ）を加え、得られた混合物を室温で１８時間撹拌した。得られたスラリーを飽和塩化アンモニウム水溶液で反応停止し、酢酸エチルと水との間で分配した。有機相からの粗生成物について、エーテルおよびヘキサンの１：９混合物で溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィー精製を行って、５－ブロモ－２－メトキシピリジン化合物を油状物として得た。

【０２８７】

段階２：Ｎ－シクロプロピル－１－［３－（６－メトキシピリジン－３－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

３－ブロモ－５－メチルスルホニルピリジンに代えて段階１からの５－ブロモ－２－メトキシピリジンを用いた以外は実施例３２段階３の手順に従って、Ｎ－シクロプロピル－１－［３－（６－メトキシピリジン－３－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド化合物を固体として得た。

【０２８８】

【化９７】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.71 (m, 2H), 0.89 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 6.85 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.73 (m, 1H), 8.85 (dd, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.82 (br, NH).

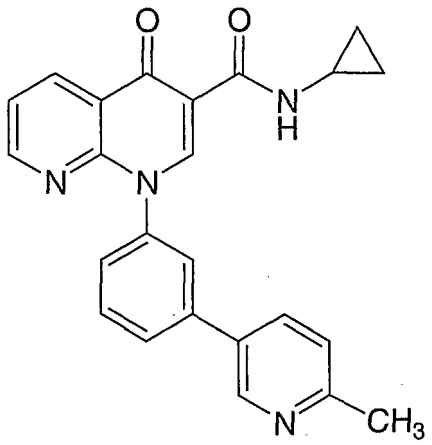
【実施例３９】

【０２８９】

Ｎ－シクロプロピル－１－［３－（６－メチルピリジン－３－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０２９０】

【化９８】



３－ブロモ－５－メチルスルホニルピリジンに代えて実施例２８段階１からの５－ブロモ－２－メチルピリジンを用いた以外は実施例３２段階３の手順に従って、標題化合物を固体として得た。

【０２９１】

【化９９】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.72 (m, 2H), 0.90 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 3.03 (m, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.45-7.53 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 8.73 (m, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.86 (dd, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.82 (br, NH).

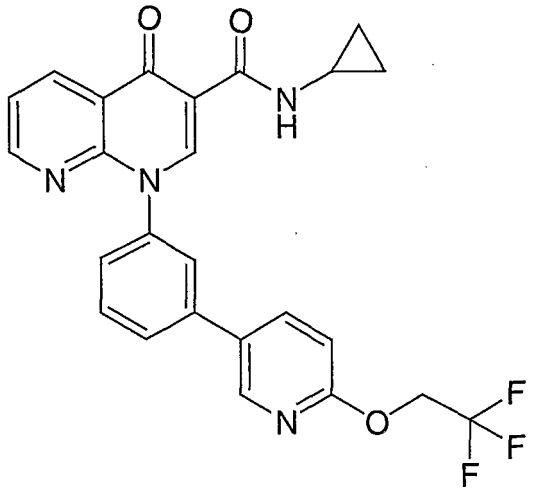
【実施例４０】

【０２９２】

Ｎ－シクロプロピル－１－｛３－［６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリジン－３－イル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０２９３】

【化１００】



段階１：５－ブロモ－２－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリジン

メタノールに代えてを２，２，２－トリフルオロエタノール用い、７０℃で１８時間加熱した以外は実施例３８段階１の手順に従って、５－ブロモ－２－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリジン化合物を油状物として得た。

【０２９４】

段階２：Ｎ－シクロプロピル－１－｛３－［６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリジン－３－イル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

３－ブロモ－５－メチルスルホニルピリジンに代えて段階１からの５－ブロモ－２－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリジンを用いた以外は実施例３２段階３の手順に従って、Ｎ－シクロプロピル－１－｛３－［６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）ピリジン－３－イル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド化合物を固体として得た。

【０２９５】

【化１０１】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.72 (m, 2H), 0.90 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 4.85 (q, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.43-7.53 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.69-7.78 (m, 2H), 7.92 (dd, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.73 (m, 1H), 8.85 (dd, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.80 (br, NH).

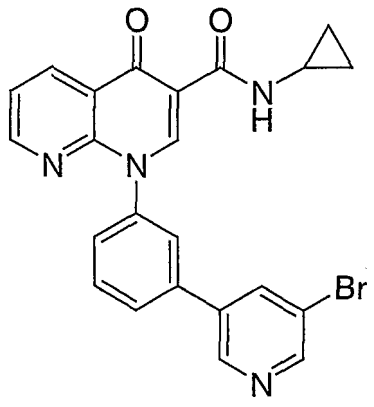
【実施例４１】

【０２９６】

Ｎ－シクロプロピル－１－［３－（５－ブロモピリジン－３－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０２９７】

【化１０２】



３－ブロモ－５－メチルスルホニルピリジンに代えて３，５－ジブロモピリジンを用いた以外は実施例３２段階３の手順に従って、標題化合物を白色固体として得た。

【０２９８】

【化１０３】

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.58 (m, 2H), 0.79 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.71-7.77 (m, 2H), 8.03 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.74 (brs, 1H), 8.79 (brs, 1H), 8.86 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 9.73 (br, NH).

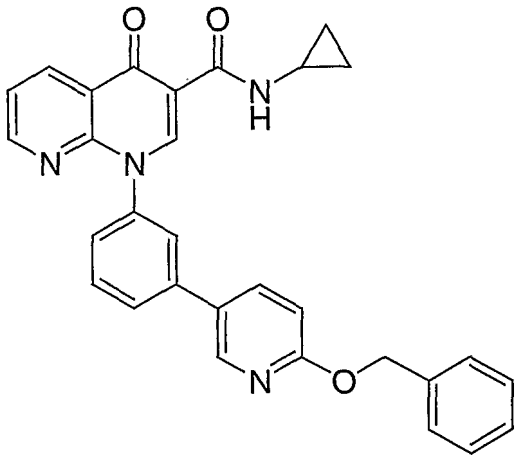
【実施例４２】

【０２９９】

Ｎ－シクロプロピル－１－［３－（６－ベンジルオキシピリジン－３－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０３００】

【化１０４】



段階１：２－ベンジルオキシ－５－ブロモピリジン

２，５－ジブロモピリジン、ベンジルアルコール（１．３当量）、水酸化カリウムペレット（２．４当量）およびジベンゾジベンゾ－１８－クラウン－６（０．０５当量）のトルエン（４ｍＬ／ｍｍｏｌ）中混合物を、水の共沸除去を行いながら３時間還流させた。トルエン留去後、得られた混合物をクロロホルムと水との間で分配した。有機相からの粗生成物をエーテル－ヘキサンから再結晶して、２－ベンジルオキシ－５－ブロモピリジン化合物を固体として得た。

【０３０１】

段階２：Ｎ－シクロプロピル－１－［３－（６－ベンジルオキシピリジン－３－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

３－ブロモ－５－メチルスルホニルピリジンに代えて段階１からの２－ベンジルオキシ－５－ブロモピリジンを用いた以外は実施例３２段階３の手順に従って、Ｎ－シクロプロピル－１－［３－（６－ベンジルオキシピリジン－３－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド化合物を白色固体として得た。

【０３０２】

【化１０５】

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.57 (m, 2H), 0.79 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 5.42 (s, 2H) 7.00 (d, 1H), 7.32-7.48 (m, 5H), 7.61-7.72 (m, 3H), 7.90 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.73-8.84 (m, 3H), 9.73 (br, NH).

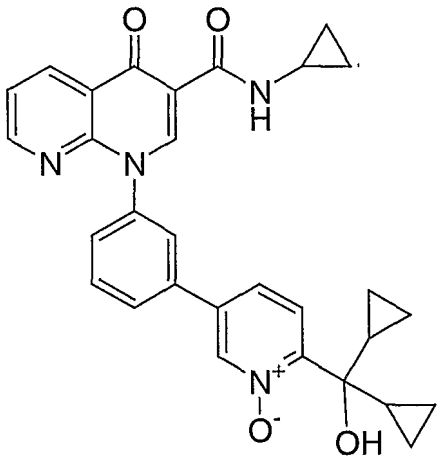
【実施例４３】

【０３０３】

Ｎ－シクロプロピル－１－｛３－［６－ジシクロプロピル（ヒドロキシ）メチル－１－オキシドピリジン－３－イル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０３０４】

【化１０６】



段階１：５－ブロモ－２－ジシクロプロピル（ヒドロキシ）メチルピリジンＮ－オキサイド

段階１でアセトンに代えてジシクロプロピルケトンを用いた以外は実施例３０段階１および２の手順に従って、５－ブロモ－２－ジシクロプロピル（ヒドロキシ）メチルピリジンＮ－オキサイド化合物を固体として得た。

【０３０５】

段階２：Ｎ－シクロプロピル－１－｛３－［６－ジシクロプロピル（ヒドロキシ）メチル－１－オキシドピリジン－３－イル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

３－ブロモ－５－メチルスルホニルピリジンに代えて段階１からの５－ブロモ－２－ジシクロプロピル（ヒドロキシ）メチルピリジンＮ－オキサイドを用いた以外は実施例３２段階３の手順に従って、Ｎ－シクロプロピル－１－｛３－［６－ジシクロプロピル（ヒドロキシ）メチル－１－［オキシドピリジン－３－イル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド化合物を白色固体として得た。

【０３０６】

【化１０７】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.52 (m, 4H), 0.70 (m, 4H), 0.76 (m, 2H), 0.89 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.73-7.80 (m, 3H), 8.15 (br, 1H, OH), 8.49 (s, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.85 (dd, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.78 (br, NH).

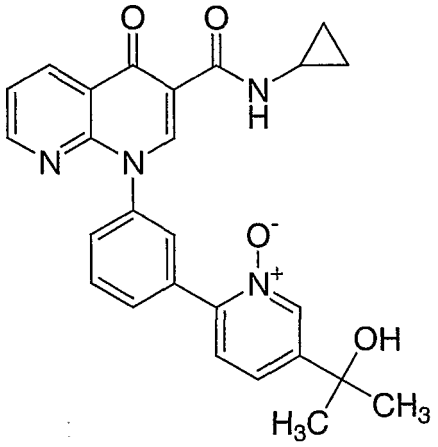
【実施例４４】

【０３０７】

Ｎ－シクロプロピル－１－｛３－［５－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）－１－オキシドピリジン－２－イル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０３０８】

【化１０８】



段階１：２－ブロモ－５－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジンＮ－オキサイド

５－ブロモ－２－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジンに代えて実施例３４段階１からの２－ブロモ－５－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジンを用いた以外は実施例３０段階２の手順に従って、２－ブロモ－５－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジンＮ－オキサイド化合物を白色固体として得た。

【０３０９】

段階２：Ｎ－シクロプロピル－１－｛３－［５－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）－１－オキシドピリジン－２－イル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

３－ブロモ－５－メチルスルホニルピリジンに代えて段階１からの２－ブロモ－５－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジンＮ－オキサイドを用いた以外は実施例３２段階３の手順に従って、Ｎ－シクロプロピル－１－｛３－［５－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）－１－オキシドピリジン－２－イル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド化合物を固体として得た。

【０３１０】

【化１０９】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.69 (m, 2H), 0.88 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 2.20 (s, 1H, OH), 2.98 (m, 1H), 7.38-7.49 (m, 3H), 7.52 (d, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.98-8.04 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.69 (m, 1H), 8.80 (dd, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.75 (br, NH).

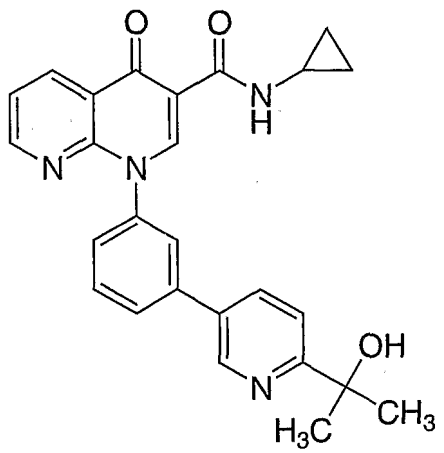
【実施例４５】

【０３１１】

Ｎ－シクロプロピル－１－｛３－［６－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０３１２】

【化１１０】



３－ブロモ－５－メチルスルホニルピリジンに代えて実施例３０段階１からの５－ブロモ－２－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジンを用いた以外は実施例３２段階３の手順に従って、標題化合物を固体として得た。

【０３１３】

【化１１１】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.72 (m, 2H), 090 (m, 2H), 1.62 (s, 6H), 3.02 (m, 1H), 4.85 (s, 1H, OH), 7.48-7.53 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.86 (dd, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.78 (br, NH).

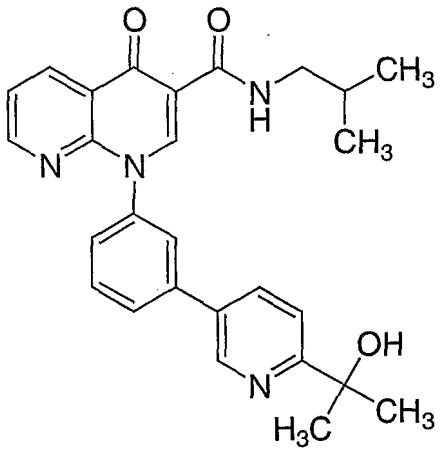
【実施例４６】

【０３１４】

Ｎ－イソブチル－１－｛３－［６－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０３１５】

【化１１２】



段階１：５－（３－アミノフェニル）－２－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジン

３－アセチルフェニルボロン酸に代えて３－アミノフェニルボロン酸を用い、Ｎ－イソプロピル－１－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドに代えて実施例３０段階１からの５－ブロモ－２－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジンを用いた以外は実施例１段階５の手順に従って、

５－（３－アミノフェニル）－２－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジン化合物を固体として得た。

【０３１６】

段階２：１－｛３－［６－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボン酸

第１段階において段階１からの３－ブロモアニリンに代えて５－（３－アミノフェニル）－２－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジンを用いた以外は実施例１段階１～３の手順に従って、１－｛３－［６－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボン酸化合物を固体として得た。

【０３１７】

段階３：Ｎ－イソブチル－１－｛３－［６－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

１－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボン酸に代えて段階２からの酸を用い、イソプロピルアミンに代えてイソブチルアミンを用いた以外は実施例１段階４の手順に従って、Ｎ－イソブチル－１－｛３－［６－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド化合物をクリーム色固体として得た。

【０３１８】

【化１１３】

^{1}H NMR (アセトン-d_6) δ 0.98 (d, 6H), 1.53 (s, 6H), 1.88 (m, 1H), 3.26 (t, 2H), 4.66 (s, 1H, OH), 7.60 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.76-7.79 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.16 (dd, 1H), 8.73 (m, 1H), 8.79 (dd, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 9.83 (br, NH).

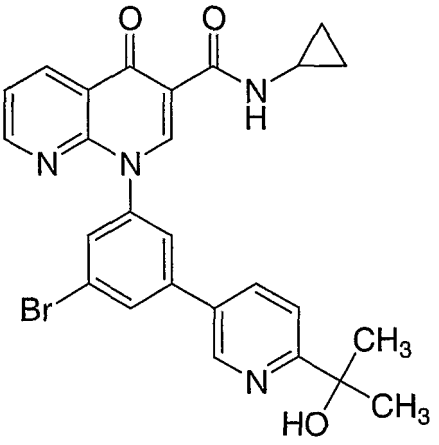
【実施例４７】

【０３１９】

Ｎ－シクロプロピル－１－｛５－ブロモ－３－［６－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０３２０】

【化１１４】



段階１：１－（３，５－ジブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボン酸

段階１で３－ブロモアニリンに代えて３，５－ジブロモアニリンを用いた以外は実施例１段階１～３の手順に従って、１－（３，５－ジブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボン酸化合物をベージュ固体として得た。

【０３２１】

段階２：Ｎ－シクロプロピル－１－（３，５－ジブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

１－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボン酸に代えて段階１からの１－（３，５－ジブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボン酸を用い、イソプロピルアミンに代えてシクロプロピルアミンを用いた以外は実施例１段階４の手順に従って、Ｎ－シクロプロピル－１－（３，５－ジブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド化合物を固体として得た。

【０３２２】

段階３：２－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）－５－トリブチルスタンニルピリジ

２，５－ジブロモピリジンのトルエン（５ｍＬ／ｍｍｏｌ）懸濁液に－７８℃で、ｎ－ブチルリチウムの２．５Ｍヘキサン溶液（１当量）を加え、得られた混合物を冷却下に２．５時間撹拌した。アセトン（１当量）を加え、混合物を昇温させて－５０℃としたところ、褐色溶液となった。冷却して－７８℃とした後、追加のｎ－ブチルリチウム（１当量）］を、エーテル（２ｍＬ／ｍｍｏｌ）とともに加えた。冷却下にさらに１時間撹拌後、塩化トリブチルスズ（１．１当量）を加え、混合物を昇温させて室温とし、２時間撹拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液で反応停止し、酢酸エチルと水との間で分配した。有機相からの粗生成物について、酢酸エチルおよびヘキサンの１：９混合物で溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィー精製を行って、２－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）－５－トリブチルスタンニルピリジン化合物を無色液体として得た。

【０３２３】

段階４：Ｎ－シクロプロピル－１－｛５－ブロモ－３－［６－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

段階２からのＮ－シクロプロピル－１－（３，５－ジブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド、段階３からの２－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）－５－トリブチルスタンニルピリジン（１．４当量）、［１，１′－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（０．０５当量）およびヨウ化第一銅（０．０５当量）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１５ｍＬ／ｍｍｏｌ）中混合物を、８５℃で５時間撹拌した。冷却後、得られた混合物を酢酸エチルと水との間で分配した。有機相からの粗生成物について、エタノール、酢酸エチルおよび塩化メチレンの１：６：３混合物で溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィー精製を行って、Ｎ－シクロプロピル－１－｛５－ブロモ－３－［６－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド化合物を固体として得た。

【０３２４】

【化１１５】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.72 (m, 2H), 0.90 (m, 2H), 1.62 (s, 6H), 3.02 (m, 1H), 4.76 (s, 1H, OH), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.90-7.96 (m, 2H), 8.74 (m, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.86 (dd, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.74 (br, NH).

【実施例４８】

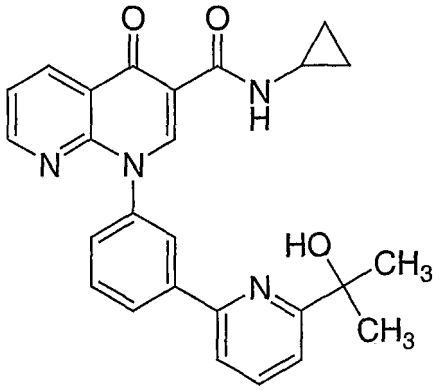
【０３２５】

Ｎ－シクロプロピル－１－｛３－［６－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジ

ン－２－イル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０３２６】

【化１１６】



段階１：２－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）－６－トリブチルスタンニルピリジン

２，５－ジブロモピリジンに代えて２，６－ジブロモピリジンを用いた以外は実施例４７段階３の手順に従って、２－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）－６－トリブチルスタンニルピリジン化合物を得た。

【０３２７】

段階２：Ｎ－シクロプロピル－１－｛３－［６－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジン－２－イル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

２－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）－５－トリブチルスタンニルピリジンに代えて段階１からの２－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）－６－トリブチルスタンニルピリジンを用いた以外は実施例４７段階４の手順に従って、Ｎ－シクロプロピル－１－｛３－［６－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジン－２－イル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド化合物を固体として得た。

【０３２８】

【化１１７】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.72 (m, 2H), 0.90 (m, 2H), 1.61 (s, 6H), 3.04 (m, 1H), 5.13 (s, 1H, OH), 7.40 (d, 1H), 7.46-7.53 (m, 2H), 7.70-7.76 (m, 2H), 7.85 (t, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.73 (m, 1H), 8.87 (d, 1H), 9,12 (s, 1H), 9.83 (br, NH).

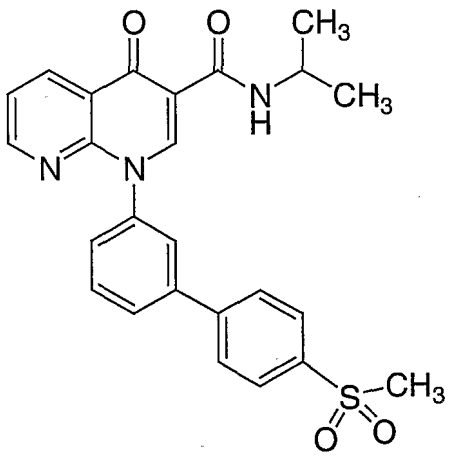
【実施例４９】

【０３２９】

Ｎ－イソプロピル－１－［３－（４－メチルスルホニルフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０３３０】

【化１１８】



実施例２２からのＮ－イソプロピル－１－［３－（４－メチルチオフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドのテトラヒドロフラン（２４ｍＬ／ｍｍｏｌ）、メタノール（１２ｍＬ／ｍｍｏｌ）および水（１２ｍＬ／ｍｍｏｌ）中混合物に、オキソン（２．２４当量）を加え、得られた混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で反応停止し、酢酸エチルと水との間で分配した。有機相からの粗生成物について、３０％エーテル／塩化メチレンで溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィー精製を行って、標題化合物を白色固体として得た。

【０３３１】

【化１１９】

^{1}H NMR (アセトン-d_6) δ 1.25 (d, 6H), 3.16 (s, 3H), 4.18 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.05 (s, 4H), 8.09 (s, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.78 (dd, 1H), 8.93 (s, 1H), 9.64 (br, NH).

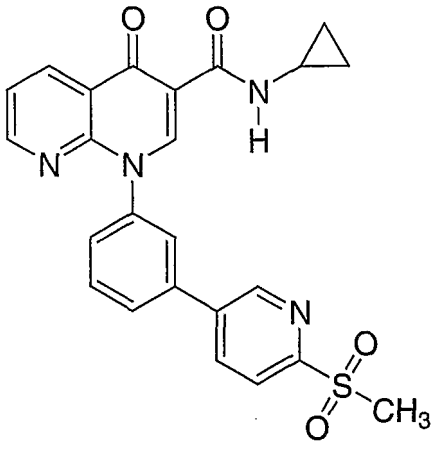
【実施例５０】

【０３３２】

Ｎ－シクロプロピル－１－［３－（６－メチルスルホニルピリジン－３－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０３３３】

【化１２０】



段階１：５－ブロモ－２－メチルチオピリジン

２，５－ジブロモピリジンおよびナトリウムチオメトキシド（１．３当量）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ／ｍｍｏｌ）中混合物を室温で２０分間撹拌し、０℃冷却してとした。冷水で希釈後、沈殿を濾過して、５－ブロモ－２－メチルチオピリジン化合物を固体として得た。

【０３３４】

段階２：Ｎ－シクロプロピル－１－［３－（６－メチルチオピリジン－３－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

３－ブロモ－５－メチルスルホニルピリジンに代えて段階１からの５－ブロモ－２－メチルチオピリジンを用いた以外は実施例３２段階３の手順に従って、Ｎ－シクロプロピル－１－［３－（６－メチルチオピリジン－３－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド化合物を固体として得た。

【０３３５】

段階３：Ｎ－シクロプロピル－１－［３－（６－メチルスルホニルピリジン－３－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

Ｎ－イソプロピル－１－［３－（４－メチルチオフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドに代えて段階２からのＮ－シクロプロピル－１－［３－（６－メチルチオピリジン－３－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドを用いた以外は実施例４９の手順に従って、Ｎ－シクロプロピル－１－［３－（６－メチルスルホニルピリジン－３－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド化合物を固体として得た。

【０３３６】

【化１２１】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.66 (m, 2H), 0.84 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 7.48 (m, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.74-7.80 (m, 2H), 8.14-8.19 (m, 2H), 8.68 (m, 1H), 8.81 (dd, 1H), 8.96 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.73 (br, NH).

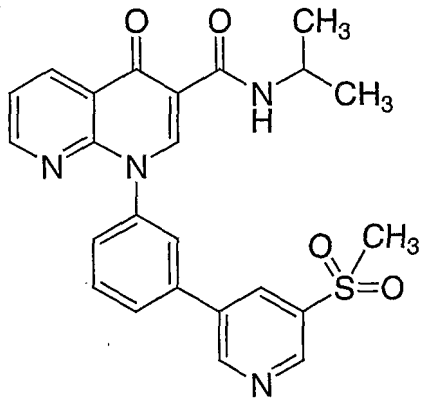
【実施例５１】

【０３３７】

Ｎ－イソプロピル－１－［３－（５－メチルスルホニルピリジン－３－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０３３８】

【化１２２】



Ｎ－イソプロピル－１－［３－（４－メチルチオフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドに代えて実施例１５からのＮ－イソプロピル－１－［３－（５－メチルチオピリジン－３－イル）フェニル］－１，

４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドを用いた以外は実施例４９の手順に従って、標題化合物を固体として得た。

【０３３９】

【化１２３】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.33 (d, 6H), 3.20 (s, 3H), 4.31 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.73 (m, 1H), 8.88 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.19 (d, 2H), 9.68 (br, NH).

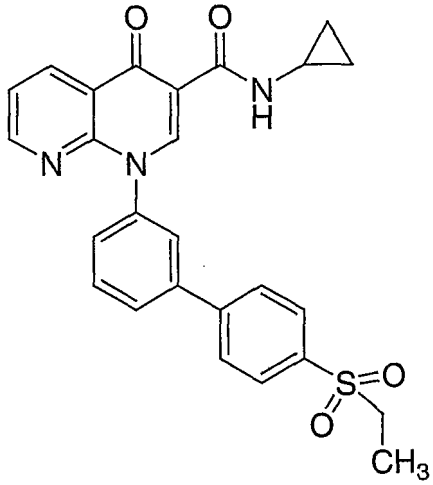
【実施例５２】

【０３４０】

Ｎ－シクロプロピル－１－［３－（４－エチルスルホニルフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０３４１】

【化１２４】



Ｎ－イソプロピル－１－［３－（４－メチルチオフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドに代えて実施例１８からのＮ－シクロプロピル－１－［３－（４－エチルチオフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドを用いた以外は実施例４９の手順に従って、標題化合物を固体として得た。

【０３４２】

【化１２５】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.72 (m, 2H), 0.90 (m, 2H), 1.35 (t, 3H), 3.02 (m, 1H), 3.18 (q, 2H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.84 (m, 3H), 8.03 (d, 2H), 8.73 (m, 1H), 8.85 (dd, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.80 (br, NH).

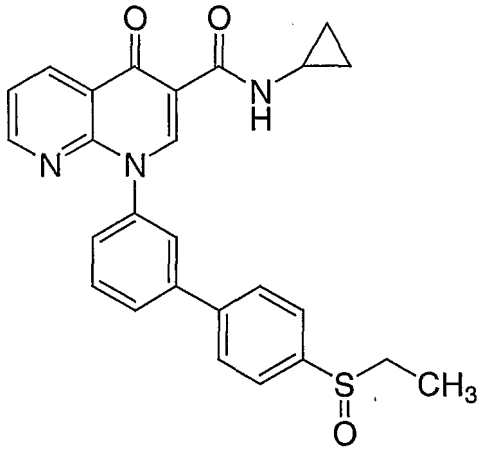
【実施例５３】

【０３４３】

Ｎ－シクロプロピル－１－［３－（４－エチルスルフィニルフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０３４４】

【化１２６】



実施例１８からのＮ－シクロプロピル－１－［３－（４－エチルチオフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドの塩化メチレンおよびメタノール１：１混合物（９ｍＬ／ｍｍｏｌ）溶液に、０℃でモノ過フタル酸マグネシウム・６水和物（ＭＭＰＰ、０．５モル当量）を加え、得られた混合物を冷却下に２時間撹拌した。混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で反応停止し、塩化メチレンと水との間で分配した。有機相からの粗生成物について、塩化メチレン、エタノールおよび２８％水酸化アンモニウム水溶液の９０：９：１混合物で溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィー精製を行って、標題化合物を固体として得た。

【０３４５】

【化１２７】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.68 (m, 2H), 0.85 (m, 2H), 1.15 (m, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.65-7.73 (m, 4H), 7.76-7.82 (m, 3H), 8.71 (m, 1H), 8.83 (dd, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.78 (br, NH).

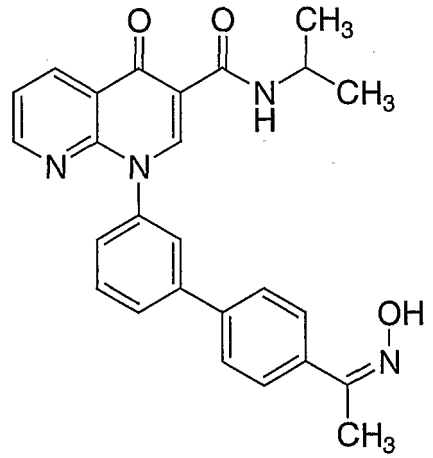
【実施例５４】

【０３４６】

Ｎ－イソプロピル－１－｛３－［４－（１－オキシミドエチル）フェニル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０３４７】

【化１２８】



実施例４からのＮ－イソプロピル－１－［３－（４－アセチルフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドのピリジン（

１１ｍＬ／ｍｍｏｌ）溶液に室温で、ヒドロキシルアミン塩酸塩（２．１当量）を加え、得られた混合物を１６時間撹拌した。混合物をセライト濾過し、濾液を溶媒留去した。残留物を酢酸エチルに溶かし、飽和炭酸ナトリウム水溶液と次に水で洗浄し、脱水し、溶媒留去した。残留物を少量のアセトン中で撹拌し、濾過して標題化合物を固体として得た。

【０３４８】

【化１２９】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.29 (d, 6H), 2.27 (s, 3H), 4.30 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.59-7.63 (m, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.72 (d, 1H), 8.17 (s, 1H, OH), 8.69 (brs, 1H), 8.82 (d, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.71 (br, NH).

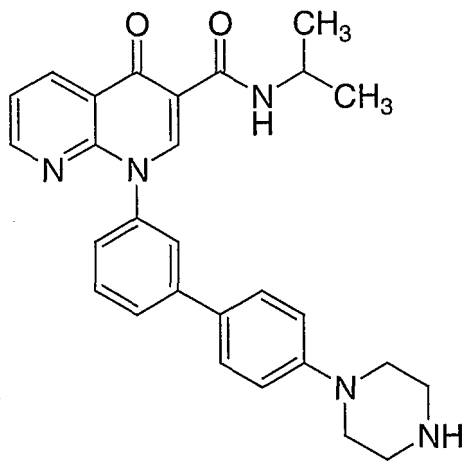
【実施例５５】

【０３４９】

Ｎ－イソプロピル－１－｛３－［４－（４－ピペラジン－１－イル）フェニル］－フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０３５０】

【化１３０】



実施例１１からのＮ－イソプロピル－１－｛３－［４－（４－ｔｅｒｔブチロキシカルボニルピペラジン－１－イル）フェニル］－フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドの塩化メチレン（１０ｍＬ／ｍｍｏｌ）溶液に、トリフルオロ酢酸（６ｍＬ／ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を室温で２時間撹拌し、１５分間にわたって緩やかに加温した。混合物を溶媒留去し、粗生成物について、塩化メチレン、メタノールおよび２８％水酸化アンモニウム水溶液の９：０．９：０．１混合物で溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィー精製を行って、標題化合物を固体として得た。

【０３５１】

【化１３１】

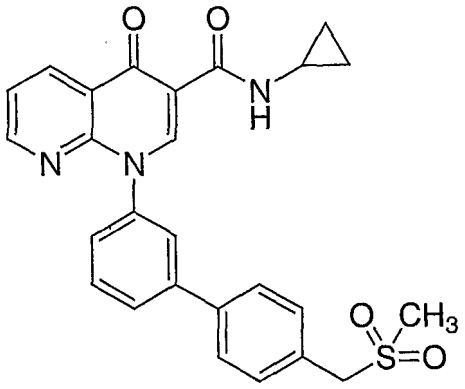
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.29 (d, 6H), 2.99 (m, 4H), 3.16 (m, 4H), 4.25 (m, 1H), 6.94 (d, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 8.66 (m, 1H), 8.78 (dd, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.69 (br, NH).

【実施例５６】

【０３５２】

Ｎ－シクロプロピル－１－［３－（４－メチルスルホニルメチルフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０３５３】
【化１３２】



段階１：Ｎ－シクロプロピル－１－［３－（４－ブロモメチルフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

実施例１６からのＮ－シクロプロピル－１－［３－（４－ヒドロキシメチルフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド、四臭化炭素（２当量）およびジホス（０．６モル当量）の塩化メチレン（１５ｍＬ／ｍｍｏｌ）中混合物を、室温で３時間撹拌した。混合物を室温で濃縮し、酢酸エチルおよび塩化メチレンの１：１混合物で溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィーを行って、Ｎ－シクロプロピル－１－［３－（４－ブロモメチルフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド化合物を得た。

【０３５４】

段階２：Ｎ－シクロプロピル－１－［３－（４－メチルスルホニルメチルフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

段階１からのＮ－シクロプロピル－１－［３－（４－ブロモメチルフェニル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２０ｍＬ／ｍｍｏｌ）溶液に、メタンスルフィン酸ナトリウム塩（１．３当量）を加え、得られた混合物を室温で１８時間撹拌した。その混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加え、不溶固体を濾過し、水、ヘキサン、エーテルおよび酢酸エチルで十分に洗浄して、標題化合物を固体として得た。

【０３５５】
【化１３３】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.72 (m, 2H), 0.89 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 3.04 (m, 1H), 4.34 (s, 2H) 7.46-7.52 (m, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.65-7.73 (m, 4H), 7.80 (d, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.85 (d, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.82 (br, NH).

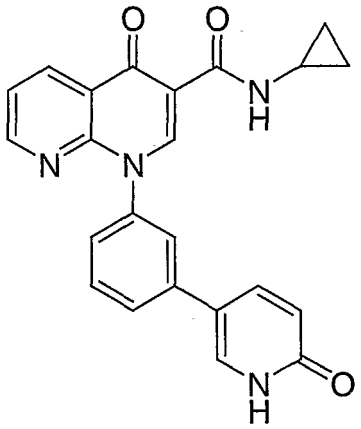
【実施例５７】

【０３５６】

Ｎ－シクロプロピル－１－［３－（１，６－ジヒドロ－６－オキソピリジン－３－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０３５７】

【化１３４】



実施例４２からのＮ－シクロプロピル－１－［３－（６－ベンジルオキシピリジン－３－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドの１，２－ジクロロエタン（２５ｍＬ／ｍｍｏｌ）溶液に、トリフルオロ酢酸（１．５ｍＬ／ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を６０℃で１８時間撹拌した。追加のトリフルオロ酢酸（０．７５ｍＬ／ｍｍｏｌ）を加え、加熱をさらに２４時間続けた。冷却した混合物を塩化メチレンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加えたところ固体が沈殿し、それを濾過した。濾液から有機相を回収し、溶媒留去して固体を得た。それを前述の濾過した固体と合わせた。その混合物について、１０％メタノール／塩化メチレンで溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィー精製を行って、標題化合物を白色羽毛状固体として得た。

【０３５８】

【化１３５】

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.57 (m, 2H), 0.78 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 6.45 (d, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.61-7.65 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.89-7.93 (m, 2H), 8.74 (d, 1H), 8.78-8.81 (m, 2H), 9.73 (br, NH), 他のNH＞11ppm

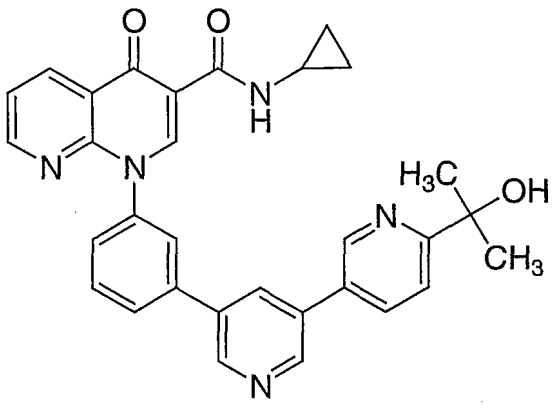
【実施例５８】

【０３５９】

Ｎ－シクロプロピル－１－［［３－｛５－［６－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジン－３－イル］ピリジン－３－イル｝フェニル］］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０３６０】

【化１３６】



Ｎ－シクロプロピル－１－（３，５－ジブロモフェニル）－１，４－ジヒドロ［１，８

］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドに代えて実施例４１からのＮ－シクロプロピル－１－［３－（５－ブロモピリジン－３－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドを用いた以外は実施例４７段階４の手順に従って、標題化合物を白色固体として得た。

【０３６１】

【化１３７】

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.58 (m, 2H), 0.79 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 5.30 (s, 1H, OH), 7.65 (m, 1H), 7.71-7.79 (m, 3H), 8.12 (d, 1H), 8.23-8.26 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.75 (dd, 1H), 8.80 (m, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.97 (m, 2H), 9.04 (s, 1H), 9.74 (br, NH).

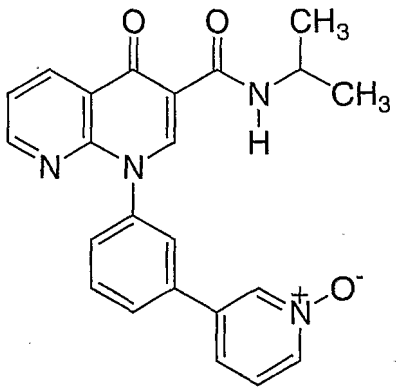
【実施例５９】

【０３６２】

Ｎ－イソプロピル－１－［３－（１－オキシドピリジン－３－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０３６３】

【化１３８】



５－ブロモ－２－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジンに代えて実施例７からのＮ－イソプロピル－１－［３－（ピリジン－３－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドを用いた以外は実施例３０段階２の手順に従って、標題化合物を白色固体として得た。

【０３６４】

【化１３９】

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.21 (d, 6H), 4.10 (m, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.71-7.75 (m, 3H), 7.97 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.69-8.77 (m, 3H), 8.84 (s, 1H), 9.66 (br, NH).

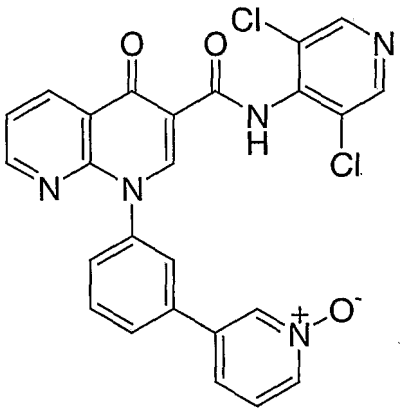
【実施例６０】

【０３６５】

Ｎ－（２，６－ジクロロピリジン－４－イル）－１－［３－（１－オキシドピリジン－３－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０３６６】

【化１４０】



５－ブロモ－２－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジンに代えて実施例１０からのＮ－（２，６－ジクロロピリジン－４－イル）－１－［３－（ピリジン－３－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドを用いた以外は実施例３０段階２の手順に従って、標題化合物を白色固体として得た。

【０３６７】

【化１４１】

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7.51 (m, 1H), 7.69-7.78 (m, 4H), 7.99 (dd, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.24 (dd, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.84 (m, 2H), 8.99 (s, 1H), 12.05 (br, NH).

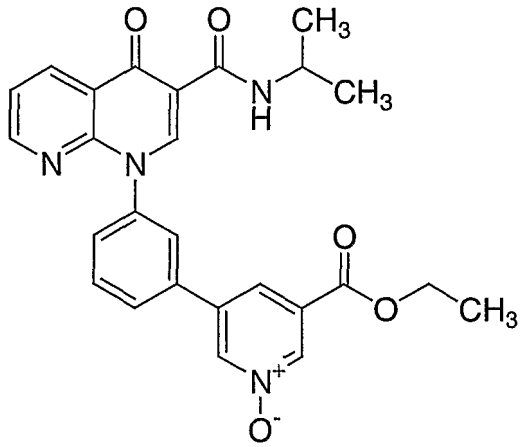
【実施例６１】

【０３６８】

Ｎ－イソプロピル－１－［３－（５－カルボエトキシ－１－オキシドピリジン－３－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０３６９】

【化１４２】



５－ブロモ－２－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジンに代えて実施例２４からのＮ－イソプロピル－１－［３－（５－カルボエトキシピリジン－３－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドを用いた以外は実施例３０段階２の手順に従って、標題化合物を白色固体として得た。

【０３７０】

【化１４３】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.28 (d, 6H), 1.40 (t, 3H), 4.28 (m, 1H), 4.43 (q, 2H), 7.49 (dd, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.73 (d, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.68 (dd, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.82 (d, 1H), 9.01 (s, 1H), 9.61 (br, NH).

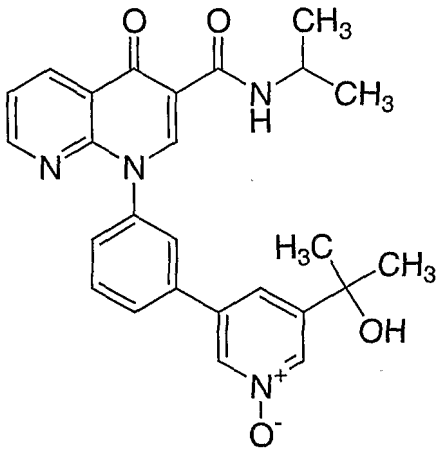
【実施例６２】

【０３７１】

Ｎ－イソプロピル－１－｛３－［５－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）－１－オキシドピリジン－３－イル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０３７２】

【化１４４】



５－ブロモ－２－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジンに代えて実施例２５からのＮ－イソプロピル－１－｛３－［５－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドを用いた以外は実施例３０段階２の手順に従って、標題化合物を白色固体として得た。

【０３７３】

【化１４５】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.29 (d, 6H), 1.60 (s, 6H), 4.11 (brs, 1H), 4.23 (m, 1H), 7.42-7.51 (m, 2H), 7.58 (s, 2H) 7.65 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.64 (m, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.61 (br, NH).

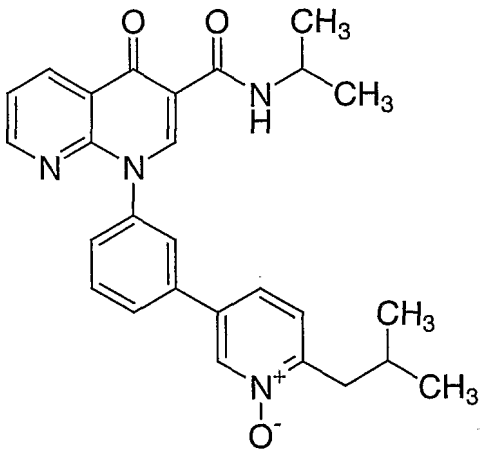
【実施例６３】

【０３７４】

Ｎ－イソプロピル－１－｛３－［６－（２－メチルプロピル）－１－オキシドピリジン－３－イル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０３７５】

【化１４６】



５－ブロモ－２－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジンに代えて実施例２６からのＮ－イソプロピル－１－｛３－［６－（２－メチルプロピル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドを用いた以外は実施例３０段階２の手順に従って、標題化合物をオフホワイト固体として得た。

【０３７６】

【化１４７】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.98 (d, 6H), 1.29 (d, 6H), 2.29 (m, 1H), 2.32 (d, 2H), 4.26 (m, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.69 (m, 1H), 8.82 (dd, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.62 (br, NH).

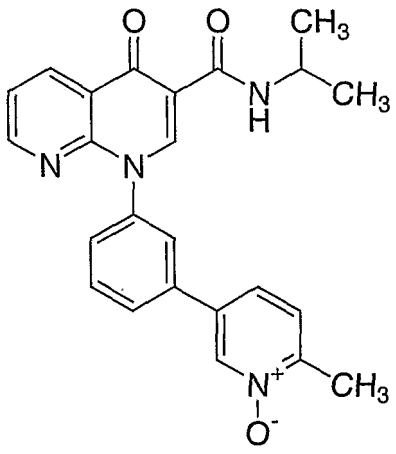
【実施例６４】

【０３７７】

Ｎ－イソプロピル－１－［３－（６－メチル－１－オキシドピリジン－３－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０３７８】

【化１４８】

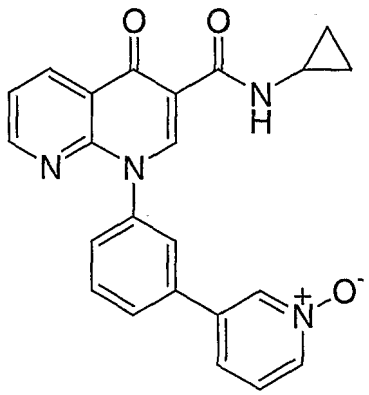


５－ブロモ－２－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジンに代えて実施例２８からのＮ－イソプロピル－１－［３－（６－メチルピリジン－３－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドを用いた以外は実施例３０段階２の手順に従って、標題化合物をオフホワイト固体として得た。

【０３７９】
【化１４９】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.32 (d, 6H), 2.60 (s, 3H), 4.30 (m, 1H), 7.35-7.45 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.85 (dd, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.66 (br, NH).

【実施例６５】
【０３８０】
Ｎ－シクロプロピル－１－［３－（１－オキシドピリジン－３－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド
【０３８１】
【化１５０】

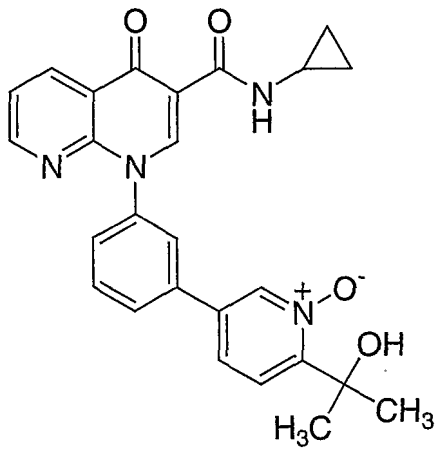


５－ブロモ－２－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジンに代えて実施例１４からのＮ－シクロプロピル－１－［３－（ピリジン－３－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドを用いた以外は実施例３０段階２の手順に従って、標題化合物を白色固体として得た。
【０３８２】
【化１５１】

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.57 (m, 2H), 0.78 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.72-7.76 (m, 3H), 7.98 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.70-8.79 (m, 3H), 8.85 (s, 1H), 9.72 (br, NH).

【実施例６６】
【０３８３】
Ｎ－シクロプロピル－１－｛３－［６－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）－１－オキシドピリジン－３－イル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド
【０３８４】

【化１５２】



５－ブロモ－１－オキシドピリミジンに代えて実施例３０段階２からの５－ブロモ－２－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジンＮ－オキサイドを用いた以外は実施例２９段階２の手順に従って、標題化合物を白色固体として得た。

【０３８５】

【化１５３】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.66 (m, 2H), 0.85 (m, 2H), 1.70 (s, 6H), 2.97 (m, 1H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.52-7.56 (m, 2H), 7.61 (s, 2H) 7.71-7.74 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.68 (m, 1H), 8.80 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.74 (br, NH).

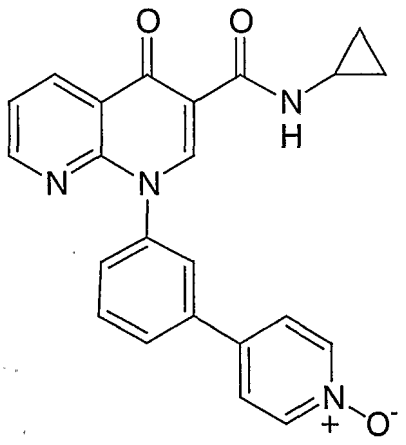
【実施例６７】

【０３８６】

Ｎ－シクロプロピル－１－［３－（１－オキシドピリジン－４－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０３８７】

【化１５４】



５－ブロモ－２－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジンに代えて実施例１７からのＮ－シクロプロピル－１－［３－（ピリジン－４－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドを用いた以外は実施例３０段階２の手順に従って、標題化合物を白色固体として得た。

【０３８８】

【化１５５】

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.57 (m, 2H), 0.79 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 7.62-7.70 (m, 2H), 7.75 (t, 1H), 7.88 (d, 2H), 8.03 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.75 (d, 1H), 8.80 (m, 1H), 8.86 (s, 1H), 9.73 (br, NH).

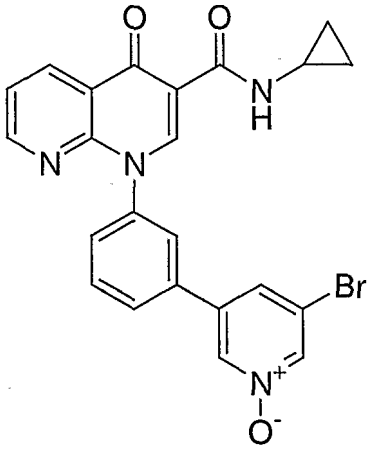
【実施例６８】

【０３８９】

Ｎ－シクロプロピル－１－［３－（５－ブロモ－１－オキシドピリジン－３－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０３９０】

【化１５６】



５－ブロモ－２－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジンに代えて実施例４１からのＮ－シクロプロピル－１－［３－（５－ブロモピリジン－３－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドを用いた以外は実施例３０段階２の手順に従って、標題化合物を明黄色固体として得た。

【０３９１】

【化１５７】

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.56 (m, 2H), 0.78 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.71-7.74 (m, 2H), 8.02-8.06 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.73-8.79 (m, 3H), 8.86 (s, 1H), 9.73 (br, NH).

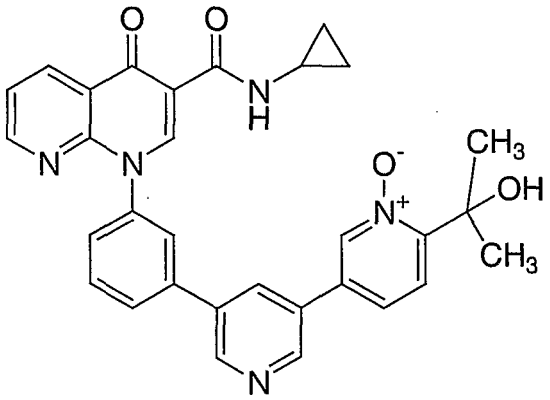
【実施例６９】

【０３９２】

Ｎ－シクロプロピル－１－［［３－｛５－［６－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）－１－オキシドピリジン－３－イル］ピリジン－３－イル｝フェニル］］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０３９３】

【化１５８】



５－ブロモ－２－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジンに代えて実施例５８からのＮ－シクロプロピル－１－［［３－｛５－［６－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジン－３－イル］ピリジン－３－イル｝フェニル］］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドを用い、１．６当量のｍ－クロロ過安息香酸を用いた以外は実施例３０段階２の手順に従って、標題化合物を白色固体として得た。

【０３９４】

【化１５９】

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.57 (m, 2H), 0.78 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 6.94 (s, 1H, OH), 7.65 (m, 1H), 7.71-7.79 (m, 3H), 7.97 (dd, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.74 (dd, 1H), 8.80 (m, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.73 (br, NH).

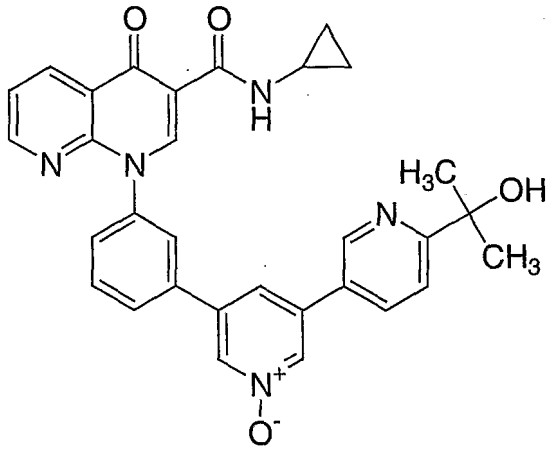
【実施例７０】

【０３９５】

Ｎ－シクロプロピル－１－［［３－｛５－［６－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジン－３－イル］－１－［オキシドピリジン－３－イル｝フェニル］］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０３９６】

【化１６０】



実施例６９の手順から、標題化合物も白色固体として得られた。

【０３９７】

【化１６１】

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.57 (m, 2H), 0.79 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 5.32 (s, 1H, OH), 7.65 (m, 1H), 7.72-7.80 (m, 3H), 8.08-8.17 (m, 2H), 8.27 (m, 2H), 8.70-8.82 (m, 4H), 8.88 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.73 (br, NH).

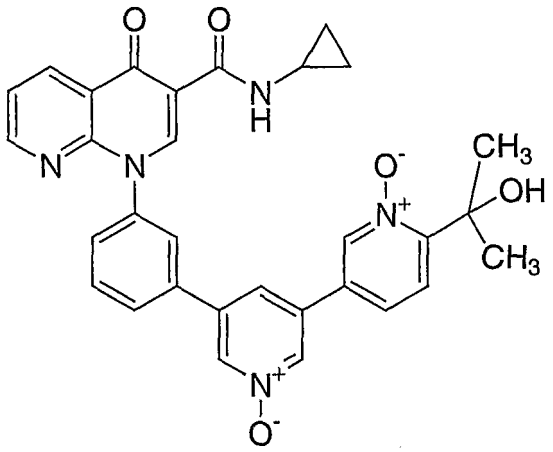
【実施例７１】

【０３９８】

Ｎ－シクロプロピル－１－［［３－｛５－［６－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）－１－オキシドピリジン－３－イル］－１－［オキシドピリジン－３－イル｝フェニル］］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０３９９】

【化１６２】



実施例６９の手順から、標題化合物も白色固体として得られた。

【０４００】

【化１６３】

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.58 (m, 2H), 0.80 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 6.85 (brs, 1H, OH), 7.65 (m, 1H), 7.70-7.80 (m, 3H), 7.96 (d, 1H), 8.13 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.71-8.84 (m, 4H), 8.89 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.73 (br, NH).

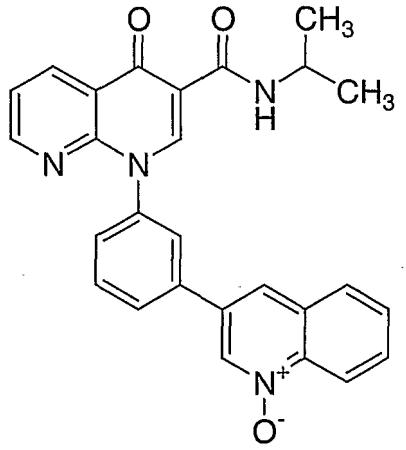
【実施例７２】

【０４０１】

Ｎ－イソプロピル－１－［３－（１－オキシドキノリン－３－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－カルボキサミド

【０４０２】

【化１６４】



５－ブロモ－２－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジンに代えて実施例１２からのＮ－イソプロピル－１－［３－（キノリン－３－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－カルボキサミドを用いた以外は実施例３０段階２の手順に従って、標題化合物を固体として得た。

【０４０３】

【化１６５】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.30 (d, 6H), 4.28 (m, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.66-7.85 (m, 5H), 7.92 (m, 2H), 8.69-8.75 (m, 2H), 8.84 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.64 (br, NH).

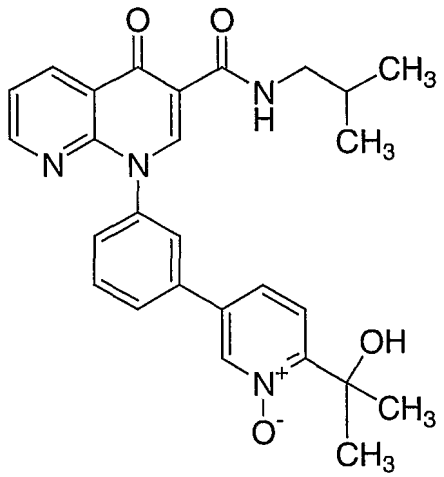
【実施例７３】

【０４０４】

Ｎ－イソブチル－１－｛３－［６－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）－１－オキシドピリジン－３－イル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０４０５】

【化１６６】



実施例４６からのＮ－イソブチル－１－｛３－［６－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドの１３：１塩化メチレン／メタノール（３３ｍＬ／ｍｍｏｌ）中混合物に室温で、モノ過フタル酸マグネシウム・６水和物（ＭＭＰＰ、１．１モル当

量）を加え、得られた混合物を室温で２４時間撹拌した。混合物をセライト床で濾過し、濾液を炭酸ナトリウム水溶液と次に水で洗浄し、乾燥させた。粗生成物について、８％エタノール／酢酸エチルで溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィー精製を行って、得られた固体をエーテル中にて室温で数時間撹拌し、濾過して、標題化合物を明ピンク固体として得た。

【０４０６】

【化１６７】

^{1}H NMR (アセトン-d_6) δ 0.98 (d, 6H), 1.61 (s, 6H), 1.88 (m, 1H), 3.26 (t, 2H), 7.52 (s, 1H, OH), 7.61 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.77-7.82 (m, 2H), 7.88 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.73 (m, 1H), 8.80 (dd, 1H), 8.93 (s, 1H), 9.81 (br, NH).

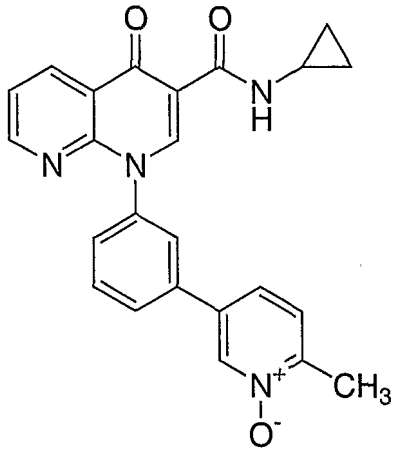
【実施例７４】

【０４０７】

Ｎ－シクロプロピル－１－［３－（６－メチル－１－オキシドピリジン－３－イル）］フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０４０８】

【化１６８】



Ｎ－イソブチル－１｛［３－［６－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドに代えて実施例３９からのＮ－シクロプロピル－１－［３－（６－メチルピリジン－３－イル）］フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドを用いた以外は実施例７３の手順に従って、標題化合物を固体として得た。

【０４０９】

【化１６９】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.72 (m, 2H), 0.91 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 3.02 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.49-7.58 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.75 (m, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.87 (dd, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.78 (br, NH).

【実施例７５】

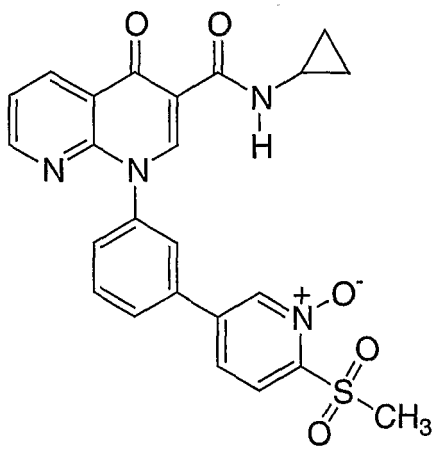
【０４１０】

Ｎ－シクロプロピル－１－［３－（６－メチルスルホニル－１－オキシドピリジン－３－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボ

キサミド

【０４１１】

【化１７０】



実施例５１からのＮ－シクロプロピル－１－［３－（６－メチルスルホニルピリジン－３－イル）フェニル］－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドの塩化メチレン（３０ｍＬ／ｍｍｏｌ）懸濁液に、尿素－過酸化水素（８当量）を加え、得られた混合物を冷却して０℃とした。トリフルオロ酢酸（４．７当量）を加え、混合物を昇温させて室温として溶液を得た。１８時間後、追加の尿素－過酸化水素（２．６当量）およびトリフルオロ酢酸（２当量）を加え、撹拌を２時間続けた。混合物を飽和メタ重亜硫酸ナトリウム水溶液で反応停止し、塩化メチレンで希釈し、有機相を１Ｎ　ＨＣｌ水溶液、次にブラインおよび水で洗浄し、脱水し、溶媒留去した。粗生成物について、４０％トルエン／アセトンで溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィー精製を行って、標題化合物を固体として得た。

【０４１２】

【化１７１】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.66 (m, 2H), 0.85 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 7.48 (m, 1H), 7.58-7.65 (m, 3H), 7.72-7-78 (m, 2H), 8.15 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.68 (brs, 1H), 8.81 (d, 1H), 9.01 (s, 1H), 9.71 (br, NH).

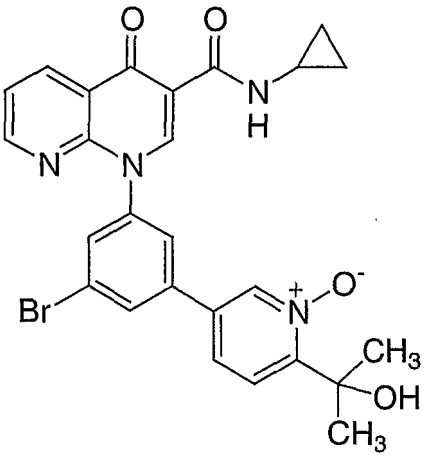
【実施例７６】

【０４１３】

Ｎ－シクロプロピル－１－｛５－ブロモ－３－［６－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）－１－オキシドピリジン－３－イル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０４１４】

【化１７２】



５－ブロモ－２－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジンに代えて実施例４７からのＮ－シクロプロピル－１－｛５－ブロモ－３－［６－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジン－３－イル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミドを用いた以外は実施例３０段階２の手順に従って、標題化合物を固体として得た。

【０４１５】

【化１７３】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.71 (m, 2H), 0.90 (m, 2H), 1.75 (s, 6H), 3.02 (m, 1H), 7.48-7.60 (m, 5H), 7.73 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.84 (dd, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.71 (br, NH).

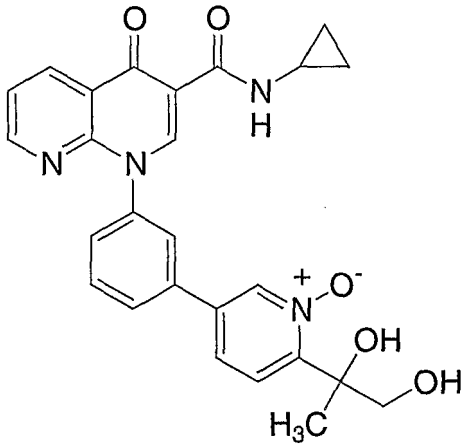
【実施例７７】

【０４１６】

Ｎ－シクロプロピル－１－｛３－［６－（１，２－ジヒドロキシ－１－メチルエチル）－１－オキシドピリジン－３－イル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

【０４１７】

【化１７４】



段階１：５－ブロモ－２－（１－メチルビニル）ピリジンＮ－オキサイド

実施例３０段階２からの５－ブロモ－２－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジンＮ－オキサイド（１．２９ｇ）および２５％硫酸水溶液の混合物を、１３０℃で２日間加熱した。冷却後、混合物を１０Ｎ水酸化ナトリウム水溶液を用いてやや塩基性とし、

酢酸エチルと水との間で分配した。有機相の留去からの粗生成物をそのまま段階２で用いた。

【０４１８】

段階２：５－ブロモ－２－（１，２－ジヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジンＮ－オキサイド

段階１からの粗生成物をアセトンおよび水の３：１混合物（１６ｍＬ）に溶かし、４－メチルモルホリンＮ－オキサイド（１ｇ）およびオスミウム酸カリウム・２水和物（９０ｍｇ）を加えた。得られた混合物を室温で３日間撹拌し、過剰の固体重亜硫酸ナトリウムを加え、混合物を溶媒留去した。残留物を塩化メチレンで希釈し、濾過した。濾液を溶媒留去し、残留物について酢酸エチルで溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィーを行って、標題化合物を白色固体として得た。

【０４１９】

段階３：Ｎ－シクロプロピル－１－｛３－［６－（１，２－ジヒドロキシ－１－メチルエチル）－１－オキシドピリジン－３－イル］フェニル｝－１，４－ジヒドロ［１，８］ナフチリジン－４－オン－３－カルボキサミド

３－ブロモ－５－メチルスルホニルピリジンに代えて段階２からの５－ブロモ－２－（１，２－ジヒドロキシ－１－メチルエチル）ピリジンＮ－オキサイドを用いた以外は実施例３２段階２の手順に従って、標題化合物を白色固体として得た。

【０４２０】

【化１７５】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.66 (m, 2H), 0.85 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 2.78 (m, 1H, OH), 2.97 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.69-7.72 (m, 2H), 7.92 (s, 1H, OH), 8.49 (s, 1H), 8.68 (m, 1H), 8.80 (dd, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.73 (br, NH).

当業者には明らかな他の形態または変更形態は、本発明の範囲および内容に含まれる。添付の特許請求の範囲に記載のものを除き、本発明は限定を受けるものではない。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI		
Ａ６１Ｋ	*31/506*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/506	
Ａ６１Ｋ	*45/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00	
Ａ６１Ｐ	*1/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/04	
Ａ６１Ｐ	*9/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/10	
Ａ６１Ｐ	*11/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00	
Ａ６１Ｐ	*11/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/04	
Ａ６１Ｐ	*11/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/06	
Ａ６１Ｐ	*11/08*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/08	
Ａ６１Ｐ	*13/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/12	
Ａ６１Ｐ	*17/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/06	
Ａ６１Ｐ	*19/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/02	
Ａ６１Ｐ	*19/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/10	
Ａ６１Ｐ	*25/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00	１０１
Ａ６１Ｐ	*25/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/04	
Ａ６１Ｐ	*25/16*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/16	
Ａ６１Ｐ	*25/24*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/24	
Ａ６１Ｐ	*25/28*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/28	
Ａ６１Ｐ	*27/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/02	
Ａ６１Ｐ	*27/16*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/16	
Ａ６１Ｐ	*29/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	１０１
Ａ６１Ｐ	*31/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/04	
Ａ６１Ｐ	*31/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/10	
Ａ６１Ｐ	*31/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/12	
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	
Ａ６１Ｐ	*37/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/06	
Ａ６１Ｐ	*37/08*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/08	
Ａ６１Ｐ	*43/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１

(72)発明者　グアイ，ダニエル
カナダ国、ケベツク・アシユ・９・アシユ・３・エル・１、カークランド、トランス－カナダ・ハイウエイ・１６７１１
(72)発明者　ジラール，マリオ
カナダ国、ケベツク・アシユ・９・アシユ・３・エル・１、カークランド、トランス－カナダ・ハイウエイ・１６７１１
(72)発明者　アメル，ピエール
カナダ国、ケベツク・アシユ・９・アシユ・３・エル・１、カークランド、トランス－カナダ・ハイウエイ・１６７１１
(72)発明者　ラリベルト，セバスチヤン
カナダ国、ケベツク・アシユ・９・アシユ・３・エル・１、カークランド、トランス－カナダ・ハイウエイ・１６７１１
(72)発明者　フリーゼン，リシヤール
カナダ国、ケベツク・アシユ・９・アシユ・３・エル・１、カークランド、トランス－カナダ・ハイウエイ・１６７１１
(72)発明者　ジラール，イブ
カナダ国、ケベツク・アシユ・９・アシユ・３・エル・１、カークランド、トランス－カナダ・ハイウエイ・１６７１１
(72)発明者　リイ，チユン

カナダ国、ケベツク・アシユ・９・アシユ・３・エル・１、カークランド、トランスーカナダ・ハイウエイ・１６７１１

審査官　天野　貴子

(56)参考文献　特開平１１－１０６３８５（ＪＰ，Ａ）
国際公開第９９／０３８８６７（WO，Ａ１）
特表平１１－５１０１５６（ＪＰ，Ａ）
特表平１１－５１３０２１（ＪＰ，Ａ）
特開昭５８－１９４８８７（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
C07D 471/04
A61K 31/33 - 33/44
A61K 45/00
CA/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS(STN)