

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7348897号
(P7348897)

(45)発行日 令和5年9月21日(2023.9.21)

(24)登録日 令和5年9月12日(2023.9.12)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/04 (2006.01)

C 0 7 D 401/04

C S P

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 31/04

A 6 1 K 31/4439(2006.01)

A 6 1 K 31/4439

C 0 7 D 487/04 (2006.01)

C 0 7 D 487/04 1 4 4

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

C 0 7 D 401/14

請求項の数 21 (全230頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-524275(P2020-524275)

(86)(22)出願日 平成30年11月2日(2018.11.2)

(65)公表番号 特表2021-501756(P2021-501756
A)

(43)公表日 令和3年1月21日(2021.1.21)

(86)国際出願番号 PCT/GB2018/053183

(87)国際公開番号 WO2019/086890

(87)国際公開日 令和1年5月9日(2019.5.9)

審査請求日 令和3年11月1日(2021.11.1)

(31)優先権主張番号 1718285.8

(32)優先日 平成29年11月3日(2017.11.3)

(33)優先権主張国・地域又は機関

英国(GB)

前置審査

(73)特許権者 519054725

ディスキューバ リミテッド

イギリス国 オーエックス14 4エスビ
ー、オックスフォードシャー、アビンド
ン、ミルトン パーク、イースターン ア
ベニュー 136エー

(74)代理人 100092783

弁理士 小林 浩

(74)代理人 100120134

弁理士 大森 規雄

(74)代理人 100194423

弁理士 植竹 友紀子

(72)発明者 メオ, ポール

イギリス国 シービー1 3エルキュー
ケンブリッジシャー、ケンブリッジ、ロ
最終頁に続く

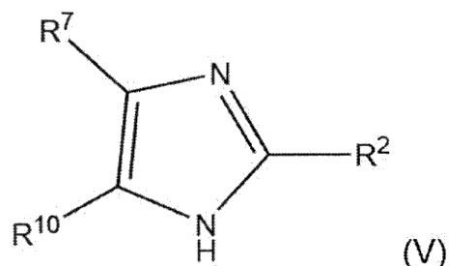
(54)【発明の名称】 抗菌性化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(V)を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物:

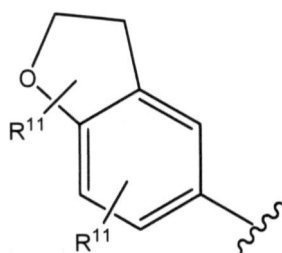
【化30】



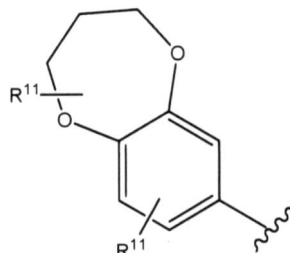
【式中、

R²は、NH₂であり;R⁷は、フェニルからなる群から選択され、前記フェニル基は、NHMe、CONH₂、およびOCH₂フルオロフェニルからなる群から選択される1個または複数個の置換基で置換されているか;またはR⁷は、

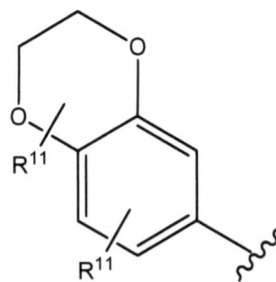
【化 101】



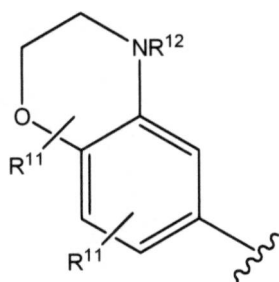
(la)



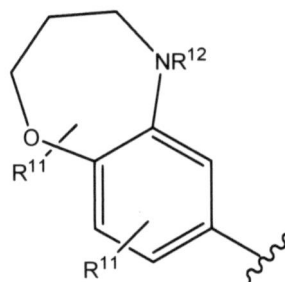
(lb)



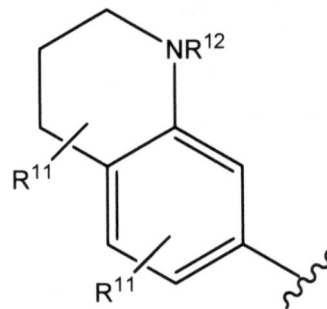
(lc)



(le)



(lj)



(lk)

からなる群から選択される縮合二環系であり：

式中、各 R^{11} は、水素およびハロゲンから独立して選択され、 R^{12} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- NR^{14} 、 R^{15} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸および第4級アンモニウムカチオン ($NR^{16}4^+$) から選択され；

R^{13} は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、および単環式5または6員ヘテロアリールから選択され、前記フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O (オキシ)、S (スルフィニル)、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{14} および R^{15} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキル-ヒドロキシル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、単環式5または6員ヘテロアリール、および SO_2R^{13} から独立して選択され、前記フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O (オキシ)、S (スルフィニル)、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{16} 基は、 $C_1 \sim 4$ アルキルおよびフェニルから独立して選択され、前記フェニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O (オキシ)、S (スルフィニル)、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^3 および R^4 は、水素、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 COR^5 、 $CONR^5R^6$ 、 CO_2R^5 、 $C_1 \sim 2$ アルキル- NR^5R^6 からなる群から独立して選択されるか；

または R^3 および R^4 は、それらが結合している窒素原子と一緒に単環式4~7員環状アミン基を形成し、この基は、 NR^5R^6 、 $C_1 \sim 2$ アルコキシおよびオキシからなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^5 および R^6 は、水素および $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群から独立して選択され；

R^{10} は、フェニルおよびピリジルからなる群から選択され、前記フェニルは、 $C_1 \sim 4$ アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、 $CONR^3R^4$ 、 NR^3R^4 、 OR^8 、ヒドロキシル、 OCF_3 、 $-CF_3$ 、 R^8 、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_{1 \sim 4}$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸、および第4級アンモニウムカチオン（ $NR^{16}_4^+$ ）からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており、前記ピリジルは、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $CONR^3R^4$ 、 NR^3R^4 、 OR^8 、ヒドロキシル、 OCF_3 、 $-CF_3$ 、 R^8 、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_{1 \sim 4}$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸、および第4級アンモニウムカチオン（ $NR^{16}_4^+$ ）からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^8 は、3～5員シクロアルキルおよび CH_2R^9 からなる群から選択され；

R^9 は、フェニル、単環式5または6員ヘテロアリールおよび単環式 $C_3 \sim 7$ シクロアルキルからなる群から選択され、前記フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されている]。

【請求項2】

各 R^{11} は、水素およびFから独立して選択される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物。

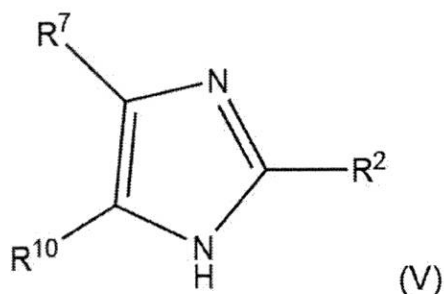
【請求項3】

各 R^{11} は、水素である、請求項2に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項4】

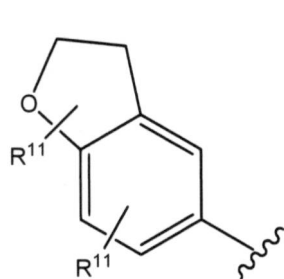
一般式（V）を有する、請求項1～3のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物：

【化32】

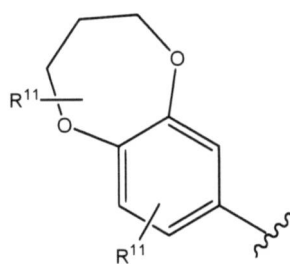


〔式中、 R^2 は、 NH_2 であり；
 R^7 は、

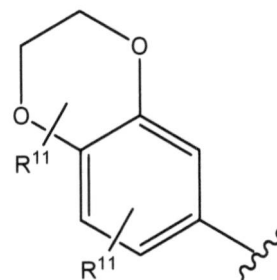
【化 102】



(la)

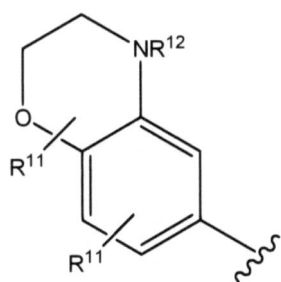


(lb)

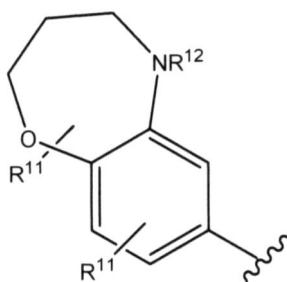


(lc)

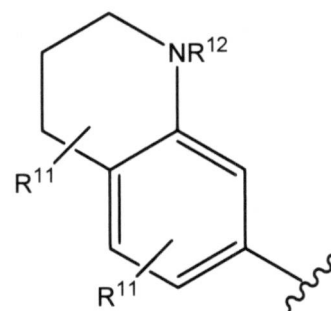
10



(le)



(lj)



(lk)

20

からなる群から選択される縮合二環系であり：

式中、各 R^{11} は、水素であり、 R^{12} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸、および第4級アンモニウムカチオン ($NR^{16}4^+$) から選択され；

30

R^{13} は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、および単環式5または6員ヘテロアリールから選択され、前記フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O (オキシ)、S (スルフィニル)、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{14} および R^{15} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキル-ヒドロキシル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、単環式5または6員ヘテロアリール、および SO_2R^{13} から独立して選択され、前記フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O (オキシ)、S (スルフィニル)、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

40

R^{16} 基は、 $C_1 \sim 4$ アルキルおよびフェニルから独立して選択され、前記フェニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O (オキシ)、S (スルフィニル)、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{10} は、フェニルおよびピリジルからなる群から選択され、前記フェニルは、 $C_1 \sim 4$ アルキル、O (オキシ)、S (スルフィニル)、 $CONR^3R^4$ 、 NR^3R^4 、 OR^8 、ヒドロキシル、 OCF_3 、 $-CF_3$ 、 R^8 、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸、および第4級アンモニウムカチオン (NR^{16}

50

4⁺) からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており、前記ピリジルは、ハロゲン、C₁~4 アルキル、O (オキソ)、S (スルフィニル)、C₁~4 アルコキシ、CONR³R⁴、NR³R⁴、OR⁸、ヒドロキシル、OCF₃、-CF₃、R⁸、C₃~7 シクロアルキル、C₄~7 ヘテロシクリル、COR¹³、SO₂R¹³、C₁~4 アルキル-CO₂R¹⁴、C₁~4 アルキル-OR¹⁴、C₁~4 アルキル-NR¹⁴R¹⁵、C₁~4 アルキル-C₃~7 シクロアルキル、COC₁~4 アルキル-NR¹⁴R¹⁵、アミノ酸、および第 4 級アンモニウムカチオン (NR¹⁶₄⁺) からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されている]。

【請求項 5】

R¹⁰ が、NH₂、NHMe、C₁~2 アルキル、CONH₂、CONHMe、CONMe₂、OCH₂C₃ シクロアルキル、OC₃ シクロアルキル、OCF₃ およびヒドロキシルからなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されているフェニル、ならびに Cl、F、NH₂、NHMe、C₁~2 アルキル、C₁~2 アルコキシ、CONH₂、CONHMe、CONMe₂、OCH₂C₃ シクロアルキル、OC₃ シクロアルキル、OCF₃ およびヒドロキシルからなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されているピリジルからなる群から選択される、請求項 1~4 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物。

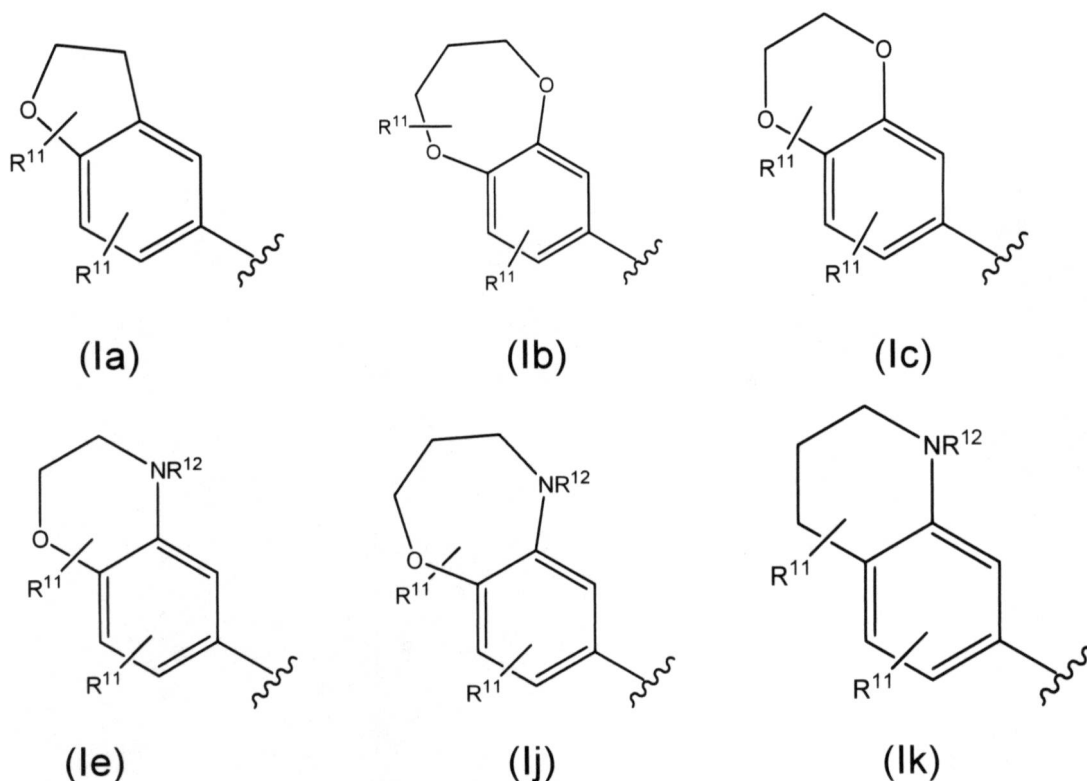
【請求項 6】

前記フェニル基が、NH₂、NHMe、および C₁~2 アルキルからなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換され、前記ピリジル基が、Cl、F、NH₂、NHMe および C₁~2 アルキルからなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されている、請求項 5 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 7】

R⁷ が、

【化 103】



からなる群から選択される縮合二環系であり：

式中、各 R^{11} は、水素であり、 R^{12} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸、および第 4 級アンモニウムカチオン ($NR^{16}4^+$) から選択され；

R^{13} は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、および単環式 5 または 6 員ヘテロアリールから選択され、前記フェニルまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O (オキソ)、S (スルフィニル)、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{14} および R^{15} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキル-ヒドロキシル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、単環式 5 または 6 員ヘテロアリール、および SO_2R^{13} から独立して選択され、前記フェニルまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O (オキソ)、S (スルフィニル)、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{16} 基は、 $C_1 \sim 4$ アルキルおよびフェニルから独立して選択され、前記フェニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O (オキソ)、S (スルフィニル)、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されている、請求項 1～6 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 8】

R^{10} が、Cl、F、 NH_2 、 $NHMe$ 、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ 、 OCH_2C_3 シクロアルキル、 OC_3 シクロアルキル、 OCF_3 およびヒドロキシルからなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されているピリジル基である、請求項 1～5 および 7 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 9】

前記ピリジル基が、Cl、F、 NH_2 、 $NHMe$ および $C_1 \sim 2$ アルキルからなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されている、請求項 8 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 10】

請求項 1～9 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 11】

腸内細菌科 (Enterobacteriaceae) による感染、またはそれによって引き起こされる疾患の治療または予防における使用のための、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

腸内細菌科 (Enterobacteriaceae) による感染、またはそれによって引き起こされる疾患の処置方法における使用のための、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

腸内細菌科 (Enterobacteriaceae) による感染、またはそれによって引き起こされる疾患の処置における使用のための医薬の製造のための、請求項 1～9 のいずれかに記載の化合物または請求項 10 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 14】

腸内細菌科 (Enterobacteriaceae) 細菌による感染、またはそれによって引き起こされる疾患の処置における使用のための、一般式 (V) を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物を含む、医薬組成物：

10

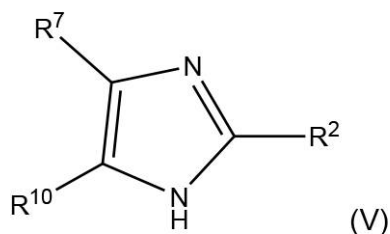
20

30

40

50

【化50】

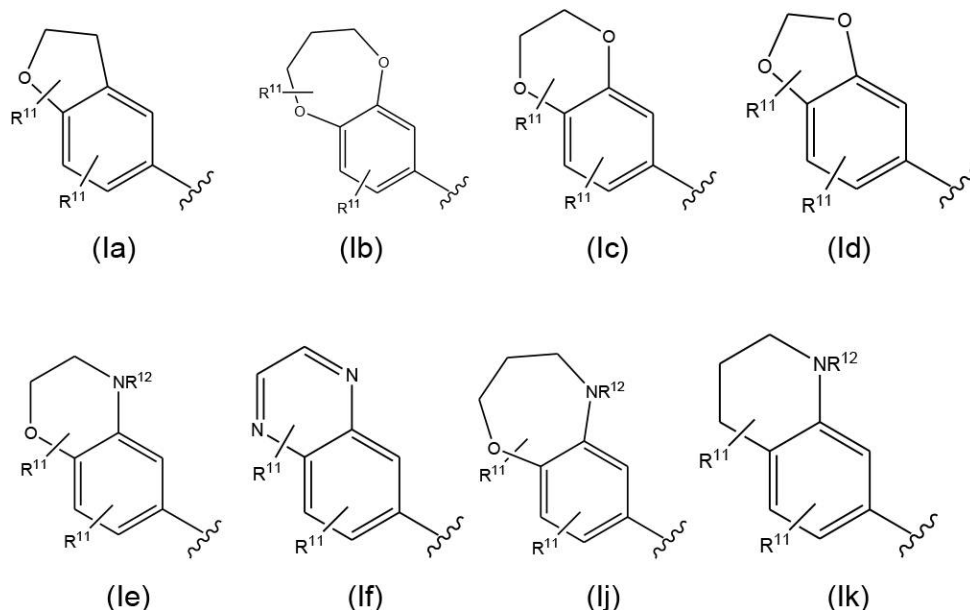


【式中、

R^2 は、 NH_2 であり；

R^7 は、フェニルおよびピリジルからなる群から選択され、前記フェニル基は、 NH_2 、 $NHMe$ 、 $CONH_2$ 、 OCH_2 フルオロフェニルおよびヒドロキシルからなる群から選択される1個または複数個の置換基で置換されており、前記ピリジル基は、 Cl 、 F 、 NH_2 、 Me 、 $NHMe$ 、メトキシ、 $CONH_2$ 、 OCH_2 フルオロフェニルおよびヒドロキシルからなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されているか；または R^7 は、

【化51】



からなる群から選択される縮合二環系であり：

式中、各 R^{11} は、水素および F から独立して選択され、 R^{12} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸、および第4級アンモニウムカチオン ($NR^{16}4^+$) から選択され；

R^{13} は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、および単環式5または6員ヘテロアリールから選択され、前記フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 O (オキシ)、 S (スルフィニル)、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{14} および R^{15} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキル-ヒドロキシル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、単環式5または6員ヘテロアリール、および SO_2R^{13} から独立して選択され、前記フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、

$C_1 \sim 2$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；
 R^{16} 基は、 $C_1 \sim 4$ アルキルおよびフェニルから独立して選択され、前記フェニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；
 R^3 および R^4 は、水素、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 COR^5 、 $CONR^5R^6$ 、 CO_2R^5 、 $C_1 \sim 2$ アルキル- NR^5R^6 からなる群から独立して選択され；
 R^5 および R^6 は、水素および $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群から独立して選択され；
 R^8 は、3～5 員シクロアルキルおよび CH_2R^9 からなる群から選択され；
 R^9 は、フェニル、単環式 5 または 6 員ヘテロアリールおよび単環式 $C_3 \sim 7$ シクロアルキルからなる群から選択され、前記フェニルまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；
 R^{10} は、フェニルおよびピリジルからなる群から選択され、前記フェニルは、 $C_1 \sim 4$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 $CONR^3R^4$ 、 NR^3R^4 、 OR^8 、ヒドロキシル、 OCF_3 、 $-CF_3$ 、 R^8 、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_{1 \sim 4}$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸、および第 4 級アンモニウムカチオン（ $NR^{16}_4^+$ ）からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており、前記ピリジルは、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $CONR^3R^4$ 、 NR^3R^4 、 OR^8 、ヒドロキシル、 OCF_3 、 $-CF_3$ 、 R^8 、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_{1 \sim 4}$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸、および第 4 級アンモニウムカチオン（ $NR^{16}_4^+$ ）からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されている]。

【請求項 15】

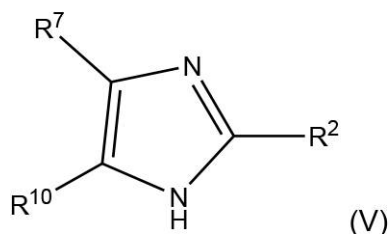
腸内細菌科（Enterobacteriaceae）細菌による感染、またはそれによって引き起こされる疾患の処置における使用のための、前記一般式（V）を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物を含み、

各 R^{11} は、水素である、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

腸内細菌科（Enterobacteriaceae）細菌による感染、またはそれによって引き起こされる疾患の処置における使用のための、一般式（V）を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物を含む、請求項 14 または 15 に記載の医薬組成物：

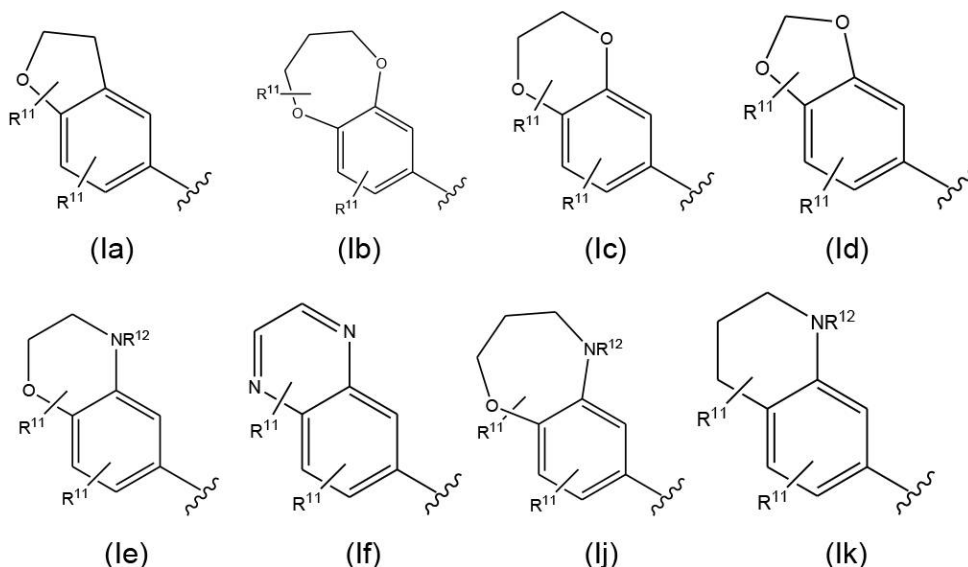
【化 52】



[式中、 R^2 は、 NH_2 であり；

R^7 は、

【化 5 3】



からなる群から選択される縮合二環系であり：

式中、各 R^{11} は、水素であり； R^{12} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸、および第 4 級アンモニウムカチオン ($NR^{16}R^{15}$) から選択され；

R^{13} は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、および単環式 5 または 6 員ヘテロアリールから選択され、前記フェニルまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O (オキソ)、S (スルフィニル)、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{14} および R^{15} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキル-ヒドロキシル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、単環式 5 または 6 員ヘテロアリール、および SO_2R^{13} から独立して選択され、前記フェニルまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O (オキソ)、S (スルフィニル)、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{16} 基は、 $C_1 \sim 4$ アルキルおよびフェニルから独立して選択され、前記フェニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O (オキソ)、S (スルフィニル)、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^8 は、3 ~ 5 員シクロアルキルおよび CH_2R^9 からなる群から選択され；

R^{10} は、フェニルおよびピリジルからなる群から選択され、前記フェニルは、 $C_1 \sim 4$ アルキル、O (オキソ)、S (スルフィニル)、 $CONR^3R^4$ 、 NR^3R^4 、 OR^8 、ヒドロキシル、 OCF_3 、 $-CF_3$ 、 R^8 、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸、および第 4 級アンモニウムカチオン ($NR^{16}R^{15}$) からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており、前記ピリジルは、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、O (オキソ)、S (スルフィニル)、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $CONR^3R^4$ 、 NR^3R^4 、 OR^8 、ヒドロキシル、 OCF_3 、 $-CF_3$ 、 R^8 、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、

R^{15} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $CO C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14} R^{15}$ 、アミノ酸、および第 4 級アンモニウムカチオン ($NR^{16} 4^+$) からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されている】。

【請求項 17】

腸内細菌科 (Enterobacteriaceae) 細菌による感染、またはそれによって引き起こされる疾患の処置における使用のための、前記一般式 (V) を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物を含み、

R^{10} が、 NH_2 、 $NHMe$ 、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ 、 $OCH_2 C_3$ シクロアルキル、 OC_3 シクロアルキル、 OCF_3 およびヒドロキシルからなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されているフェニル、および、 Cl 、 F 、 NH_2 、 $NHMe$ 、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ 、 $OCH_2 C_3$ シクロアルキル、 OC_3 シクロアルキル、 OCF_3 およびヒドロキシルからなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されているピリジルからなる群から選択される、請求項 14~16 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 18】

腸内細菌科 (Enterobacteriaceae) 細菌による感染、またはそれによって引き起こされる疾患の処置における使用のための、前記一般式 (V) を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物を含み、

前記フェニルが NH_2 、 $NHMe$ および $C_1 \sim 2$ アルキルからなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されているおり、前記ピリジル基が、 Cl 、 F 、 NH_2 、 $NHMe$ および $C_1 \sim 2$ アルキルからなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されている、請求項 17 に記載の医薬組成物。

20

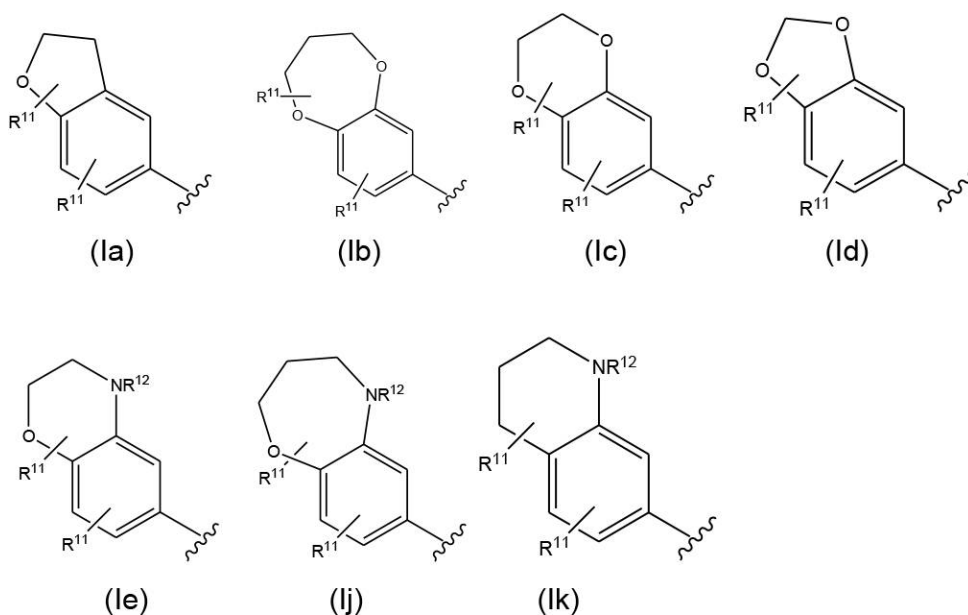
【請求項 19】

腸内細菌科 (Enterobacteriaceae) 細菌による感染、またはそれによって引き起こされる疾患の処置における使用のための、前記一般式 (V) を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物を含み、

R^7 が、

【化 54】

30



40

からなる群から選択される縮合二環系であり：

式中、各 R^{11} は、水素であり、 R^{12} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 $SO_2 R^{13}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $CO_2 R^{14}$

50

4 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $CO C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸、および第4級アンモニウムカチオン ($NR^{16}_4^+$) から選択され；

R^{13} は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、および単環式5または6員ヘテロアリアルから選択され、前記フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリアルは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O (オキシ)、S (スルフィニル)、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{14} および R^{15} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキル-ヒドロキシル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、単環式5または6員ヘテロアリアル、および SO_2R^{13} から独立して選択され、前記フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリアルは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O (オキシ)、S (スルフィニル)、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{16} 基は、 $C_1 \sim 4$ アルキルおよびフェニルから独立して選択され、前記フェニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O (オキシ)、S (スルフィニル)、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されている、請求項14～18のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項20】

腸内細菌科 (Enterobacteriaceae) 細菌による感染、またはそれによって引き起こされる疾患の処置における使用のための、前記一般式 (V) を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物を含み、

R^{10} が、Cl、F、 NH_2 、 $NHMe$ 、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ 、 OCH_2C_3 シクロアルキル、 OC_3 シクロアルキル、 OCF_3 およびヒドロキシルからなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されているピリジル基である、請求項14～19のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項21】

腸内細菌科 (Enterobacteriaceae) 細菌による感染、またはそれによって引き起こされる疾患の処置における使用のための、前記一般式 (V) を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくは溶媒和物を含み、

前記ピリジル基は、Cl、F、 NH_2 、 $NHMe$ および $C_1 \sim 2$ アルキルからなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されている、請求項20に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、本明細書に定義される新しい一連の抗菌性化合物、これらの化合物を含有する組成物、ならびに該化合物を使用して腸内細菌科 (Enterobacteriaceae) の細菌性疾患および感染を処置する方法に関する。該化合物は、既存の抗生物質に対する耐性を発生させたグラム陰性菌腸内細菌科 (Enterobacteriaceae) 種による感染およびそれによって引き起こされる疾患の処置における用途が見出される。

【背景技術】

【0002】

既存の抗菌性化合物に対する耐性を伴う新しい細菌病原体の出現に対抗する、新規の抗菌性化合物が緊急に必要とされている。既存の抗生物質に対する菌耐性の発生の増加は、多剤耐性が多い細菌病原体の間で一般的となっている状況で、一般の感染症が社会に課す負担を大いに増強する脅威となっている。例えば、ESKAPE病原体 (フェシウム菌 (Enterococcus faecium)、黄色ブドウ球菌 (Staphylococcus aureus)、肺炎桿菌 (Klebsiella pneumoniae)、アシネトバクター・バウマンニ (Acinetobacter baumannii)、緑膿菌 (Pseudomonas aeruginosa) およびエンテロバクター (Enterobacter

10

20

30

40

50

種)の抗生物質耐性菌株、例えばカルバペネム耐性腸内細菌 (Enterobacteriaceae) (CRE)、多剤耐性 (MDR) アシネトバクター (Acinetobacter)、MDR 緑膿菌 (Pseudomonas aeruginosa)、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (Staphylococcus aureus) (MRSA) およびバンコマイシン耐性腸球菌 (Enterococcus) (VRE) などは、ヒトの健康に対する緊急のまたは深刻な脅威をもたらすと特定された抗生物質耐性微生物のリストに含まれている。他の顕著な抗生物質耐性病原体には、グラム陽性の嫌気性菌 *ディフィシル菌* (Clostridium difficile)、薬剤耐性淋菌 (Neisseria gonorrhoeae) および薬剤耐性結核菌が含まれる。

【0003】

例えば大腸菌 (Escherichia coli) NDM-1 (ニューデリーメタローβ-ラクタマーゼ) および肺炎桿菌 (Klebsiella pneumoniae) のようなカルバペネマーゼ産生腸内細菌科 (Enterobacteriaceae) などの抗生物質耐性グラム陰性菌株は、処置が困難であり且つ毒性が増加している。その上、例えば、ST11カルバペネム耐性の超毒性肺炎桿菌 (Klebsiella pneumoniae) 菌株のような、致死的な大流行に関連するカルバペネム耐性肺炎桿菌 (Klebsiella pneumoniae) の、新しく出現している超毒性、多剤耐性および強度感染性の菌株が同定された。そのような菌株は、これまでも且つ現在も推奨されている抗生物質に対して耐性であり、現在、世界的規模の主要な公衆衛生の懸念事項である。

【発明の概要】

【0004】

したがって、詳細には多剤耐性感染媒体を含む、腸内細菌科 (Enterobacteriaceae) 感染症を、確実な手法で効果的に処置することができる新規の抗菌性化合物が必要とされている。公知の抗菌性化合物に関連する副作用を回避するかまたは低減することができる抗生薬の提供も、加えて必要とされている。

【0005】

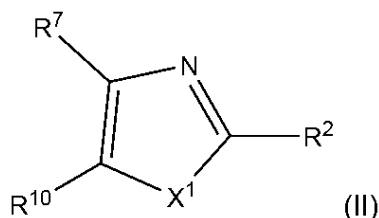
上述の問題または他の問題に対する解決策を提供することが、本発明の態様の目的である。

【0006】

本発明の第1の態様によれば、一般式 (II) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステルが提供される：

【0007】

【化1】



【式中、

X¹ は、NR¹ または S から選択され；

R¹ は、水素または C₁~2 アルキルから選択され；

R² は、S (スルフィニル)、O (オキソ)、NR³R⁴、シアノ、-CH₂NR⁵R⁶、メチル (-CH₃)、ハロゲン、ヒドロキシル、-CONR³R⁴、COOH および単環式 4~7 員ヘテロシクリルからなる群から選択され、該 4~7 員ヘテロシクリルは、1 つまたは複数の C₁~4 アルキル基で任意選択で置換されており；

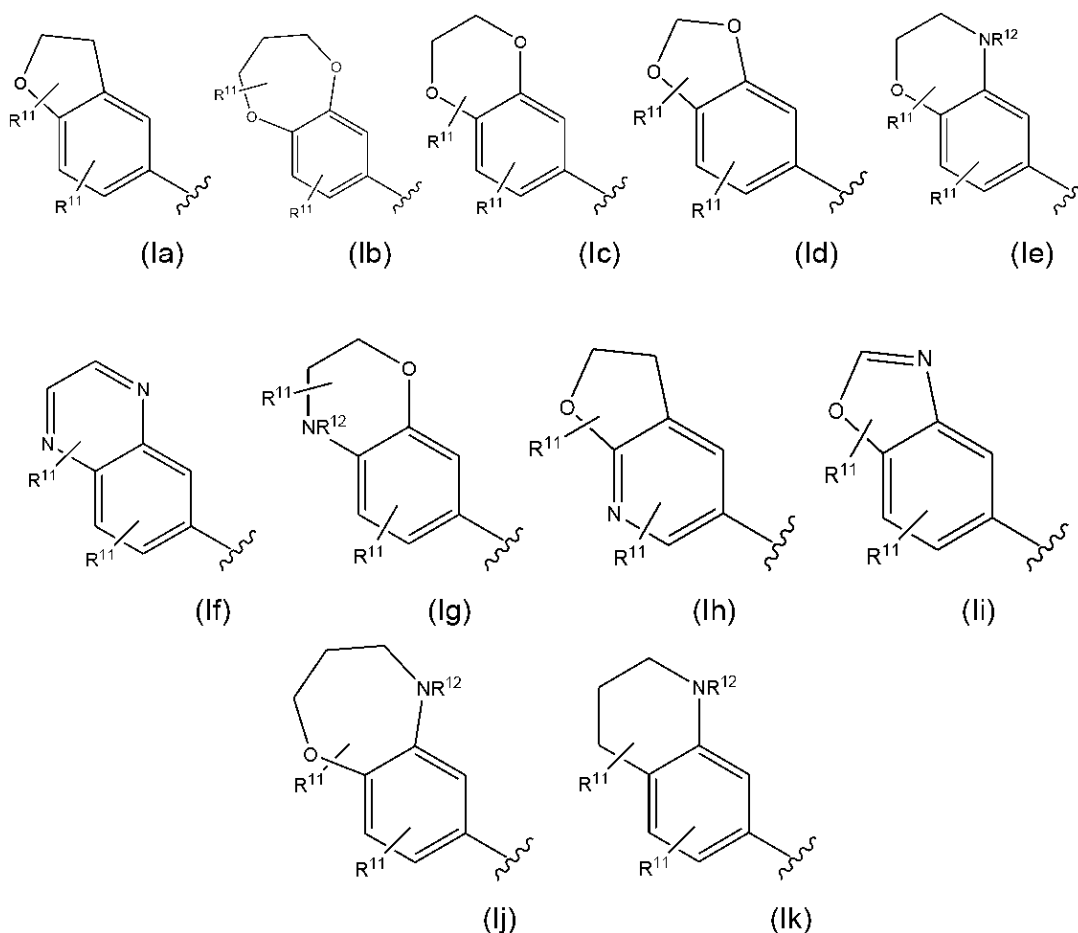
R³ および R⁴ は、水素、C₁~3 アルキル、COR⁵、CONR⁵R⁶、CO₂R⁵、C₁~2 アルキル-NR⁵R⁶ からなる群から独立して選択されるか；

または R³ および R⁴ は、それらが結合している窒素原子と一緒に単環式 4~7 員環状アミン基を形成し、該基は、NR⁵R⁶、C₁~2 アルコキシおよびオキソからなる群

から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；
 R^5 および R^6 は、水素および $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群から独立して選択され；
 R^7 は、フェニル、単環式5～7員ヘテロシクリルおよび単環式5または6員ヘテロアリールからなる群から選択され、該フェニル、5～7員ヘテロシクリルおよび5または6員ヘテロアリール環は、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、 NR^3R^4 、 $CONR^3R^4$ 、 OR^8 、 OCF_3 、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ-CN およびヒドロキシルからなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されているか；
 または R^7 は、(Ia)～(Ik) のいずれか1つからなる群から選択される縮合二環系であり；

【0008】

【化2】



式中、各 R^{11} は、水素、ハロゲン、O（オキシ）、および $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択され； R^{12} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸および第4級アンモニウムカチオン（ $NR^{16}4^+$ ）から選択され；

R^{13} は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、および単環式5または6員ヘテロアリールから選択され、該フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{14} および R^{15} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキル-ヒドロキシル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、単環式5または6員ヘテロアリール、および SO_2R^{13} か

ら独立して選択され、該フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{16} 基は、 $C_1 \sim 4$ アルキルおよびフェニルから独立して選択され、該フェニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^8 は、3～5員シクロアルキルおよび CH_2R^9 からなる群から選択され；

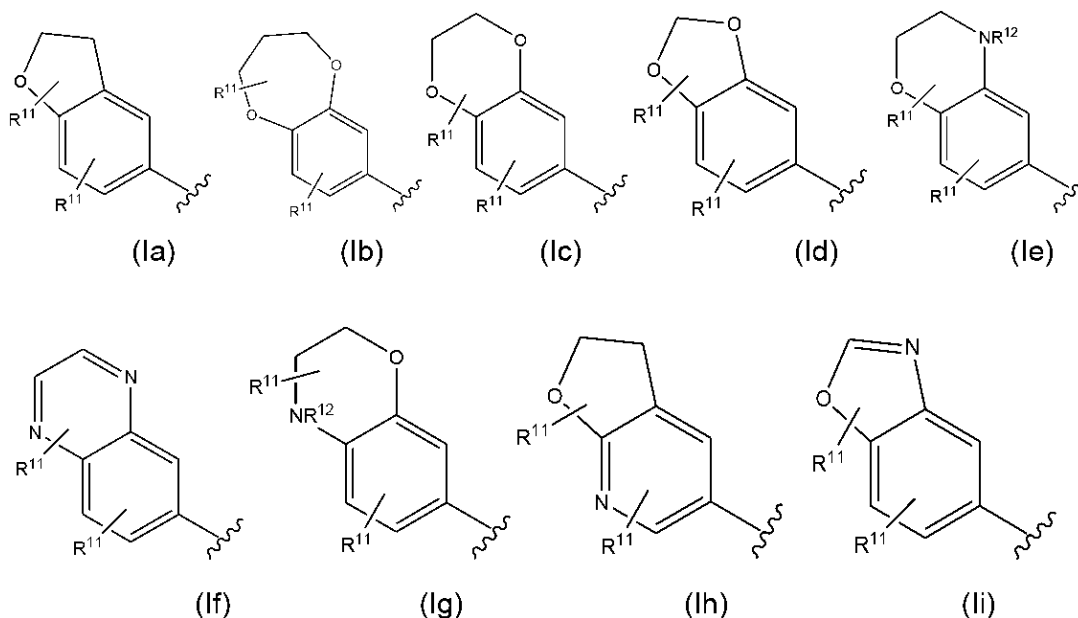
R^9 は、フェニル、単環式5または6員ヘテロアリールおよび単環式 $C_3 \sim 7$ シクロアルキルからなる群から選択され、該フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{10} は、フェニルおよび単環式5または6員ヘテロアリール環からなる群から選択され、該フェニルおよび5または6員ヘテロアリール環は、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $CONR^3R^4$ 、 NR^3R^4 、 OR^8 、ヒドロキシル、 OCF_3 、 $-CF_3$ 、 R^8 、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸および第4級アンモニウムカチオン（ $NH^{16}4^+$ ）からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されているか；

または R^{10} は、(I a)～(I i)のいずれか1つからなる群から選択される縮合二環系であり：

【0009】

【化3】



式中、各 R^{11} は、水素、ハロゲン、および $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択され、 R^{12} は、水素、および $C_1 \sim 4$ アルキルから選択され；

ただし、式(I i)の化合物は：

【0010】

10

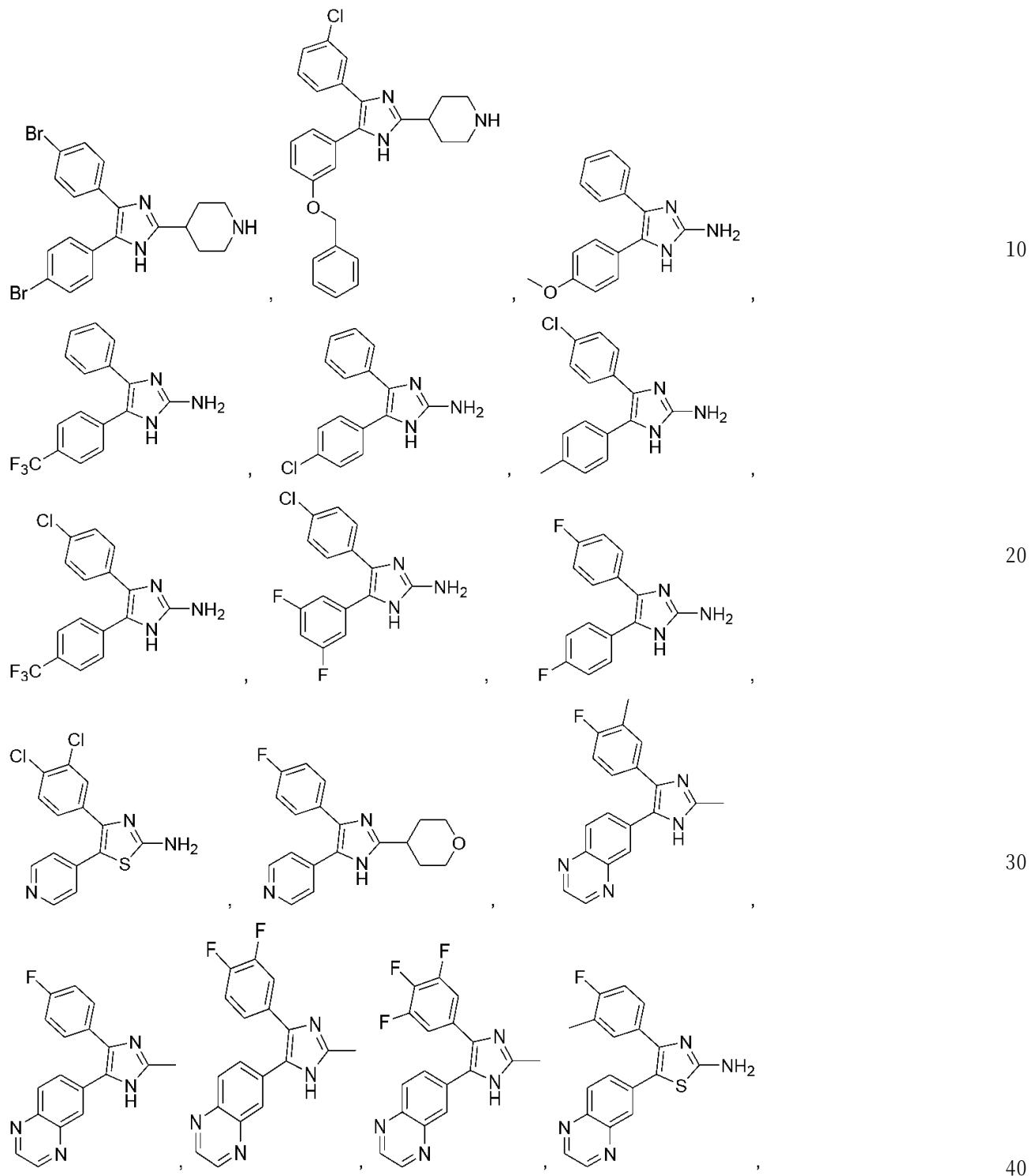
20

30

40

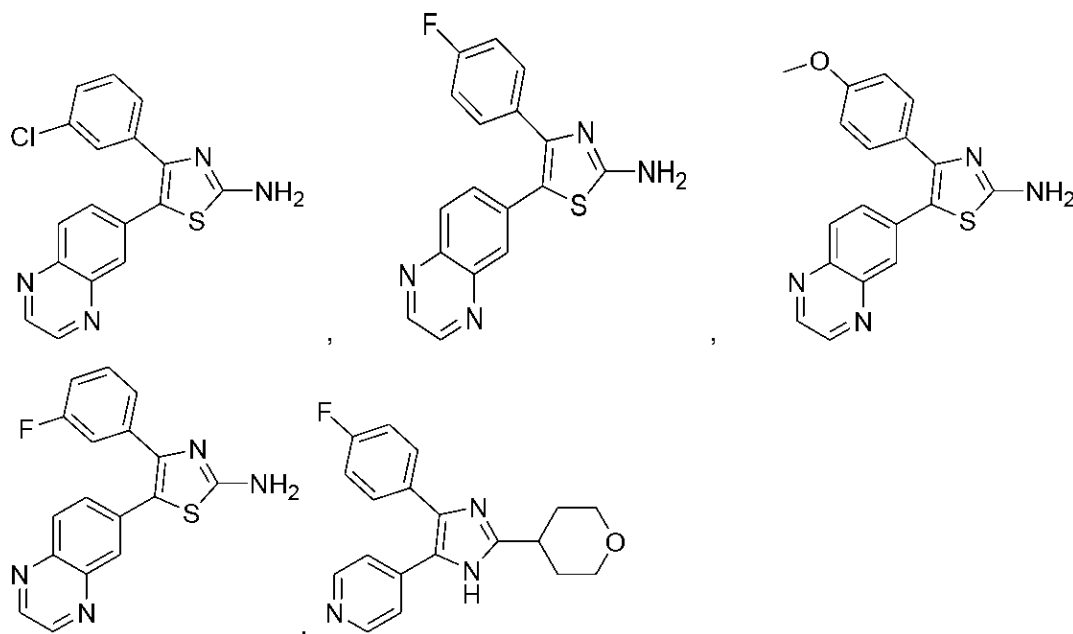
50

【化 4 - 1】



【 0 0 1 1】

【化 4 - 2】



10

以外である】。

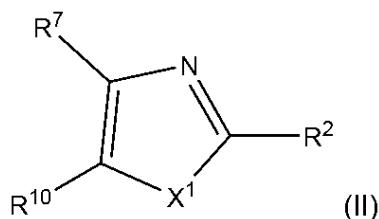
20

【 0 0 1 2】

本発明の第 2 の態様によれば、一般式（Ⅱ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステルが提供される：

【 0 0 1 3】

【化 5】



30

【式中、

X^1 は、 NR^1 または S から選択され；

R^1 は、水素または $C_1 \sim 2$ アルキルから選択され；

R^2 は、 S （スルフィニル）、 O （オキソ）、 NR^3R^4 、シアノ、 $-CH_2NR^5R^6$ 、メチル（ $-CH_3$ ）、ハロゲン、ヒドロキシル、 $-CONR^3R^4$ 、および $COOH$ からなる群から選択され；

R^3 および R^4 は、水素、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 COR^5 、 $CONR^5R^6$ 、 CO_2R^5 、 $C_1 \sim 2$ アルキル- NR^5R^6 からなる群から独立して選択されるか；

40

または R^3 および R^4 は、それらが結合している窒素原子と一緒に単環式 4 ～ 7 員環状アミン基を形成し、該基は、 NR^5R^6 、 $C_1 \sim 2$ アルコキシおよびオキソからなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^5 および R^6 は、水素および $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群から独立して選択され；

R^7 は、フェニル、単環式 5 ～ 7 員ヘテロシクリルおよび単環式 5 または 6 員ヘテロアリールからなる群から選択され、該フェニルは、 NR^3R^4 、 $CONR^3R^4$ 、 OR^8 、 OCF_3 、 OCH_2CN およびヒドロキシルからなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で置換されており、単環式 5 ～ 7 員ヘテロシクリルおよび単環式 5 または 6 員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、 NR^3R^4 、 $CONR^3R$

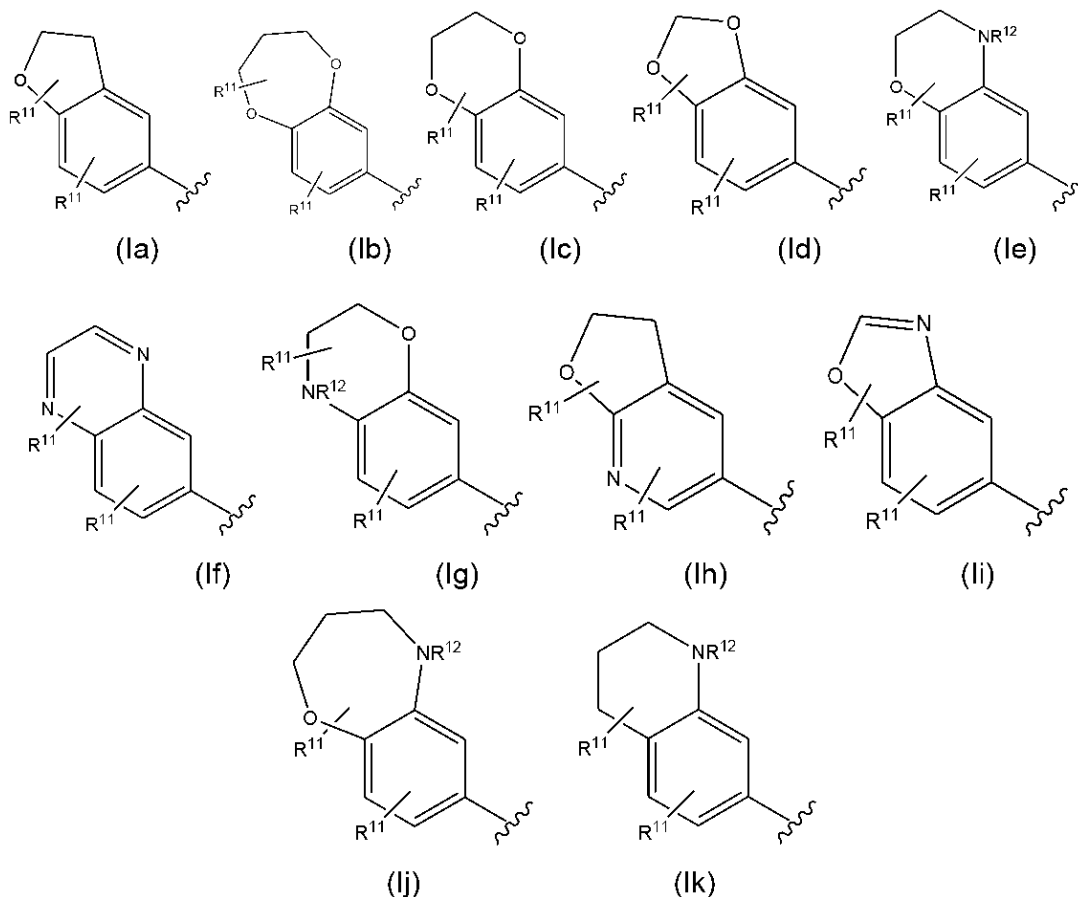
50

4、 OR^8 、 OCF_3 、 $C_1\sim 2$ アルコキシ-CNおよびヒドロキシルからなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されているか；

または R^7 は、(Ia)～(Ik)のいずれか1つからなる群から選択される縮合二環系であり：

【0014】

【化6】



式中、各 R^{11} は、水素、ハロゲン、O（オキシ）、および $C_1\sim 4$ アルキルから独立して選択され； R^{12} は、水素、 $C_1\sim 4$ アルキル、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル、 $C_4\sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1\sim 4-CO_2R^{14}$ 、 $C_1\sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1\sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1\sim 4$ アルキル- $C_3\sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1\sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸および第4級アンモニウムカチオン（ $NH^{16}_4^+$ ）から選択され；

R^{13} は、 $C_1\sim 4$ アルキル、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル、フェニル、および単環式5または6員ヘテロアリアルから選択され、該フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリアルは、ハロゲン、 $C_1\sim 2$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 、および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{14} および R^{15} は、水素、 $C_1\sim 4$ アルキル、 $C_1\sim 4$ アルキル-ヒドロキシル、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル、フェニル、単環式5または6員ヘテロアリアル、および SO_2R^{13} から独立して選択され、該フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリアルは、ハロゲン、 $C_1\sim 2$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 、および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{16} 基は、 $C_1\sim 4$ アルキルおよびフェニルから独立して選択され、該フェニルは、ハロゲン、 $C_1\sim 2$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 、および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されてお

り；

R^8 は、3～5員シクロアルキルおよび CH_2R^9 からなる群から選択され；

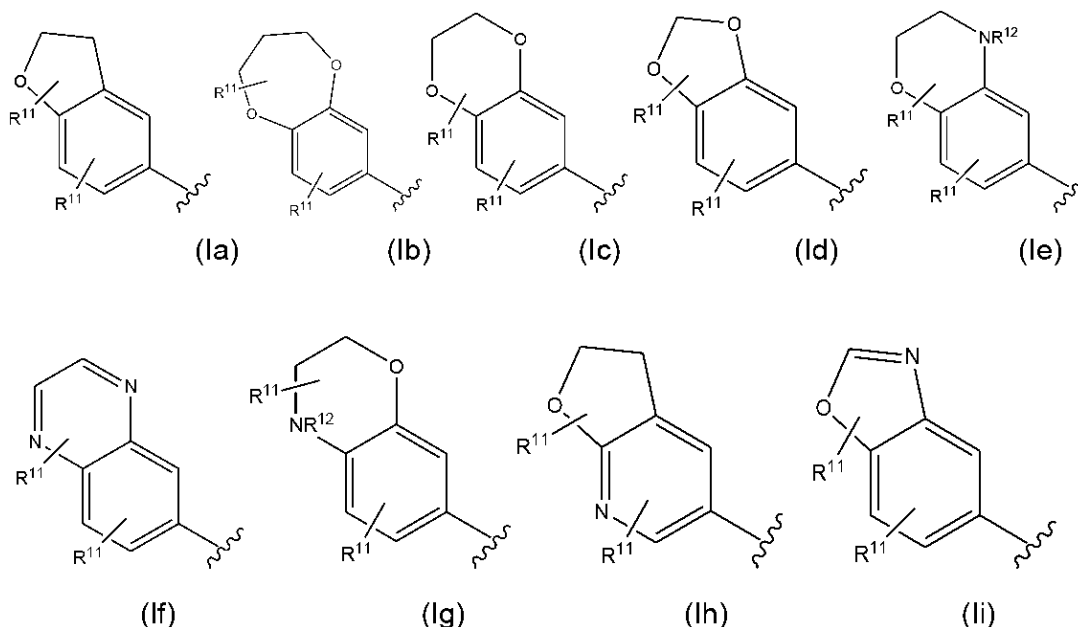
R^9 は、フェニル、単環式5または6員ヘテロアリールおよび単環式 $C_3\sim 7$ シクロアルキルからなる群から選択され、該フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1\sim 2$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{10} は、フェニルおよび単環式5または6員ヘテロアリール環からなる群から選択され、該フェニルは、 $C_1\sim 4$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 $CONR^3R^4$ 、 NR^3R^4 、 OR^8 、ヒドロキシル、 OCF_3 、 $-CF_3$ 、 R^8 、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル、 $C_4\sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1\sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1\sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1\sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1\sim 4$ アルキル- $C_3\sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1\sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸および第4級アンモニウムカチオン ($NH^{16}_4^+$) からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており、5または6員ヘテロアリール環は、ハロゲン、 $C_1\sim 4$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 $C_1\sim 4$ アルコキシ、 $CONR^3R^4$ 、 NR^3R^4 、 OR^8 、ヒドロキシル、 OCF_3 、 $-CF_3$ 、 R^8 、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル、 $C_4\sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1\sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1\sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1\sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1\sim 4$ アルキル- $C_3\sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1\sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸および第4級アンモニウムカチオン ($NH^{16}_4^+$) からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されているか；

または R^{10} は、(Ia)～(Ii) のいずれか1つからなる群から選択される縮合二環系であり：

【0015】

【化7】



式中、各 R^{11} は、水素、ハロゲン、および $C_1\sim 4$ アルキルから独立して選択され、 R^{12} は、水素、および $C_1\sim 4$ アルキルから選択される】。

【0016】

本発明の第3の態様によれば、上の第1および第2の態様で定義する本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、誘導体、水和物、溶媒和物、複合体、異性体、互変異性体、生物学的等価体、N-酸化物、エステル、プロドラッグ、同位体、もしくは保護形態が提供される。

【0017】

本発明の第4の態様によれば、腸内細菌科 (Enterobacteriaceae) による感染またはそれによって引き起こされる疾患の治療または予防における使用のための、上の第1および第2の態様で定義する本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、誘導体、水和物、溶媒和物、複合体、異性体、互変異性体、生物学的等価体、N-酸化物、エステル、プロドラッグ、同位体、もしくは保護形態が提供される。

【0018】

本発明の更なる態様では、腸内細菌科 (Enterobacteriaceae) による感染またはそれによって引き起こされる疾患の処置方法における使用のための、上の第1および第2の態様で定義する本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、誘導体、水和物、溶媒和物、複合体、異性体、互変異性体、生物学的等価体、N-酸化物、エステル、プロドラッグ、同位体、もしくは保護形態が提供される。

10

【0019】

本発明の更なる態様では、上の第1および第2の態様で定義する本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、誘導体、水和物、溶媒和物、複合体、異性体、互変異性体、生物学的等価体、N-酸化物、エステル、プロドラッグ、同位体、もしくは保護形態が、薬学的に許容される賦形剤または担体と共に提供される。

【0020】

本発明の更なる態様では、腸内細菌科 (Enterobacteriaceae) による感染またはそれによって引き起こされる疾患の処置における使用のための医薬の製造のための、上の第1および第2の態様で定義する本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、誘導体、水和物、溶媒和物、複合体、異性体、互変異性体、生物学的等価体、N-酸化物、エステル、プロドラッグ、同位体、もしくは保護形態の使用が提供される。

20

【0021】

本発明の更なる態様では、それを必要としている対象における、腸内細菌科 (Enterobacteriaceae) による感染またはそれによって引き起こされる疾患を処置する方法であって、前記対象に、上の第1および第2の態様で定義する、有効量の本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、誘導体、水和物、溶媒和物、複合体、異性体、互変異性体、生物学的等価体、N-酸化物、エステル、プロドラッグ、同位体、もしくは保護形態を投与することを含む、方法が提供される。

30

【0022】

本発明の更なる態様では、上の第1および第2の態様で定義する本発明の化合物または組成物を含む、腸内細菌科 (Enterobacteriaceae) の殺菌性または静菌性の組成物が提供される。

【0023】

本発明の更なる態様では、上の第1および第2の態様で定義する本発明の化合物ならびに薬学的に許容される賦形剤を含む医薬製剤が提供される。

【0024】

上の第1および第2の態様で定義する本発明の化合物は、腸内細菌科 (Enterobacteriaceae) に対する殺菌性および／または静菌性の活性を有し、腸内細菌科 (Enterobacteriaceae) による感染またはそれによって引き起こされる疾患の処置または予防に使用され得る。

40

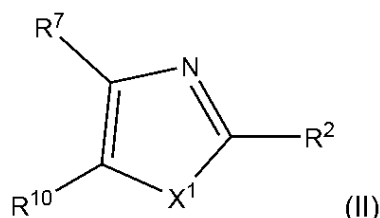
【0025】

本発明の更なる態様では、腸内細菌科 (Enterobacteriaceae) 細菌による感染またはそれによって引き起こされる疾患の処置における使用のための、一般式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステルが提供される：

【0026】

50

【化 8】



〔式中、

X^1 は、 NR^1 または S から選択され；

R^1 は、水素または $C_1 \sim 2$ アルキルから選択され；

R^2 は、 S （スルフィニル）、 O （オキソ）、 NR^3R^4 、シアノ、 $-CH_2NR^5R^6$ 、メチル（ $-CH_3$ ）、ハロゲン、ヒドロキシル、 $-CONR^3R^4$ 、 $COOH$ および単環式 4～7 員ヘテロシクリルからなる群から選択され、該 4～7 員ヘテロシクリルは、1 つまたは複数の $C_1 \sim 4$ アルキル基で任意選択で置換されており；

R^3 および R^4 は、水素、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 COR^5 、 $CONR^5R^6$ 、 CO_2R^5 、 $C_1 \sim 2$ アルキル- NR^5R^6 からなる群から独立して選択されるか；

または R^3 および R^4 は、それらが結合している窒素原子と一緒になって単環式 4～7 員環状アミン基を形成し、該基は、 NR^5R^6 、 $C_1 \sim 2$ アルコキシおよびオキソからなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^5 および R^6 は、水素および $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群から独立して選択され；

R^7 は、フェニル、単環式 5～7 員ヘテロシクリルおよび単環式 5 または 6 員ヘテロアリールからなる群から選択され、該フェニル、5～7 員ヘテロシクリルおよび 5 または 6 員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、 NR^3R^4 、 $CONR^3R^4$ 、 OR^8 、 OCF_3 、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ- CN およびヒドロキシルからなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されているか；

または R^7 は、(I a) ～ (I k) のいずれか 1 つからなる群から選択される縮合二環系であり；

【0027】

10

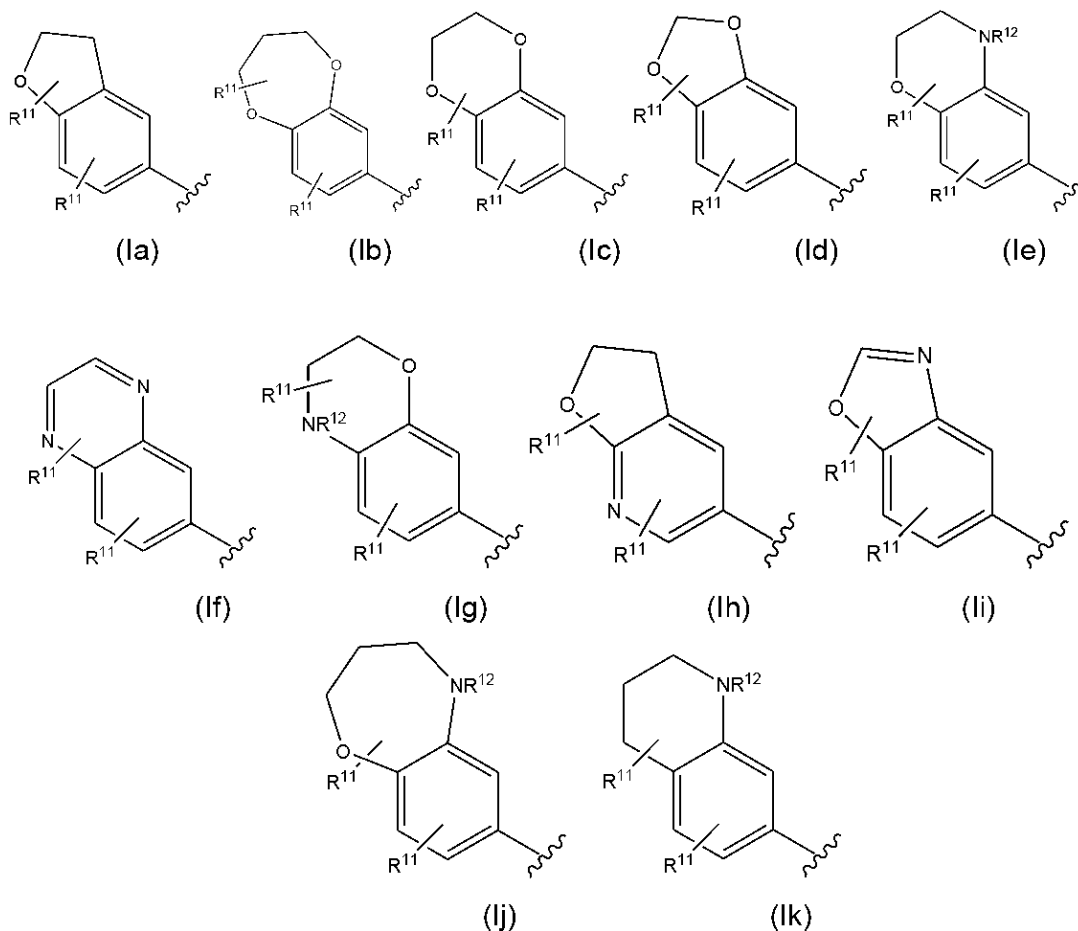
20

30

40

50

【化 9】



式中、各 R^{11} は、水素、ハロゲン、O（オキシ）、および $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択され； R^{12} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4-CO_2R^{14}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸および第4級アンモニウムカチオン（ $NH^{16}_4^+$ ）から選択され；

R^{13} は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、および単環式5または6員ヘテロアリールから選択され、該フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 、および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{14} および R^{15} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキル-ヒドロキシル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、単環式5または6員ヘテロアリール、および SO_2R^{13} から独立して選択され、該フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 、および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{16} 基は、 $C_1 \sim 4$ アルキルおよびフェニルから独立して選択され、該フェニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 、および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^8 は、3～5員シクロアルキルおよび CH_2R^9 からなる群から選択され；

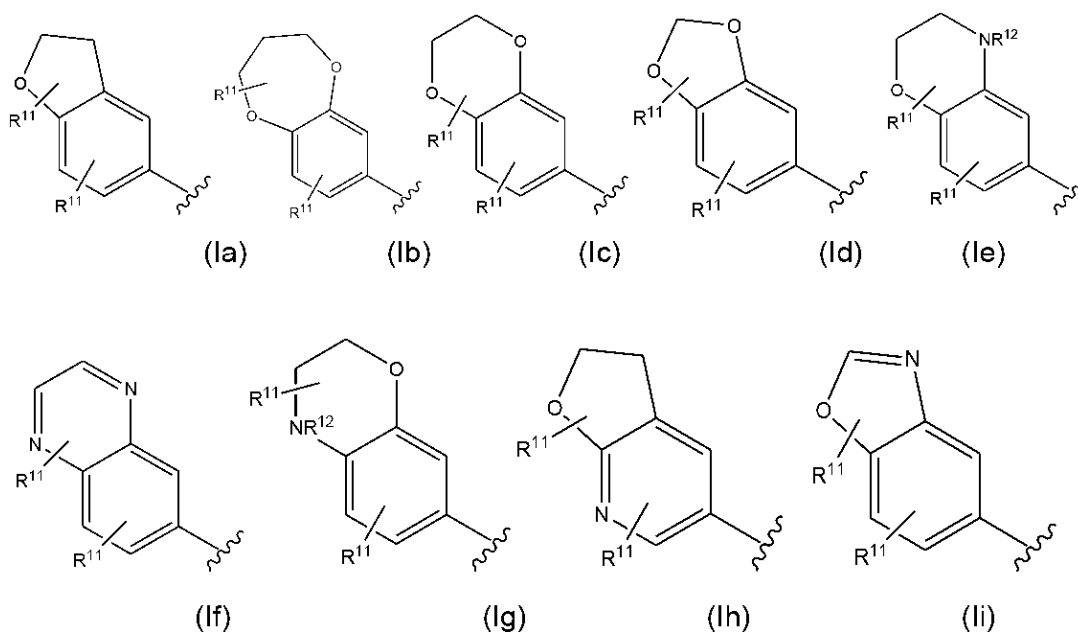
R^9 は、フェニル、単環式5または6員ヘテロアリールおよび単環式 $C_3 \sim 7$ シクロアルキルからなる群から選択され、該フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲ

ン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており； R^{10} は、フェニルおよび単環式5または6員ヘテロアリール環からなる群から選択され、該フェニルおよび5または6員ヘテロアリール環は、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $CONR^3R^4$ 、 NR^3R^4 、 OR^8 、ヒドロキシル、 OCF_3 、 $-CF_3$ 、 R^8 、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸および第4級アンモニウムカチオン（ $NH^{16}_4^+$ ）からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されているか；

または R^{10} は、(Ia)～(Ii)のいずれか1つからなる群から選択される縮合二環系であり：

【0028】

【化10】



式中、各 R^{11} は、水素、ハロゲン、および $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択され、 R^{12} は、水素、および $C_1 \sim 4$ アルキルから選択される】。

【0029】

本発明の他の態様および実施形態は、本明細書に添付される特許請求の範囲に定義される通りである。

【0030】

定義

本明細書で使用され且つ特に別の記載がない限り、以下の用語は、該用語が当技術分野で享受するであろう任意のより広い（またはより狭い）意味に加えて、以下の意味を有することを意図する：

【0031】

文脈により他に必要とされない限り、本明細書における単数形の使用は、複数形を含むと理解されるべきであり、逆もまた同様である。ある主体に関して使用される用語「a」または「an」は、その主体の1つまたは複数を表すと理解されるべきである。したがって、用語「a」（または「an」）、「1つまたは複数の」および「少なくとも1つ」は、本明細書において互換的に使用される。

【0032】

本明細書で使用される場合、用語「含む (comprise)」、または「含む (comprises)」もしくは「含んでいる (comprising)」などのその変形は、任意の記載された整数（例えば、特色、要素、特徴、特性、方法／プロセスステップもしくは制限）または整数群（例えば、特色、要素、特徴、特性、方法／プロセスステップもしくは制限）の包含を示すが、任意の他の整数または整数群の除外を示すものではないと理解されるべきである。したがって、本明細書で使用される場合、用語「含んでいる (comprising)」は、包括的または非制限的であり、追加的な記載されていない整数または方法／プロセスステップを除外しない。

【0033】

本明細書で使用される場合、用語「からなる (consisting)」は、記載された整数（例えば、特色、要素、特徴、特性、方法／プロセスステップもしくは制限）または整数群（例えば、特色、要素、特徴、特性、方法／プロセスステップもしくは制限）の単独の存在を示すために使用される。

10

【0034】

本明細書で使用される場合、用語「疾患」は、生理機能を損ない且つ特定の症状に関連する任意の異常な状態を定義するために使用される。該用語は、病因の性質に無関係に（または実際に疾患の病原学的な根拠が確定されてもされなくても）、生理機能が損なわれる任意の障害、疾病、異常、病変、不調、状態または症候群を包含するために広く使用される。したがって、該用語は、外傷、傷害、外科手術、放射線的除去、中毒または栄養障害から生じる状態を包含する。

20

【0035】

本明細書で使用される場合、用語「細菌性疾患」は、対象の身体および／または細胞中に存在し、且つ／または複製する細菌に関与する（例えば、その存在により生じ、悪化し、関連するかまたは特徴づけられる）任意の疾患を指す。したがって、該用語には、細菌性毒素により生じるかまたは悪化する疾患（「細菌性中毒症」と本明細書に表されることもある）が含まれる。

【0036】

本明細書で使用される場合、用語「細菌感染」は、対象が細菌に感染している状態を定義するために使用される。感染は、症候性または無症候性であり得る。症候性の場合には、対象は、確立された診断基準に基づいて、感染していると特定され得る。無症候性の場合には、対象は、例えば生化学的検査、血清学的検査、微生物培養法および／または顕微鏡観察を含む様々な検査に基づいて、感染していると特定され得る。

30

【0037】

したがって、本発明は、細菌感染が診断されたかまたは検出された対象の処置における用途が見出される。

【0038】

本明細書で使用される場合、用語「処置」または「処置すること」は、疾患の症状を治癒し、軽快するかもしくは和らげるか、またはその原因（複数可）（例えば、原因となる細菌）を取り除く（もしくはその衝撃を和らげる）介入（例えば、対象への薬剤の投与）を指す。この場合、該用語は、用語「治療」と同義で使用される。したがって、本発明に基づく感染の処置は、本発明の化合物の（直接的または間接的な）静菌性および／または殺菌性の作用を特徴とし得る。したがって、本発明の化合物は、細菌細胞を死滅させるか、またはその成長を防止する方法における用途が見出される。

40

【0039】

加えて、用語「処置」または「処置すること」は、処置集団内での疾患の発症または進行を防止するかもしくは遅延させるか、またはその発生率を低下させる（もしくは根絶する）介入（例えば、対象への薬剤の投与）を指す。この場合、処置という用語は、用語「予防」と同義で使用される。

【0040】

用語「対象」（文脈により許される場合、「個体」、「動物」、「患者」または「哺乳

50

動物」を含むと理解されるべきである)は、処置が示される任意の対象、詳細には哺乳動物の対象を定義する。哺乳動物の対象には、ヒト、飼育動物、家畜、動物園動物、競技用動物、ペット動物、例えばイヌ、ネコ、モルモット、ウサギ、ラット、マウス、ウマ、ウシ、雌ウシ；霊長類、例えば類人猿、サル、オランウータン、およびチンパンジー；イヌ類、例えばイヌおよびオオカミ；ネコ類、例えばネコ、ライオン、およびトラ；ウマ類、例えばウマ、ロバ、およびシマウマ；食用動物、例えば雌ウシ、ブタ、およびヒツジ；有蹄類、例えばシカおよびキリン；げっ歯類、例えばマウス、ラット、ハムスターおよびモルモット；などが含まれるが、これらに限定されない。好ましい実施形態では、対象は、ヒト、例えば幼児または老齢期のヒトである。

【0041】

用語「グラム陰性菌」および「グラム陽性菌」は、特定の細胞壁染色特徴に基づいて、2つの異なる種類の細菌を定義する技術用語である。

【0042】

本明細書で使用される場合、用語「組み合わせ」は、2つ以上の化合物および／または薬剤（本明細書で成分とも表される）に適用される場合に、2つ以上の化合物／薬剤が関連付けられる材料を定義することを意図する。用語「組み合わせた」および「組み合わせること」は、本文脈において、これに応じて解釈されるべきである。

【0043】

組み合わせにおける2つ以上の化合物／薬剤の関連付けは、物理的または非物理的であってもよい。物理的に関連付けて組み合わせられた化合物／薬剤の例には：

混合物中（例えば、同一の単位用量内）に2つ以上の化合物／薬剤を含む組成物（例えば、一体型製剤）；

2つ以上の化合物／薬剤が、化学的／物理化学的に連結している（例えば、架橋、分子凝集または共通のビヒクル部分に結合することによる）材料を含む組成物；

2つ以上の化合物／薬剤が、化学的／物理化学的に共にパッケージされている（例えば、脂質小胞、粒子（例えば、マイクロ粒子もしくはナノ粒子）またはエマルジョン液滴の上にまたは内部に配置された）材料を含む組成物；

2つ以上の化合物／薬剤が、共にパッケージされるかまたは共に与えられる（例えば、一連の単位用量の一部として）、医薬キット、医薬パックまたは患者用パック；が含まれる。

【0044】

非物理的に関連付けて組み合わせられた化合物／薬剤の例には：

2つ以上の化合物／薬剤の少なくとも1つと共に、少なくとも1つの化合物／薬剤を即時関連付けて、2つ以上の化合物／薬剤の物理的関連を形成するための指示書を含む材料（例えば、非一体型製剤）；

2つ以上の化合物／薬剤の少なくとも1つと共に、2つ以上の化合物／薬剤を用いる併用療法に関する指示書を含む材料（例えば、非一体型製剤）；

2つ以上の化合物／薬剤の少なくとも1つと共に、2つ以上の化合物／薬剤の他方（複数可）が投与された（または投与されている）患者集団への投与に関する指示書を含む材料；

2つ以上の化合物／薬剤の他方（複数可）との組み合わせにおける使用に特に適合された量または形態における、2つ以上の化合物／薬剤の少なくとも1つを含む材料が含まれる。

【0045】

本明細書で使用される場合、用語「併用療法」は、2つ以上の化合物／薬剤（上に定義）の組み合わせの使用を含む治療を定義することを意図する。したがって、本出願における「併用療法」、「組み合わせ」および「組み合わせにおける」化合物／薬剤の使用への言及は、同一の全般的処置レジメンの一部として投与される化合物／薬剤を表し得る。したがって、2つ以上の化合物／薬剤のそれぞれの薬用量学的決定は異なってもよく；それぞれ、同時にまたは異なる時間に投与されてもよい。したがって、組み合わせの化合物／薬剤は、経時的に（例えば、前もしくは後）または同時に、同一の医薬製剤で（すなわち

10

20

30

40

50

一緒に)、または異なる医薬製剤で(すなわち別々に)のいずれかで投与されてもよいことが理解されよう。同一の製剤で同時とは、一体型製剤としてであり、一方、異なる医薬製剤で同時とは、非一体型である。併用療法における2つ以上の化合物／薬剤のそれぞれはまた、異なる経路を介して、且つ／または異なる投与レジメン／持続時間に基づいて投与されてもよい。

【0046】

本明細書で使用される場合、用語「医薬キット」とは、一連の1つまたは複数の単位用量の医薬組成物と共に、投与手段(例えば計量装置)および／または送達手段(例えば吸入器またはシリンジ)、任意選択で共通の外包装内に含まれる全てを定義する。2つ以上の化合物／薬剤の組み合わせを含む医薬キットでは、個々の化合物／薬剤は、一体型製剤または非一体型製剤であってもよい。単位用量は、ブリスター包装内に含まれてもよい。医薬キットは、任意選択で使用説明書を更に含んでもよい。

10

【0047】

本明細書で使用される場合、用語「医薬パック」とは、任意選択で共通の外包装内に含まれる、一連の1つまたは複数の単位用量の医薬組成物を定義する。2つ以上の化合物／薬剤の組み合わせを含む医薬パックでは、個々の化合物／薬剤は、一体型製剤または非一体型製剤であってもよい。単位用量は、ブリスター包装内に含まれてもよい。医薬パックは、任意選択で使用説明書を更に含んでもよい。

【0048】

本明細書で使用される場合、用語「患者用パック」とは、処置の全過程用の医薬組成物を含む、患者に処方されるパッケージを定義する。患者用パックは、通例、1つまたは複数のブリスター包装(複数可)を含む。患者用パックは、薬剤師が患者の医薬品供給を大量の供給から分割してあり、患者が、患者用パックに含まれる、通常は患者処方箋内で見落とす添付文書に常に手が届くという点で、従来の処方箋を超える利点を有する。添付文書を含むことにより、医師の指示への患者コンプライアンスが改善されることが示された。本発明の組み合わせにより、別々に投与された場合の個々の化合物／薬剤の治療効果と比較して、治療上有効な効果が生じ得る。

20

【0049】

本明細書で使用される場合、化合物の「有効量」または「治療有効量」とは、過剰の毒性、刺激、アレルギー応答、または他の問題もしくは合併症を伴うことなく、合理的な利益／危険比と釣り合った、対象に投与することができる量だが、例えば、対象の状態における持続性または一過性の改善により明らかとなる処置または予防のような所望の効果をもたらすのに十分な量を定義する。該量は、個体の年齢および全身状態、投与様式ならびに他の要因に応じて、対象により変動する。したがって、正確な有効量を特定することは可能ではないが、当業者は、慣例的な実験法および背景となる一般的知識を使用して、任意の個々の場合における適切な「有効」量を決定することができるであろう。本文脈における治療的結果には、症状の根絶または軽減、疼痛または不快感の低減、生存の延長、動きやすさの改善および臨床的改善の他の標識が含まれる。治療的結果は、完全な治療である必要はない。

30

【0050】

本明細書で使用される場合、「予防的有效量」は、投薬時および必要な期間に、所望の予防的結果を達成するのに効果的な量を指す。典型的には、予防的投与量は、疾患の前または初期段階に対象に使用されるため、予防的有效量は治療有効量より少ない。

40

【0051】

本明細書で使用される場合、用語「補助的薬剤」は、本発明の化合物と組み合わせた場合に、有効な組み合わせ(本明細書に定義される)を生み出す任意の化合物または組成物を定義することを意図する。補助的な薬剤または処置は、したがって、有効性に貢献し得る(例えば、相乗的もしくは付加的な効果をもたらすことによるか、または本発明の化合物の活性を増強することによる)。

【0052】

50

用語「有効」には、加算性、相乗性、副作用の低減、毒性の低減または性能もしくは活性の改善などの有利な効果が含まれる。有利には、有効な効果により、患者に投与されるそれぞれの成分またはいずれかの成分の低用量が可能となり、それによって、同一の治療効果をもたらす／または維持しながら、毒性を減少させ得る。本文脈における相乗効果は、組み合わせによりもたらされる治療効果を指し、個々に与えられる場合の組み合わせの成分の治療効果の合計より大きい。本文脈における付加的効果は、組み合わせによりもたらされる治療効果を指し、個々に与えられる場合の組み合わせのいずれかの成分の治療効果より大きい。

【0053】

用語「補助的」は、治療または予防における本発明の化合物および組成物の使用に適用される場合に、1つまたは複数の他の薬物、介入、レジメンまたは処置（手術および／または照射など）と共に、その物質が投与される使用を定義する。そのような補助的治療は、本発明の物質および他の処置（複数可）の同時の、別々のまたは経時的な投与／適用を含み得る。したがって、一部の実施形態では、本発明の物質の補助的使用は、本発明の医薬組成物の製剤に反映される。例えば、補助的使用は、本発明の化合物が、補助的に使用される他の薬物（複数可）と共に混合物中に存在する（そうでなければ、単一の単位用量内で他の薬物（複数可）と物理的に関連付けられる）、特定の単位投薬、または製剤に反映され得る。他の実施形態では、本発明の化合物または組成物の補助的使用は、本発明の化合物が、補助的に使用される他の薬物（複数可）と共にパッケージされている（例えば一連の単位用量の一部として）、本発明の医薬キットの組成物に反映され得る。更に他の実施形態では、本発明の化合物の補助的使用は、製剤および／または薬用量学的決定に関する、化合物と共にパッケージされた情報および／または指示の内容に反映され得る。

【0054】

用語「薬学的に許容される塩」は、本発明の化合物に適用される場合に、過度の毒性、刺激、アレルギー応答を伴うことなく、ヒトおよび下等動物の組織と接触して使用するのに好適であり、合理的な利益／危険比に相応である、任意の無毒の、遊離塩基の有機または無機の酸付加塩を定義する。好適な薬学的に許容される塩は、当技術分野で周知である。例として、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸およびリン酸）、有機カルボン酸（例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、ジヒドロキシマレイン酸、安息香酸、フェニル酢酸、4-アミノ安息香酸、4-ヒドロキシ安息香酸、アントラニル酸、ケイ皮酸、サリチル酸、2-フェノキシ安息香酸、2-アセトキシ安息香酸およびマンデル酸）ならびに有機スルホン酸（例えば、メタンスルホン酸およびp-トルエンスルホン酸）との塩がある。

【0055】

用語「薬学的に許容される誘導体」は、本発明の化合物に適用される場合に、本発明の親化合物の化学的誘導体化により得られる（または得ることが可能な）化合物を定義する。したがって、薬学的に許容される誘導体は、過度の毒性、刺激またはアレルギー応答を伴うことなく（すなわち、合理的な利益／危険比に相応である）、哺乳動物の組織に対する投与または該組織と接触する使用に好適である。好ましい誘導体は、本発明の親化合物のアルキル化、エステル化またはアシル化により得られる（または得ることが可能な）誘導体である。該誘導体は、それ自体で活性であり得るか、または*in vivo*で処理されるまで不活性であり得る。不活性である場合、本発明の誘導体は、プロドラッグとして作用する。特に好ましいプロドラッグは、1つまたは複数の遊離ヒドロキシルにおいてエステル化され、*in vivo*で加水分解により活性化されるエステル誘導体である。他の好ましいプロドラッグは、*in vivo*における共有結合（複数可）の開裂後に、一般式（I）に基づく活性の親薬物を放出する共有結合化合物である。

【0056】

その最も広い態様では、本発明は、本明細書に記載される化合物の全ての光学異性体、ラセミ体およびジアステレオマーを企図する。当業者は、発明の化合物中に存在する非対

10

20

30

40

50

称に置換された炭素原子により、該化合物が、光学活性およびラセミ体で生成され得ることが理解されよう。本発明の化合物中にキラル中心または別の形態の異性体中心が存在する場合、全ての形態のそのような異性体または複数の異性体は、エナンチオマーおよびジアステレオマーを含んで、本明細書に包含されることを意図する。キラル中心（または複数のキラル中心）を含有する本発明の化合物は、ラセミ混合物、エナンチオマー富化混合物として使用され得るか、またはラセミ混合物は、周知の技術を使用して分離され得て、個々のエナンチオマーが単独で使用されてもよい。したがって、本発明の特定の化合物への言及は、ジアステレオマーの混合物として、個々のジアステレオマーとして、エナンチオマーの混合物と同様に個々のエナンチオマーの形態としての生成物を包含する。

【0057】

したがって、本発明は、本発明の化合物の全ての光学異性体およびそのラセミ体を企図し、別段の指示がない限り（例えば、ダッシューくさび形の構造式の使用による）、本明細書に示される化合物は、そのように表された化合物の全ての可能な光学異性体を包含することを意図する。化合物の立体化学的形態が医薬的有用性に重要である場合、本発明は、単離されたユートマーの使用を企図する。

【0058】

用語「生物学的等価体」（または単に「等価体」）は、1つまたは複数の原子（または原子群）が置き換え原子（または原子群）で置換されており、該置き換え原子が置き換えられる原子と同様の立体的および／または電子的な特色を有する、薬物類似体を定義するために使用される技術用語である。水素原子またはヒドロキシル基のフッ素原子による置換は、一般に利用される生物学的等価な置き換えである。S i l a－置換（C／S i－交換）は、等価体を生成するための比較的最近の技術である。この手法には、化合物中の1つまたは複数の特定の炭素原子のケイ素による置き換えが含まれる（検討のため、Tacke and Zilch(1986) Endeavour, New Series 10:191-197を参照されたい）。S i l a－置換された等価体（ケイ素等価体）は、薬理学的特性の改善を示し得て、例えば、耐受性がより良好であり、より長い半減期を有するかまたは効力の増加を示し得る（例えば、Englebienne(2005) Med. Chem., 1(3): 215-226を参照されたい）。同様に、その同位体の1つによる原子の置き換え、例えば重水素による水素の置き換えもまた、薬理学的特性の改善をもたらす得て、例えばより長い半減期をもたらす（例えば、Kushner et al(1999) Can J Physiol Pharmacol. 77(2):79-88を参照されたい）。その最も広い態様では、本発明は、本発明の化合物の全ての生物学的等価体（詳細には、全てのケイ素生物学的等価体、および全ての重水素生物学的等価体）を企図する。

【0059】

用語「承認薬」は、本明細書で使用される場合、2016年10月1日より前に、米国食品医薬品局（U S F D A）または欧州医薬品庁（E M A）により承認された薬物を指す。

【0060】

用語「耐性菌株」は、本明細書で使用される場合、1つまたは複数の公知の抗菌薬に対して耐性または非感受性を示した細菌の菌株を指す。「非感受性菌株」は、所与の化合物または化合物クラスの、その菌株に対するM I C（最小発育阻止濃度）が、対応する感受性菌株に対するM I Cより高い数値に移行した菌株である。例えば、非感受性菌株は、β－ラクタム抗生物質に非感受性である菌株、1つまたは複数のフルオロキノロンに非感受性である菌株および／または1つまたは複数の他の抗生物質（すなわち、β－ラクタムおよびフルオロキノロン以外の抗生物質）に非感受性である菌株を表し得る。特定の実施形態では、用語「耐性」は、所与の化合物または化合物クラスの、その菌株に対するM I Cが、対応する感受性菌株に対するM I Cより有意に高い数値に移行したものを表し得る。細菌株は、ある濃度のこの薬物によりi n v i t r oにおいて阻害され、それが治療失敗の可能性が高いことに関連する場合、所与の抗生物質に対して耐性であると言われる可能性がある。

【0061】

用語「多剤耐性」は、本明細書で使用される場合、高耐性グラム陰性菌（例えばカルバペネマーゼ産生肺炎桿菌（*Klebsiella pneumoniae*））などの、2種以上の抗菌剤に対して *in vitro* で耐性を示す生体を指す。そのような生体は、現在入手可能な抗菌剤の全てに対して耐性であるか、またはより古い、より有毒である可能性がある抗菌剤に対してのみ感受性が高いままである場合がある。

【0062】

用語「超毒性」は、本明細書で使用される場合、一般に、高毒性のプラスミドの取得の結果として、例外的に高毒性である生体を指す。そのような生体は、重度の疾病をもたらしかねない。完璧を期すると、「高毒性」は、極端に重度または有害な影響および疾病をもたらしかねない生体を指す。

【0063】

用語「マイコバクテリア性疾患」は、マイコバクテリウム（*Mycobacterium*）属の細菌（すなわち、マイコバクテリア）が病原学的媒体として作用するか、またはマイコバクテリアによる感染が関係付けられ、検出されるかもしくは関与する、任意の疾患、障害、病変、症状、病態または症候群を定義する。マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（*Mycobacterium avium complex*）（MAC）の細菌が関与する感染を含み、いかなるマイコバクテリア感染も処置され得る。該用語は、マイコバクテリウム（*Mycobacterium*）属に属する、遺伝学的に関連する細菌のクラスを定義し、マイコバクテリウム・アビウム亜種アビウム（*Mycobacterium avium subspecies avium*）（MAA）、マイコバクテリウム・アビウム亜種ホミニス（*Mycobacterium avium subspecies hominis*）（MAH）、およびマイコバクテリウム・アビウム亜種パラツベルクローシス（*Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis*）（MAP）と共に、遺伝学的に異なるマイコバクテリウム・アビウム・イントラセルラーレ（*Mycobacterium avium intracellulare*）（MAI）が含まれる。マイコバクテリア感染はまた：結核菌（*Mycobacterium tuberculosis*）、M. アブセサス（*M. Abscessus*）、ライ菌（*M. leprae*）、M. ボビス（*M. bovis*）、M. カンサシ（*M. kansasii*）、M. ケロネー（*M. chelonae*）、M. アフリカヌム（*M. africanum*）、M. カネッティ（*M. canetti*）およびM. ミクロチ（*M. microti*）から選択されるマイコバクテリウムによって引き起こされる場合がある。したがって、該用語には、様々な形態のTB、ハンセン病、小児リンパ節炎およびマイコバクテリア性皮膚潰瘍が含まれる。したがって、該用語は、結核性マイコバクテリアと同様に非結核性マイコバクテリアによる感染から生じるかまたはそれに関連するマイコバクテリア性状態を包含する。

【0064】

本明細書における特定の化学的化合物への言及は全て、化合物それ自体、および適切な場合には、その薬学的に許容される塩、誘導体、水和物、溶媒和物、複合体、異性体、互変異性体、生物学的等価体、N-酸化物、エステル、プロドラッグ、同位体または保護形態も包含すると解釈されるべきである。

【0065】

用語「C₁~4アルキル」は、1~4個の炭素原子を有する、直鎖または分岐のアルキル基を表す。C₁~4アルキルの範囲部分には、C₁~3アルキル、C₁~2アルキル、C₂~4アルキル、C₂~3アルキルおよびC₃~4アルキルなどのその全ての下位群が意図される。前記C₁~4アルキルの例には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチルおよびtert-ブチルが含まれる。

【0066】

用語「C₁~3アルキレン」は、1~3個の炭素原子を有する、直鎖または分岐の2価の飽和炭化水素鎖を表す。C₁~3アルキレン鎖は、鎖内の1個の炭素を通して、または鎖内の任意の2個の炭素を通して、分子残部およびラジカル基に結合し得る。C₁~3アルキレンラジカル例には、メチレン[−CH₂−]、1,2-エチレン[−CH₂−CH₂−]、1,1-エチレン[−CH(CH₃)−]、1,2-プロピレン[−CH₂−CH(CH₃)−] および1,3-プロピレン[−CH₂−CH₂−CH₂−]が含まれる。「C₁~

10

20

30

40

50

3アルキレン」ラジカルに言及する場合には、 $C_1 \sim 2$ アルキレン、 $C_1 \sim 3$ アルキレンまたは $C_2 \sim 3$ アルキレンなどのその全ての下位群を企図する。

【0067】

用語「 $C_1 \sim 4$ アルコキシ」は、酸素原子を通して分子の残部に結合する、直鎖または分岐の $C_1 \sim 4$ アルキル基を表す。 $C_1 \sim 4$ アルコキシの範囲部分には、 $C_1 \sim 3$ -アルコキシ、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、 $C_2 \sim 4$ アルコキシ、 $C_2 \sim 3$ アルコキシおよび $C_3 \sim 4$ アルコキシなどのその全ての下位群を企図する。前記 $C_1 \sim 4$ アルコキシの例には、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシおよび*tert*-ブトキシが含まれる。

【0068】

用語「 $C_1 \sim 4$ アルキル-X」とは、Xが置換基である場合、単一のX置換基が、 $C_1 \sim 4$ アルキルの任意の炭素原子に結合していることを意味する。前記 $C_1 \sim 4$ アルキル-Xは、 $C_1 \sim 4$ アルキルの炭素原子を通して分子残部に結合し得る。置換基Xは、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、および $C_3 \sim 7$ シクロアルキルなどの任意の置換基であってもよい。「 $C_1 \sim 4$ アルキル-X」基の例には、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、および $-C(H)(OCH_3)CH_3$ が含まれる。

【0069】

用語「-SC $_1 \sim 4$ アルキル」とは、 $C_1 \sim 4$ アルキルが、S（イオウ）原子を通して分子残部に結合していることを意味する。「-SC $_1 \sim 4$ アルキル」基の例には、 $-SCH_2CH_3$ が含まれる。

【0070】

「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を指し、好ましくはフッ素および塩素、最も好ましくはフッ素を表す。

【0071】

「ヒドロキシ」および「ヒドロキシル」は、 $-OH$ ラジカルを指す。

【0072】

「シアノ」は、 $-CN$ ラジカルを指す。

【0073】

「オキソ」は、カルボニル基 $=O$ を表す。オキソが、フェニル基などの芳香族基上の置換基である場合、オキソは、該芳香族基の共役系の一部を形成していることが理解されよう。

【0074】

「スルフィニル」は、スルフィニル基 $=S$ を表す。スルフィニルが、フェニル基などの芳香族基上の置換基である場合、スルフィニルは、該芳香族基の共役系の一部を形成していることが理解されよう。

【0075】

「Boc」は、*tert*-ブチルオキシカルボニル保護基を表す。

【0076】

「アミノ酸」は、アミン($-NH_2$)およびカルボキシル($-COOH$)官能基の両方を含み、加えて各アミノ酸に特有の側鎖を含む、主に炭素、水素、酸素および窒素原子から構成される有機化合物を表す。

【0077】

「第4級アンモニウムカチオン」は、 NR_4^+ 構造を有し、Rは、アルキルまたはアリール基であり水素ではない、正電荷を持つイオンを表す。

【0078】

「任意選択の」または「任意選択で」は、それに続いて記載された事態または状況が起きるかもしれないが起きる必要はなく、該記述は、その事態または状況が起きる場合および起きない場合を含むことを意味する。

【0079】

用語「 $C_3 \sim 7$ -シクロアルキル」は、3～7個の炭化水素を有する、単環式の飽和また

10

20

30

40

50

は部分的不飽和の炭化水素環系を表す。前記C₃～7-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、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、およびシクロヘプテニルが含まれる。「C₃～7-シクロアルキル」の範囲部分には、C₃～7-シクロアルキル、C₃～6-シクロアルキル、C₃～5-シクロアルキル、C₃～4-シクロアルキル、C₄～7-シクロアルキル、C₄～6-シクロアルキル、C₄～5-シクロアルキル、C₅～7-シクロアルキル、C₅～6-シクロアルキル、およびC₆～7-シクロアルキルなどのその全ての下位群を企図する。

【0080】

用語「ヘテロシクリル」、「C₄～7ヘテロシクリル」および「複素環」は、4～7個の環原子、特に5または6個の環原子を有し、1つまたは複数の環原子が、窒素、イオウまたは酸素などの炭素以外である、非芳香族の、完全に飽和または部分的に不飽和の、好ましくは完全に飽和の、単環系を表す。前記環系は、環系のヘテロ原子または炭素原子のいずれかを通して分子残部に結合し得る。複素環基の例には、ピペリジニル、モルホリニル、ホモモルホリニル、アゼパニル、ピペラジニル、オキソ-ピペラジニル、ジアゼピニル、テルタヒドロピリジニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、テルトラヒドロフラニル、およびジヒドロピロリルが含まれるが、これらに限定されない。

【0081】

用語「ヘテロアリール」および「芳香族複素環」は、1つまたは複数の環原子が、窒素、イオウまたは酸素などの炭素以外である、5～6個の環原子を含む単環式芳香族複素環を表す。典型的には、ヘテロアリール環は、4個までのヘテロ原子、より典型的には3個までのヘテロ原子、より通例では2個までのヘテロ原子、例えば1個のヘテロ原子を含有する。前記芳香族複素環は、環系のヘテロ原子または炭素原子のいずれかを通して分子残部に結合し得る。ヘテロアリール基の例には、フリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、オキサトリアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニルおよびチアジアゾリルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、ヘテロアリール環は、少なくとも1個の環窒素原子を含有する。ヘテロアリール環中の窒素原子は、イミダゾールもしくはピリジンの場合のように塩基性であるか、またはインドールもしくはピロールの窒素の場合のように本質的に非塩基性であり得る。一般に、ヘテロアリール基中に存在する塩基性窒素原子の数は、環の任意のアミノ基置換基を含んで、5個未満である。

【0082】

用語「不飽和」および「部分的に飽和」は、環構造（複数可）が、2以上の価数の結合を共有する原子を含有する、すなわち、環が、少なくとも1個の、例えばC=C、C≡CまたはN=C結合のような多重結合を含有する環を表す。用語「完全に飽和」は、環原子の間に多重結合がない環を表す。飽和炭素環系には、以下に定義するシクロアルキル基が含まれる。部分的に飽和の炭素環系には、以下に定義するシクロアルケン基が含まれる。

【0083】

単環式非芳香族の複素環基の例には、5-、6-、および7-員の単環式複素環基が含まれる。単環式非芳香族の複素環基は、複素環系のヘテロ原子または炭素原子のいずれかを通して分子残部に結合し得る。詳細な例には、モルホリン、ピペリジン（例えば、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニルおよび4-ピペリジニル）、ピロリジン（例えば、1-ピロリジニル、2-ピロリジニルおよび3-ピロリジニル）、ピロリドン、ピラン（2H-ピランまたは4H-ピラン）、ジヒドロチオフェン、ジヒドロピラン、ジヒドロフラン、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジオキサン、テトラヒドロピラン（例えば、4-テトラヒドロピラニル）、イミダゾリン、イミダゾリジノン、オキサゾリン、チアゾリン、2-ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペラジン、ならびにN-メチルピペラジンなどのN-アルキルピペラジンが含まれる。更なる例には、チオモルホリンならびにそのS-酸化物およびS、S-二酸化物（詳細にはチオモルホリン）が含まれる。また更なる例には、アゼチジン、ピペリドン、ピペラゾ

ン、およびN-メチルピペリジンなどのN-アルキルピペリジンが含まれる。

【0084】

用語「環状アミノ基」は、4～7個の環原子、特に5または6個の環原子を有する、非芳香族の、完全に飽和または部分的に不飽和の、好ましくは完全に飽和の単環系を表し、該環原子の1個が窒素原子であり、該基がこの窒素原子を介して分子残部に結合している。そのような環状アミノ基では、1つまたは複数の残りの環原子は、窒素、イオウまたは酸素などの炭素以外であってもよい。そのような環状アミノ基の例には、ピペリジン（1-ピペリジニル）、ピロリジン（1-ピロリジニル）、ピロリドン、モルホリンまたはピペラジンが含まれる。

【0085】

用語「縮合二環式」は、本明細書で使用される場合、2個の環が2個の隣接する炭素原子を共有する、二環式の化合物を表す。

【0086】

化学基（複数可）は、最初に挙げられた原子または基によって分子残部に結合していることが理解されよう。場合によっては、特色「-」はまた、化学基の互いの、または分子残部との結合を示す。

【0087】

用語「1個または複数個の置換基」は、好ましくは1個または2個の置換基を表し、より好ましくは1個の置換基を表す。

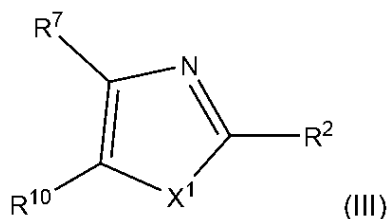
【発明を実施するための形態】

【0088】

本発明の第1の態様による一般式（II）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステル第1の好ましい実施形態によれば、一般式（II）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステルが提供される：

【0089】

【化11】



【式中、

X¹は、NHまたはSから選択され；

R²は、NHR³、Cl、ヒドロキシル、-CH₂NR⁵R⁶、COOHおよび-CONR³R⁴からなる群から選択され；

R³およびR⁴は、水素およびC₁～3アルキルからなる群から独立して選択され；

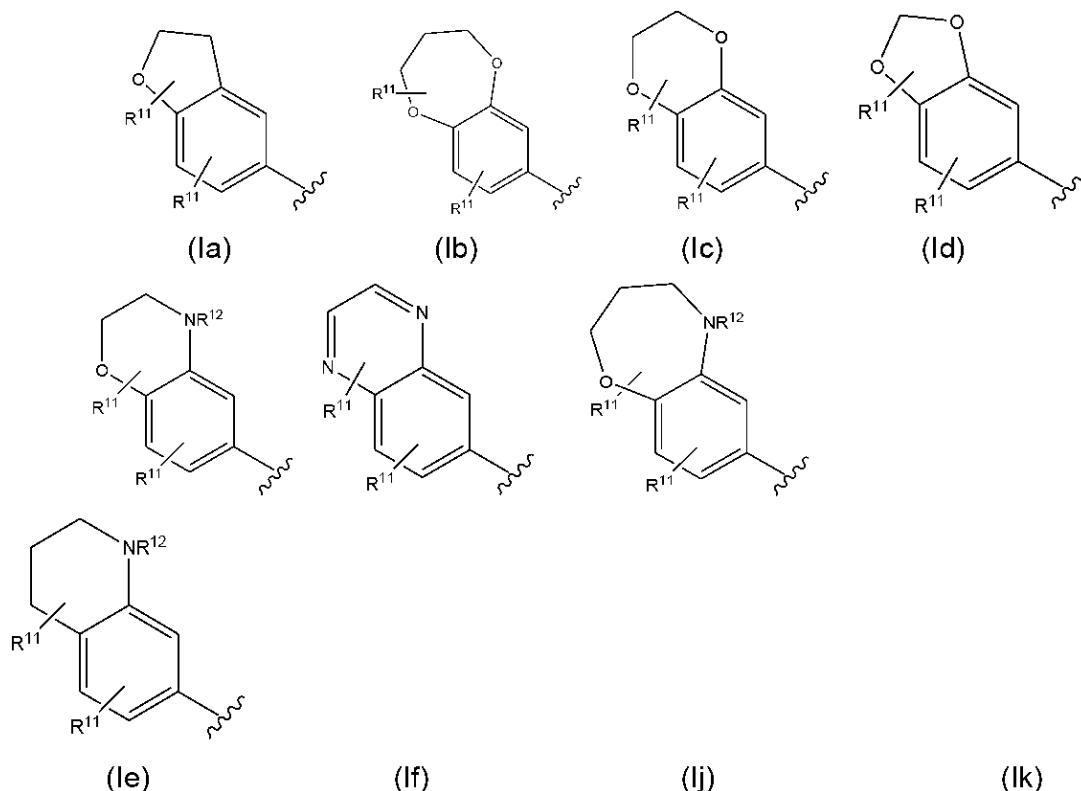
R⁵およびR⁶は、水素およびC₁～2アルキルからなる群から独立して選択され；

R⁷は、フェニル、単環式6員窒素含有ヘテロシクリルおよび単環式6員窒素含有ヘテロアリールからなる群から選択され、該フェニル、6員ヘテロシクリルおよび6員ヘテロアリール基は、Cl、F、NH₂、NHMe、C₁～2アルキル、C₁～2アルコキシ、CONR³R⁴、OCH₂R⁹、OCF₃、OCH₂CN、およびヒドロキシルからなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されているか；

またはR⁷は：

【0090】

【化 1 2】



のいずれか1つからなる群から選択される縮合二環系であり：

式中、各 R^{11} は、水素、ハロゲン、O（オキシ）、および $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択され； R^{12} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 $CO R^{13}$ 、 $SO_2 R^{13}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $CO_2 R^{14}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14} R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $CO C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14} R^{15}$ 、アミノ酸および第4級アンモニウムカチオン（ $NR^{16} 4^+$ ）から選択され；

R^{13} は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、および単環式5または6員ヘテロアリアルから選択され、該フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリアルは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 $NR^3 R^4$ 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{14} および R^{15} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキル-ヒドロキシル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、単環式5または6員ヘテロアリアル、および $SO_2 R^{13}$ から独立して選択され、該フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリアルは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 $NR^3 R^4$ 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{16} 基は、 $C_1 \sim 4$ アルキルおよびフェニルから独立して選択され、該フェニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 $NR^3 R^4$ 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^9 は、Cl、F、メチル、 NH_2 、 $NHMe$ 、およびOHからなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されているフェニルからなる群から選択され；

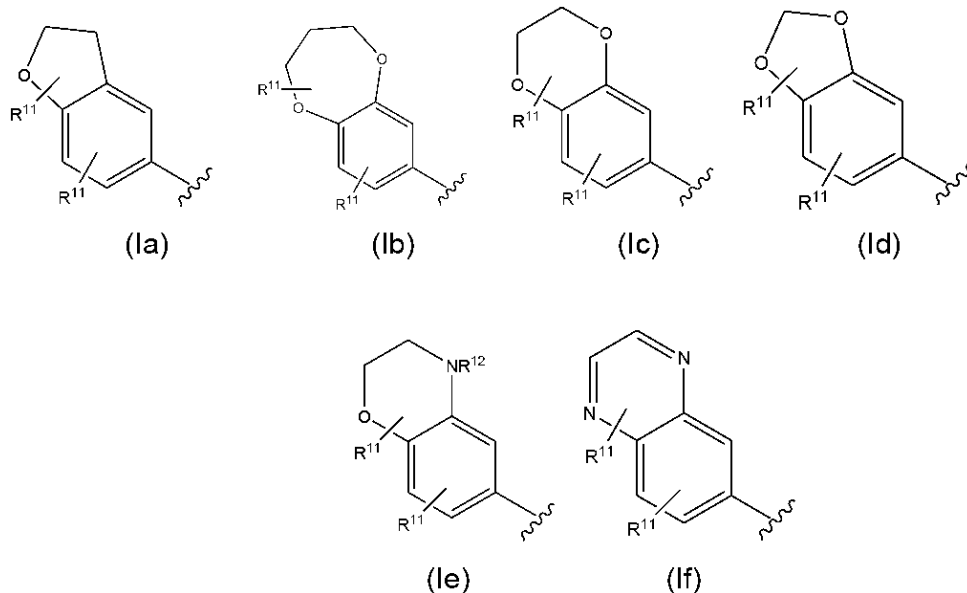
R^{10} は、フェニルならびに単環式6員窒素含有ヘテロアリアル、および単環式6員窒素含有ヘテロシクリルからなる群から選択され、該フェニル、6員ヘテロアリアルおよび6員ヘテロシクリル基は、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $CONR^3 R^4$ 、 $NR^3 R^4$ 、 OR^8 、ヒドロキシル、 OCF_3 、

—CF₃、R⁸、C₃~7シクロアルキル、C₄~7ヘテロシクリル、COR¹³、SO₂R¹³、C₁~4アルキル—CO₂R¹⁴、C₁~4アルキル—OR¹⁴、C₁~4アルキル—NR¹⁴R¹⁵、C₁~4アルキル—C₃~7シクロアルキル、COC₁~4アルキル—NR¹⁴R¹⁵、アミノ酸および第4級アンモニウムカチオン(NH¹⁶₄⁺)からなる群から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されているか；

またはR¹⁰は、

【0091】

【化13】



からなる群から選択される縮合二環系であり：

式中、各R¹¹は、水素、ハロゲン、およびC₁~4アルキルから独立して選択され、R¹²は、水素、およびC₁~4アルキルから選択される】。

【0092】

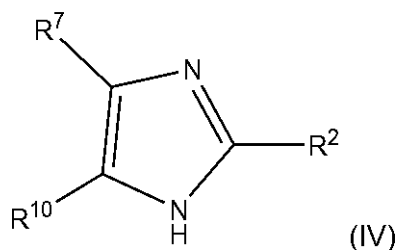
本発明の全ての態様に関して、R¹¹基は、R¹¹基が関連する環上の1つまたは複数の位置に位置し得る置換基であることが、当業者には理解されよう。したがって、R¹¹基が関連する各環は、該環上の異なる位置で置換されている1つまたは複数のR¹¹基を有し得る。例えば、環上で置換されている単一のR¹¹基があってもよく、または環上で置換されている2個のR¹¹基があってもよい。

【0093】

本発明の第1の態様の更に好ましい実施形態によれば、一般式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステルが提供される：

【0094】

【化14】



【式中、

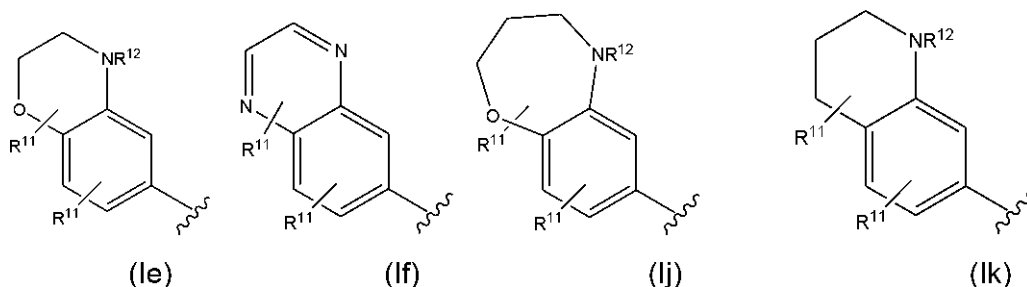
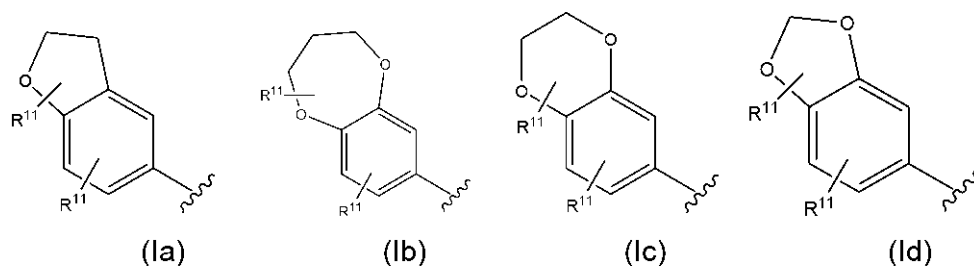
R²は、NHR³または—CH₂NR⁵R⁶からなる群から選択され；

R^3 および R^4 は、水素および $C_1 \sim 3$ アルキルからなる群から独立して選択され；
 R^5 および R^6 は、水素および $C_1 \sim 2$ アルキルからなる群から独立して選択され；
 R^7 は、フェニル、ピリジル、およびピリミジンからなる群から選択され、該フェニルおよびピリジル基は、 Cl 、 F 、 NH_2 、 Me 、 $NHMe$ 、メトキシ、エトキシ、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 OCH_2R^9 、 OCF_3 、 OCH_2CN およびヒドロキシルからなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されているか；

または R^7 は、

【0095】

【化15】



からなる群から選択される縮合二環系であり：

式中、各 R^{11} は、水素、 F 、 O （オキシ）、メチルおよびエチルから独立して選択され；
 R^{12} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸および第 4 級アンモニウムカチオン ($NR^{16}R^4$) から選択され；

R^{13} は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、および単環式 5 または 6 員ヘテロアリールから選択され、該フェニルまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 O （オキシ）、 S （スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{14} および R^{15} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキル-ヒドロキシル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、単環式 5 または 6 員ヘテロアリール、および SO_2R^{13} から独立して選択され、該フェニルまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 O （オキシ）、 S （スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{16} 基は、 $C_1 \sim 4$ アルキルおよびフェニルから独立して選択され、該フェニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 O （オキシ）、 S （スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；
 R^9 は、 F 、メチル、 NH_2 および OH で任意選択で置換されているフェニルからなる群から選択され；

R^{10} は、フェニル、ピリジルおよびピリジノンからなる群から選択され、該フェニルお

よびピリジル基は、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $CONR^3R^4$ 、 NR^3R^4 、 OR^8 、ヒドロキシル、 OCF_3 、 $-CF_3$ 、 R^8 、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸および第4級アンモニウムカチオン（ $NH^{16}_4^+$ ）からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されている】。

【0096】

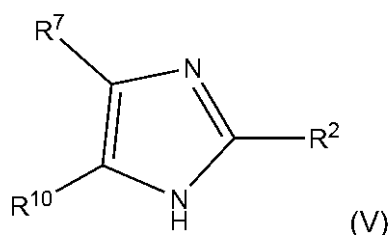
本発明の第1の態様の先行する実施形態のいずれかにおいて、 R^2 は、 NH_2 であることが好ましい。

【0097】

本発明の第1の態様の更に好ましい実施形態によれば、一般式（V）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステルが提供される：

【0098】

【化16】



【式中、

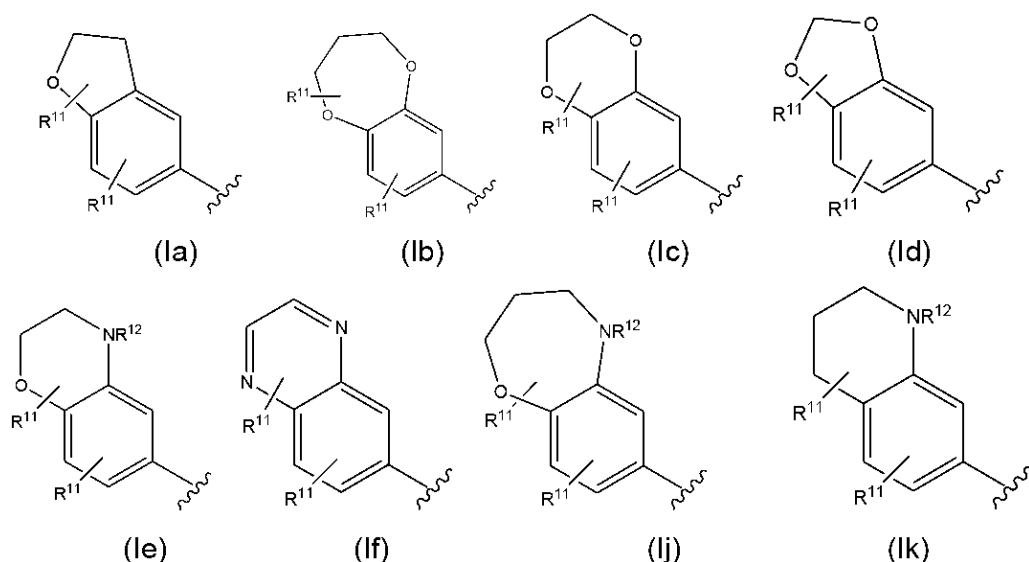
R^2 は、 NH_2 であり；

R^7 は、フェニルおよびピリジルからなる群から選択され、該フェニルおよびピリジル基は、Cl、F、 NH_2 、Me、NHMe、メトキシ、 $CONH_2$ 、 OCH_2 フルオロフェニルおよびヒドロキシルからなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されているか；

または R^7 は、

【0099】

【化17】



からなる群から選択される縮合二環系であり：

10

20

30

40

50

式中、各 R^{11} は、水素であり、 R^{12} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸および第 4 級アンモニウムカチオン ($NR^{16}4^+$) から選択され；

R^{13} は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、および単環式 5 または 6 員ヘテロアリールから選択され、該フェニルまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O (オキソ)、S (スルフィニル)、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{14} および R^{15} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキル-ヒドロキシル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、単環式 5 または 6 員ヘテロアリール、および SO_2R^{13} から独立して選択され、該フェニルまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O (オキソ)、S (スルフィニル)、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{16} 基は、 $C_1 \sim 4$ アルキルおよびフェニルから独立して選択され、該フェニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O (オキソ)、S (スルフィニル)、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

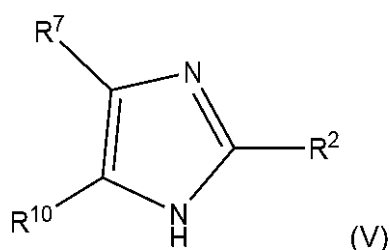
R^{10} は、フェニルおよびピリジルからなる群から選択され、該フェニルおよびピリジル基は、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、O (オキソ)、S (スルフィニル)、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $CONR^3R^4$ 、 NR^3R^4 、 OR^8 、ヒドロキシル、 OCF_3 、 $-CF_3$ 、 R^8 、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸および第 4 級アンモニウムカチオン ($NH^{16}4^+$) からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されている]。

【0100】

本発明の第 1 の態様の更に好ましい実施形態によれば、一般式 (V) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステルが提供される：

【0101】

【化 18】



【式中、 R^2 は、 NH_2 であり；

R^7 は、

【0102】

10

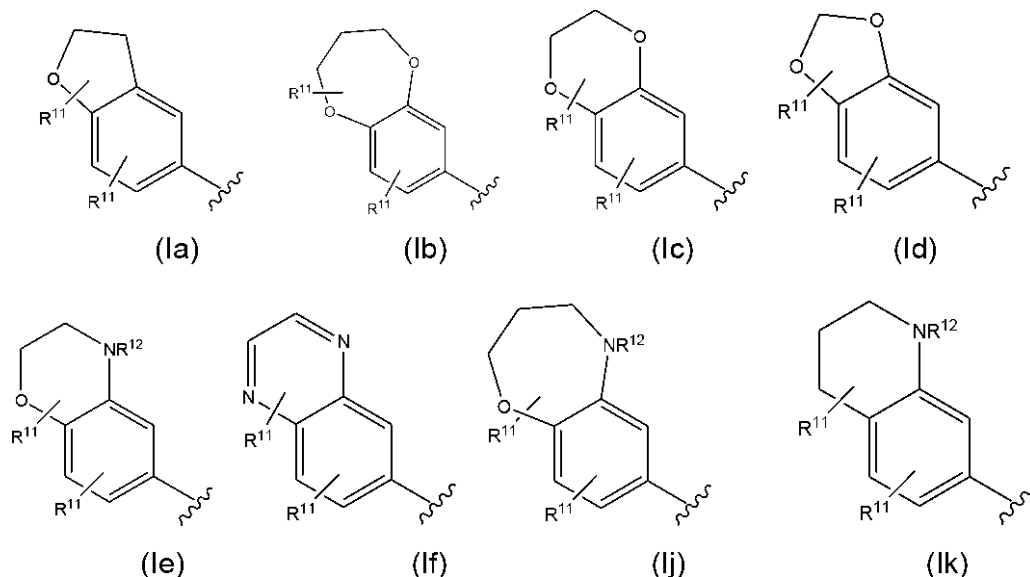
20

30

40

50

【化19】



からなる群から選択される縮合二環系であり：

式中、各 R^{11} は、水素であり、 R^{12} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸および第4級アンモニウムカチオン ($NR^{16}4^+$) から選択され；

R^{13} は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、および単環式5または6員ヘテロアリールから選択され、該フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O (オキソ)、S (スルフィニル)、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{14} および R^{15} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキル-ヒドロキシル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、単環式5または6員ヘテロアリール、および SO_2R^{13} から独立して選択され、該フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O (オキソ)、S (スルフィニル)、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{16} 基は、 $C_1 \sim 4$ アルキルおよびフェニルから独立して選択され、該フェニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O (オキソ)、S (スルフィニル)、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{10} は、フェニルおよびピリジルからなる群から選択され、該フェニルおよびピリジル基は、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、O (オキソ)、S (スルフィニル)、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $CONR^3R^4$ 、 NR^3R^4 、 OR^8 、ヒドロキシル、 OCF_3 、 $-CF_3$ 、 R^8 、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸および第4級アンモニウムカチオン ($NH^{16}4^+$) からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されている】。

【0103】

好ましくは、 R^{10} は、フェニルおよびピリジルからなる群から選択され、該フェニルおよびピリジル基は、Cl、F、 NH_2 、 $NHMe$ 、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ 、 OCH_2C_3 シクロアルキル、 OC_3 シクロアルキル、 OCF_3 およびヒドロキシルから選択される1個または複数個の置換基で任

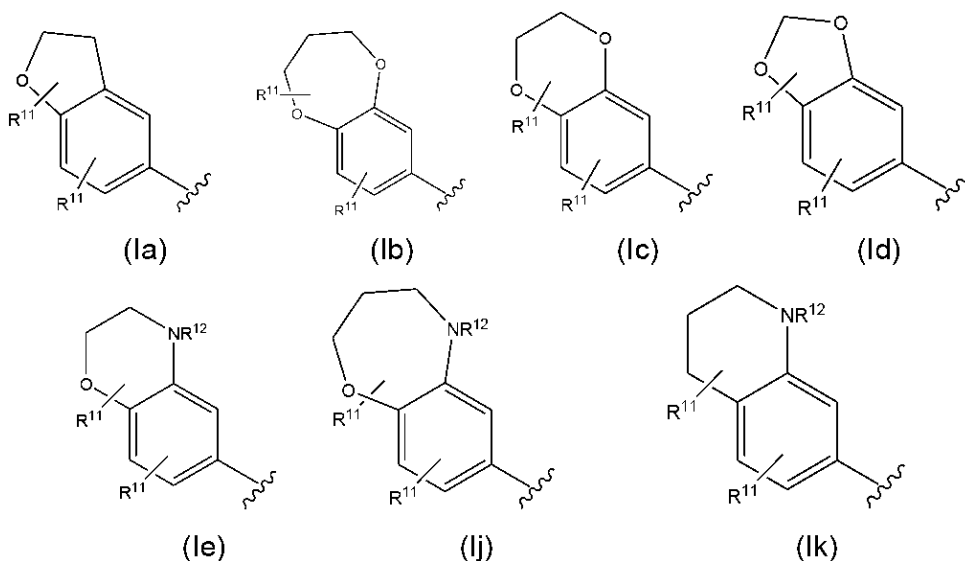
意選択で置換されている。より好ましくは、該フェニルおよびピリジル基は、C₁、F、NH₂、NHMeおよびC₁~2アルキルから選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されている。

【0104】

好ましくは、R⁷は、

【0105】

【化20】



からなる群から選択される縮合二環系であり：

式中、各R¹¹は、水素であり、R¹²は、水素、C₁~4アルキル、C₃~7シクロアルキル、C₄~7ヘテロシクリル、COR¹³、SO₂R¹³、C₁~4アルキル-CO₂R¹⁴、C₁~4アルキル-OR¹⁴、C₁~4アルキル-NR¹⁴R¹⁵、C₁~4アルキル-C₃~7シクロアルキル、COC₁~4アルキル-NR¹⁴R¹⁵、アミノ酸および第4級アンモニウムカチオン(NR¹⁶₄⁺)から選択され；

R¹³は、C₁~4アルキル、C₃~7シクロアルキル、フェニル、および単環式5または6員ヘテロアリアルから選択され、該フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリアルは、ハロゲン、C₁~2アルキル、O(オキシ)、S(スルフィニル)、NR³R⁴、OR³およびSR³からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R¹⁴およびR¹⁵は、水素、C₁~4アルキル、C₁~4アルキル-ヒドロキシル、C₃~7シクロアルキル、フェニル、単環式5または6員ヘテロアリアル、およびSO₂R¹³から独立して選択され、該フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリアルは、ハロゲン、C₁~2アルキル、O(オキシ)、S(スルフィニル)、NR³R⁴、OR³およびSR³からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R¹⁶基は、C₁~4アルキルおよびフェニルから独立して選択され、該フェニルは、ハロゲン、C₁~2アルキル、O(オキシ)、S(スルフィニル)、NR³R⁴、OR³およびSR³からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されている。

【0106】

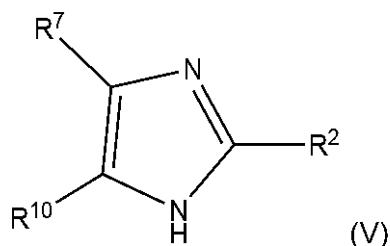
好ましくは、R¹⁰は、ピリジル基であり、該ピリジル基は、C₁、F、NH₂、NHMe、C₁~2アルキル、C₁~2アルコキシ、CONH₂、CONHMe、CONMe₂、OCH₂C₃シクロアルキル、OC₃シクロアルキル、OCF₃およびヒドロキシルから選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されている。より好ましくは、C₁、F、NH₂、NHMeおよびC₁~2アルキルから選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されている。

【0107】

本発明の第1の態様の更に好ましい実施形態によれば、一般式(V)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステルが提供される：

【0108】

【化21】



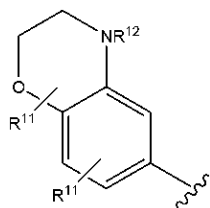
10

[式中、R²は、NH₂であり；

R⁷は、

【0109】

【化22】



20

(Ie)であり、各R¹¹は、水素であり、R¹²は、水素、C₁~4アルキル、C₃~7シクロアルキル、C₁~4アルキル-CO₂R¹⁴、C₁~4アルキル-OR¹⁴およびC₁~4アルキル-NR¹⁴R¹⁵から選択され；

R¹⁴およびR¹⁵は、水素、C₁~4アルキル、C₃~7シクロアルキル、フェニル、単環式5または6員ヘテロアリール、およびSO₂R¹³から独立して選択され、該フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、C₁~2アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、NR³R⁴、OR³およびSR³からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

30

R¹³は、C₁~4アルキル、C₃~7シクロアルキル、フェニル、および単環式5または6員ヘテロアリールから選択され、該フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、C₁~2アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、NR³R⁴、OR³およびSR³からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R¹⁰は、ピリジル基であり、該ピリジル基は、Cl、F、NH₂、およびメチルからなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されている】。

40

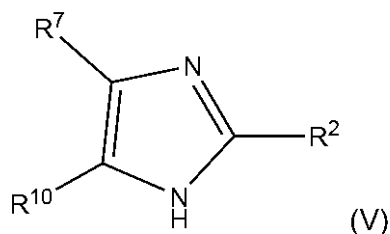
【0110】

本発明の第1の態様の更に好ましい実施形態によれば、一般式(V)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステルが提供される：

【0111】

50

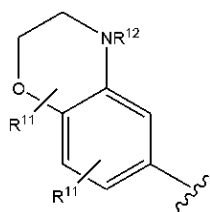
【化 2 3】



〔式中、R²は、NH₂であり；
R⁷は、

【0 1 1 2】

【化 2 4】



（I e）であり、各R¹¹は、水素であり、R¹²は、水素、C₁～4アルキル、C₃～7シクロアルキル、C₁～4アルキル-CO₂R¹⁴、C₁～4アルキル-OR¹⁴およびC₁～4アルキル-NR¹⁴R¹⁵から選択され；

R¹⁴およびR¹⁵は、水素、C₁～4アルキル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、単環式5または6員ヘテロアリール、およびSO₂R¹³から独立して選択され、該フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、C₁～2アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、NR³R⁴、OR³およびSR³からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R¹³は、C₁～4アルキル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、および単環式5または6員ヘテロアリールから選択され、該フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、C₁～2アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、NR³R⁴、OR³およびSR³からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

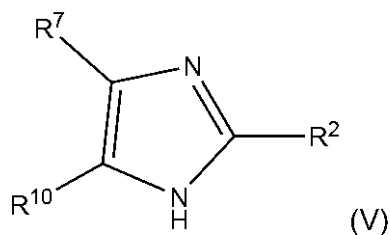
R¹⁰は、ピリジル基であり、該ピリジル基は、メチルで任意選択で置換されている〕。

【0 1 1 3】

本発明の第1の態様の更に好ましい実施形態によれば、一般式（V）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステルが提供される：

【0 1 1 4】

【化 2 5】



〔式中、R²は、NH₂であり；
R⁷は、

10

20

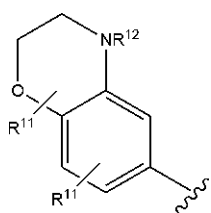
30

40

50

【0115】

【化26】



(Ie) であり、各 R^{11} は、水素であり、 R^{12} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $CO_2 R^{14}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} および $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14} R^{15}$ から選択され；

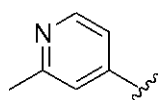
R^{14} および R^{15} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、単環式 5 または 6 員ヘテロアリール、および $SO_2 R^{13}$ から独立して選択され、該フェニルまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O (オキソ)、S (スルフィニル)、 $NR^3 R^4$ 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{13} は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、および単環式 5 または 6 員ヘテロアリールから選択され、該フェニルまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O (オキソ)、S (スルフィニル)、 $NR^3 R^4$ 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{10} は、メチルで置換されたピリジル基であり、好ましくは、 R^{10} は、

【0116】

【化27】



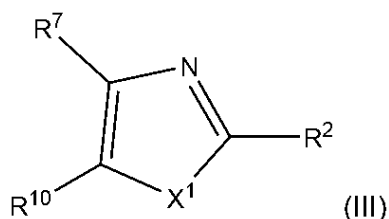
である】。

【0117】

本発明の第 2 の態様による一般式 (II) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステルの第 1 の好ましい態様によれば、一般式 (III) を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステルが提供される：

【0118】

【化28】



[式中、

X^1 は、NH または S から選択され；

R^2 は、 NHR^3 、Cl、ヒドロキシル、 $-CH_2NR^5 R^6$ 、 $COOH$ および $-CONR$

R^3 からなる群から選択され；

R^3 および R^4 は、水素および $C_1 \sim 3$ アルキルからなる群から独立して選択され；

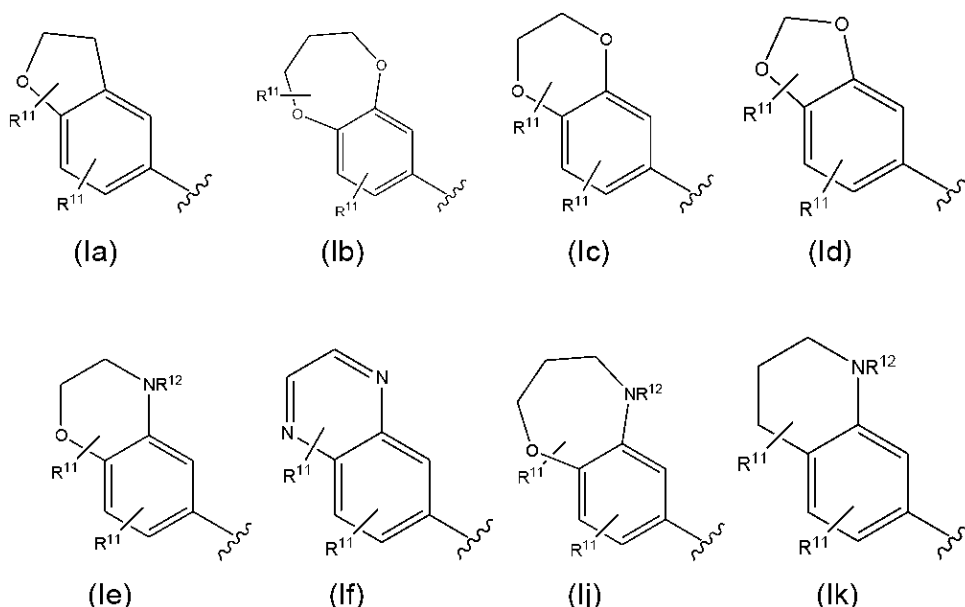
R^5 および R^6 は、水素および $C_1 \sim 2$ アルキルからなる群から独立して選択され；

R^7 は、フェニル、単環式 6 員窒素含有ヘテロシクリルおよび単環式 6 員窒素含有ヘテロアリールからなる群から選択され、該フェニル環は、 NH_2 、 $NHMe$ 、 $CONR^3R^4$ 、 OR^8 、 OCF_3 、 OCH_2CN およびヒドロキシルからなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で置換され、6 員窒素含有ヘテロシクリルおよび 6 員窒素含有ヘテロアリール基は、 Cl 、 F 、 NH_2 、 $NHMe$ 、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、 $CONR^3R^4$ 、 OR^8 、 OCF_3 、 OCH_2CN およびヒドロキシルからなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されているか；

または R^7 は、

【0119】

【化29】



からなる群から選択される縮合二環系であり：

式中、各 R^{11} は、水素、ハロゲン、 O （オキシ）、および $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択され； R^{12} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸、および第 4 級アンモニウムカチオン ($NR^{16}4^+$) から選択され；

R^{13} は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、および単環式 5 または 6 員ヘテロアリールから選択され、該フェニルまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 O （オキシ）、 S （スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{14} および R^{15} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキル-ヒドロキシル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、単環式 5 または 6 員ヘテロアリール、および SO_2R^{13} から独立して選択され、該フェニルまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 O （オキシ）、 S （スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

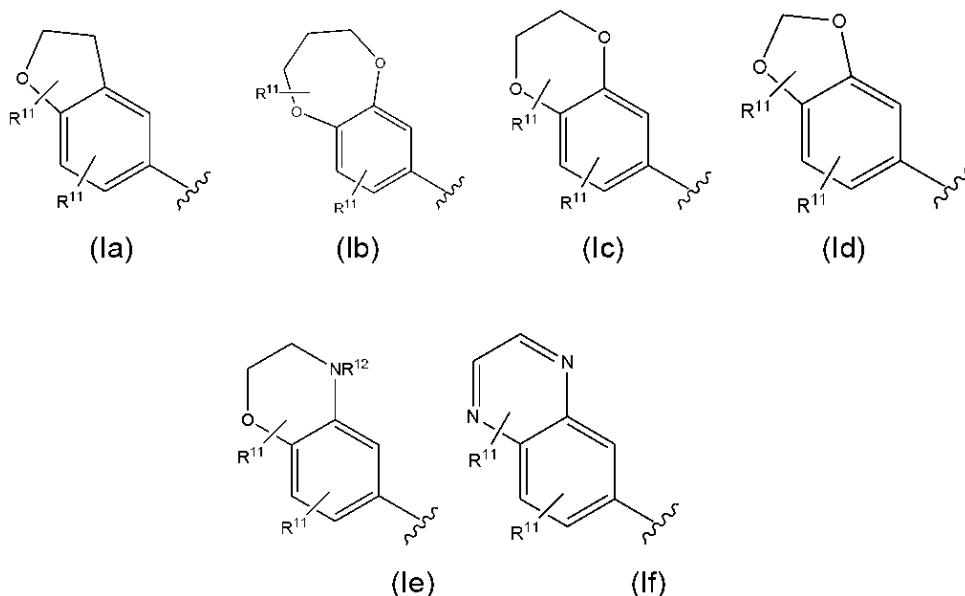
R^{16} 基は、 $C_1 \sim 4$ アルキルおよびフェニルから独立して選択され、該フェニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 O （オキシ）、 S （スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および

$S R^3$ からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；
 R^9 は、Cl、F、メチル、 NH_2 、 $NHMe$ 、および OH からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されているフェニルからなる群から選択され；
 R^{10} は、フェニルおよび単環式 6 員窒素含有ヘテロアリール、単環式 6 員窒素含有ヘテロシクリルからなる群から選択され、該フェニルは、 $C_1 \sim 4$ アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、 $CONR^3 R^4$ 、 $NR^3 R^4$ 、 OR^8 、ヒドロキシル、 OCF_3 、 $-CF_3$ 、 R^8 、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 $SO_2 R^{13}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $CO_2 R^{14}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14} R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14} R^{15}$ 、アミノ酸および第 4 級アンモニウムカチオン（ $NH^{16} 4^+$ ）からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており、6 員ヘテロアリールおよび 6 員ヘテロシクリル基は、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $CONR^3 R^4$ 、 $NR^3 R^4$ 、 OR^8 、ヒドロキシル、 OCF_3 、 $-CF_3$ 、 R^8 、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 $SO_2 R^{13}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $CO_2 R^{14}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14} R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14} R^{15}$ 、アミノ酸および第 4 級アンモニウムカチオン（ $NH^{16} 4^+$ ）からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されているか；

または R^{10} は、

【0120】

【化30】



からなる群から選択される縮合二環系であり：

式中、各 R^{11} は、水素、ハロゲン、および $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択され、 R^{12} は、水素、および $C_1 \sim 4$ アルキルから選択される】。

【0121】

本発明の第 2 の態様の更に好ましい実施形態によれば、一般式（IV）を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステルが提供される：

【0122】

10

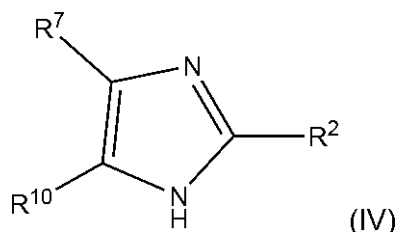
20

30

40

50

【化 3 1】



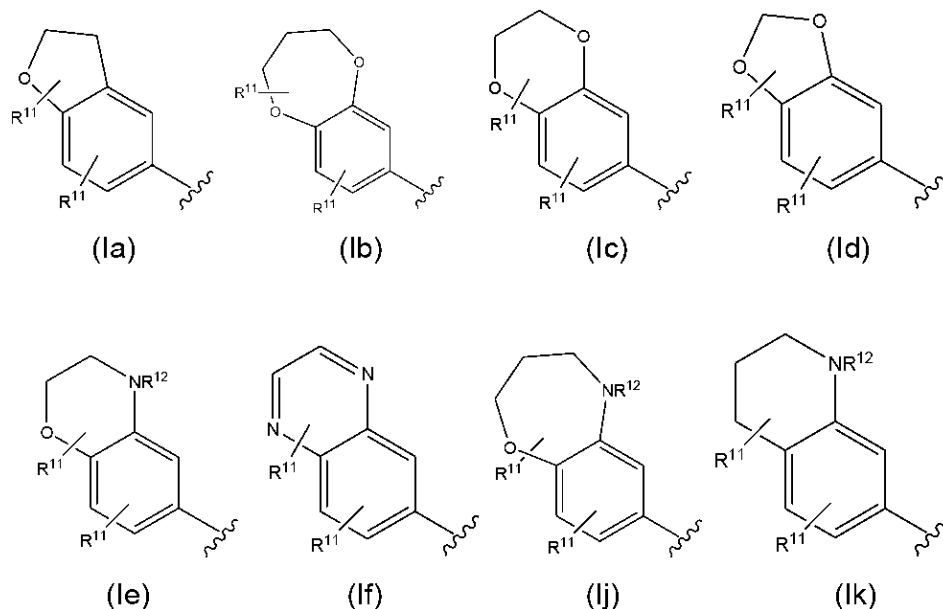
〔式中、

R^2 は、 NHR^3 または $-CH_2NR^5R^6$ からなる群から選択され；
 R^3 および R^4 は、水素および $C_1\sim 3$ アルキルからなる群から独立して選択され；
 R^5 および R^6 は、水素および $C_1\sim 2$ アルキルからなる群から独立して選択され；
 R^7 は、フェニル、ピリジル、およびピリミジンからなる群から選択され、該フェニル基は、 NH_2 、 $NHMe$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 OCH_2R^9 、 OCF_3 、 OCH_2CN 、およびヒドロキシルからなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で置換され、該ピリジル基は、 Cl 、 F 、 NH_2 、 Me 、 $NHMe$ 、メトキシ、エトキシ、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 OCH_2R^9 、 OCF_3 、 OCH_2CN からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されているか；

または R^7 は、

【 0 1 2 3 】

【化 3 2】



からなる群から選択される縮合二環系であり：

式中、各 R^{11} は、水素、 F 、 O （オキソ）、メチルおよびエチルから独立して選択され；
 R^{12} は、水素、 $C_1\sim 4$ アルキル、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル、 $C_4\sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1\sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1\sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1\sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1\sim 4$ アルキル- $C_3\sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1\sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸および第 4 級アンモニウムカチオン（ $NR^{16}R^{17}R^{18}R^{19}+$ ）から選択され；

R^{13} は、 $C_1\sim 4$ アルキル、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル、フェニル、および単環式 5 または 6 員ヘテロアリールから選択され、該フェニルまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1\sim 2$ アルキル、 O （オキソ）、 S （スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 お

よび SR^3 からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{14} および R^{15} は、水素、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルキル-ヒドロキシル、 $C_3\sim7$ シクロアルキル、フェニル、単環式 5 または 6 員ヘテロアリール、および SO_2R^{13} から独立して選択され、該フェニルまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_{1\sim2}$ アルキル、O (オキソ)、S (スルフィニル)、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{16} 基は、 $C_{1\sim4}$ アルキルおよびフェニルから独立して選択され、該フェニルは、ハロゲン、 $C_{1\sim2}$ アルキル、O (オキソ)、S (スルフィニル)、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；
 R^9 は、F、メチル、 NH_2 および OH で任意選択で置換されているフェニルからなる群から選択され；

R^{10} は、フェニル、ピリジルおよびピリジノンからなる群から選択され、該フェニルは、 $C_{1\sim4}$ アルキル、O (オキソ)、S (スルフィニル)、 $CONR^3R^4$ 、 NR^3R^4 、 OR^8 、ヒドロキシル、 OCF_3 、 $-CF_3$ 、 R^8 、 $C_3\sim7$ シクロアルキル、 $C_4\sim7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_{1\sim4}$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_{1\sim4}$ アルキル- OR^{14} 、 $C_{1\sim4}$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_{1\sim4}$ アルキル- $C_3\sim7$ シクロアルキル、 $COC_{1\sim4}$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸および第 4 級アンモニウムカチオン ($NH^{16}4^+$) からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており、該ピリジルは、ハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、O (オキソ)、S (スルフィニル)、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $CONR^3R^4$ 、 NR^3R^4 、 OR^8 、ヒドロキシル、 OCF_3 、 $-CF_3$ 、 R^8 、 $C_3\sim7$ シクロアルキル、 $C_4\sim7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_{1\sim4}$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_{1\sim4}$ アルキル- OR^{14} 、 $C_{1\sim4}$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_{1\sim4}$ アルキル- $C_3\sim7$ シクロアルキル、 $COC_{1\sim4}$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸および第 4 級アンモニウムカチオン ($NH^{16}4^+$) からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されている]。

【0124】

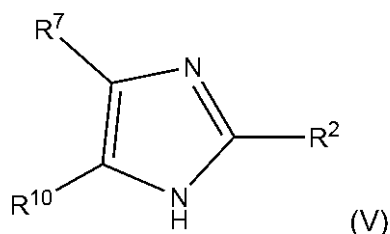
好ましくは、 R^2 は、本発明の第 2 の態様の上記好ましい実施形態では、 NH_2 である。

【0125】

本発明の第 2 の態様の更に好ましい実施形態によれば、一般式 (V) を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステルが提供される：

【0126】

【化 33】



【式中、

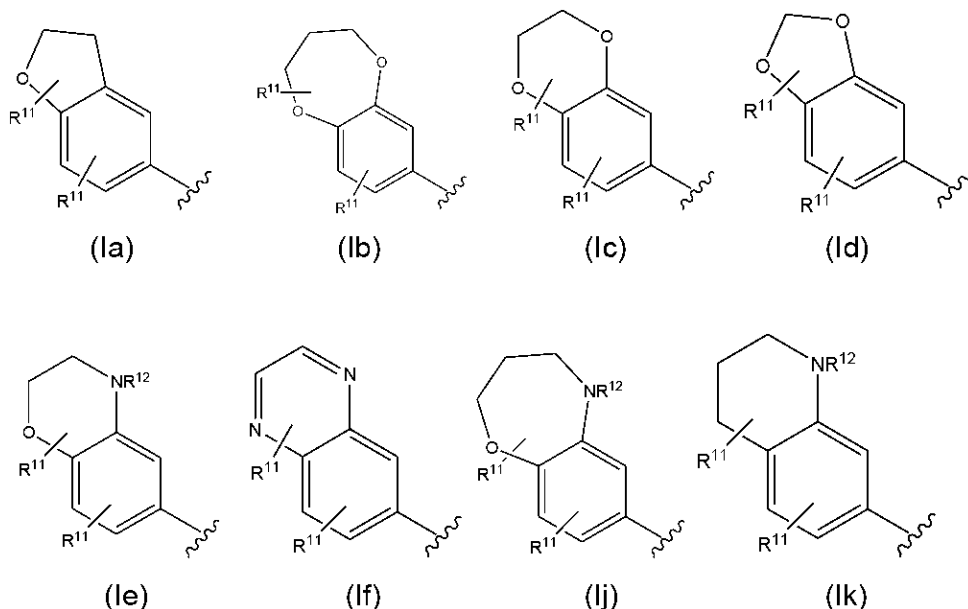
R^2 は、 NH_2 であり；

R^7 は、フェニルおよびピリジルからなる群から選択され、該フェニル基は、 NH_2 、 $NHMe$ 、 $CONH_2$ 、 OCH_2 フルオロフェニルおよびヒドロキシルからなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で置換され、該ピリジル基は、Cl、F、 NH_2 、Me、 $NHMe$ 、メトキシ、 $CONH_2$ 、 OCH_2 フルオロフェニルおよびヒドロキシルからなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されているか；

または R^7 は、

【0127】

【化 3 4】



からなる群から選択される縮合二環系であり：

式中、各 R¹¹ は、水素であり、R¹² は、水素、C₁~4 アルキル、C₃~7 シクロアルキル、C₄~7 ヘテロシクリル、COR¹³、SO₂R¹³、C₁~4 アルキル-CO₂R¹⁴、C₁~4 アルキル-OR¹⁴、C₁~4 アルキル-NR¹⁴R¹⁵、C₁~4 アルキル-C₃~7 ヒドロキシル、COC₁~4 アルキル-NR¹⁴R¹⁵、アミノ酸および第 4 級アンモニウムカチオン (NR¹⁶₄⁺) から選択され；

R¹³ は、C₁~4 アルキル、C₃~7 シクロアルキル、フェニル、および単環式 5 または 6 員ヘテロアリアルから選択され、該フェニルまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリアルは、ハロゲン、C₁~2 アルキル、O (オキシ)、S (スルフィニル)、NR³R⁴、OR³ および SR³ からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R¹⁴ および R¹⁵ は、水素、C₁~4 アルキル、C₁~4 アルキル-ヒドロキシル、C₃~7 シクロアルキル、フェニル、単環式 5 または 6 員ヘテロアリアル、および SO₂R¹³ から独立して選択され、該フェニルまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリアルは、ハロゲン、C₁~2 アルキル、O (オキシ)、S (スルフィニル)、NR³R⁴、OR³ および SR³ からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R¹⁶ 基は、C₁~4 アルキルおよびフェニルから独立して選択され、該フェニルは、ハロゲン、C₁~2 アルキル、O (オキシ)、S (スルフィニル)、NR³R⁴、OR³ および SR³ からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R¹⁰ は、フェニルおよびピリジルからなる群から選択され、該フェニルは、C₁~4 アルキル、O (オキシ)、S (スルフィニル)、CONR³R⁴、NR³R⁴、OR⁸、ヒドロキシル、OCF₃、-CF₃、R⁸、C₃~7 シクロアルキル、C₄~7 ヘテロシクリル、COR¹³、SO₂R¹³、C₁~4 アルキル-CO₂R¹⁴、C₁~4 アルキル-OR¹⁴、C₁~4 アルキル-NR¹⁴R¹⁵、C₁~4 アルキル-C₃~7 シクロアルキル、COC₁~4 アルキル-NR¹⁴R¹⁵、アミノ酸および第 4 級アンモニウムカチオン (NH¹⁶₄⁺) からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており、該ピリジルは、ハロゲン、C₁~4 アルキル、O (オキシ)、S (スルフィニル)、C₁~4 アルコキシ、CONR³R⁴、NR³R⁴、OR⁸、ヒドロキシル、OCF₃、-CF₃、R⁸、C₃~7 シクロアルキル、C₄~7 ヘテロシクリル、COR¹³、SO₂R¹³、C₁~4 アルキル-CO₂R¹⁴、C₁~4 アルキル-OR¹⁴、C₁~4 アルキル-NR¹⁴R¹⁵、C₁~4 アルキル-C₃~7 シクロアルキル、COC₁~4 アルキル-NR¹⁴R¹⁵

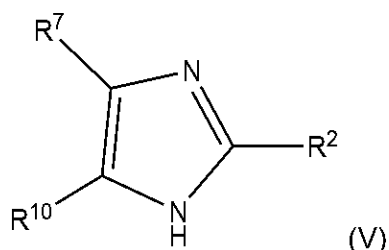
、アミノ酸および第4級アンモニウムカチオン ($\text{NH}^{16}_4^+$) からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されている】。

【0128】

本発明の第2の態様の更に好ましい実施形態によれば、一般式(V)を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステルが提供される：

【0129】

【化35】



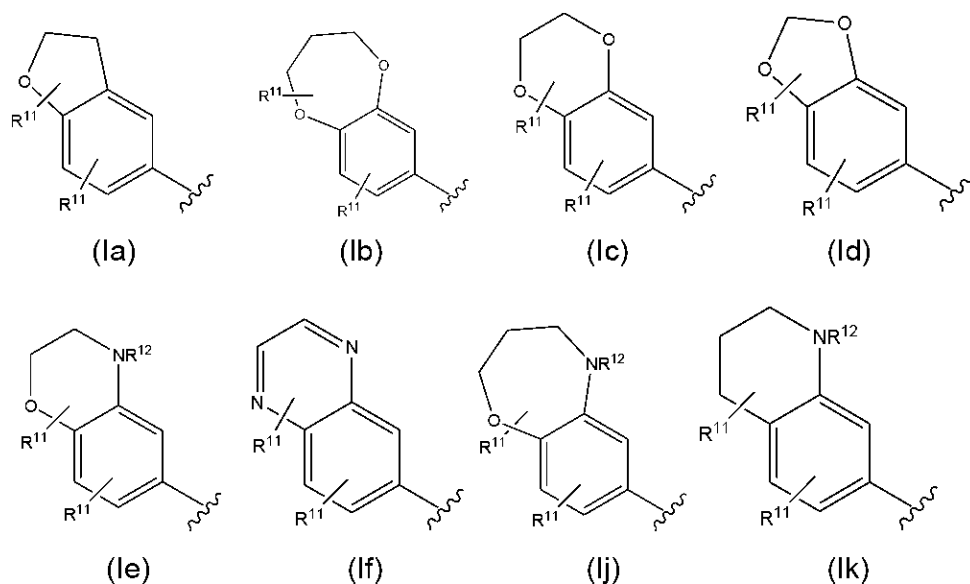
10

【式中、R²は、NH₂であり；

R⁷は、

【0130】

【化36】



20

30

からなる群から選択される縮合二環系であり：

式中、各R¹¹は、水素であり、R¹²は、水素、C₁~4アルキル、C₃~7シクロアルキル、C₄~7ヘテロシクリル、COR¹³、SO₂R¹³、C₁~4アルキル-CO₂R¹⁴、C₁~4アルキル-OR¹⁴、C₁~4アルキル-NR¹⁴R¹⁵、C₁~4アルキル-C₃~7シクロアルキル、COC₁~4アルキル-NR¹⁴R¹⁵、アミノ酸および第4級アンモニウムカチオン ($\text{NR}^{16}_4^+$) から選択され；

40

R¹³は、C₁~4アルキル、C₃~7シクロアルキル、フェニル、および単環式5または6員ヘテロアリアルから選択され、該フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリアルは、ハロゲン、C₁~2アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、NR³R⁴、OR³およびSR³からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R¹⁴およびR¹⁵は、水素、C₁~4アルキル、C₁~4アルキル-ヒドロキシル、C₃~7シクロアルキル、フェニル、単環式5または6員ヘテロアリアル、およびSO₂R¹³か

50

ら独立して選択され、該フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_{1\sim 2}$ アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；
 R^{16} 基は、 $C_{1\sim 4}$ アルキルおよびフェニルから独立して選択され、該フェニルは、ハロゲン、 $C_{1\sim 2}$ アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；
 R^{10} は、フェニルおよびピリジルからなる群から選択され、該フェニルは、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、 $CONR^3R^4$ 、 NR^3R^4 、 OR^8 、ヒドロキシル、 OCF_3 、 $-CF_3$ 、 R^8 、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル、 $C_4\sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_{1\sim 4}$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_{1\sim 4}$ アルキル- OR^{14} 、 $C_{1\sim 4}$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_{1\sim 4}$ アルキル- $C_3\sim 7$ シクロアルキル、 $COC_{1\sim 4}$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸および第4級アンモニウムカチオン（ $NH^{16}4^+$ ）からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており、
 該ピリジルは、ハロゲン、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、 $CONR^3R^4$ 、 NR^3R^4 、 OR^8 、ヒドロキシル、 OCF_3 、 $-CF_3$ 、 R^8 、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル、 $C_4\sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_{1\sim 4}$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_{1\sim 4}$ アルキル- OR^{14} 、 $C_{1\sim 4}$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_{1\sim 4}$ アルキル- $C_3\sim 7$ シクロアルキル、 $COC_{1\sim 4}$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸および第4級アンモニウムカチオン（ $NH^{16}4^+$ ）からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されている]。

【0131】

好ましくは、 R^{10} は、フェニルおよびピリジルからなる群から選択され、該フェニルは、 NH_2 、 $NHMe$ 、 $C_{1\sim 2}$ アルキル、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ 、 OCH_2C_3 シクロアルキル、 OC_3 シクロアルキル、 OCF_3 およびヒドロキシルから選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており、該ピリジルは、Cl、F、 NH_2 、 $NHMe$ 、 $C_{1\sim 2}$ アルキル、 $C_{1\sim 2}$ アルコキシ、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ 、 OCH_2C_3 シクロアルキル、 OC_3 シクロアルキル、 OCF_3 およびヒドロキシルから選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されている。より好ましくは、該フェニルは、 NH_2 、Meおよび $C_{1\sim 2}$ アルキルから選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており、該ピリジルは、Cl、F、 NH_2 、 $NHMe$ および $C_{1\sim 2}$ アルキルから選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されている。

【0132】

好ましくは、 R^7 は、

【0133】

10

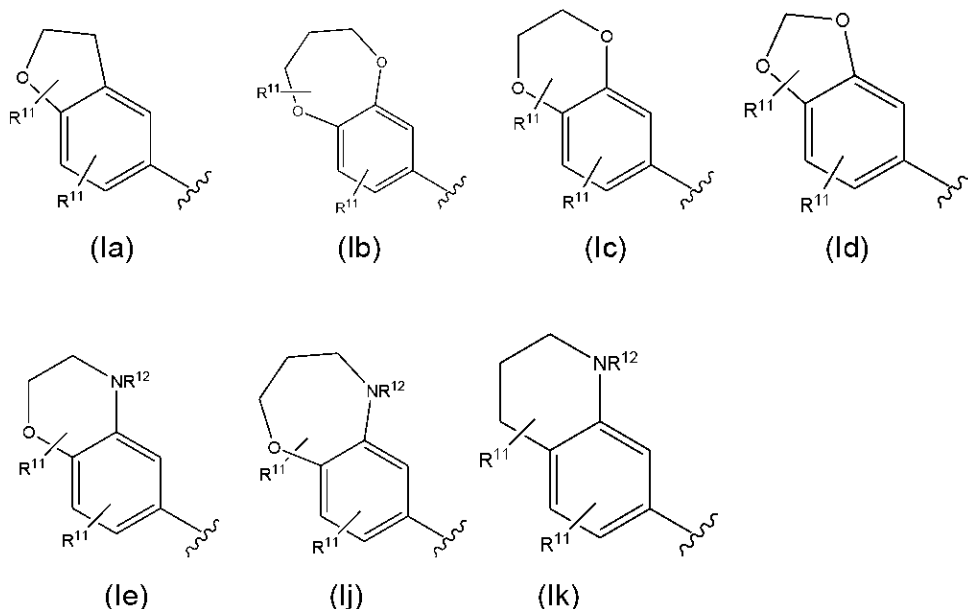
20

30

40

50

【化 3 7】



からなる群から選択される縮合二環系であり：

式中、各 R¹¹ は、水素であり、R¹² は、水素、C₁～4 アルキル、C₃～7 シクロアルキル、C₄～7 ヘテロシクリル、COR¹³、SO₂R¹³、C₁～4 アルキル-CO₂R¹⁴、C₁～4 アルキル-OR¹⁴、C₁～4 アルキル-NR¹⁴R¹⁵、C₁～4 アルキル-C₃～7 シクロアルキル、COC₁～4 アルキル-NR¹⁴R¹⁵、アミノ酸および第 4 級アンモニウムカチオン (NR¹⁶₄⁺) から選択され；

R¹³ は、C₁～4 アルキル、C₃～7 シクロアルキル、フェニル、および単環式 5 または 6 員ヘテロアリアルから選択され、該フェニルまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリアルは、ハロゲン、C₁～2 アルキル、O (オキシ)、S (スルフィニル)、NR³R⁴、OR³ および SR³ からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R¹⁴ および R¹⁵ は、水素、C₁～4 アルキル、C₁～4 アルキル-ヒドロキシル、C₃～7 シクロアルキル、フェニル、単環式 5 または 6 員ヘテロアリアル、および SO₂R¹³ から独立して選択され、該フェニルまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリアルは、ハロゲン、C₁～2 アルキル、O (オキシ)、S (スルフィニル)、NR³R⁴、OR³ および SR³ からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R¹⁶ 基は、C₁～4 アルキルおよびフェニルから独立して選択され、該フェニルは、ハロゲン、C₁～2 アルキル、O (オキシ)、S (スルフィニル)、NR³R⁴、OR³ および SR³ からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されている。

【0134】

好ましくは、R¹⁰ は、Cl、F、NH₂、NHMe、C₁～2 アルキル、C₁～2 アルコキシ、CONH₂、CONHMe、CONMe₂、OCH₂C₃ シクロアルキル、OC₃ シクロアルキル、OCF₃ およびヒドロキシルから選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されているピリジルである。より好ましくは、該ピリジルは、Cl、F、NH₂、NHMe および C₁～2 アルキルから選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されている。

【0135】

本発明の第 2 の態様の更に好ましい実施形態によれば、一般式 (V) を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステルが提供される：

【0136】

10

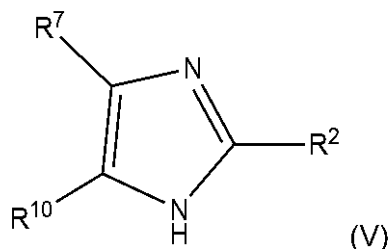
20

30

40

50

【化 3 8】

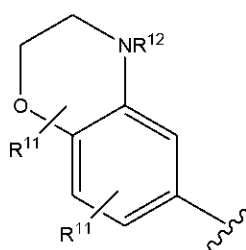


10

〔式中、R²は、NH₂であり；
R⁷は、

【0137】

【化 3 9】



20

（I e）であり、各R¹¹は、水素であり、R¹²は、水素、C₁～4アルキル、C₃～7シクロアルキル、C₁～4アルキル-CO₂R¹⁴、C₁～4アルキル-OR¹⁴およびC₁～4アルキル-NR¹⁴R¹⁵から選択され；

R¹⁴およびR¹⁵は、水素、C₁～4アルキル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、単環式5または6員ヘテロアリール、およびSO₂R¹³から独立して選択され、該フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、C₁～2アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、NR³R⁴、OR³およびSR³からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

30

R¹³は、C₁～4アルキル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、および単環式5または6員ヘテロアリールから選択され、該フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、C₁～2アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、NR³R⁴、OR³およびSR³からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R¹⁰は、ピリジル基であり、該ピリジル基は、Cl、F、NH₂、およびメチルからなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されている〕。

【0138】

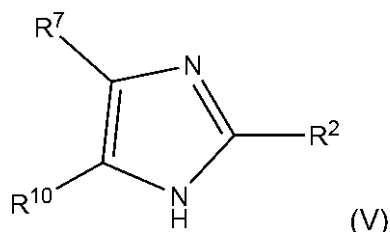
本発明の第2の態様の更に好ましい実施形態によれば、一般式（V）を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステルが提供される：

40

【0139】

50

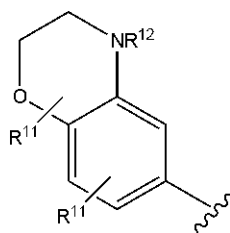
【化 4 0】



〔式中、R²は、NH₂であり；
R⁷は、

【0 1 4 0】

【化 4 1】



（I e）であり、各R¹¹は、水素であり、R¹²は、水素、C₁～4アルキル、C₃～7シクロアルキル、C₁～4アルキル-CO₂R¹⁴、C₁～4アルキル-OR¹⁴およびC₁～4アルキル-NR¹⁴R¹⁵から選択され；

R¹⁴およびR¹⁵は、水素、C₁～4アルキル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、単環式5または6員ヘテロアリール、およびSO₂R¹³から独立して選択され、該フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、C₁～2アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、NR³R⁴、OR³およびSR³からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R¹³は、C₁～4アルキル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、および単環式5または6員ヘテロアリールから選択され、該フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、C₁～2アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、NR³R⁴、OR³およびSR³からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

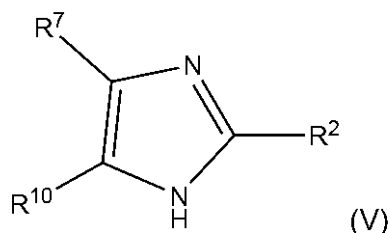
R¹⁰は、ピリジル基であり、該ピリジル基は、メチルで任意選択で置換されている〕。

【0 1 4 1】

本発明の第2の態様の更に好ましい実施形態によれば、一般式（V）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステルが提供される：

【0 1 4 2】

【化 4 2】



〔式中、R²は、NH₂であり；
R⁷は、

10

20

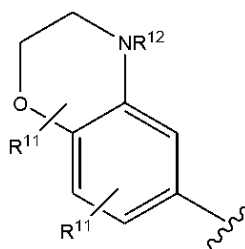
30

40

50

【0143】

【化43】



10

(Ie) であり、各 R^{11} は、水素であり、 R^{12} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $CO_2 R^{14}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} および $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14} R^{15}$ から選択され；

R^{14} および R^{15} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、単環式5または6員ヘテロアリール、および $SO_2 R^{13}$ から独立して選択され、該フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、 $NR^3 R^4$ 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

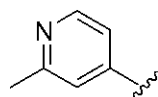
R^{13} は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、および単環式5または6員ヘテロアリールから選択され、該フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、 $NR^3 R^4$ 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

20

R^{10} は、メチルで置換されたピリジル基であり、好ましくは、 R^{10} は、

【0144】

【化44】



30

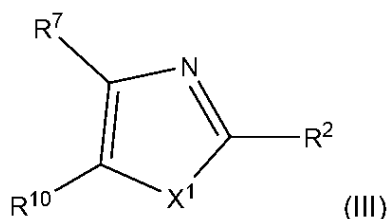
である】。

【0145】

本発明の更なる態様による、腸内細菌科 (Enterobacteriaceae) 細菌による感染またはそれによって引き起こされる疾患の処置における使用のための、一般式 (II) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステル第1の実施形態によれば、一般式 (III) を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステルが提供される：

【0146】

【化45】



40

【式中、

50

X^1 は、NH または S から選択され；

R^2 は、 NHR^3 、Cl、ヒドロキシル、 $-CH_2NR^5R^6$ 、 $COOH$ および $-CONR^3R^4$ からなる群から選択され；

R^3 および R^4 は、水素および $C_1 \sim 3$ アルキル からなる群から独立して選択され；

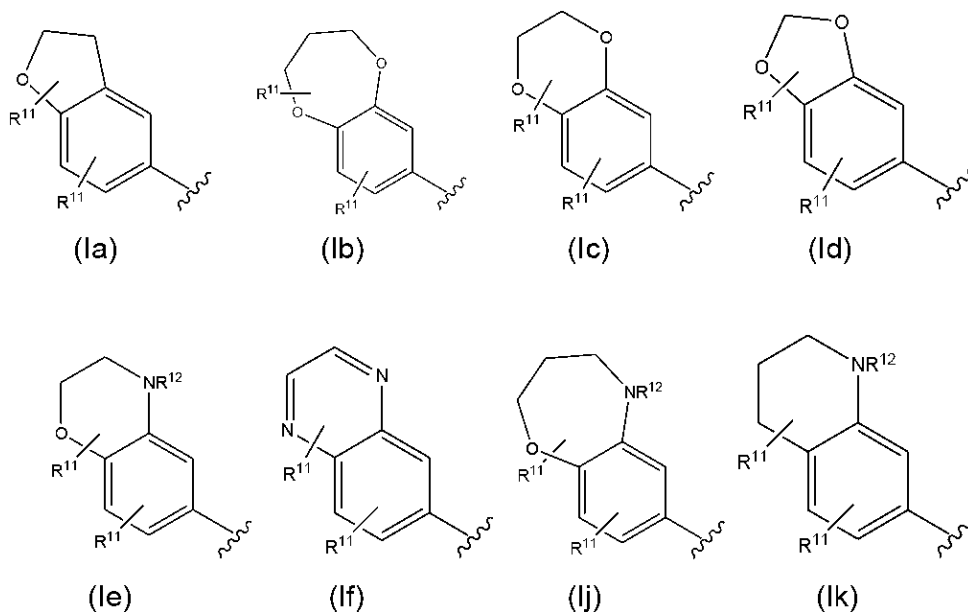
R^5 および R^6 は、水素および $C_1 \sim 2$ アルキル からなる群から独立して選択され；

R^7 は、フェニル、単環式 6 員窒素含有ヘテロシクリルおよび単環式 6 員窒素含有ヘテロアリールからなる群から選択され、該フェニル、6 員ヘテロシクリルおよび 6 員ヘテロアリール基は、Cl、F、 NH_2 、 $NHMe$ 、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、 $CONR^3R^4$ 、 OCH_2R^9 、 OCF_3 、 OCH_2CN 、およびヒドロキシルからなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されているか；

または R^7 は、

【0147】

【化46】



からなる群から選択される縮合二環系であり：

式中、各 R^{11} は、水素、ハロゲン、O（オキシ）、および $C_1 \sim 4$ アルキル から独立して選択され； R^{12} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸および第 4 級アンモニウムカチオン（ $NR^{16}4^+$ ）から選択され；

R^{13} は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、および単環式 5 または 6 員ヘテロアリールから選択され、該フェニルまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{14} および R^{15} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキル-ヒドロキシル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、単環式 5 または 6 員ヘテロアリール、および SO_2R^{13} から独立して選択され、該フェニルまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

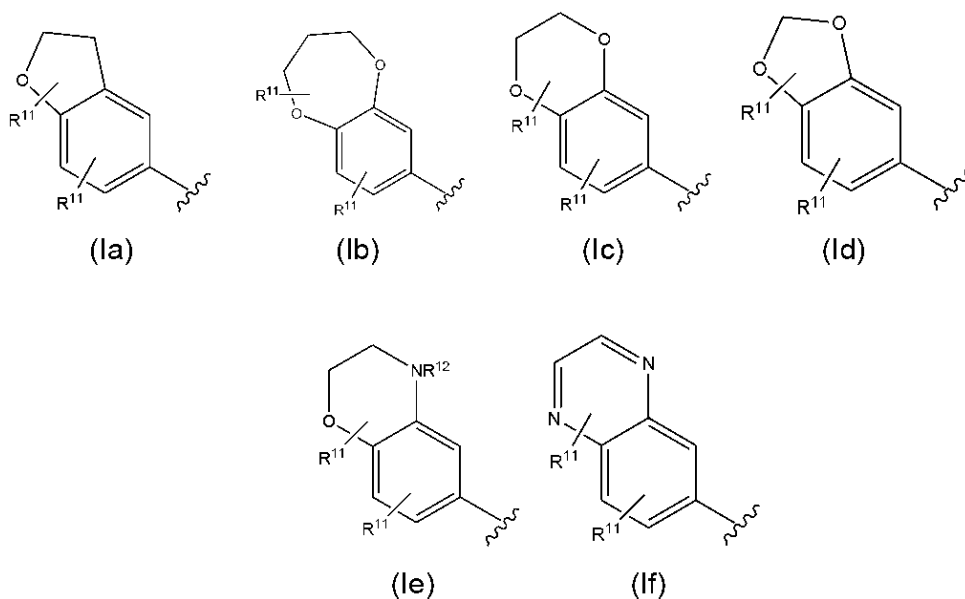
R^{16} 基は、 $C_1 \sim 4$ アルキル および フェニル から独立して選択され、該フェニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および

SR^3 からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；
 R^9 は、Cl、F、メチル、 NH_2 、 $NHMe$ 、および OH からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されているフェニルからなる群から選択され；
 R^{10} は、フェニルならび単環式 6 員窒素含有ヘテロアリール、および単環式 6 員窒素含有ヘテロシクリルからなる群から選択され、該フェニル、6 員ヘテロアリールおよび 6 員ヘテロシクリル基は、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $CONR^3R^4$ 、 NR^3R^4 、 OR^8 、ヒドロキシル、 OCF_3 、 $-CF_3$ 、 R^8 、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸および第 4 級アンモニウムカチオン（ $NH^{16}R^4+$ ）からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されているか；

または R^{10} は、

【0148】

【化 47】



からなる群から選択される縮合二環系であり：

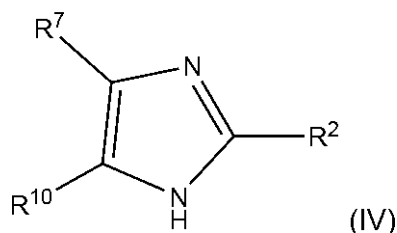
式中、各 R^{11} は、水素、ハロゲン、および $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択され、 R^{12} は、水素、および $C_1 \sim 4$ アルキルから選択される】。

【0149】

本発明の更なる態様の更に好ましい実施形態によれば、一般式（IV）を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステルが提供される：

【0150】

【化 48】



【式中、

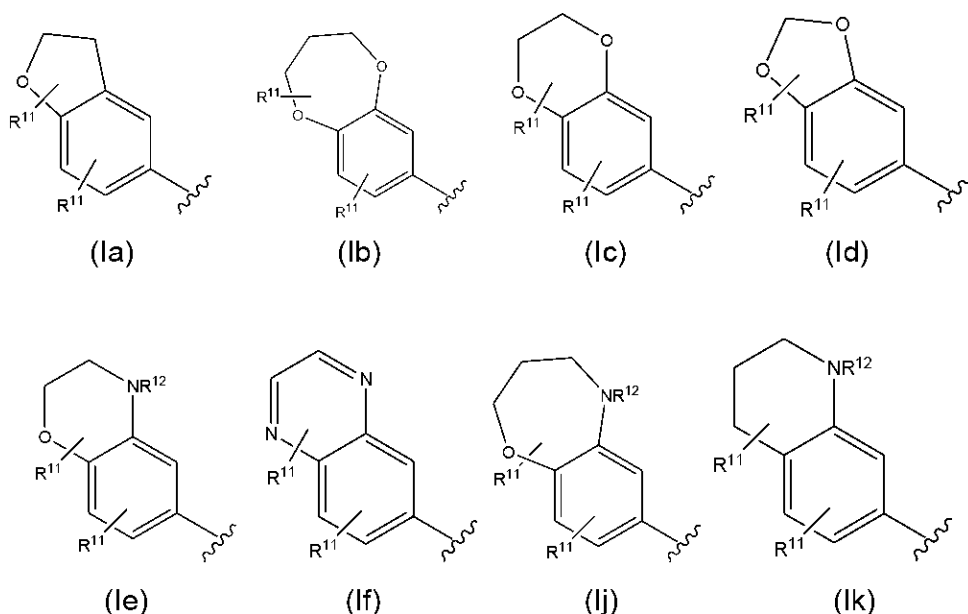
R^2 は、 NHR^3 または $-CH_2NR^5R^6$ からなる群から選択され；

R^3 および R^4 は、水素および $C_1 \sim 3$ アルキルからなる群から独立して選択され；
 R^5 および R^6 は、水素および $C_1 \sim 2$ アルキルからなる群から独立して選択され；
 R^7 は、フェニル、ピリジル、およびピリミジンからなる群から選択され、該フェニルおよびピリジル基は、 Cl 、 F 、 NH_2 、 Me 、 $NHMe$ 、メトキシ、エトキシ、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 OCH_2R^9 、 OCF_3 、 OCH_2CN 、およびヒドロキシルからなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されているか；

または R^7 は、

【0151】

【化49】



からなる群から選択される縮合二環系であり：

式中、各 R^{11} は、水素、 F 、 O （オキシ）、メチルおよびエチルから独立して選択され；
 R^{12} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸および第 4 級アンモニウムカチオン ($NR^{16}R^4$) から選択され；

R^{13} は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、および単環式 5 または 6 員ヘテロアリールから選択され、該フェニルまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 O （オキシ）、 S （スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{14} および R^{15} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキル-ヒドロキシル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、単環式 5 または 6 員ヘテロアリール、および SO_2R^{13} から独立して選択され、該フェニルまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 O （オキシ）、 S （スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{16} 基は、 $C_1 \sim 4$ アルキルおよびフェニルから独立して選択され、該フェニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 O （オキシ）、 S （スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており、
 R^9 は、 F 、メチル、 NH_2 および OH で任意選択で置換されているフェニルからなる群から選択され；

R^{10} は、フェニル、ピリジルおよびピリジノンからなる群から選択され、該フェニルお

よびピリジル基は、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $CONR^3R^4$ 、 NR^3R^4 、 OR^8 、ヒドロキシル、 OCF_3 、 $-CF_3$ 、 R^8 、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸および第4級アンモニウムカチオン（ $NH^{16}_4^+$ ）からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されている】。

【0152】

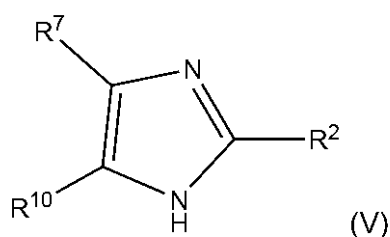
好ましくは、 R^2 は、本発明の更なる態様の上記好ましい実施形態では、 NH_2 である。

【0153】

本発明の更なる態様の更に好ましい実施形態によれば、一般式（V）を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステルが提供される：

【0154】

【化50】



【式中、

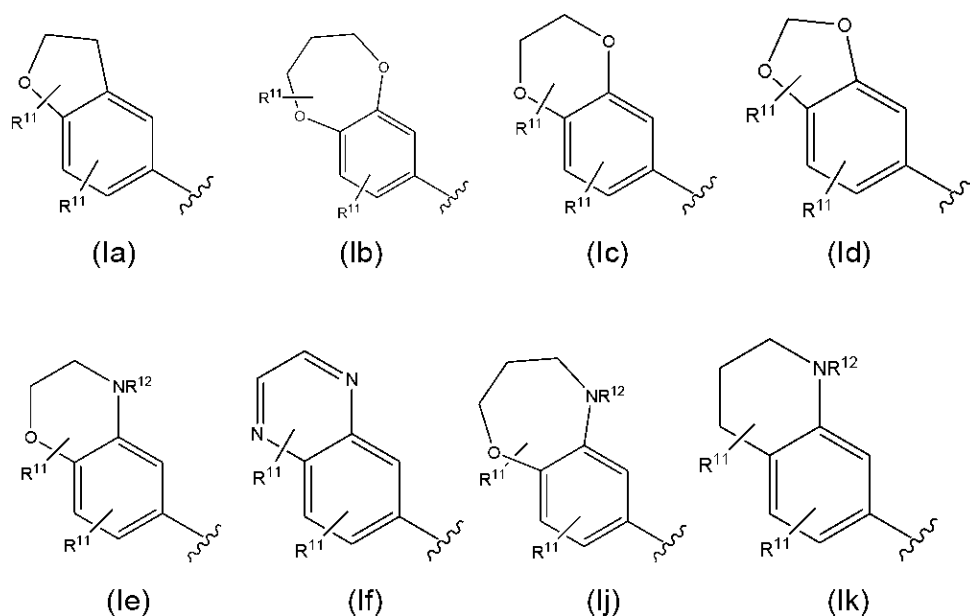
R^2 は、 NH_2 であり；

R^7 は、フェニルおよびピリジルからなる群から選択され、該フェニルおよびピリジル基は、Cl、F、 NH_2 、Me、NMe、メトキシ、 $CONH_2$ 、 OCH_2 フルオロフェニルおよびヒドロキシルからなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されているか；

または R^7 は、

【0155】

【化51】



からなる群から選択される縮合二環系であり：

式中、各 R^{11} は、水素であり、 R^{12} は、水素、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、 $C_{4\sim7}$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_{1\sim4}$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_{1\sim4}$ アルキル- OR^{14} 、 $C_{1\sim4}$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_{1\sim4}$ アルキル- $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、 $COC_{1\sim4}$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸および第4級アンモニウムカチオン ($NR^{16}4^+$) から選択され；

R^{13} は、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、フェニル、および単環式5または6員ヘテロアリールから選択され、該フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_{1\sim2}$ アルキル、O (オキソ)、S (スルフィニル)、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{14} および R^{15} は、水素、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルキル-ヒドロキシル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、フェニル、単環式5または6員ヘテロアリール、および SO_2R^{13} から独立して選択され、該フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_{1\sim2}$ アルキル、O (オキソ)、S (スルフィニル)、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{16} 基は、 $C_{1\sim4}$ アルキルおよびフェニルから独立して選択され、該フェニルは、ハロゲン、 $C_{1\sim2}$ アルキル、O (オキソ)、S (スルフィニル)、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

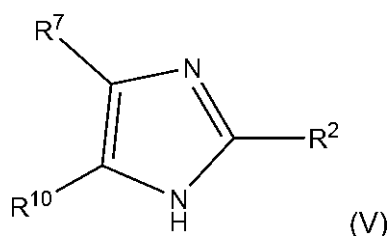
R^{10} は、フェニルおよびピリジルからなる群から選択され、該フェニルおよびピリジル基は、ハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、O (オキソ)、S (スルフィニル)、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $CONR^3R^4$ 、 NR^3R^4 、 OR^8 、ヒドロキシル、 OCF_3 、 $-CF_3$ 、 R^8 、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、 $C_{4\sim7}$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_{1\sim4}$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_{1\sim4}$ アルキル- OR^{14} 、 $C_{1\sim4}$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_{1\sim4}$ アルキル- $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、 $COC_{1\sim4}$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸および第4級アンモニウムカチオン ($NH^{16}4^+$) からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されている]。

【0156】

本発明の更なる態様の更に好ましい実施形態によれば、一般式 (V) を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステルが提供される：

【0157】

【化52】



【式中、 R^2 は、 NH_2 であり；

R^7 は、

【0158】

10

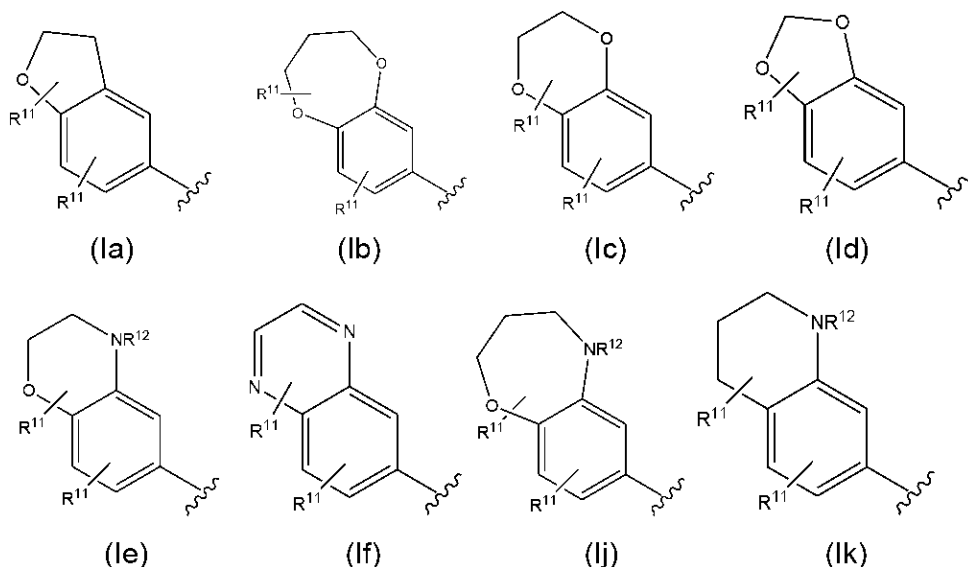
20

30

40

50

【化53】



からなる群から選択される縮合二環系であり：

式中、各 R^{11} は、水素であり、 R^{12} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸、および第4級アンモニウムカチオン ($NR^{16}_4^+$) から選択され；

R^{13} は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、および単環式5または6員ヘテロアリールから選択され、該フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O (オキソ)、S (スルフィニル)、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{14} および R^{15} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキル-ヒドロキシル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、単環式5または6員ヘテロアリール、および SO_2R^{13} から独立して選択され、該フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O (オキソ)、S (スルフィニル)、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{16} 基は、 $C_1 \sim 4$ アルキルおよびフェニルから独立して選択され、該フェニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O (オキソ)、S (スルフィニル)、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{10} は、フェニルおよびピリジルからなる群から選択され、該フェニルおよびピリジル基は、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、O (オキソ)、S (スルフィニル)、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $CONR^3R^4$ 、 NR^3R^4 、 OR^8 、ヒドロキシル、 OCF_3 、 $-CF_3$ 、 R^8 、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸、および第4級アンモニウムカチオン ($NH^{16}_4^+$) からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されている】。

【0159】

好ましくは、 R^{10} は、フェニルおよびピリジルからなる群から選択され、該フェニルおよびピリジル基は、Cl、F、 NH_2 、 $NHMe$ 、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ 、 OCH_2C_3 シクロアルキル、 OC_3 シクロアルキル、 OCF_3 およびヒドロキシルから選択される1個または複数個の置換基で任

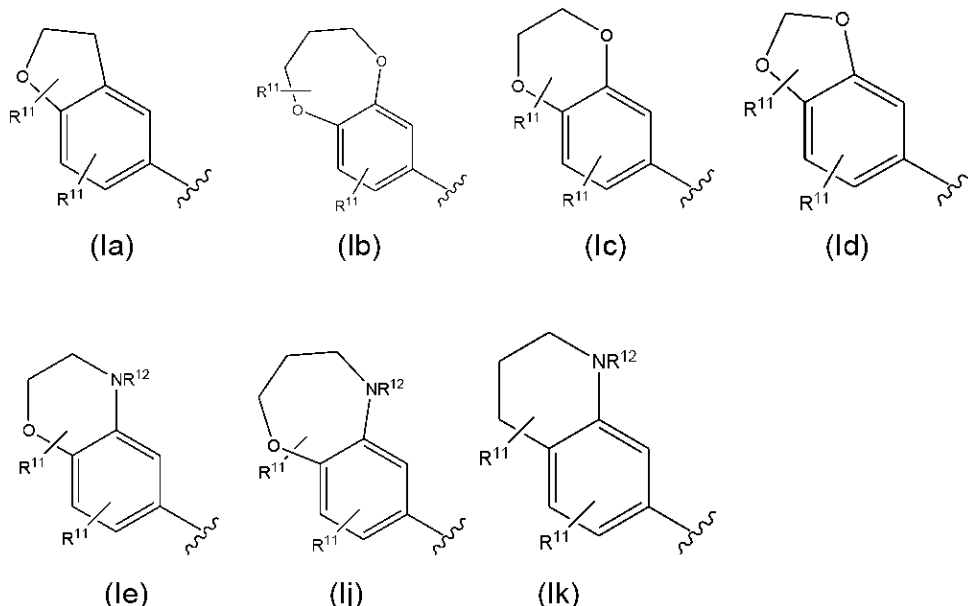
意選択で置換されている。より好ましくは、該フェニルおよびピリジル基は、C₁、F、NH₂、NHMeおよびC₁~2アルキルから選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されている。

【0160】

好ましくは、R⁷は、

【0161】

【化54】



からなる群から選択される縮合二環系であり：

式中、各R¹¹は、水素であり、R¹²は、水素、C₁~4アルキル、C₃~7シクロアルキル、C₄~7ヘテロシクリル、COR¹³、SO₂R¹³、C₁~4アルキル-CO₂R¹⁴、C₁~4アルキル-OR¹⁴、C₁~4アルキル-NR¹⁴R¹⁵、C₁~4アルキル-C₃~7シクロアルキル、COC₁~4アルキル-NR¹⁴R¹⁵、アミノ酸、および第4級アンモニウムカチオン(NR¹⁶₄⁺)から選択され；

R¹³は、C₁~4アルキル、C₃~7シクロアルキル、フェニル、および単環式5または6員ヘテロアリールから選択され、該フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、C₁~2アルキル、O(オキシ)、S(スルフィニル)、NR³R⁴、OR³およびSR³からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R¹⁴およびR¹⁵は、水素、C₁~4アルキル、C₁~4アルキル-ヒドロキシル、C₃~7シクロアルキル、フェニル、単環式5または6員ヘテロアリール、およびSO₂R¹³から独立して選択され、該フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、C₁~2アルキル、O(オキシ)、S(スルフィニル)、NR³R⁴、OR³およびSR³からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R¹⁶基は、C₁~4アルキルおよびフェニルから独立して選択され、該フェニルは、ハロゲン、C₁~2アルキル、O(オキシ)、S(スルフィニル)、NR³R⁴、OR³およびSR³からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されている。

【0162】

好ましくは、R¹⁰は、C₁、F、NH₂、NHMe、C₁~2アルキル、C₁~2アルコキシ、CONH₂、CONHMe、CONMe₂、OCH₂C₃シクロアルキル、OC₃シクロアルキル、OCF₃およびヒドロキシルから選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されているピリジルである。より好ましくは、該ピリジルは、C₁、F、NH₂、NHMeおよびC₁~2アルキルから選択される1個または複数個の置換基で任

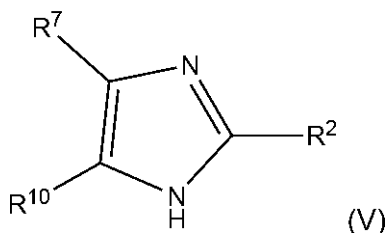
意選択で置換されている。

【0163】

本発明の更なる態様の更に好ましい実施形態によれば、一般式（V）を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステルが提供される：

【0164】

【化55】



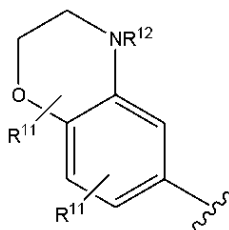
10

〔式中、R²は、NH₂であり；

R⁷は、

【0165】

【化56】



20

（I e）であり、各R¹¹は、水素であり、R¹²は、水素、C₁～4アルキル、C₃～7シクロアルキル、C₁～4アルキル-CO₂R¹⁴、C₁～4アルキル-OR¹⁴およびC₁～4アルキル-NR¹⁴R¹⁵から選択され；

R¹⁴およびR¹⁵は、水素、C₁～4アルキル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、単環式5または6員ヘテロアリール、およびSO₂R¹³から独立して選択され、該フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、C₁～2アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、NR³R⁴、OR³およびSR³からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

30

R¹³は、C₁～4アルキル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、および単環式5または6員ヘテロアリールから選択され、該フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、C₁～2アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、NR³R⁴、OR³およびSR³からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R¹⁰は、ピリジル基であり、該ピリジル基は、Cl、F、NH₂、およびメチルからなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されている〕。

40

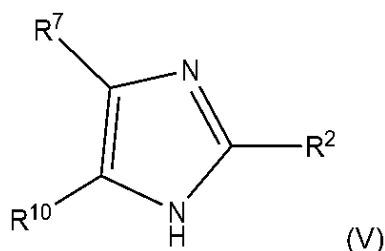
【0166】

本発明の更なる態様の更に好ましい実施形態によれば、一般式（V）を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステルが提供される：

【0167】

50

【化 5 7】

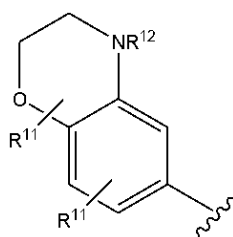


10

【式中、R²は、NH₂であり；
R⁷は、

【0168】

【化 5 8】



20

(I e) であり、各 R¹¹は、水素であり、R¹²は、水素、C₁~4 アルキル、C₃~7 シクロアルキル、C₁~4 アルキル-CO₂R¹⁴、C₁~4 アルキル-OR¹⁴および C₁~4 アルキル-NR¹⁴R¹⁵から選択され；

R¹⁴およびR¹⁵は、水素、C₁~4 アルキル、C₃~7 シクロアルキル、フェニル、単環式 5 または 6 員ヘテロアリアル、および SO₂R¹³から独立して選択され、該フェニルまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリアルは、ハロゲン、C₁~2 アルキル、O (オキソ)、S (スルフィニル)、NR³R⁴、OR³および SR³からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

30

R¹³は、C₁~4 アルキル、C₃~7 シクロアルキル、フェニル、および単環式 5 または 6 員ヘテロアリアルから選択され、該フェニルまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリアルは、ハロゲン、C₁~2 アルキル、O (オキソ)、S (スルフィニル)、NR³R⁴、OR³および SR³からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

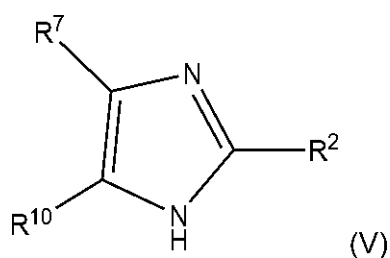
R¹⁰は、ピリジル基であり、該ピリジル基は、メチルで任意選択で置換されている】。

【0169】

本発明の更なる態様の更に好ましい実施形態によれば、一般式 (V) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステルが提供される：

【0170】

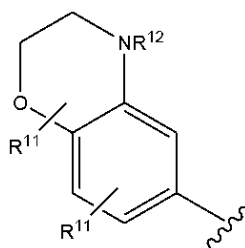
【化 5 9】



40

50

[式中、 R^2 は、 NH_2 であり；
 R^7 は、
 【0171】
 【化60】



10

(Ie)であり、各 R^{11} は、水素であり、 R^{12} は、水素、 $C_1\sim 4$ アルキル、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル、 $C_1\sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1\sim 4$ アルキル- OR^{14} および $C_1\sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ から選択され；

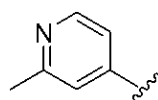
R^{14} および R^{15} は、水素、 $C_1\sim 4$ アルキル、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル、フェニル、単環式5または6員ヘテロアリアル、および SO_2R^{13} から独立して選択され、該フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリアルは、ハロゲン、 $C_1\sim 2$ アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

20

R^{13} は、 $C_1\sim 4$ アルキル、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル、フェニル、および単環式5または6員ヘテロアリアルから選択され、該フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリアルは、ハロゲン、 $C_1\sim 2$ アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{10} は、メチルで置換されたピリジル基であり、好ましくは、 R^{10} は、

【0172】
 【化61】



30

である]。

【0173】

医薬的使用、処置方法および医薬製剤

一般式(I)、(II)、(III)、(IV)および(V)の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステルは、腸内細菌科(Enterobacteriaceae)によって引き起こされる細菌感染および疾患の処置に使用され得る。したがって、本発明は、医療に使用される(例えば処置または予防に使用される)本明細書に記載の化合物、本明細書に記載の化合物と同様に本明細書に記載の化合物を含む医薬組成物の投与を含む、医療的な処置または予防の方法を企図する。

40

【0174】

一般式(I)、(II)、(III)、(IV)および(V)の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステルは、腸内細菌科(Enterobacteriaceae)に対して静菌性または殺菌性の活性を有し得る。

【0175】

一般式(I)、(II)、(III)、(IV)および(V)の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステルは、以下の腸内細菌科(En

50

terobacteriaceae) 属の1つまたは複数の細菌を標的とし得る：アルセノホヌス (Arsenophonus)、ブレンネリア (Brenneria)、ブフネラ (Buchnera)、ブドビシア (Budvicia)、ブチアウキセラ (Buttiauxella)、セデセア (Cedecea)、シトロバクター (Citrobacter)、コセンザエア (Cosenzaea)、クロノバクター (Cronobacter)、ジッケヤ (Dickeya)、エドワージエラ (Edwardsiella)、エンテロバシルス (Enterobacillus)、エンテロバクター (Enterobacter)、エルウィニア (Erwinia)、エスケリチア (Escherichia)、エウイングエラ (Ewingella)、フランコニバクター (Franconibacter)、ジブシエラ (Gibbsiella)、ハフニア (Hafnia)、イズハキエラ (Izhakiella)、コサコニア (Kosakonia)、クレブシエラ (Klebsiella)、クライベラ (Kluyvera)、レクレルシア (Leclercia)、レリオッチア (Lelliottia)、レミノレラ (Leminorella)、レビネア (Levinea)、ロンスダレア (Lonsdalea)、マングロビバクター (Mangrovibacter)、モエレレラ (Moellerella)、モルガネラ (Morganella)、オベスンバクテリウム (Obesumbacterium)、パンテア (Pantoea)、ペクトバクテリウム (Pectobacterium)、ファセオリバクター (Phaseolibacter)、フォトラブダス (Photorhabdus)、プレジオモナス (Plesiomonas)、プルラリバクター (Pluralibacter)、プラギア (Pragia)、プロテウス (Proteus)、プロビデンシア (Providencia)、シュードシトロバクター (Pseudocitrobacter)、ラーネラ (Rahnella)、ラオウルテラ (Raoultella)、ロセンベルギエラ (Rosenbergiella)、ロウキシエラ (Rouxiiella)、サッカロバクター (Saccharobacter)、サルモネラ (Salmonella)、サムソニア (Samsonia)、セラチア (Serratia)、シゲラ (Shigella)、シムウェリア (Shimwellia)、シッシバクター (Siccibacter)、ソダリス (Sodalis)、タツメラ (Tatumella)、トルセリア (Thorsellia)、トラブルシエラ (Trabulsiella)、ウィグルスウォーチア (Wigglesworthia)、ゼノラブダス (Xenorhabdus)、エルシニア (Yersinia) およびヨケネラ (Yokenella)。

【0176】

一般式 (I)、(II)、(III)、(IV) および (V) の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステルは、腸内細菌科 (Enterobacteriaceae) によって引き起こされる感染の処置に特に効果的である。

【0177】

一般式 (I)、(II)、(III)、(IV) および (V) の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステルは、バイオフィルムの形態である腸内細菌科 (Enterobacteriaceae) によって引き起こされる感染を処置するために使用され得ることが好ましい。

【0178】

一般式 (I)、(II)、(III)、(IV) および (V) の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステルは、腸内細菌科 (Enterobacteriaceae) 感染を除去するかまたは低減することにより処置可能な他の状態を処置するためにも使用され得ることが好ましい。この場合、これらは、例えば、がんの処置に使用される化学療法剤のように、併用して二次的な手法で作用する。

【0179】

一般式 (I)、(II)、(III)、(IV) および (V) の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステルは、人体の処置に使用することができることが好ましい。これらは、動物身体の処置に使用されてもよい。詳細には、一般式 (I)、(II)、(III)、(IV) および (V) の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステルは、家畜類などの商業的動物を処置するために使用することができる。あるいは、一般式 (I)、(II)、(III)、(IV) および (V) の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステルは、ネコ、イヌなどの伴侶動物を処置するために使用することができる。

【0180】

腸内細菌科 (Enterobacteriaceae) 性の疾患または感染には、例えば内毒素、外毒素および／または有毒酵素を含む、1つまたは複数の細菌性毒素に対する中毒症が含まれ得る。したがって、一般式 (I)、(II)、(III)、(IV) および (V) の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステルは、腸内細菌科 (Enterobacteriaceae) 性の中毒症の処置における用途が見出される。そのような実施形態では、腸内細菌科 (Enterobacteriaceae) により産生される、例えば内毒素、外毒素および／または有毒酵素のような、細菌の内毒素、外毒素および／または有毒酵素に対する中毒症の処置が好ましい。

【0181】

一般式 (I)、(II)、(III)、(IV) および (V) の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステルに関して、投与される投薬量は、当然のことながら、利用される化合物、投与様式、所望される処置および指摘された障害によって変えることが好ましい。例えば、一般式 (I)、(II)、(III)、(IV) および (V) の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステルが経口投与される場合、本発明の化合物の1日投薬量は、体重 1 kg 当たり 0.01 マイクログラム ($\mu\text{g}/\text{kg}$) ~ 体重 1 kg 当たり 100 ミリグラム (mg/kg) の範囲であり得る。

【0182】

一般式 (I)、(II)、(III)、(IV) および (V) の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステルの治療目的のための用量サイズは、状態の性質および重症度、動物または患者の年齢および性別、ならびに周知の医療の原則による投与経路に基づいて、当然変化する。

【0183】

一般式 (I)、(II)、(III)、(IV) および (V) の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステルの、投薬レベル、投与頻度、および処置持続期間は、製剤および臨床的徴候、患者の年齢、ならびに併存症の病状に応じて異なることが予期される。一般式 (I)、(II)、(III)、(IV) および (V) の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステルを用いる処置の標準的持続期間は、ほとんどの臨床的徴候に関して、1~7日の間で変化することが予期される。感染の再発、または骨／関節、気道、心内膜、および歯の組織を含む、それに対する血液供給が乏しい組織もしくは移植物質に関連する感染の場合は、処置の持続期間を7日超に延長することが必要な場合がある。

【0184】

一般式 (I)、(II)、(III)、(IV) および (V) の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステルは、任意の形態を取り得ることが好ましい。該形態は、当技術分野に記載される技術を使用して、合成でもよく、天然源から精製されまたは単離されてもよい。

【0185】

一般式 (I)、(II)、(III)、(IV) および (V) の化合物は、薬学的に許容される塩の形態で得られ、保管され、且つ／または投与されてもよい。例示的な薬学的に許容される塩は、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、メシル酸、ステアリン酸、サリチル酸、p-ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸 (パモ酸)、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パントテン酸、トルエンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、スルファニル酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、アルゲン酸、 β -ヒドロキシ酪酸、ガラクトール酸およびガラクトuron酸から調製される。

【0186】

好適な薬学的に許容される塩基付加塩には、金属イオン塩および有機イオン塩が含まれ

10

20

30

40

50

る。金属イオン塩には、適切なアルカリ金属（Ⅰa族）塩、アルカリ土類金属（Ⅱa族）塩および他の生理学的に許容される金属イオンが含まれるが、これらに限定されない。そのような塩は、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛のイオンから作製することができる。有機塩は、一部では、トリメチルアミン、ジエチルアミン、N、N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（N-メチルグルカミン）およびプロカインを含む第3級アミンおよび第4級アンモニウムの塩から作製することができる。上記塩の全ては、対応する化合物から、当業者により従来の手段を用いて調製することができる。好適な医薬製剤の選択および調製のための従来の手順は、例えば、"Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988. に記載されている。

10

【0187】

一般式（Ⅰ）、（Ⅱ）、（Ⅲ）、（Ⅳ）および（Ⅴ）の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステルは、薬学的に許容される担体を含む医薬組成物として製剤化されることが好ましい。

【0188】

該医薬組成物には、安定剤、抗酸化剤、着色剤および希釈剤が含まれ得る。薬学的に許容される担体および添加剤は、医薬化合物からの副作用が最小化され、且つ該化合物の性能が、処置の効力がない程度まで損なわれることがないように選択される。

【0189】

医薬組成物は、経腸的および／または非経口的に投与され得る。経口（胃内）は、投与の典型的な経路である。薬学的に許容される担体は、腸溶コーティングおよび当技術分野で公知の他のものなどのコーティングおよび殻を用いて調製され得る、錠剤、カプセル剤、丸剤および顆粒剤を含む、固体剤形であり得る。経口投与用の液体剤形には、薬学的に許容される乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤およびエリキシル剤が含まれる。非経口投与には、皮下、筋肉内、皮内、静脈内、および当技術分野で公知の他の経路が含まれる。経腸的投与には、液剤、錠剤、持続放出性カプセル剤、腸溶コーティングカプセル剤、およびシロップ剤が含まれる。投与される場合、医薬組成物は、体温で、または体温近くであり得る。

20

【0190】

経口使用を意図する組成物は、医薬組成物の製造のための当技術分野で公知の任意の方法に基づいて調製され得て、そのような組成物は、薬学的に上質で且つ美味な調製物を提供するために、甘味剤、着香剤、着色剤および保存剤からなる群から選択される1つまたは複数の薬剤を含有し得る。錠剤は、錠剤の製造に好適である、無毒の薬学的に許容される賦形剤との混合物中に有効成分を含有する。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムもしくはリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤、例えばトウモロコシデンプン、またはアルギン酸のような造粒化剤および崩壊作用剤、例えばデンプン、ゼラチンまたはアラビアゴムのような結合剤、ならびに例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、もしくはタルクのような滑沢剤であってもよい。錠剤は、コーティングされなくてもよく、または、例えば消化管中での崩壊および吸収を遅延させ、それによって長期間にわたる持続作用を提供するために、公知の技術によりコーティングされてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延物質（time delay material）を利用することができる。経口使用の製剤は、有効成分が、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムもしくはカオリンのような不活性の固体希釈剤と混合されている硬ゼラチンカプセル剤として、または有効成分が、そのままであるか、もしくは水、もしくは例えばピーナッツ油、液体パラフィン、もしくはオリーブ油のような油媒質と混合されている軟ゼラチンカプセル剤としても提供され得る。

30

40

【0191】

水性懸濁剤の製造に好適な賦形剤との混合物中に活性物質を含有する水性懸濁剤を、生

50

成することができる。そのような賦形剤には、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガムおよびアラビアゴムのような懸濁化剤が含まれ；分散剤または湿潤剤は、例えばレシチンのような自然起源のホスファチド、または例えば、ステアリン酸ポリオキシエチレンのような酸化アルキレンと脂肪酸との縮合物、または例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノールのような酸化エチレンと長鎖脂肪族アルコールとの縮合物、または例えばポリオキシエチレンソルビトールモノオレエートなどの、酸化エチレンと、脂肪酸およびヘキシトール由来の部分エステルとの縮合物、または例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートのような、酸化エチレンと、脂肪酸およびヘキシトール無水物由来の部分エステルとの縮合物であり得る。水性懸濁剤はまた、例えばp-ヒドロキシ安息香酸エチルまたはp-ヒドロキシ安息香酸n-プロピルのような1つまたは複数の防腐剤、1つまたは複数の着色剤、1つまたは複数の着香剤、または例えばスクロースまたはサッカリンなどの1つまたは複数の甘味剤も含有し得る。好適な水性ビヒクルには、リンゲル液および等張性塩化ナトリウムが含まれる。本発明に基づく水性懸濁剤は、例えばセルロース誘導体、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドンおよびトラガカントガムなどの懸濁化剤、ならびに例えばレシチンのような湿潤剤などを含んでもよい。水性懸濁剤に好適な防腐剤には、p-ヒドロキシ安息香酸エチルまたはp-ヒドロキシ安息香酸n-プロピルが含まれる。

【0192】

油性懸濁剤は、有効成分を、オメガ-3脂肪酸、例えばラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油もしくはココナツ油のような植物油、または例えば液体パラフィンなどのミネラルオイル中に懸濁させることにより製剤化され得る。油性懸濁剤は、例えば蜜蝋、固形パラフィンまたはセチルアルコールのような増稠剤を含有し得る。

【0193】

上に明示されるものなどの甘味剤、および着香剤は、美味な経口用調製物を提供するために添加され得る。これらの組成物は、アスコルビン酸などの抗酸化剤の添加により保存され得る。

【0194】

水の添加による水性懸濁剤の調製に好適な分散性の散剤および顆粒剤は、分散剤または湿潤剤、懸濁化剤および1つまたは複数の防腐剤と混合された有効成分を提供する。好適な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤は、既に上述されたものにより例示される。例えば甘味剤、着香剤および着色剤のような付加的な賦形剤もまた、存在し得る。

【0195】

本発明の化合物を含有するシロップ剤およびエリキシル剤は、例えばグリセリン、ソルビトール、またはスクロースのような甘味剤と共に製剤化され得る。そのような製剤はまた、粘滑薬、防腐剤ならびに着香剤および着色剤も含有し得る。

【0196】

一般式(I)、(II)、(III)、(IV)および(V)の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステルは、例えば皮下、静脈内、もしくは筋肉内のように非経口的に、または、無菌の注射用の水性もしくは油性の懸濁剤の形態で注入技術により投与され得ることが好ましい。そのような懸濁剤は、公知の技術に基づいて、例えば上述のものまたは他の許容される薬剤などの好適な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して製剤化され得る。無菌の注射用の調製物は、例えば1, 3-ブタンジオール中の溶液のような無毒の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の、無菌の注射用の液剤または懸濁剤であり得る。利用され得る、許容されるビヒクルおよび溶媒の中には、水、リンゲル液および等張性塩化ナトリウム溶液がある。加えて、溶媒または懸濁化媒質として、無菌の不揮発性油が従来から利用されている。この目的のために、合成のモノグリセリドまたはジグリセリドを含む、任意の刺激の少ない不揮発性油が利用され得る。加えて、オメガ-3多価不飽和脂肪酸は、注射液の調製における使用を見出すことができる。投与は、ネブライザー用のエアゾール剤または液剤の形態で吸入によ

るか、または、薬物と、常温では固体であるが直腸温度では液体である好適な非刺激性賦形剤とを混合することにより調製される坐剤の形態で、したがって直腸内で溶融して薬物を放出する直腸性であってもよい。そのような材料は、カカオバターおよびポリエチレングリコールである。本明細書に明示される化合物を含む薬用ドロップ、香錠またはチュアブルガムの形態における投与を含む、頬側投与および舌下投与もまた本発明に包含される。該化合物は、香味付けされた基剤、通例、スクロース、およびアラビアゴムまたはトラガcantガム中に入れることができる。

【0197】

一般式 (I)、(II)、(III)、(IV) および (V) の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステルその他の投与方法には、対象の皮膚内に直接的に且つ／または対象の皮膚を通して、医薬を放出する経皮パッチが含まれる。

10

【0198】

局所的送達系もまた本発明に包含され、軟膏剤、散剤、スプレー剤、クリーム剤、ゼリー剤、洗眼剤、液剤または懸濁剤が含まれる。

【0199】

本発明の組成物は、例えば粘度増強剤、防腐剤、界面活性剤および浸透増強剤などの付加的薬剤を任意選択で補充することができる。粘度向上剤には、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースまたは当業者に公知の他の薬剤が含まれる。そのような薬剤は、典型的には、医薬組成物の約0.01重量%～約2重量%のレベルで利用される。

20

【0200】

防腐剤は、任意選択で利用されて、使用前または使用中の微生物成長を防止する。好適な防腐剤には、ポリクアテルニウム-1、塩化ベンザルコニウム、チメロサル、クロロブタノール、メチルパラベン、プロピルパラベン、フェニルエチルアルコール、エデト酸二ナトリウム、ソルビン酸、または当業者に公知の他の薬剤が含まれる。典型的には、そのような防腐剤は、医薬組成物の約0.001重量%～約1.0重量%のレベルで利用される。

【0201】

30

本組成物の成分の溶解度は、組成物中の界面活性剤または他の適切な共溶媒により増強することができる。そのような共溶媒には、ポリソルベート20、60および80、ポリオキシエチレン／ポリオキシプロピレン界面活性剤（例えば、Pluronic F-68、F-84およびP-103）、シクロデキストリン、または当業者に公知の他の薬剤が含まれる。典型的には、そのような共溶媒は、医薬組成物の約0.01重量%～約2重量%のレベルで利用される。

【0202】

薬学的に許容される賦形剤および担体は、全ての前述のものなどを包含する。効果的な製剤および投与手順に関する上記考慮は、当技術分野で公知であり、標準的テキストに記載されている。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition (Lippincott, Williams and Wilkins), 2000; Lieberman et al., ed., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N. Y. (1980) and Kibbe et al., ed., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3rd Edition), American Pharmaceutical Association, Washington (1999) を参照されたい。したがって、本発明の化合物が、薬学的に許容される賦形剤と共に製剤化される実施形態では、例えば不活性希釈剤、崩壊作用剤、結合剤、滑沢剤、甘味剤、着香剤、着色剤および防腐剤などを含んで、任意の好適な賦形剤が使用されてもよい。好適な不活性希釈剤には、炭酸ナトリウムおよび炭酸カルシウム、リン酸ナトリウムおよびリン酸カルシウム、ならびにラクトースが含まれ、一方、コーンスターチおよびアルギン酸は好適な崩壊作用剤である。結合剤には、デンプンおよびゼラチンが含まれ得て、一方、滑沢剤は、存在する場合は、一般にステア

40

50

リン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクである。医薬組成物は、任意の好適な形態を取ってもよく、例えば錠剤、エリキシル剤、カプセル剤、液剤、懸濁剤、散剤、顆粒剤、ネイルラッカー、上塗り剤および上張り剤、皮膚パッチおよびエアゾール剤が含まれる。

【0203】

医薬組成物は、キット部品の形態を取ってもよく、このキットは、本発明の組成物と共に、使用説明書および／または単位剤形中の複数の異なる成分を含んでもよい。

【0204】

経口投与用に、本発明の化合物は、カプセル剤、丸剤、錠剤、トローチ剤、薬用ドロップ、溶融剤、散剤、顆粒剤、液剤、懸濁剤、分散剤または乳剤（この液剤、懸濁剤、分散剤または乳剤は水性または非水性であってもよい）などの固体または液体の調製物に製剤化され得る。固体の単位剤形は、例えば、界面活性剤、滑沢剤、ならびにラクトース、スクロース、リン酸カルシウム、およびコーンスターチなどの不活性充填剤を含有する、通常の硬シェルまたは軟シェルのゼラチン型であり得る、カプセル剤であり得る。経口使用の錠剤は、本発明の化合物を、単独で、または、不活性希釈剤、崩壊作用剤、結合剤、滑沢剤、甘味剤、着香剤、着色剤および防腐剤などの薬学的に許容される賦形剤と共に、のいずれかで含み得る。好適な不活性希釈剤には、炭酸ナトリウムおよび炭酸カルシウム、リン酸ナトリウムおよびリン酸カルシウム、ならびにラクトースが含まれ、一方、コーンスターチおよびアルギン酸は好適な崩壊作用剤である。結合剤には、デンプンおよびゼラチンが含まれ得て、一方、滑沢剤は、存在する場合は、一般にステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクである。所望される場合は、錠剤は、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの材料でコーティングされて、消化管内での吸収を遅延させてもよい。経口使用のカプセル剤には、本発明の化合物が固体希釈剤と混合されている硬ゼラチンカプセル剤、および有効成分が水、またはピーナッツ油、液体パラフィン、もしくはオリーブ油などの油脂と混合されている軟ゼラチンカプセル剤が含まれる。直腸内投与用の製剤は、例えばカカオバターまたはサリチル酸塩を含む好適な基剤を用いた坐剤として与えられてもよい。腔内投与に好適な製剤は、有効成分に加えて、当技術分野で適切であることが公知の担体を含有する、ペッサリー、タンポン、クリーム剤、ゲル剤、ペースト、発泡剤またはスプレー製剤として与えられてもよい。筋肉内、腹腔内、皮下および静脈内の使用のために、本発明の化合物は、一般に、適切なpHおよび等張性に緩衝化された、無菌の水溶液または懸濁液で提供される。

【0205】

一般式（I）、（II）、（III）、（IV）および（V）の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステルはまた、リポソーム製剤として与えられてもよい。

【0206】

別の実施形態では、一般式（I）、（II）、（III）、（IV）および（V）の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステルは、ラクトース、スクロース、およびコーンスターチなどの従来の錠剤基剤と組み合わせて、アラビアゴム、コーンスターチ、またはゼラチンなどの結合剤、例えばジャガイモデンプン、アルギン酸、コーンスターチ、およびグアーガムなどの、投与後の錠剤の崩壊および溶解を補助することを意図する崩壊作用剤、例えばタルク、ステアリン酸、またはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、もしくはステアリン酸亜鉛などの、錠剤顆粒化の流れを改善し且つ錠剤金型および打錠機の表面への錠剤材料の付着を防止することを意図する滑沢剤、錠剤の美的品質を向上させ、且つ患者がより受け入れ易いようにすることを意図する色素、着色剤、および着香剤と共に錠剤化される。

【0207】

経口液体剤形に使用される好適な賦形剤には、薬学的に許容される界面活性剤、懸濁化剤または乳化剤の添加を伴うかまたは伴わないかのいずれかで、水、ならびに例えばエタノール、ベンジルアルコール、およびポリエチレンアルコールのようなアルコール類など

の希釈剤が含まれる。

【0208】

一般式 (I)、(II)、(III)、(IV) および (V) の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステルはまた、非経口的に、すなわち、皮下、静脈内、筋肉内、または腹腔内に投与されてもよい。そのような実施形態では、該化合物は、医薬的担体（無菌の液体または液体の混合物であり得る）と共に、生理学的に許容される希釈剤中の注射用量として提供される。好適な液体には、水、生理食塩水、デキストロース水溶液および関連する化合物溶液、アルコール（エタノール、イソプロパノール、もしくはヘキサデシルアルコールなど）、グリコール（プロピレングリコールもしくはポリエチレングリコールなど）、グリセリンケタール（2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-メタノールなど）、エーテル（ポリ（エチレン-グリコール）400など）、油脂、脂肪酸、脂肪酸エステルもしくはグリセリド、またはアセチル化脂肪酸グリセリドが、薬学的に許容される界面活性剤（セッケンもしくは洗浄剤など）、懸濁化剤（ペクチン、カルボマー、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、もしくはカルボキシメチルセルロースなど）、または乳化剤および他の薬学的アジュバントの添加を伴うかまたは伴わず、含まれる。本発明の非経口的製剤に使用され得る好適な油脂は、石油、動物油、植物油、または合成起源の油脂、例えば、ピーナッツ油、ダイズ油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油、オリーブ油、ワセリン、およびミネラルオイルである。

10

【0209】

好適な脂肪酸には、オレイン酸、ステアリン酸、およびイソステアリン酸が含まれる。好適な脂肪酸エステルは、例えば、オレイン酸エチルおよびミリスチン酸イソプロピルである。好適なセッケンには、脂肪族アルカリ金属、アンモニウム、およびトリエタノールアミンの塩が含まれ、好適な洗浄剤には、例えば、ハロゲン化ジメチルジアルキルアンモニウム、ハロゲン化アルキルピリジニウム、および酢酸アルキルアミンのようなカチオン洗浄剤；例えば、アルキル、アリール、およびオレフィンのスルホン酸塩、アルキル、オレフィン、エーテル、およびモノグリセリドの硫酸塩、ならびにスルホコハク酸塩のようなアニオン洗浄剤；例えば、脂肪族アミン酸化物、脂肪酸アルカノールアミド、およびポリオキシエチレンポリプロピレンコポリマーのような非イオン性洗浄剤；ならびに、例えば、アルキル-ベーターアミノプロピオン酸塩、および2-アルキルイミダゾリン第4級アンモニウム塩のような両性洗浄剤、同様に混合物が含まれる。

20

30

【0210】

本発明の非経口的組成物は、典型的には、溶液中に約0.5～約25重量%の本発明の化合物を含有する。防腐剤および緩衝剤もまた使用されてもよい。注射部位における刺激を最小化するかまたは取り除くために、そのような組成物は、約12～約17の親水親油バランス値（HLB）を有する非イオン性界面活性剤を含有してもよい。そのような製剤中の界面活性剤の量は、約5～約15重量%の範囲である。界面活性剤は、上記HLBを有する単一の成分であり得るか、または所望のHLBを有する2つ以上の成分の混合物であり得る。非経口的製剤に使用される例示的な界面活性剤は、例えばモノオレイン酸ソルビタンのようなポリエチレンソルビタン脂肪酸エステルの種類、および、酸化プロピレンとプロピレングリコールとの縮合により形成される疎水性塩基と、酸化エチレンとの高分子量付加生成物である。

40

【0211】

一般式 (I)、(II)、(III)、(IV) および (V) の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステルはまた、局所的に投与されてもよく、その場合は、担体は、溶液、軟膏またはゲルの基剤を好適に含んでもよい。基剤は、例えば、以下の1つまたは複数を含んでもよい：ワセリン、ラノリン、ポリエチレングリコール、蜜蝋、ミネラルオイル、水およびアルコールなどの希釈剤、ならびに乳化剤および安定剤。局所用製剤は、約0.1～約10% w/v（単位体積あたりの重量）の濃度の化合物を含有してもよい。

50

【0212】

補助的に使用する場合、一般式 (I)、(II)、(III)、(IV) および (V) の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステルは、1つまたは複数の他の薬物（複数可）と共に使用するように製剤化されてもよい。詳細には、一般式 (I)、(II)、(III)、(IV) および (V) の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステルは、鎮痛薬、抗炎症薬（例えばステロイド）、免疫賦活剤および鎮痙薬と組み合わせて使用されてもよい。

【0213】

したがって、補助的使用は、他の薬物（複数可）に適合する（もしくは相乗的である）ように設計された特定の単位投薬、または化合物が、1つもしくは複数の抗炎症薬、サイトカインもしくは免疫抑制剤と混合されている（そうでなければ、単一の単位用量内で他の薬物（複数可）と物理的に関連付けられる）製剤に反映され得る。補助的使用はまた、本発明の化合物が、抗菌剤および／または抗炎症薬と共にパッケージされている（例えば一連の単位用量の一部として）、本発明の医薬キットの組成物にも反映され得る。補助的使用はまた、化合物と、抗菌剤および／または抗炎症薬との同時投与に関する情報および／または指示にも反映され得る。

【0214】

一般式 (I)、(II)、(III)、(IV) および (V) の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステルは、他の活性化合物（例えば、抗真菌性化合物、抗ウイルス性化合物）、および詳細には他の抗菌性化合物と組み合わせて投与されてもよい。一般式 (I)、(II)、(III)、(IV) および (V) の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステル、ならびに他の活性物質（例えば他の抗菌性化合物）は、異なる医薬製剤において、他の活性物質と同時にまたは経時的のいずれかで投与されてもよい。あるいは、一般式 (I)、(II)、(III)、(IV) および (V) の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステル、ならびに他の活性物質（例えば他の抗菌性化合物）は、同一の医薬製剤の一部を形成してもよい。

【0215】

本明細書で言及される全ての刊行物、特許、特許出願および他の参考文献は、それぞれ個々の刊行物、特許または特許出願が、参照により組み込まれると詳細に且つ個別的に明記され且つその内容が全て引用されているかのように、あらゆる目的のためにその全容が参照により本明細書に組み込まれる。

【0216】

本発明の特定の態様、実施形態または実施例と関連して記載される特色、整数、特徴、化合物、化学的な部分または基は、それらと非適合性でない限り、本明細書に記載される任意の他の態様、実施形態または実施例に適用可能であることを理解されたい。

【実施例】

【0217】

本発明は、ここで特定の実施例に関連して記載される。これらは、単に例示的且つ例証的な目的のためのためであり；特許請求された独占の範囲または記載される本発明に何らかの制限を加えることを意図するものではない。これらの実施例は、本発明を実施する上で、現在企図される最良の様式を構成している。

【0218】

以下の略語が使用されている：

【0219】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

Ac	アセチル	
Ac ₂ O	無水酢酸	
AcOH	酢酸	
aq	水性	
Ar	アリール	
Boc	tert-ブトキシカルボニル	
nBuLi	N-ブチルリチウム	10
calcd	計算値	
CDI	カルボニルジイミダゾール	
conc	濃	
d	日	
DCE	ジクロロエタン	
DCM	ジクロロメタン	
DIBALH	ジイソブチルアルミニウム水素化物	
DIPEA	ジイソプロピルエチルアミン	20
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン	
DMF	ジメチルホルムアミド	
EDC	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩	
ES+	エレクトロスプレーイオン化	
EtOAc	酢酸エチル	
EtOH	エタノール	
Ex	実施例	30
h	時間	
HBTU	O-ベンゾトリアゾール-N,N,N',N'-テトラメチル-ウロニウム-ヘキサフルオロ-ホスフェート	
HOBt	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
HRMS	高分解能質量分析	
Int	中間体	
LCMS	液体クロマトグラフィー質量分析	40

【0 2 2 0】

【表 1 - 2】

LDA	リチウムジイソプロピルアミド	
M	モル濃度	
Me	メチル	
mCPBA	メタ-クロロ過安息香酸	
MeCN	アセトニトリル	
MeOH	メタノール	10
min	分	
Ms	メタンスルホネート	
MS	質量分析	
NaBH(OAc) ₃	トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム	
NIS	<i>N</i> -ヨードスクシンイミド	
NMP	<i>N</i> -メチルピロリドン	
R _f	保持時間	20
RT (or rt)	室温	
sat	飽和	
SCX	強カチオン交換	
SM	出発物質	
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	30

【0221】

実験方法

特に明記されない限り、反応を室温で実行した。マイクロ波反応を、CEM Discover マイクロ波反応装置を用いて、アルミニウムのキャップおよび隔壁を備え付けたプロセスバイアルを使用して実施した。分取フラッシュクロマトグラフィーを、シリカゲル（100〜200メッシュ）を使用して実施した。

【0222】

分取HPLCを、以下の方法の1つを使用して実施した：機器—Agilent—1260 infinity；カラム：Sunfire C8（19×250）mm、5 μ または Sunfire C18（19×250）mm、5 μ；溶媒：溶媒A＝水中の5 mMの酢酸アンモニウム；溶媒B＝アセトニトリル／溶媒A＝0.1%のTFA；溶媒B＝アセトニトリル／；検出波長 214 nm。機器—2998 検出器を備えるWaters 2767 autoprep；カラム：X TERRA C18（19×250）mm、10 μ または Sunfire C18（19×250）mm、10 μ；溶媒：溶媒A＝水中の5 mMの酢酸アンモニウム；溶媒B＝アセトニトリル／溶媒A＝アセトニトリル；溶媒B＝水中の0.1%のTFA；検出波長 214 nm。最も純粋な画分を収集し、濃縮して、真空下で乾燥させた。化合物を、典型的には、純度分析の前に、40℃で真空乾燥機中で乾燥させた。化合物分析を、Waters Acquity UPLC、Waters 3100 PDA 検出器、SQD；カラム：Acquity BEH C-18、1.7マイク

10

20

30

40

50

ロメートル、 $2.1 \times 100 \text{ mm}$ ；勾配 [時間 (分) / 溶媒 A 中の B (%)] : $0.00 / 10$ 、 $1.00 / 10$ 、 $2.00 / 15$ 、 $4.50 / 55$ 、 $6.00 / 90$ 、 $8.00 / 90$ 、 $9.00 / 10$ 、 $10.00 / 10$ ；溶媒：溶媒 A = 水中の 5 mM の酢酸アンモニウム；溶媒 B = アセトニトリル；注入体積 $1 \mu\text{L}$ ；検出波長 214 nm ；カラム温度 30°C ；流量 0.3 mL / 分 、または Waters Acquity UPLC、Waters 3100 PDA 検出器、SQD；カラム：Acquity HSS-T3、 1.8 マイクロメートル 、 $2.1 \times 100 \text{ mm}$ ；勾配 [時間 (分) / 溶媒 A 中の B (%)] : $0.00 / 10$ 、 $1.00 / 10$ 、 $2.00 / 15$ 、 $4.50 / 55$ 、 $6.00 / 90$ 、 $8.00 / 90$ 、 $9.00 / 10$ 、 $10.00 / 10$ ；溶媒：溶媒 A = 水中の 0.1% のトリフルオロ酢酸；溶媒 B = アセトニトリル；注入体積 $1 \mu\text{L}$ ；検出波長 214 nm ；カラム温度 30°C ；流量 0.3 mL / 分 により実施した。

10

【0223】

400 MHz ^1H 核磁気共鳴 (NMR) スペクトルを、Advance Bruker AV400 分光計で記録した。NMR スペクトル中では、化学シフト (δ) を、残留溶媒ピークに対して ppm で表した。略語は、以下の意味を有する：b = ブロードシグナル、s = シングレット、d = ダブルレット、t = トリプレット、dd = : ダブルレットのダブルレット、ddd = 2 重ダブルレットのダブルレット。略語は、複合され得て、他のパターンは略語化されない。

【0224】

調製された化合物は、CambridgeSoft による ChemBioDraw Ultra 13.0 を使用して命名した。

20

【0225】

中間体合成が存在しない場合は、その化合物は市販のものである。

【0226】

実施例および中間体化合物

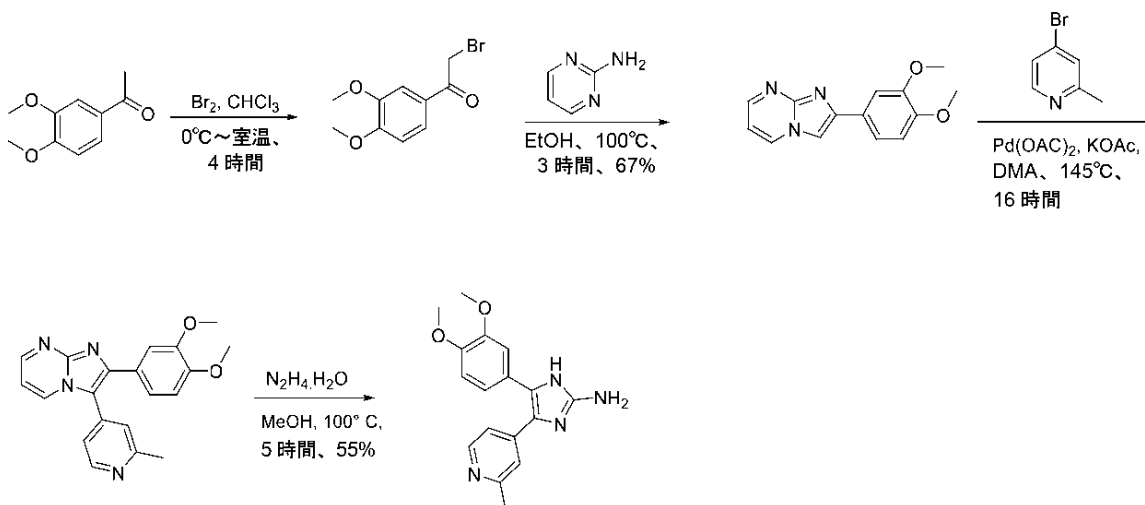
合成経路 1

5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - アミン (実施例 1)

【0227】

【化 6 2】

30



40

【0228】

2 - ブロモ - 1 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) エタン - 1 - オン

CHCl_3 (100 mL) 中の 1 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) エタン - 1 - オン (5.0 g 、 27.7 mmol) の溶液に、 CHCl_3 (25 mL) 中の臭素 (1.4 mL 、 27.7 mmol) の溶液を、 0°C で 1 時間にわたり滴下添加した。反応混合物を 0

50

℃で3時間攪拌し、室温まで加温した。TLCにより、反応が完了したことが示された。反応混合物を、炭酸水素塩飽和溶液(100mL)でクエンチし、DCM(100mLで2回)で抽出した。有機層をブライン(100mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮して、2-ブロモ-1-(3,4-ジメトキシフェニル)エタノール-1オンを褐色固体として得た。収率: 3.1g(粗製)。粗生成物を、更に精製することなく使用した。

【0229】

2-(3,4-ジメトキシフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン

EtOH(30mL)中の2-ブロモ-1-(3,4-ジメトキシフェニル)エタノール-1オン(3.0g、11.6mmol)の溶液に、ピリミジン-2-アミン(1.1g、11.6mmol)を室温で添加した。反応混合物を100℃で3時間攪拌した。TLCにより、反応が完了したことが示された。反応混合物を室温まで冷却した。沈殿した固体を濾過し、Et₂O(50mL)で洗浄し、減圧下で乾燥させて、2-(3,4-ジメトキシフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジンを黄色固体として得た。収率: 2.01g(67%); CHNOSに対するMS(ESI+) m/z 256.17 [M+H]⁺ ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.20(d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.90(d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.65(s, 1H), 7.50-7.68(m, 3H), 7.16(d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 3.84(s, 3H).

10

【0230】

2-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン

ジメチルアセトアミド(10.0mL)中の2-(3,4-ジメトキシフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン(1.0g、3.92mmol)、4-ブロモ-2-メチルピリジン(539mg、3.13mmol)および酢酸カリウム(768mg、7.84mmol)の混合物を、N₂ガスを用いて10分間パージし、Pd(OAc)₂(43mg、0.19mmol)を窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を、N₂ガスを用いて5分間パージし、145℃で16時間更に攪拌した。TLCにより、反応が完了したことが示された。反応物を、H₂O(50mL)で希釈し、EtOAc(50mLで3回)で抽出し、合わせた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物LCMSにより、それぞれ60%および33%の、所望の質量を有する2つの位置異性体の形成が示された。粗製物質を、更に精製することなく次のステップで使用した。収率: 620mg(粗製物)。CHNOSに対するMS(ESI+) m/z 347.17 [M+H]⁺

20

【0231】

5-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン

2-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン(400mg、1.15mmol)の溶液に、ヒドラジン水和物(0.3mL、5.8mmol)を室温で添加した。反応混合物を100℃で5時間攪拌した。TLCにより、反応が完了したことが示された。反応混合物を室温まで放冷し、減圧下で濃縮した。残留物を水(20mL)で希釈し、沈殿した固体を濾過により収集し、水(25mL)で洗浄し、減圧下で乾燥させた。該固体を、Et₂O(10mL)で更に摩砕し、圧搾下で乾燥させて、5-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミンを黄色固体として得た。収率: 200mg(55%); CHNOSに対するMS(ESI+) m/z 311.21 [M+H]⁺; LC純度 99.7%(保持時間-4.42分); ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.93(bs, 1H), 8.19(d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.93-7.45(m, 5H), 5.37(bs, 2H), 3.77(s, 3H), 3.68(s, 3H), 2.35(s, 3H).

30

40

【0232】

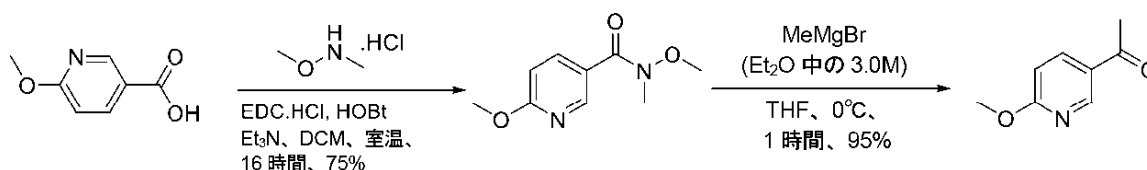
中間体1

50

1- (6-メトキシピリジン-3-イル) エタン-1-オン

【0233】

【化63】



【0234】

N, 6-ジメトキシ-N-メチルニコチンアミド

DCM (50 mL) 中の6-メトキシニコチン酸 (5 g、32.6 mmol) の溶液に、EDCI·HCl (12.5 g、65.3 mmol)、HOBT (4.99 g、32.6 mmol) およびトリエチルアミン (13.7 mL、98.0 mmol) を室温で添加した。反応混合物を、室温で15分間攪拌し、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (3.8 g、39.2 mmol) を添加した。反応混合物を、室温で16時間更に攪拌した。TLCにより、反応が完了したことが示された。反応混合物を、水 (100 mL) で希釈し、DCM (50 mL で2回) で抽出し、有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィーにより、シリカゲル (100~200メッシュ) を使用し、ヘキサン中の10% EtOAc で溶離して精製して、N, 6-ジメトキシ-N-メチルニコチンアミドを黄色液体として得た。収率: 4.8 g (75%) ; CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 197.17 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.49 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.26 (s, 3H).

【0235】

1- (6-メトキシピリジン-3-イル) エタン-1-オン

THF (50 mL) 中のN, 6-ジメトキシ-N-メチルニコチンアミド (4.8 g、24.4 mmol) の溶液に、臭化メチルマグネシウム (Et₂O中の3M、24.4 mL、73.3 mmol) を0°Cで添加した。反応混合物を0°Cで1時間攪拌した。TLCにより、反応が完了したことが示された。反応混合物を、塩化アンモニウム飽和水溶液 (25 mL) でクエンチし、EtOAc (25 mL で3回) で抽出し、有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、1- (6-メトキシピリジン-3-イル) エタン-1-オンを黄色固体として得た。収率: 3.51 g (95%) ; CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 152.13 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.82 (d, J = 2.3 Hz, 1H), (dd, J = 2.3, 8.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.55 (s, 3H).

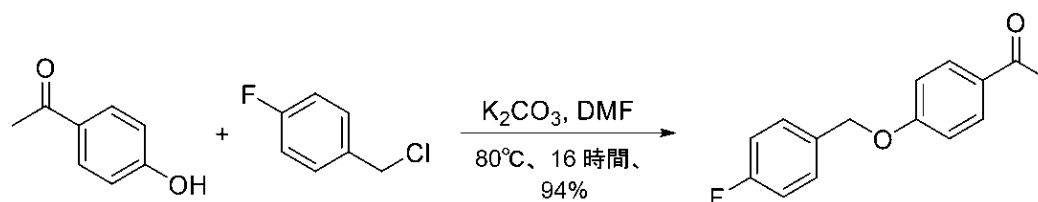
【0236】

中間体2

1- (4- ((4-フルオロベンジル) オキシ) フェニル) エタン-1-オン

【0237】

【化64】



DMF (50 mL) 中の1- (4-ヒドロキシフェニル) エタン-1-オン (5 g、3

6.6 mmol) の溶液に、1-(クロロメチル)-4-フルオロベンゼン (5.3 g、36.6 mmol) および K_2CO_3 (15.17 g、109.9 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 80℃ で 16 時間撹拌した。TLC により、反応が完了したことが示された。反応混合物を室温まで冷却し、 H_2O (100 mL) で希釈し、 $EtOAc$ (100 mL で 3 回) で抽出した。有機物を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の残留物を、 Et_2O (50 mL) で摩砕し、濾過し、減圧下で乾燥させて、1-(4-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)エタン-1-オンを灰色がかった白色の固体として得た。収率：8.5 g (94%)；CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 245.08 $[M+H]^+$ ； ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.47-7.57 (m, 2H), 7.18-7.27 (m, 2H), 7.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 2.52 (s, 3H)。

10

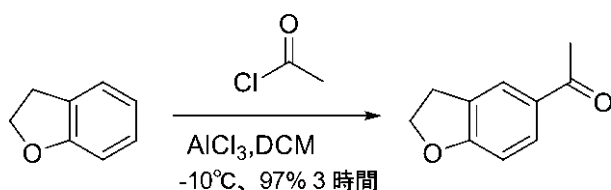
【0238】

中間体 3

1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)エタン-1-オン

【0239】

【化65】



20

DCM (10 mL) 中の 2,3-ジヒドロベンゾフラン (1 g、8.3 mmol) の溶液に、塩化アセチル (1.3 g、16.6 mmol) および $AlCl_3$ (3.3 g、24.6 mmol) を -10℃ でゆっくりと添加した。反応混合物を -10℃ で 3 時間撹拌した。TLC により、反応が完了したことが示された。反応混合物を、5% の HCl 水溶液 (10 mL) で希釈し、DCM (10 mL で 3 回) で抽出した。合わせた有機層を、炭酸水素塩飽和水溶液 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮して、1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)エタン-1-オンを褐色液体として得た。収率：1.34 g (97%)；CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 163.0 $[M+H]^+$ ； ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.66 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.25 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 2.52 (s, 3H)。

30

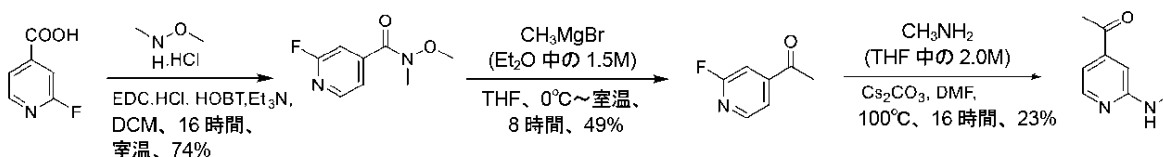
【0240】

中間体 4

1-(2-(メチルアミノ)ピリジン-4-イル)エタン-1-オン

【0241】

【化66】



40

【0242】

2-フルオロ-N-メトキシ-N-メチルイソニコチンアミド

DCM (100 mL) 中の 2-フルオロイソニコチン酸 (5.0 g、36.5 mmol) の溶液に、N-メトキシメタンアミン塩酸塩 (5.3 g、54.7 mmol)、HOBT (5.17 g、38.32 mmol)、EDC·HCl (14.1 g、91.2 mmol)

50

l) および Et_3N (20.4 mL、146 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。TLCにより、反応が完了したことが示された。反応混合物を、水(100 mL)で希釈し、DCM(100 mLで3回)で抽出した。有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、コンビフラッシュ(combiflash)クロマトグラフィーにより、40 gのシリカカラムを使用し、ヘキサン中の20% EtOAc で溶離して精製して、2-フルオロ-N-メトキシ-N-メチルイソニコチンアミドを淡褐色固体として得た。収率: 5.0 g (74%); CHNOS に対するMS (ESI+) m/z 185.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.27-8.31 (m, 1H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.55 (s, 3H).

【0243】

1-(2-フルオロピリジン-4-イル)エタン-1-オン

乾燥THF(120 mL)中の2-フルオロ-N-メトキシ-N-メチルイソニコチンアミド(5.0 g、27.0 mmol)の溶液に、 MeMgBr (Et_2O 中の1.5 M溶液、27 mL、40.5 mmol)をゆっくりと室温で添加した。反応混合物を室温で8時間攪拌した。TLCにより、反応が完了したことが示された。反応混合物を、氷水(50 mL)でクエンチし、 EtOAc (50 mLで3回)で抽出した。有機層を、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮して、1-(2-フルオロピリジン-4-イル)エタン-1-オンを、薄黄色液体として得て、これを更に精製することなく、次の反応に使用した。収率: 2.2 g (49.6%); CHNOS に対するMS (ESI+) m/z 140.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.39 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.37 (bs, 1H), 2.63 (s, 3H).

【0244】

1-(2-(メチルアミノ)ピリジン-4-イル)エタン-1-オン

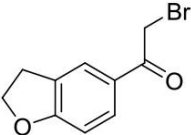
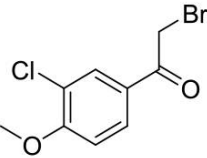
乾燥DMF(60 mL)中の1-(2-フルオロピリジン-4-イル)エタン-1-オン(6.0 g、42.9 mmol)および Cs_2CO_3 (41.9 g、128.6 mmol)の混合物に、メチルアミン(THF中の2.0 M、42.7 mL、85.7 mmol)を室温で添加した。反応容器を密封し、反応混合物を120°Cで16時間攪拌した。TLCにより、反応が完了したことが示された。反応混合物を、冷水(50 mL)で希釈し、 EtOAc (50 mLで3回)で抽出した。有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、コンビフラッシュクロマトグラフィーにより、40 gのシリカカラムを使用し、ヘキサン中の10% EtOAc で溶離して精製して、1-(2-(メチルアミノ)ピリジン-4-イル)エタン-1-オンを黄色固体として得た。収率: 1.5 g (23.4%); CHNOS に対するMS (ESI+) m/z 151.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.13 (d, J = 5.84 Hz, 1H), 6.85-6.87 (m, 2H), 6.79 (bs, 1H), 2.80 (bs, 3H), 2.49 (s, 3H).

【0245】

以下の中間体を、2-ブロモ-1-(3,4-ジメトキシフェニル)エタン-1-オンと同様の手法で調製した。

【0246】

【表 2】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
2-ブロモ-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)エタン-1-オン	5		50%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 241.09 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.81-7.96 (m, 2H), 6.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.65 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 8.8 Hz, 2H)
2-ブロモ-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)エタン-1-オン	6		70%	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.76-7.89 (m, 2H), 7.24-7.41 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.94 (s, 3H).
2-ブロモ-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)エタン-1-オン	7		56%	CHNOS に対する MS (ESI-) m/z 261.23 $[M-H]^-$

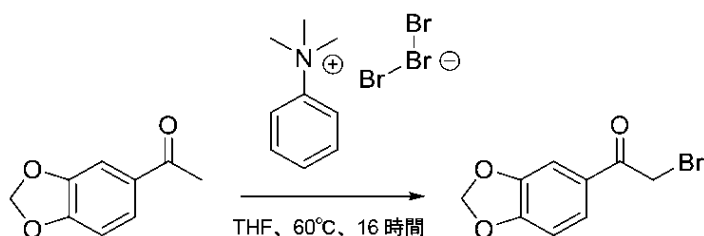
【0247】

中間体 8

1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-2-ブロモエタン-1-オン

【0248】

【化67】



THF (20 mL) 中の 1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)エタン-1-オン (1 g, 6.09 mmol) の溶液に、三臭化トリメチルフェニルアンモニウム (2.75 g, 7.01 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 60°C で 16 時間攪拌した。TLC により、反応が完了したことが示された。反応混合物を、水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (30 mL で 2 回) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮して、1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-2-ブロモエタン-1-オンを褐色固体として得た。収率: 1.4 g (粗製物); CHNOS に対する MS (ESI+)

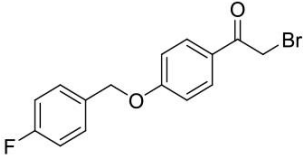
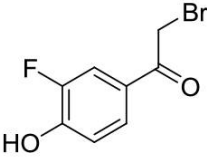
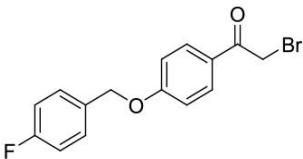
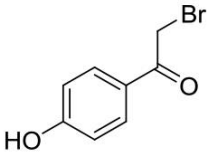
m/z 243.19 $[M+H]^+$ 。粗生成物を、更に精製することなく次のステップで使用した。

【0249】

以下の中間体を、1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-2-ブロモエタン-1-オンと同様の手法で調製した。

【0250】

【表3】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
2-ブロモ-1-(4-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)エタン-1-オン	9		76%	CHNOS に対する MS (ESI-) m/z 321.02 $[M-H]^-$
2-ブロモ-1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オン	10		40%	CHNOS に対する MS (ESI-) m/z 231.04 $[M-H]^-$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.05 (bs, 1H), 7.55-7.94 (m, 2H), 6.95-7.18 (m, 1H), 4.82 (s, 2H)
2-ブロモ-1-(4-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)エタン-1-オン	11		94%	CHNOS に対する MS (ESI-) m/z 320.92 $[M-H]^-$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.93-8.02 (m, 2H), 7.44-7.58 (m, 2H), 7.12-7.21 (m, 4H), 5.21 (s, 2H), 4.84 (s, 2H)
2-ブロモ-1-(4-ヒドロキシペーニル)エタン-1-オン	12		50%	CHNOS に対する MS (ESI-) m/z 212.94 $[M-H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.52 (bs, 1H), 7.65-8.01 (m, 2H), 6.65-7.01 (m, 2H), 4.78 (s, 2H)

【0251】

中間体13

2-ブロモ-1-(2-メチルピリジン-4-イル)エタン-1-オン臭化水素物

【0252】

10

20

30

40

50

【化 6 8】



【0 2 5 3】

4-(1-エトキシビニル)-2-メチルピリジン

トルエン (15 mL) 中の 4-ブロモ-2-メチルピリジン (2.5 g、14.5 mmol) およびトリブチル 1-エトキシビニルスズ (10.5 g、29.1 mmol) の混合物に、N₂ ガスを室温で 10 分間パージし、それに Pd(PPh₃)₄ (1.7 g、1.45 mmol) を N₂ 雰囲気下で添加した。反応混合物を、N₂ ガスを用いて室温で 5 分間パージし、110°C で 16 時間更に攪拌した。TLC により、反応が完了したことが示された。溶媒を減圧下で除去する前に、反応混合物を室温まで放冷した。残留物をヘキサン (25 mL) と共に攪拌し、セライト床を通して濾過した。セライト床を、ヘキサン (50 mL) で洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮した。粗製の残留物を、カラムクロマトグラフィーにより、シリカゲルを使用し、ヘキサン中の 0~5% EtOAc で溶離して精製して、4-(1-エトキシビニル)-2-メチルピリジンを無色油状物として得た。収率：2.35 g (98%) ; CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 164.10 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 8.41 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.91 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.35 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

【0 2 5 4】

1-(2-メチルピリジン-4-イル)エタン-1-オン

6N の HCl (10 mL) 中の 4-(1-エトキシビニル)-2-メチルピリジン (2.6 g、15.9 mmol) の懸濁液を、室温で 3 時間攪拌した。TLC により、反応が完了したことが示された。反応混合物を、水 (20 mL) で希釈し、5N の NaOH を用いて pH 11 まで塩基性化し、EtOAc (20 mL で 3 回) で抽出した。有機層を、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、1-(2-メチルピリジン-4-イル)エタン-1-オンを無色油状物として得た。収率：1.8 g (82%) ; CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 136.05 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.65 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.57 (s, 3H).

【0 2 5 5】

2-ブロモ-1-(2-メチルピリジン-4-イル)エタン-1-オン

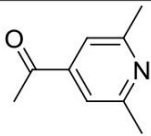
HBr (AcOH 中の 33%、15 mL) 中の 1-(2-メチルピリジン-4-イル)エタン-1-オン (1.85 g、13.6 mmol) の溶液に、HBr (AcOH 中の 33%、3.5 mL) 中の臭素 (0.7 mL、13.6 mmol) の溶液を 0°C でゆっくりと添加した。反応混合物を 40°C で 1 時間攪拌し、次に 80°C で 1 時間更に攪拌した。TLC により、反応が完了したことが示された。反応混合物を室温まで冷却し、Et₂O (100 mL) 中に注入し、室温で 30 分間攪拌した。沈殿物を濾過し、Et₂O (20 mL) で洗浄し、減圧下で乾燥させて、2-ブロモ-1-(2-メチルピリジン-4-イル)エタン-1-オン (HBr 塩) を黄色固体として得た。収率：2.8 g (96%) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.89 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 2.70 (s, 3H).

【0 2 5 6】

以下の中間体を、1-(2-メチルピリジン-4-イル)エタン-1-オンと同様の手法で調製した。

【0 2 5 7】

【表 4】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
1-(2,6-ジメチルピ リジン-4-イル)エタ ン-1-オン	14		45%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 150.08 [M+H] ⁺

10

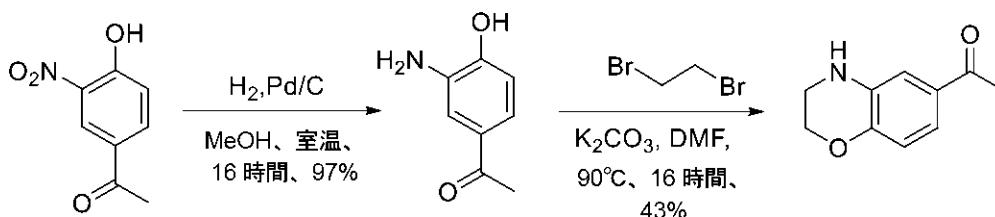
【0258】

中間体 15

1-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)エタン-1-オン

【0259】

【化69】



20

【0260】

1-(3-アミノ-4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オン

MeOH (100 mL) 中の 1-(4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニル)エタン-1-オン (10 g、55 mmol) の攪拌された溶液に、10%の Pd/C (1.0 g) を室温で添加した。反応混合物を、室温で、H₂ 雰囲気下で (1 気圧) 16 時間攪拌した。TLC により、反応が完了したことが示された。反応混合物を、セライト床を通して濾過した。セライト床を、MeOH (30 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、コンビフラッシュクロマトグラフィーにより、40 g のシリカカラムを使用し、ヘキサン中の 10% EtOAc で溶離して精製して、1-(3-アミノ-4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オンを褐色固体として得た。収率：8.1 g (97%)；CHNOS に対する MS (ESI-) m/z 150.02 [M-H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.1 (bs, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.11-7.14 (m, 1H), 6.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.76 (bs, 2H), 2.40 (s, 3H)。

30

【0261】

1-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)エタン-1-オン

DMF (100 mL) 中の 1-(3-アミノ-4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オン (8.0 g、52.6 mmol) の溶液に、K₂CO₃ (29 g、210 mmol) および 1,2-ジブromoエタン (39.5 g、210 mmol) を室温で添加した。反応混合物を、90°C で 16 時間更に攪拌した。TLC により、反応が完了したことが示された。反応混合物を、冷水 (200 mL) で希釈し、EtOAc (100 mL で 3 回) で抽出した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、コンビフラッシュクロマトグラフィーにより、40 g のシリカカラムを使用し、ヘキサン中の 50% EtOAc で溶離して精製して、1-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b]

40

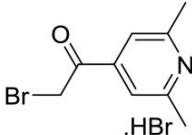
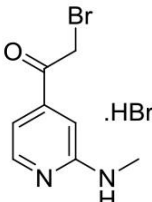
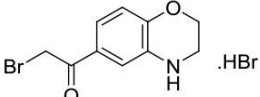
50

【1, 4】オキサジン-6-イル)エタン-1-オンを褐色固体として得た。収率：4.03 g (43%) ; CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 219.19 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.15-7.21 (m, 2H), 6.68-6.72 (d, *J* = 8.12 Hz, 1H), 6.01 (bs, 1H), 4.15-4.21 (m, 2H), 3.25-3.31 (m, 2H), 2.51 (s, 3H). 【0262】

以下の中間体を、2-ブロモ-1-(2-メチルピリジン-4-イル)エタン-1-オン臭化水素物と同様の手法で調製した。

【0263】

【表5】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
2-ブロモ-1-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)エタン-1-オンヒドロブロミド	16		52%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 327.98 [M+H] ⁺
2-ブロモ-1-(2-(メチルアミノ)ピリジン-4-イル)エタン-1-オンヒドロブロミド	17		84%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 229.01[M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.78 (bs, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 5.24 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 2.96 (s, 3H)
2-ブロモ-1-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)エタン-1-オン、ヒドロブロミド	18		62%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 256.03[M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7.15-7.28 (m, 2H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.31 (bs, 2H), 3.34 (bs, 2H)

【0264】

中間体 19

1-(6-ブロモ-2-メチル-2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-イル)エタン-1-オン

【0265】

10

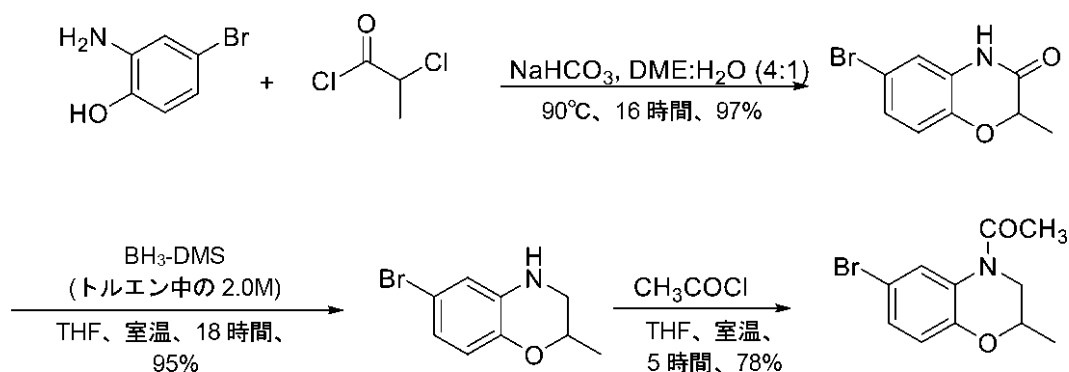
20

30

40

50

【化 70】



10

【0266】

6-ブロモ-2-メチル-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン
DME : H₂O (4 : 1、20 mL) 中の2-アミノ-4-ブロモフェノール (2.0 g、10.7 mmol)、NaHCO₃ (2.7 g、32.1 mmol) の混合物に、塩化2-クロロプロパノイル (1.3 mL、12.8 mmol) を室温で添加した。反応混合物を90°Cで16時間撹拌した。TLCにより、反応が完了したことが示された。反応混合物を、水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (50 mLで3回) で抽出した。有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、6-ブロモ-2-メチル-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オンを褐色固体として得た。収率 : 2.5 g (97%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.74 (bs, 1H), 6.88-7.12 (m, 3H), 4.68 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 1.41 (d, J = 6.7 Hz, 3H). CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 239.93 [M+H]⁺。

20

【0267】

6-ブロモ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン
乾燥 THF (30 mL) 中の6-ブロモ-2-メチル-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン (1.0 g、4.14 mmol) の溶液に、BH₃-DMS (トルエン中の2.0 M、6.3 mL、12.5 mmol) を室温でゆっくりと添加した。反応混合物を室温で18時間撹拌した。TLCにより、反応が完了したことが示された。反応混合物を、冷メタノール (10 mL) でクエンチし、得られた混合物を減圧下で蒸発させた。残留物を、NaHCO₃ 飽和水溶液 (20 mL) で希釈し、EtOAc (20 mLで3回) で抽出した。有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、6-ブロモ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジンを褐色固体として得た。収率 : 900 mg (95%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.50-6.77 (m, 3H), 6.06 (bs, 1H), 4.03-4.06 (m, 1H), 3.31 (bs, 1H), 2.86-2.93 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 3H). CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 227.88 [M+H]⁺。

30

【0268】

1-(6-ブロモ-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-4H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-4-イル) エタン-1-オン
乾燥 THF (20 mL) 中の6-ブロモ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン (800 mg、3.52 mmol) の溶液に、塩化アセチル (0.5 mL、7.01 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で5時間撹拌した。TLCにより、反応が完了したことが示された。反応混合物を冷H₂O (20 mL) で希釈し、EtOAc (25 mLで3回) で抽出した。合わせた有機層を、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、1-(6-ブロモ-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-4H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-4-イル) エタン-1-オンを褐色固体として得た。収率 : 830 mg (78%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ

40

50

8.20 (bs, 1H), 7.10-7.23 (m, 1H), 6.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.29-4.40 (m, 1H), 4.10 (bs, 1H), 3.32 (bs, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.29 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H). CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 269.90 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

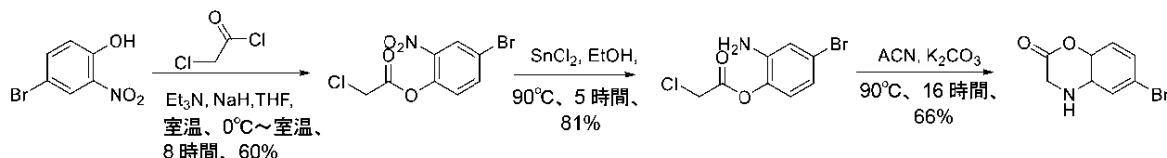
【0269】

中間体 20

6-ブロモ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[*b*] [1,4] オキサジン-2-オン

【0270】

【化71】



10

【0271】

4-ブロモ-2-ニトロフェニル 2-クロロアセテート

乾燥 THF (30 mL) 中の NaH (ミネラルオイル中の 60% 分散体、1.44 g、36.7 mmol) の懸濁液に、THF (20 mL) 中の 4-ブロモ-2-ニトロフェノール (4.0 g、18.3 mmol) の溶液を 0°C で滴下添加した。得られた混合物を、0°C で 1 時間攪拌し、それに塩化 2-クロロアセチル (2.0 mL、25.6 mmol) をゆっくりと添加した。得られた反応混合物を、室温まで加温し、7 時間更に攪拌した。TLC により、反応が完了したことが示された。反応混合物を冷 H₂O (50 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL で 3 回) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の残留物を、カラムクロマトグラフィーにより、シリカゲル (100~200 メッシュ) を使用し、ヘキサン中の 0~10% EtOAc で溶離して精製して、4-ブロモ-2-ニトロフェニル 2-クロロアセテートを黄色固体として得た。収率: 3.2 g (60%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.38 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 2.3, 8.7$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.81 (s, 2H).

20

【0272】

2-アミノ-4-ブロモフェニル 2-クロロアセテート

EtOH (40 mL) 中の 4-ブロモ-2-ニトロフェニル 2-クロロアセテート (3.0 g、10.3 mmol) の溶液に、濃 HCl (2.5 mL) および SnCl₂ (9.8 g、51.7 mmol) を室温で添加した。得られた混合物を 90°C で 5 時間攪拌した。TLC により、反応が完了したことが示された。溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物を、Na₂CO₃ 飽和水溶液を使用して pH 7 まで中和し、EtOAc (50 mL で 3 回) で抽出した。有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の残留物を、カラムクロマトグラフィーにより、シリカゲル (100~200 メッシュ) を使用し、ヘキサン中の 0~20% EtOAc で溶離して精製して、2-アミノ-4-ブロモフェニル 2-クロロアセテートを褐色固体として得た。収率: 2.2 g (81%)。CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 264.01 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

30

40

【0273】

6-ブロモ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[*b*] [1,4] オキサジン-2-オン

CH₃CN (15 mL) 中の 2-アミノ-4-ブロモフェニル 2-クロロアセテート (1.2 g、4.58 mmol) の溶液に、K₂CO₃ (3.2 g、22.9 mmol) を室温で添加した。得られた混合物を 90°C で 16 時間攪拌した。TLC により、反応が完了したことが示された。溶媒を真空下で蒸発させた。残留物を、H₂O (25 mL) で希釈し、EtOAc (25 mL で 3 回) で抽出した。有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の残留物を、カラムクロマトグラフィーにより、シリカゲル (100~200 メッシュ) を使用し、ヘキサン中の 0~20% EtOAc で溶離して精製して、6-ブロモ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[*b*] [1,4] オキサジン

50

−2−オンを褐色固体として得た。収率：680mg（66%）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）: δ 7.08 (dd, J = 2.1, 8.5 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H). CHNOS に対する MS (ESI-) m/z 226.01 [M-H]⁺。

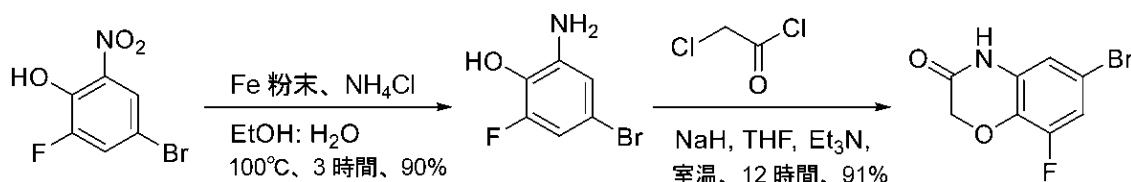
【0274】

中間体 21

6-ブロモ-8-フルオロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【0275】

【化72】



【0276】

2-アミノ-4-ブロモ-6-フルオロフェノール

EtOH:H₂O（4:1、100mL）中の4-ブロモ-2-フルオロ-6-ニトロフェノール（8.0g、33.9mmol）の溶液に、Fe粉末（9.1g、169.4mmol）およびAlCl₃（22.5g、169.4mmol）を室温で添加した。反応混合物を攪拌し、3時間還流させた。TLCにより、反応が完了したことが示された。反応混合物を、セライト床を通して濾過した。セライト床を、EtOH（50mL）で更に洗浄した。溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物を、H₂O（50mL）で希釈し、EtOAc（50mLで3回）で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の残留物を、カラムクロマトグラフィーにより、シリカゲル（100〜200メッシュ）を使用し、ヘキサン中の0〜5% EtOAcで溶離して精製して、2-アミノ-4-ブロモ-6-フルオロフェノールを褐色固体として得た。収率：6.2g（90%）。CHNOS に対する MS (ESI-) m/z 203.89 [M-H]⁺。

【0277】

6-ブロモ-8-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン

乾燥THF（50mL）中の2-アミノ-4-ブロモ-6-フルオロフェノール（5.0g、24.4mmol）の溶液に、Et₃N（5.1mL、36.6mmol）および塩化2-クロロアセチル（2.1mL、26.4mmol）を0°Cで添加した。反応混合物を室温まで加温し、2時間攪拌した。2時間後、反応混合物を0°Cまで再び冷却し、NaH（ミネラルオイル中の60%分散体、2.43g、6.10mmol）を数回に分けて添加した。反応混合物を、室温で12時間更に攪拌した。TLCにより、反応が完了したことが示された。反応混合物を冷H₂O（50mL）で希釈し、EtOAc（50mLで3回）で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をEt₂O（50mL）で摩砕して、6-ブロモ-8-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジンを褐色固体として得た。収率：5.3g（91%）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）: δ 11.01 (bs, 1H), 7.18-7.29 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.68 (s, 2H) CHNOS に対する MS (ESI-) m/z 243.98 [M-H]⁺。

【0278】

以下の中間体を、1-(6-ブロモ-2-メチル-2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-イル)エタン-1-オンと同様の手法で調製した。

【0279】

10

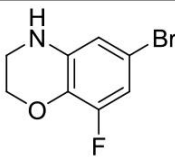
20

30

40

50

【表 6】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
6-ブromo-8-フル オロ-3,4-ジヒド ロ-2H-ベンゾ [b][1,4]オキサジ ン	22		26%	CHNOS に対する MS (ESI-) m/z 230.10 $[M-H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 6.49-6.63 (m, 2H), 6.38 (bs, 1H), 4.13 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H), 3.30 (bs, 2H)

10

【0280】

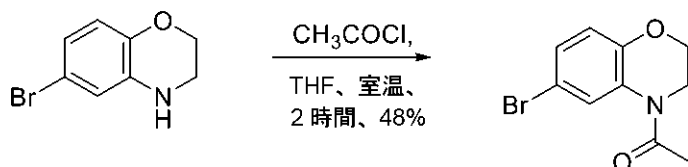
中間体 23

1- (6-ブromo-2, 3-ジヒドロ-4H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-4-
イル) エタン-1-オン

20

【0281】

【化73】



30

THF (10 mL) 中の 6-ブromo-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4]
] オキサジン (600 mg、2.8 mmol) の溶液に、塩化アセチル (330 mg、4.
2 mmol) をゆっくりと室温で添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。TLC
により、反応が完了したことが示された。反応混合物を、NaHCO₃ 飽和水溶液 (1
0 mL) でクエンチし、EtOAc (10 mL で 3 回) で抽出した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、
濾過し、減圧下で濃縮して、1- (6-ブromo-2, 3-ジヒドロ-4H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-4-
イル) エタン-1-オンを黄色固体として得た。収率: 350 mg (48%) ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.21 (bs, 1
H), 7.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.25-4.27 (m, 2H), 3.82
-3.85 (m, 2H), 2.25 (s, 3H).

40

【0282】

以下の中間体を、1- (6-ブromo-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-4H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-4-
イル) エタン-1-オンと同様の手法で調製した。

【0283】

50

【表 7】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
1-(4-アセチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)-2-ブロモエタン-1-オン	24		63%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 298.04 [M+H] ⁺
1-(6-ブロモ-8-フルオロ-2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-イル)エタン-1-オン	25		68%	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.01 (bs, 1H), 7.29-7.34 (m, 1H), 4.34 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H)
1-(6-ブロモ-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-イル)エタン-1-オン	26		65%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 273.98 [M+H] ⁺
1-(7-ブロモ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)エタン-1-オン	27		69%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 254.16 [M+H] ⁺

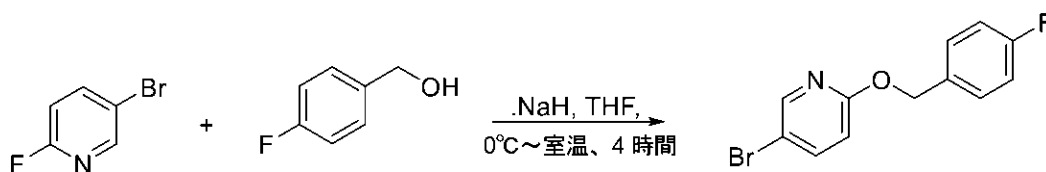
【 0 2 8 4 】

中間体 2 8

5-ブロモ-2-((4-フルオロベンジル)オキシ)ピリジン

【 0 2 8 5 】

【化 7 4】



THF (10 mL) 中の (4-フルオロフェニル) メタノール (1 g、5.08 mmol) の溶液に、NaH (ミネラルオイル中の 60%、455 mg、11.36 mmol) を 0°C でゆっくりと添加した。反応混合物を、0°C で 30 分間攪拌し、5-ブロモ-2-フルオロピリジン (1.1 g、8.52 mmol) をゆっくりと 0°C で添加した。反応混合物を 80°C で 3 時間更に攪拌した。TLC により、反応が完了したことが示された。反

応混合物を、 NH_4Cl 飽和水溶液 (25 mL) でクエンチし、 EtOAc (25 mL で 3 回) で抽出した。有機物を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮して、5-ブromo-2-(4-フルオロベンジル)オキシ)ピリジン黄色固体として得た。収率: 1.5 g (粗製)。 CHNOS に対する $\text{MS} (\text{ESI}^+)$ m/z 281.90 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

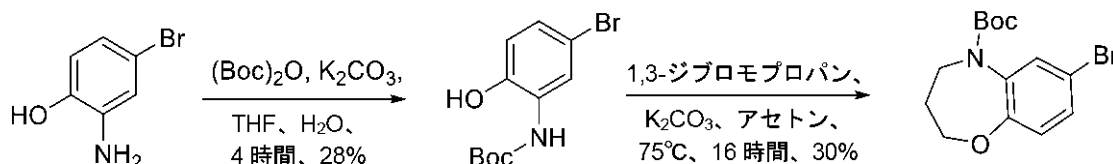
【0286】

中間体 29

tert-ブチル 7-bromo-3,4-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-5 (2H) -カルボキシレート

【0287】

【化75】



【0288】

tert-ブチル (5-bromo-2-ヒドロキシフェニル) カルバメート

$\text{THF} : \text{H}_2\text{O}$ (1 : 1、100 mL) 中の 2-アミノ-4-ブromoフェノール (5.0 g、26.6 mmol) の攪拌された溶液に、 K_2CO_3 (18.3 g、133 mmol)、続いて二炭酸ジ-tert-ブチル (15.1 g、69.14 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。TLC により、反応が完了したことが示された。反応混合物を EtOAc (50 mL で 3 回) で抽出した。有機物を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物を、メタノール (10 mL)、1.0 M の NaOH 水溶液 (20 mL) および H_2O (20 mL) で希釈した。得られた反応混合物を、30 分間室温で攪拌し、 MeOH を減圧下で除去した。残留物を、1.0 N の HCl を使用することにより pH 7 まで中和し、 DCM (50 mL で 3 回) で抽出した。有機物を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の残留物を、カラムクロマトグラフィーにより、シリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) を使用し、ヘキサン中の 0 ~ 5 % EtOAc で溶離して精製して、tert-ブチル (5-bromo-2-ヒドロキシフェニル) カルバメートを褐色固体として得た。収率: 2.1 g (28%)。 CHNO に対する $\text{MS} (\text{ESI}^+)$ m/z 187.92 [$\text{M} - 100 + \text{H}$] $^+$ 。

【0289】

tert-ブチル 7-bromo-3,4-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-5 (2H) -カルボキシレート

アセトン (50 mL) 中の tert-ブチル (5-bromo-2-ヒドロキシフェニル) カルバメート (1.85 g、6.42 mmol) の攪拌された溶液に、 K_2CO_3 (7.0 g、51.36 mmol) および 1,3-ジブromoプロパン (3.9 g、19.26 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 75°C で 16 時間攪拌した。TLC により、反応が完了したことが示された。反応混合物を、セライト床を通して濾過した。セライト床を、アセトン (20 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、 H_2O (20 mL) で希釈し、 EtOAc (20 mL で 3 回) で抽出した。有機物を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の残留物を、カラムクロマトグラフィーにより、シリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) を使用し、ヘキサン中の 0 ~ 5 % EtOAc で溶離して精製して、tert-ブチル 7-bromo-3,4-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-5 (2H) -カルボキシレートを白色固体として得た。収率: 620 mg (30%)。 CHNO に対する $\text{MS} (\text{ESI}^+)$ m/z 328.17 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

【0290】

10

20

30

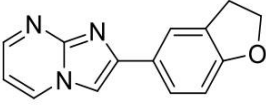
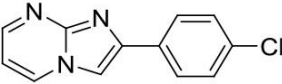
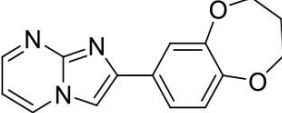
40

50

以下の中間体を、2-(3,4-ジメトキシフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジンと同様の手法で調製した。

【0291】

【表8-1】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
2-(2,3-ジヒドロ ベンゾフラン-5- イル)イミダゾ [1,2-a]ピリミジ ン	30		72%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 238.08 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.24 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.76 (d, $J =$ 8.5 Hz, 1H), 7.55-7.60 (m, 1H), 6.90-7.01 (m, 1H), 4.64 (t, $J =$ 8.8 Hz, 2H), 3.27 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H)
2-(4-クロロフェ ニル)イミダゾ [1,2-a]ピリミジ ン	31		29%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 230.11 $[M+H]^+$; LC 純度 99.7% (保持時間- 4.27 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.97 (dd, $J = 1.9, 6.7$ Hz, 1H), 8.56 (dd, $J = 1.9, 4.0$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.08 (dd, $J = 4.0, 6.7$ Hz, 1H)
2-(3,4-ジヒドロ- 2H-ベンゾ [b][1,4]ジオキセ ピン-7-イル)イミ ダゾ[1,2-a]ピリ ミジン	32		46%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 268.16 $[M+H]^+$

【0292】

10

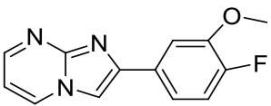
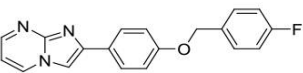
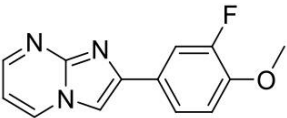
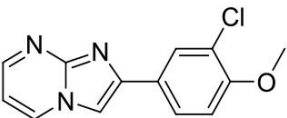
20

30

40

50

【表 8 - 2】

2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン	33		57%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 244.11 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.11 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.55-7.65 (m, 1H), 7.25-7.41 (m, 2H), 3.96 (s, 3H).
2-(4-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン	34		33%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 320.22 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.21 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.50-7.61 (m, 3H), 7.15-7.30 (m, 4H), 5.19 (s, 2H)
2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン	35		29%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 244.15 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.94 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.73-7.87 (m, 2H), 7.19-7.31 (m, 1H), 7.02-7.07 (m, 1H), 3.89 (m, 3H)
2-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン	36		80%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 260.05 $[M+H]^+$

【 0 2 9 3 】

10

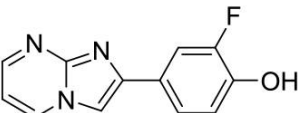
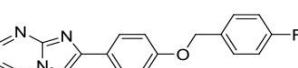
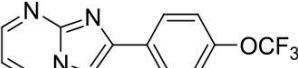
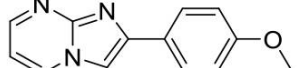
20

30

40

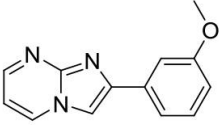
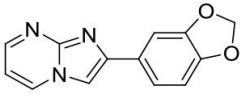
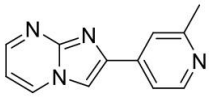
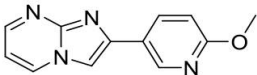
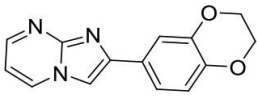
50

【表 8 - 3】

2-フルオロ-4-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)フェノール	37		54%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 230.05[M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.33 (bs, 1H), 9.09 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.50-7.90 (m, 2H), 7.20 (bs, 1H), 6.92-7.20 (m, 1H)
2-(4-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン	38		52%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 320.07[M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.98 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.07-7.29 (m, 5H), 5.15 (s, 2H)
2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン	39		78%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 280.15[M+H] ⁺
2-(4-メトキシフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン	40		96%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 226.12[M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.28 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.97 (bs, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.58-7.63 (m, 1H), 6.93 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H)

【 0 2 9 4 】

【表 8 - 4】

2-(3-メトキシフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン	41		51%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 226.06 $[M+H]^+$; LC 純度 98.3% (保持時間- 4.3 分) ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), 9.20 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.56-7.62 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H)
2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン	42		48%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 240.06 $[M+H]^+$
2-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン	43		58%	(CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 211.17 $[M+H]^+$
2-(6-メトキシピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン	44		4%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 227.06 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.97 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.53 (bs, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.01-7.08 (m, 1H), 6.87-6.96 (s, 1H), 3.85 (s, 3H)
2-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン	45		6%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 254.12 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.91 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.37-7.58 (m, 2H), 6.83-7.09 (m, 2H), 4.29 (s, 4H)

【 0 2 9 5 】

10

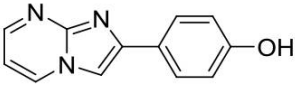
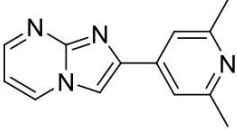
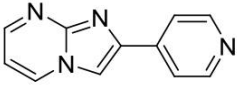
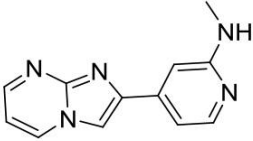
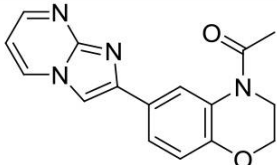
20

30

40

50

【表 8 - 5】

4-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)フェノール	46		88%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 212.00 [M+H] ⁺
2-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン	47		30%	CHNO に対する MS (ESI+) m/z 225.12 [M+H] ⁺
2-(ピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン	48		43%	CHNO に対する MS (ESI+) m/z 197.13 [M+H] ⁺
4-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)-N-メチルピリジン-2-アミン	49		36%	CHNO に対する MS (ESI+) m/z 226.08 [M+H] ⁺
1-(6-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-4-イル)エタン-1-オン	50		粗製物	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 295.11[M+H] ⁺

【 0 2 9 6 】

中間体 5 1

4 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミン

【 0 2 9 7 】

10

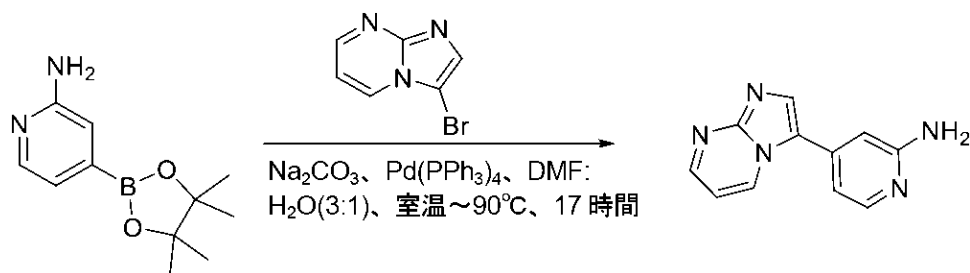
20

30

40

50

【化 7 6】



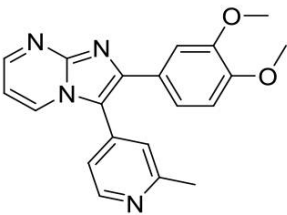
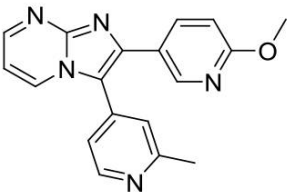
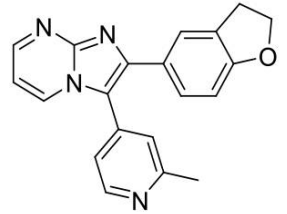
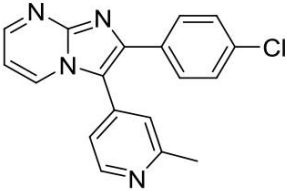
DMF : H₂O (3 : 1、20 mL) 中の 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミン (1.0 g、4.54 mmol)、3 - ブロモイミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン (899 mg、4.54 mmol) および Na₂CO₃ (963 mg、9.09 mmol) の混合物を、N₂ で 15 分間、室温で脱気した。Pd (PPh₃)₄ (525 mg、0.45 mmol) を、この脱気した混合物に室温で添加した。反応混合物を、N₂ を用いて 5 分間再びパージした。反応容器を密封し、90 °C で 16 時間攪拌した。TLC により、反応が完了したことが示された。反応混合物を室温まで放冷し、減圧下で濃縮した。粗製の残留物を、MeOH (25 mL) で摩砕し、沈殿した固体を焼結漏斗を通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、コンビフラッシュクロマトグラフィーにより、12 g のシリカカラムを使用し、DCM 中の 10 % MeOH で溶離して精製して、4 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミンを褐色固体として得た。収率 : 500 mg (51 %) ; CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 212.0 [M+H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.96-9.05 (m, 1H), 8.55-8.61 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.94-8.01 (m, 1H), 6.98-7.15 (m, 3H), 6.05-6.15 (bs, 2H).

【0298】

以下の中間体を、2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 3 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリミジンと同様の手法で調製した。

【0299】

【表 9 - 1】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
2-(3,4-ジメトキシ フェニル)-3-(2-メ チルピリジン-4- イル)イミダゾ [1,2-a]ピリミジン	52		45%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 347.17 [M+H] ⁺
2-(6-メトキシピリ ジン-3-イル)-3-(2- メチルピリジン- 4-イル)イミダゾ [1,2-a]ピリミジン	53		34%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 318.08 [M+H] ⁺
2-(2,3-ジヒドロベ ンゾフラン-5-イ ル)-3-(2-メチルピ リジン-4-イル)イ ミダゾ[1,2-a]ピリ ミジン	54		53%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 329.10 [M+H] ⁺
2-(4-クロロフェニ ル)-3-(2-メチルピ リジン-4-イル)イ ミダゾ[1,2-a]ピリ ミジン	55		92%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 321.03 [M+H] ⁺

【 0 3 0 0 】

10

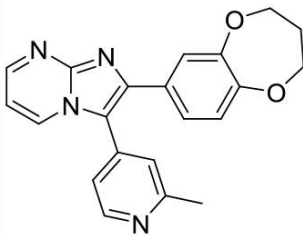
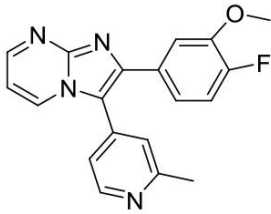
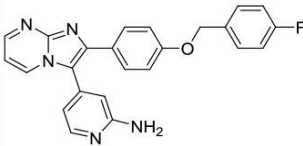
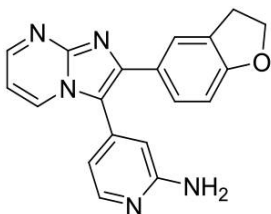
20

30

40

50

【表 9 - 2】

2-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-7-イル)-3-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン	56		51%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 359.17 $[M+H]^+$
2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-3-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン	57		43%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 335.23 $[M+H]^+$
4-(2-(4-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)ピリジン-2-アミン	58		61%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 412.08 $[M+H]^+$
4-(2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)ピリジン-2-アミン	59		20%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 330.10 $[M+H]^+$

【 0 3 0 1 】

10

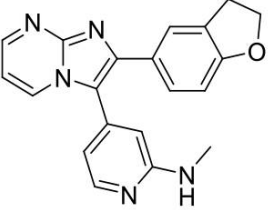
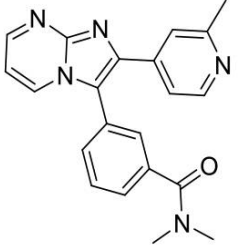
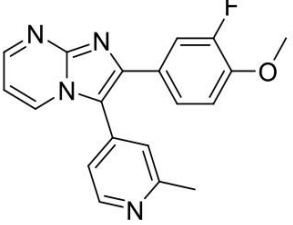
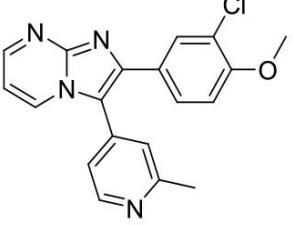
20

30

40

50

【表 9 - 3】

4-(2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-N-メチルピリジン-2-アミン	60		39%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 344.12 $[M+H]^+$
N,N-ジメチル-3-(2-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)ベンズアミド	61		24%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 358.09 $[M+H]^+$
2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-3-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン	62		53%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 335.11 $[M+H]^+$
2-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-3-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン	63		62%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 351.25 $[M+H]^+$

【 0 3 0 2 】

10

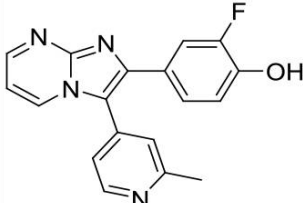
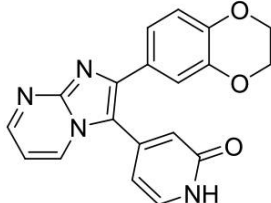
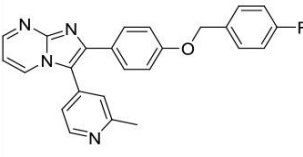
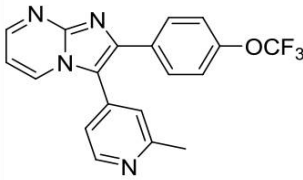
20

30

40

50

【表 9 - 4】

2-フルオロ-4-(3-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)フェノール	64		42%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 321.04 $[M+H]^+$
4-(2-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)ピリジン-2(1H)-オン	65		44%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 347.26 $[M+H]^+$
2-(4-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-3-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン	66		31%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 411.26 $[M+H]^+$
3-(2-メチルピリジン-4-イル)-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン	67		31%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 371.23 $[M+H]^+$

【 0 3 0 3 】

10

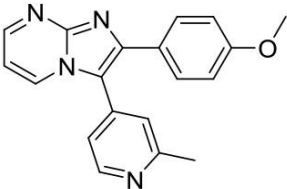
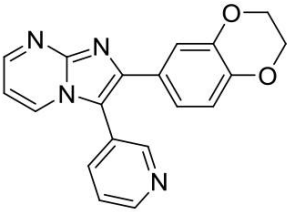
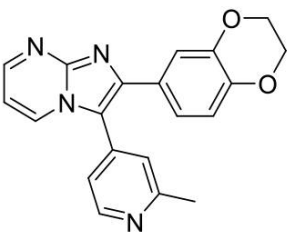
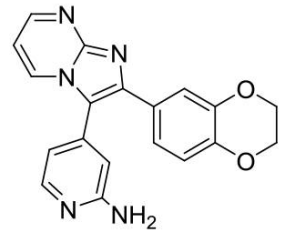
20

30

40

50

【表 9 - 5】

2-(4-メトキシフェニル)-3-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン	68		粗製物	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 317.27 $[M+H]^+$
2-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-3-(ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン	69		粗製物	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 331.21 $[M+H]^+$
2-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-3-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン	70		粗製物	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 345.12 $[M+H]^+$
4-(2-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)ピリジン-2-アミン	71		粗製物	(CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 346.11 $[M+H]^+$

【 0 3 0 4】

10

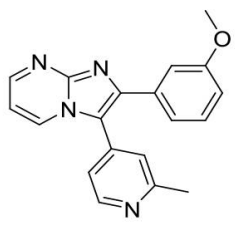
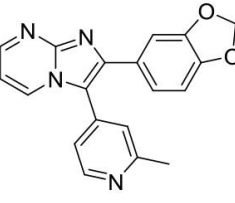
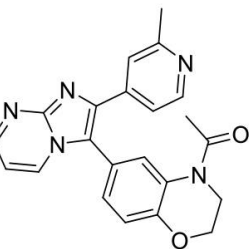
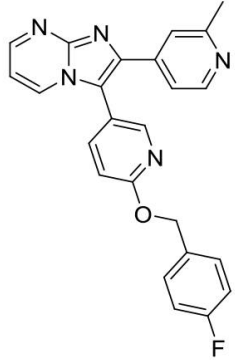
20

30

40

50

【表 9 - 6】

2-(3-メトキシフェニル)-3-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン	72		71%	ピーク 1, CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 317.10 [M+H] ⁺
2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-3-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン	73		粗製物	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 331.27 [M+H] ⁺
1-(6-(2-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-イル)エタン-1-オン	74		46%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 386.47 [M+H] ⁺
3-(6-((4-フルオロベンジル)オキシ)ピリジン-3-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン	75		粗製物	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 412.18 [M+H] ⁺

【 0 3 0 5 】

10

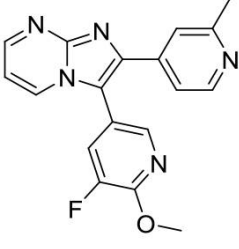
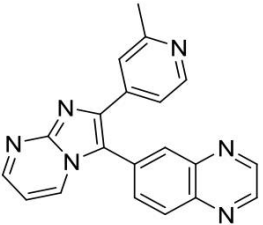
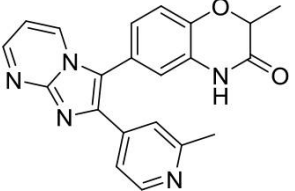
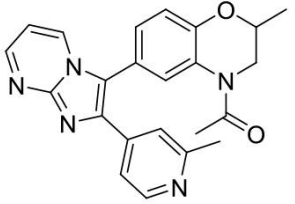
20

30

40

50

【表 9 - 7】

3-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン	76		粗製物	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 336.2 [M+H] ⁺
6-(2-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)キノキサリン	77		粗製物	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 339.09 [M+H] ⁺
2-メチル-6-(2-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-2H-ベンゾ[<i>b</i>][1,4]オキサジン-3(4H)-オン	78		粗製物	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 372.08 [M+H] ⁺
1-(2-メチル-6-(2-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ[<i>b</i>][1,4]オキサジン-4-イル)エタン-1-オン	79		粗製物	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 400.2 [M+H] ⁺

【 0 3 0 6 】

10

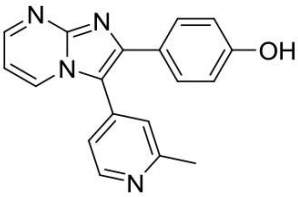
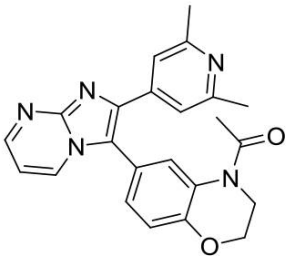
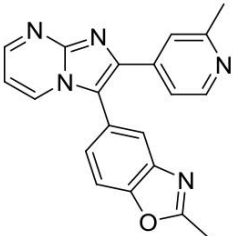
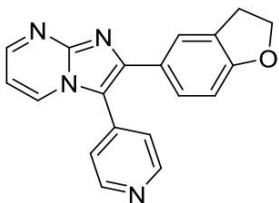
20

30

40

50

【表 9 - 8】

4-(3-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)フェノール	80		粗製物	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 303.01 $[M+H]^+$
1-(6-(2-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-イル)エタン-1-オン	81		粗製物	CHNO に対する MS (ESI+) m/z 400.34 $[M+H]^+$
2-メチル-5-(2-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール	82		粗製物	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 341.96 $[M+H]^+$
2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-3-(ピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン	83		粗製物	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 314.96 $[M+H]^+$

【 0 3 0 7 】

10

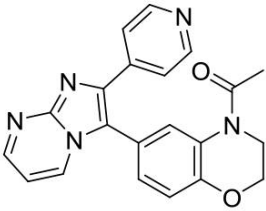
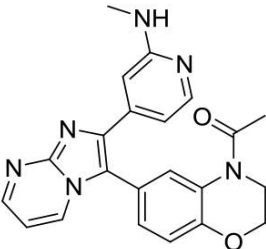
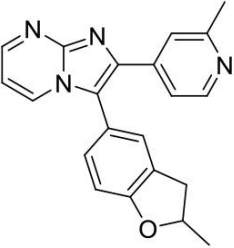
20

30

40

50

【表 9 - 9】

1-(6-(2-(ピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-イル	84		粗製物	CHNO に対する MS (ESI+) m/z 371.98 $[M+H]^+$
1-(6-(2-(2-(メチルアミノ)ピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-イル)エタン-1-オン	85		粗製物	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 401.19 $[M+H]^+$
3-(2-メチル-2,3,3a,7a-テトラヒドロベンゾフラン-5-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン	86		粗製物	CHNOS に対する MS (ESI-) m/z 343.14 $[M-H]^+$

【 0 3 0 8】

10

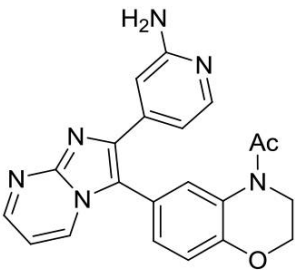
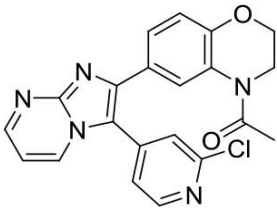
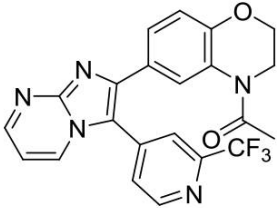
20

30

40

50

【表 9 - 10】

1-(6-(2-(2-アミノ ピリジン-4-イル) イミダゾ[1,2-a]ピ リミジン-3-イル)- 2,3-ジヒドロ-4H- ベンゾ[b][1,4]オキ サジン-4-イル)エ タン-1-オン	87		粗製物	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 387.22 $[M+H]^+$
1-(6-(3-(2-クロロ ピリジン-4-イル) イミダゾ[1,2-a]ピ リミジン-2-イル)- 2,3-ジヒドロ-4H- ベンゾ[b][1,4]オキ サジン-4-イル)エ タン-1-オン	88		粗製物	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 406.16 $[M+H]^+$
1-(6-(3-(2-(トリフ ルオロメチル)ピ リジン-4-イル)イ ミダゾ[1,2-a]ピリ ミジン-2-イル)- 2,3-ジヒドロ-4H- ベンゾ[b][1,4]オキ サジン-4-イル)エ タン-1-オン	89		粗製物	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 440.18 $[M+H]^+$

【 0 3 0 9 】

10

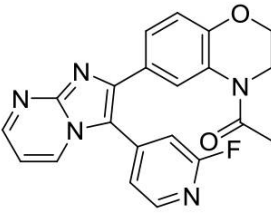
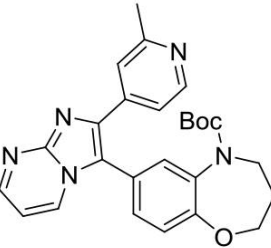
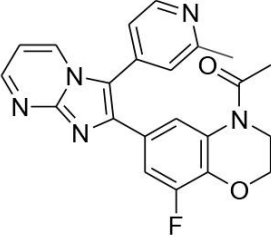
20

30

40

50

【表 9 - 1 1】

1-(6-(3-(2-フルオロピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-イル)エタン-1-オン	90		粗製物	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 390.12[M+H] ⁺
tert-ブチル 7-(2-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-3,4-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-5(2H)-カルボキシレート	91		粗製物	CHNO に対する MS (ESI+) m/z 458.18 [M+H] ⁺
1-(8-フルオロ-6-(3-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-イル)エタン-1-オン	92		粗製物	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 404.14 [M+H] ⁺

【 0 3 1 0 】

10

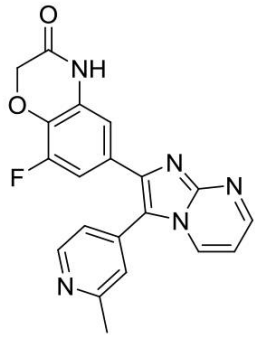
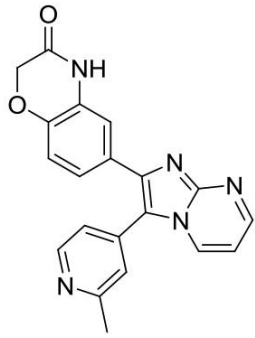
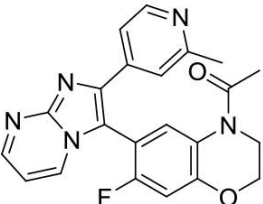
20

30

40

50

【表 9 - 1 2】

8-フルオロ-6-(3-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン	93		粗製物	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 376.08 [M+H] ⁺
6-(3-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン	94		粗製物	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 358.12[M+H] ⁺
1-(7-フルオロ-6-(2-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-イル)エタン-1-オン	95		粗製物	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 404.13 [M+H] ⁺

【 0 3 1 1】

10

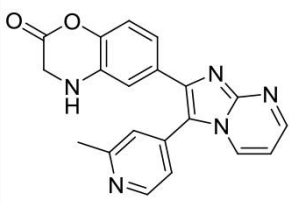
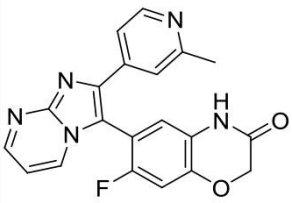
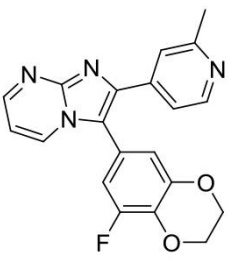
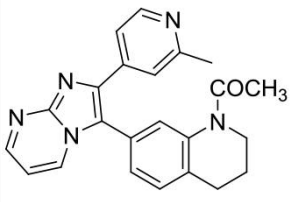
20

30

40

50

【表 9 - 1 3】

6-(3-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-2-オン	96		粗製物	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 358.20[M+H] ⁺
7-フルオロ-6-(2-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン	97		粗製物	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 376.13[M+H] ⁺
3-(8-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン	98		粗製物	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 363.21[M+H] ⁺
1-(7-(2-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)エタン-1-オン	99		粗製物	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 384.27 [M+H] ⁺

【 0 3 1 2 】

10

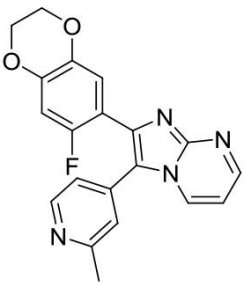
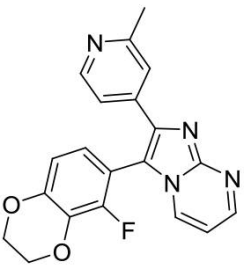
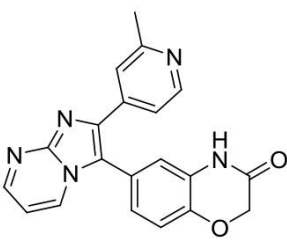
20

30

40

50

【表 9 - 1 4】

2-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-3-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン	100		粗製物	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 363.18 $[M+H]^+$
3-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン	101		粗製物	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 363.15 $[M+H]^+$
6-(2-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン	102		粗製物 LCMS により、24%の所望の生成物が示された。粗製物を、40g のシリカカラムを使用し、DCM 中の 0～12%の MeOH で溶離してコンビフラッシュにより 88%まで富化し、続いてジエチルエーテルで摩砕した。	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 358.04 $[M+H]^+$

【 0 3 1 3 】

中間体 1 0 3

2 - (4 - (シクロプロピルメトキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン

【 0 3 1 4 】

10

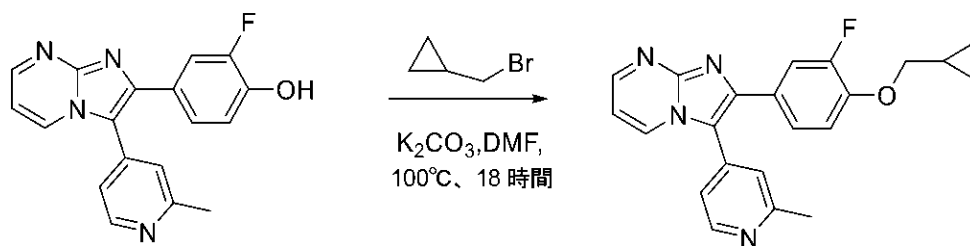
20

30

40

50

【化 77】



DMF (5 mL) 中の 2-(4-(3-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)フェノール(350 mg、1.09 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (453 mg、3.28 mmol) および (ブロモメチル)シクロプロパン (295 mg、2.19 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 100℃で 18 時間攪拌した。TLC により、反応が完了したことが示された。反応混合物を、室温まで放冷し、水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL で 3 回) で抽出した。有機物を、ブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮して、2-(4-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロフェニル)-3-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジンを褐色蠟様物として得た。収率：380 mg (粗製物)。粗製物 LCMS により、それぞれ 25% および 67% の、所望の質量を有する 2 つのピークが示された。CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 375.05 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0315】

以下の中間体を、2-(4-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロフェニル)-3-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジンと同様の手法で調製した。

【0316】

【表 10】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
2-(4-シクロプロポキシ-3-フルオロフェニル)-3-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン	104		69%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 361.11 $[M+H]^+$
2-(3-フルオロ-4-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-3-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン	105		45%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 429.23 $[M+H]^+$
2-(4-エトキシ-3-フルオロフェニル)-3-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン	106		64%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 349.09 $[M+H]^+$
2-(4-(2-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)フェノキシ)アセトニトリル	107		粗製物	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 342.00 $[M+H]^+$

【0317】

中間体 108

4-メチル-6-(2-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン

【0318】

10

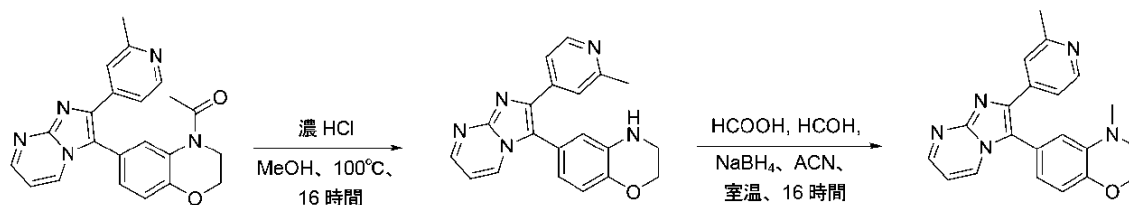
20

30

40

50

【化 7 8】



【0319】

6-(2-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン

EtOH (30 mL) 中の 1-(6-(2-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-イル)エタン-1-オン (3.5 g、6.47 mmol) の溶液に、濃 HCl (5 mL) を室温で添加した。反応混合物を 100°C で 16 時間撹拌した。TLC により、反応が完了したことが示された。反応混合物を、室温まで放冷し、NaHCO₃ 飽和水溶液を用いて中和し、DCM 中の 10% MeOH (50 mL で 3 回) で抽出した。有機物を、ブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の残留物を、カラムクロマトグラフィーにより、シリカゲル (100~200 メッシュ) を使用し、DCM 中の 0~5% MeOH で溶離して 82% まで富化し、6-(2-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジンを黄色固体として得た。収率：1.7 g (位置異性体の混合物)。LCMS により、それぞれ 31% および 52% の、所望の質量を有する 2 つのピークが示された。CHNOS に対する (ESI+) m/z 344.12 [M+H]⁺。

【0320】

4-メチル-6-(2-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン

CH₃CN (10 mL) 中の 6-(2-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン (150 mg、0.436 mmol) の溶液に、ホルムアルデヒド (136 mg、4.36 mmol)、ギ酸 (201 mg、4.36 mmol) および酢酸 (0.1 mL) を室温で添加した。反応混合物を室温で 30 分間撹拌し、それに NaBH₄ (166 mg、4.36 mmol) を添加した。反応混合物を、室温で 16 時間更に撹拌した。TLC により、反応が完了したことが示された。反応物を、水 (20 mL) で希釈し、DCM 中の 10% MeOH (20 mL で 3 回) で抽出した。有機物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、4-メチル-6-(2-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジンを黄色固体として得た。収率：130 mg (粗製物)；CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 358.15 [M+H]⁺。

【0321】

以下の中間体を、6-(2-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジンと同様の手法で調製した。

【0322】

10

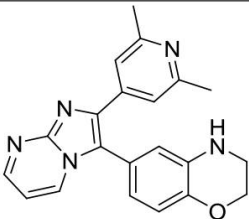
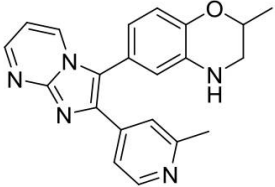
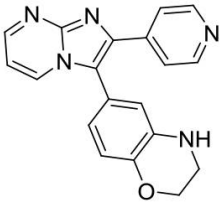
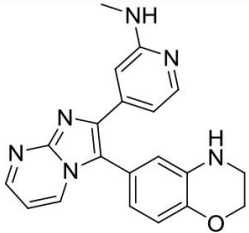
20

30

40

50

【表 1 1 - 1】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
6-(2-(2,6-ジメチル ピリジン-4-イル)イ ミダゾ[1,2-a]ピリ ミジン-3-イル)-3,4- ジヒドロ-2H-ベン ゾ[b][1,4]オキサジ ン	109		粗製物	CHNO に対する MS (ESI+) m/z 358.13
2-メチル-6-(2-(2-メ チルピリジン-4-イ ル)イミダゾ[1,2-a] ピリミジン-3-イ ル)-3,4-ジヒドロ- 2H-ベンゾ[b][1,4]オ キサジン	110		粗製物	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 358.02 [M+H]
6-(2-(ピリジン-4-イ ル)イミダゾ[1,2-a] ピリミジン-3-イ ル)-3,4-ジヒドロ- 2H-ベンゾ[b][1,4]オ キサジン	111		粗製物	CHNO に対する MS (ESI+) m/z 329.98 [M+H] ⁺
4-(3-(3,4-ジヒドロ- 2H-ベンゾ[b][1,4]オ キサジン-6-イル)イ ミダゾ[1,2-a]ピリ ミジン-2-イル)-N- メチルピリジン-2- アミン	112		粗製物	CHNO に対する MS (ESI+) m/z 359.04 [M+H] ⁺

【 0 3 2 3 】

10

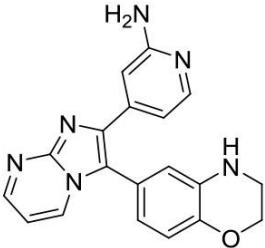
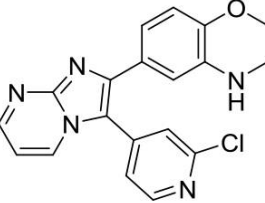
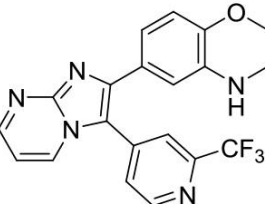
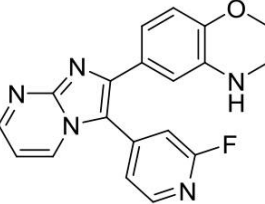
20

30

40

50

【表 1 1 - 2】

4-(3-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-アミン	113		粗製物	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 345.19 [M+H] ⁺
6-(3-(2-クロロピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン	114		粗製物	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 364.01 [M+H] ⁺
6-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン	115		粗製物	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 398.20 [M+H] ⁺
6-(3-(2-フルオロピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン	116		粗製物	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 348.14 [M+H] ⁺

【 0 3 2 4】

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 3】

8-フルオロ-6-(3-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン	117		粗製物	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 362.13[M+H] ⁺
7-フルオロ-6-(2-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン	118		粗製物	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 362.13 [M+H] ⁺
7-(2-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン	119		粗製物	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 342.18 [M+H] ⁺

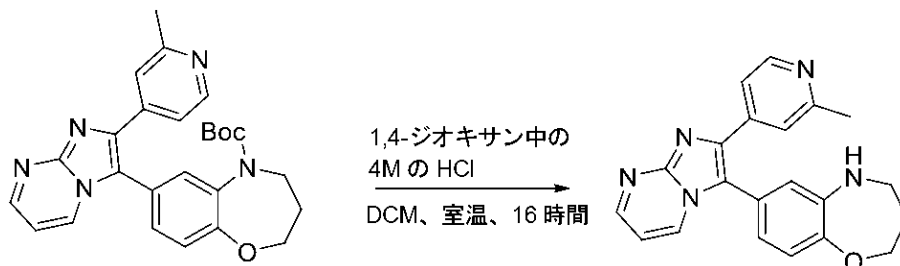
【 0 3 2 5】

中間体 1 2 0

7 - (2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1 , 4] オキサゼピン

【 0 3 2 6】

【化 7 9】



DCM (10 mL) 中の *tert*-ブチル 7-ブロモ-3,4-ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] オキサゼピン-5 (2 H) -カルボキシレート (5 . 3 5 0 mg、0 . 7 6 5 mmol) の溶液に、ジオキサン (2 . 0 mL) 中の 4 . 0 M の HCl を添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮し、Et₂O (5 . 0 mL) を添加して沈降させた。沈降物をろ過し、真空で乾燥した。

L)で摩砕し、減圧下で乾燥させて、7-(2-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピンを褐色固体として得た。収率：410mg(粗製物)。CHNOに対するMS(ESI+) m/z 358.12 $[M+H]^+$ 。

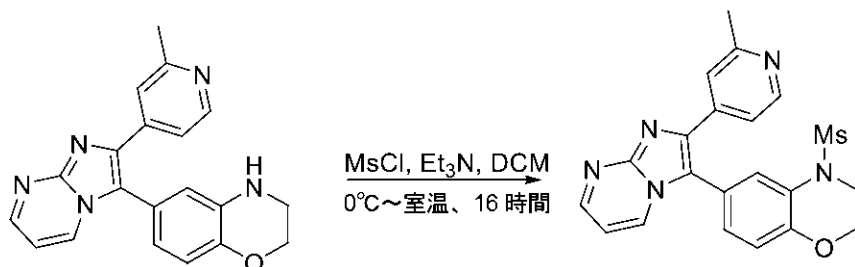
【0327】

中間体121

6-(2-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-4-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン

【0328】

【化80】



DCM(5mL)中の6-(2-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン(200mg、0.58mmol)に、 Et_3N (117mg、1.16mmol)を0℃で添加した。反応混合物を0℃で0.5時間攪拌し、それに塩化メシル(100mg、0.87mmol)を添加した。反応混合物を室温まで加温し、16時間更に攪拌した。TLCにより、反応が完了したことが示された。反応混合物を、 $NaHCO_3$ 飽和水溶液(10mL)で希釈し、DCM中の10%MeOH(20mLで3回)で抽出した。有機物を、ブライン(100mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、 Et_2O (5.0mL)で摩砕し、減圧下で乾燥させて、6-(2-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-4-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジンを褐色蠟様固体として得た。粗製物のデータにより生成物が示され、それを更に精製することなく次のステップで使用した。

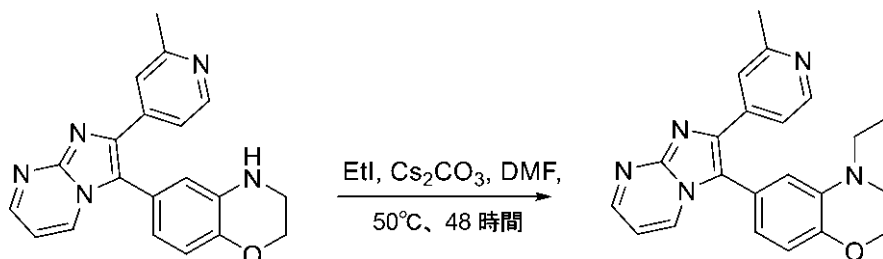
【0329】

中間体122

4-エチル-6-(2-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン

【0330】

【化81】



DMF(10mL)中の6-(2-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オ

キサジン (300 mg、0.87 mmol) の溶液に、 Cs_2CO_3 (284 mg、8.7 mmol) およびヨウ化エチル (953 mg、6.1 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 50℃ で 48 時間撹拌した。TLC により、反応が完了したことが示された。反応混合物を、水 (10 mL) で希釈し、EtOAc (10 mL で 3 回) で抽出した。有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、コンビフラッシュにより、12 g のシリカカラムを使用し、DCM 中の 5% MeOH で溶離して 74% 純度まで富化し、4-エチル-6-(2-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジンを淡褐色固体として得た。収率：71 mg (位置異性体の混合物)；CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 372.21 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。LCMS により、それぞれ 36% および 38% の、所望の質量を有する 2 つのピークが示された。

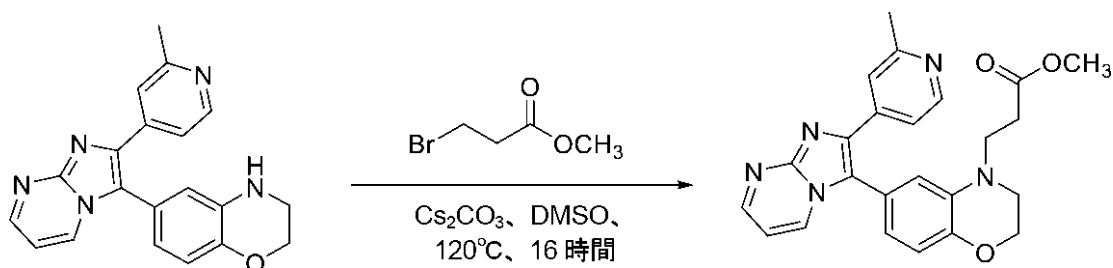
【0331】

中間体 123

メチル 3-(6-(2-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-イル)プロパノエート

【0332】

【化 82】



DMSO (5.0 mL) 中の 6-(2-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン (500 mg、1.45 mmol) の溶液に、KI (50 mg、cat.)、 Cs_2CO_3 (1.49 g、4.3 mmol) およびメチル-3-ブロモプロパン酸 (243 mg、1.45 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 120℃ で 16 時間撹拌した。TLC により、反応が完了したことが示された。反応混合物を、冷水 (20 mL) で希釈し、DCM 中の 5% MeOH (25 mL で 3 回) で抽出した。有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、コンビフラッシュクロマトグラフィーにより、12 g のシリカカラムを使用し、DCM 中の 10% MeOH で溶離して精製して、メチル 3-(6-(2-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-イル)プロパノエートを黄色蠟様液体として得て、これを Et₂O で摩砕することにより、33% まで富化した。収率：398 mg (粗製物)；CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 430.38 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ；粗製物 LCMS により、それぞれ 25% および 8% の、所望の質量を有する 2 つのピークが示された。

【0333】

中間体合成 124

2-(2-(6-(2-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-イル)-2-オキソエチル)イソインドリン-1,3-ジオン

【0334】

10

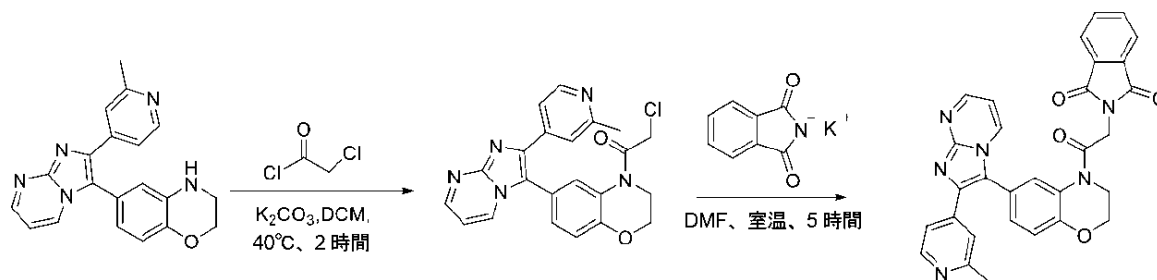
20

30

40

50

【化 8 3】



10

【0335】

2-クロロ-1-(6-(2-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-イル)エタン-1-オン

DCM (20 mL) 中の 6-(2-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン (400 mg、1.1 mmol) の溶液に、Et₃N (0.5 mL、3.4 mmol)、続いて塩化クロロアセチル (197 mg、1.7 mmol) をゆっくりと 0℃で添加した。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。TLC により、反応が完了したことが示された。反応混合物を、水 (30 mL) で希釈し、DCM 中の 10% MeOH (25 mL で 3 回) で抽出した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、コンビフラッシュクロマトグラフィーにより、12 g のシリカカラムを使用し、DCM 中の 5% MeOH で溶離して精製して、2-クロロ-1-(6-(2-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-イル)エタン-1-オンを黄色固体として得た。収率：320 mg (65%、位置異性体の混合物)；CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 419.97 [M+H]⁺。LCMS により、それぞれ 72% および 23% の、所望の質量を有する 2 つのピークが示された。

20

【0336】

2-(2-(6-(2-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-イル)-2-オキソエチル)イソインドリン-1,3-ジオン

DMF (10 mL) 中の 2-クロロ-1-(6-(2-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-イル)エタン-1-オン (300 mg、0.70 mmol) の溶液に、カリウムフタルイミド (198 mg、1.07 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で 5 時間攪拌した。TLC により、反応が完了したことが示された。反応混合物を、水 (10 mL) で希釈し、DCM 中の 10% MeOH (10 mL で 3 回) で抽出した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、Et₂O (10 mL) で摩砕して、2-(2-(6-(2-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-イル)-2-オキソエチル)イソインドリン-1,3-ジオンを蠟様固体として得た。収率：180 mg (粗製、位置異性体の混合物)；CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 531.03 [M+H]⁺。

30

40

【0337】

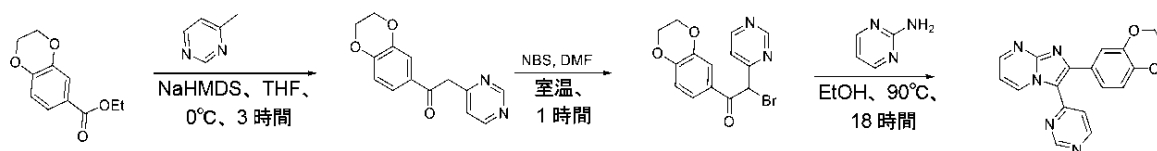
中間体 125

2-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-3-(ピリミジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン

【0338】

50

【化 8 4】



【0339】

1-(2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシン-6-イル)-2-(ピリミジン-4-イル)エタン-1-オン

THF (30 mL) 中の 4-メチルピリミジン (543 mg、5.8 mmol) の溶液に、NaHMDS (THF 中の 1 M、12 mL、12 mmol) をゆっくりと室温で添加した。反応混合物を、室温で 30 分間攪拌し、THF (5 mL) 中のエチル 2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシン-6-カルボキシレート (1 g、4.8 mmol) の溶液をゆっくりと室温で添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。TLC により、反応が完了したことが示された。反応混合物を、NH₄Cl 飽和水溶液 (50 mL) 中に注入し、EtOAc (50 mL で 3 回) で抽出した。有機物を、ブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の残留物を、ペンタン (25 mL) で摩砕することにより 80% 純度まで富化し、濾過し、減圧下で乾燥させて、1-(2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシン-6-イル)-2-(ピリミジン-4-イル)エタン-1-オンを黄色固体として得た。収率：1 g (81%)。CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 257.18 [M+H]⁺。

【0340】

2-ブロモ-1-(2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシン-6-イル)-2-(ピリミジン-4-イル)エタン-1-オン

DMF (5 mL) 中の 1-(2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシン-6-イル)-2-(ピリミジン-4-イル)エタン-1-オン (1 g、3.9 mmol) の溶液に、NBS (0.83 g、4.7 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。TLC により、反応が完了したことが示された。反応混合物を、水 (25 mL) で希釈し、EtOAc (25 mL で 3 回) で抽出した。有機物を、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、2-ブロモ-1-(2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシン-6-イル)-2-(ピリミジン-4-イル)エタン-1-オンを褐色蠟様固体として得た。収率：1.2 g 粗製物 (LCMS により 84%)。CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 335.05 [M+H]⁺。粗生成物を、更に精製することなく次のステップで使用した。

【0341】

2-(2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシン-6-イル)-3-(ピリミジン-4-イル)イミダゾ [1,2-a] ピリミジン

EtOH (30 mL) 中の 2-ブロモ-1-(2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシン-6-イル)-2-(ピリミジン-4-イル)エタン-1-オン (1.2 g、3.59 mmol) の溶液に、ピリミジン-2-アミン (341 mg、35.9 mmol) を添加した。反応混合物を 90°C で 48 時間攪拌した。TLC により、反応が完了したことが示された。溶媒を減圧下で蒸発させた。粗製の残留物を、H₂O (25 mL) で希釈し、EtOAc (25 mL で 3 回) で抽出した。有機物を、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、2-(2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシン-6-イル)-3-(ピリミジン-4-イル)イミダゾ [1,2-a] ピリミジンを褐色蠟様油状物として得た。収率：600 mg (粗製、LCMS により 37%)；CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 332.21 [M+H]⁺。粗製物を、更に精製することなく次のステップで使用した。

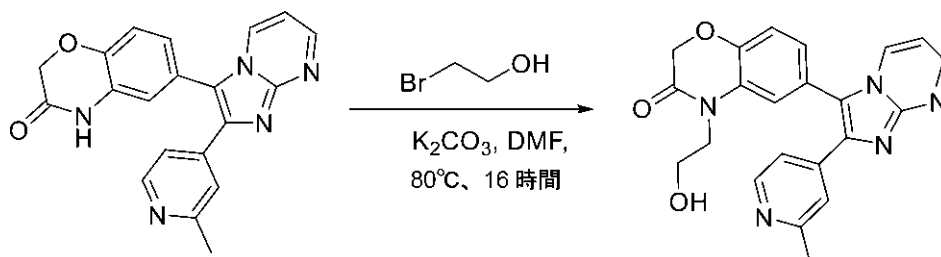
【0342】

中間体 126

4-(2-ヒドロキシエチル)-6-(2-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【0343】

【化85】



10

DMF (5.0 mL) 中の 6-(2-(2-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン (600 mg、1.68 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (1.16 g、8.40 mmol) および 2-ブロモエタン-1-オール (421 mg、3.36 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 80°C で 16 時間撹拌した。TLC により、反応が完了したことが示された。反応混合物を、室温まで放冷し、水 (50 mL) で希釈し、DCM 中の 10% MeOH (50 mL で 3 回) で抽出した。有機物を、ブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮して、4-(2-ヒドロキシエチル)-6-(2-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンを黄色固体として得た。収率：470 mg (粗製、LCMS により 74%)。粗製物を、コンビフラッシュにより、12 g のシリカカラムを使用し、DCM 中の 0~5% の MeOH で溶離して 74% まで富化した。CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 402.17 $[M+H]^+$ 。

20

【0344】

30

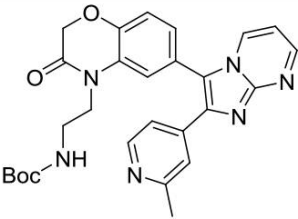
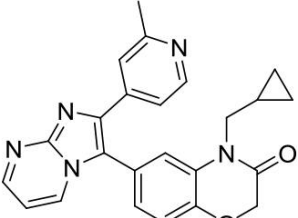
以下の中間体を、4-(2-ヒドロキシエチル)-6-(2-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンと同様の手法で調製した。

【0345】

40

50

【表 1 2 - 1】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR およ び LCMS
<i>tert</i> -ブチル(2-(6-(2-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-イル)エチル)カルバメート	127		33% 粗製物 LCMS により、所望の生成物への約 46%の変換が示される。粗製物を、12g のシリカカラムを使用し、DCM 中の 0~10% の MeOH で溶離してコンビフラッシュにより 83%まで富化した。	CHNOS に対する MS (ESI+) <i>m/z</i> 501.10[M+H] ⁺
4-(シクロプロピルメチル)-6-(2-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン	128		粗製物データにより、32%の所望の生成物が示された。12g のカラムを使用し、DCM 中の 0~10%の MeOH で溶離してコンビフラッシュにより 46%まで富化した。	CHNOS に対する MS (ESI+) <i>m/z</i> 412.21[M+H] ⁺

【 0 3 4 6 】

10

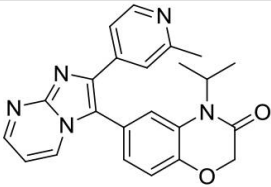
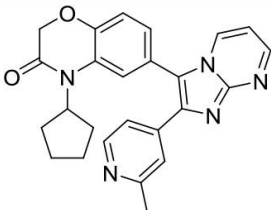
20

30

40

50

【表 1 2 - 2】

4-イソプロピル- 6-(2-(2-メチルピ リジン-4-イル) イミダゾ[1,2-a] ピリミジン-3-イ ル)-2H-ベンゾ [b][1,4]オキサジ ン-3(4H)-オン	129		40% 粗製物 LCMS によ り、それぞれ 11% および 20%の、所 望の質量を有する 2 つのピークが示さ れた。12g のシリカ カラムを使用し、 DCM 中の 0~10% の MeOH で溶離し てコンビフラッシ ュにより、同一の 質量を有する 2 つ のピークの 65%混 合物まで富化した。	CHNOS に対 する MS (ESI+) m/z 400.19[M+H] ⁺
4-シクロペンチ ル-6-(2-(2-メチ ルピリジン-4-イ ル)イミダゾ[1,2- a]ピリミジン-3- イル)-2H-ベンゾ [b][1,4]オキサジ ン-3(4H)-オン J23-453 に関す る	130		59% 粗製物 LCMS によ り、それぞれ 21% および 20%の、所 望の質量を有する 2 つのピークが示さ れた。12g のシリカ カラムを使用し、 DCM 中の 0~10% の MeOH で溶離し てコンビフラッシ ュにより、同一の 質量を有する 2 つ のピークの 90%混 合物まで富化した。	CHNOS に対 する MS (ESI+) m/z 426.22[M+H] ⁺

【 0 3 4 7】

10

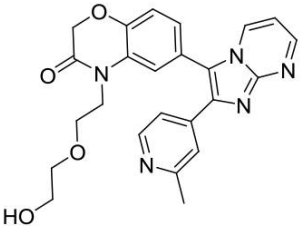
20

30

40

50

【表 1 2 - 3】

4-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル)-6-(2-(2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン	131		38% 粗製物 LCMS により、所望の生成物への約 43%の変換が示される。粗製物を、12g のシリカカラムを使用し、DCM 中の 0~10% の MeOH で溶離してコンビフラッシュにより 80%まで富化した。	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 446.11[M+H]⁺
---	-----	---	---	--

【 0 3 4 8】

以下の化合物を、5-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミンと同様の手法で調製した。

【 0 3 4 9】

10

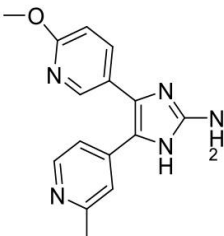
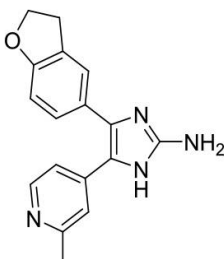
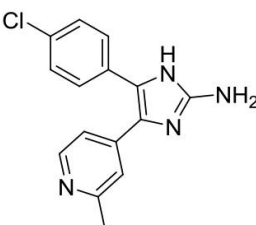
20

30

40

50

【表 1 3 - 1】

名称	実施例	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
4-(6-メトキシ ピリジン-3-イル)-5-(2-メチル ピリジン-4-イル)-1H-イミダ ゾール-2-アミ ン	2		17%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 282.06 [M+H] ⁺ ; LC 純度 97.6% (保持時間- 3.67 分); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.09 (bs, 1H), 8.18-8.23 (m, 2H), 7.68 (dd, J = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 7.21 (bs, 1H), 7.04 (d, J = 4.6Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.0Hz, 1H), 5.51 (bs, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)
4-(2,3-ジヒド ロベンゾフラ ン-5-イル)-5-(2-メチルピリ ジン-4-イル)- 1H-イミダゾー ル-2-アミン	3		18%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 293.7 [M+H] ⁺ ; LC 純度 96.1% (保持時間- 3.96 分); ¹ H NMR (400 MHz DMSO-d ₆ + d-TFA): δ 8.64 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.56 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.5Hz, 1H), 6.93 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.60-4.67 (m, 2H), 3.20-3.26 (m, 2H), 2.63 (s, 3H)
5-(4-クロロフ エニル)-4-(2-メ チルピリジン- 4-イル)-1H-イ ミダゾール-2- アミン	4		56%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 284.98 [M+H] ⁺ ; LC 純度 97.3% (保持時間- 4.49 分); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ + d-TFA): δ 8.55 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.72 (bs, 1H), 7.20-7.50 (m, 5H), 2.57 (s, 3H)

【 0 3 5 0 】

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 2】

4-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-7-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン	5		9%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 323.03 $[M+H]^+$; LC 純度 95.4% (保持時間- 4.05 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + d -TFA): δ 8.63 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.56 (bs, 1H), 7.04-7.20 (m, 3H), 4.16-4.21 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.14 (bs, 2H)
5-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン	6		30%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 299.03 $[M+H]^+$; LC 純度 98.3% (保持時間- 3.75 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.09 (bs, 1H), 8.23 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.05-7.30 (m, 4H), 6.97 (s, 1H), 5.50 (bs, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)
4-(2-アミノ-4-(4-(4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)ピリジン-2-アミン	7		58%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 376.02 $[M+H]^+$; LC 純度 97.9% (保持時間- 4.86 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + D_2O): δ 7.74 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.58 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H)

【 0 3 5 1】

10

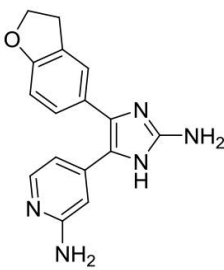
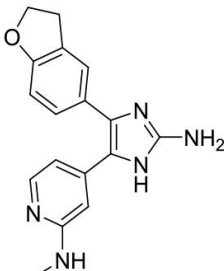
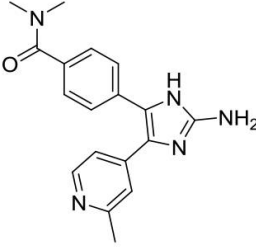
20

30

40

50

【表 1 3 - 3】

4-(2-アミノ-4-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ピリジン-2-アミン	8		6%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 294.04 $[M+H]^+$; LC 純度 93.1% (保持時間- 3.58 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.76 (s, 1H), 7.66 (bs, 1H), 7.00-7.40 (m, 2H), 6.55-6.90 (m, 2H), 6.10-6.55 (m, 1H), 5.60 (bs, 2H), 5.20 (bs, 2H), 4.53 (bs, 2H), 3.16 (bs, 2H)
4-(2-アミノ-4-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-N-メチルピリジン-2-アミン	9		6%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 308.04 $[M+H]^+$; LC 純度 92.2% (保持時間- 3.82 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.87 (bs, 1H), 7.75 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.42-6.52 (m, 2H), 6.20 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 5.26 (bs, 2H), 4.53 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.68 (d, J = 4.8 Hz, 3H)
4-(2-アミノ-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド	10		8%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 322.02 $[M+H]^+$; LC 純度 97.9% (保持時間- 4.63 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.22 (bs, 1H), 8.23 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.43-7.52 (m, 2H), 7.34-7.42 (m, 2H), 7.24 (bs, 1H), 7.07-7.16 (m, 1H), 5.56 (bs, 2H), 2.97 (bs, 6H), 2.36 (s, 3H)

【 0 3 5 2】

10

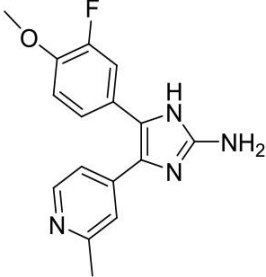
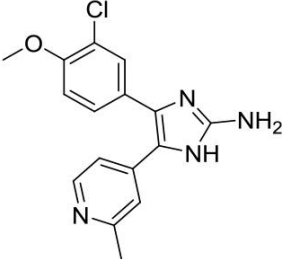
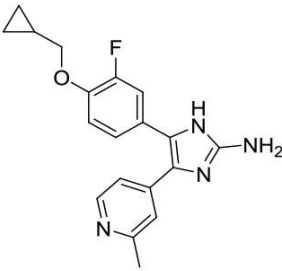
20

30

40

50

【表 1 3 - 4】

5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン	11		21%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 299.00 [M+H] ⁺ ; LC 純度 97.4% (保持時間- 4.02 分); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.31 (bs, 1H), 8.23 (d, J = 5.2Hz, 1H), 7.11-7.29 (m, 4H), 7.08 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.62 (bs, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)
4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン	12		19%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 315.00 [M+H] ⁺ ; LC 純度 98.4% (保持時間- 4.34 分); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.07 (bs, 1H), 8.22 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.05-7.40 (m, 4H), 5.48 (bs, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)
5-(4-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロフェニル)-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン	13		26%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 339.03 [M+H] ⁺ ; LC 純度 96.7% (保持時間- 4.87 分); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.04 (bs, 1H), 8.21 (d, J = 5.2Hz, 1H), 7.02-7.40 (m, 5H), 5.46 (bs, 2H), 3.90 (d, J = 7.0Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.21-1.25 (m, 1H), 0.56-0.60 (m, 2H), 0.32-0.35 (m, 2H)

【 0 3 5 3 】

10

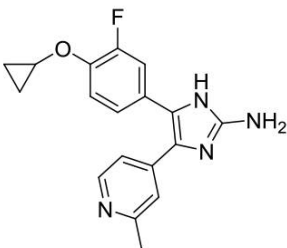
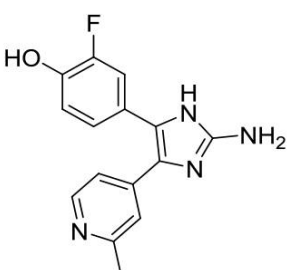
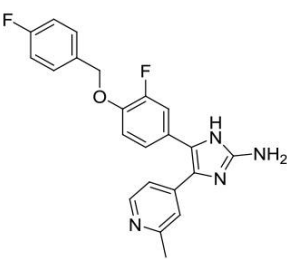
20

30

40

50

【表 13-5】

5-(4-シクロプロポキシ-3-フルオロフェニル)-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン	14		22%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 325.02 $[M+H]^+$; LC 純度 97.2% (保持時間- 4.54 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.00 (bs, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.91-7.51 (m, 5H), 5.36-5.60 (m, 2H), 3.96 (bs, 1H), 2.37 (s, 3H), 0.59-0.90 (m, 4H)
4-(2-アミノ-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-2-フルオロフェノール	15		28%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 285.02 $[M+H]^+$; LC 純度 98.3% (保持時間- 3.50 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + d-TFA): δ 8.64 (d, J = 6.5Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.56 (d, J = 5.8Hz, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.05-7.19 (m, 2H), 2.61 (s, 3H)
5-(3-フルオロ-4-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン	16		55%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 393.03 $[M+H]^+$; LC 純度 90% (保持時間- 5.27 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.01 (bs, 1H), 8.16-8.29 (m, 1H), 7.49-7.58 (m, 2H), 7.01-7.36 (m, 7H), 5.51 (bs, 1H), 5.38 (bs, 1H), 5.14-5.20 (m, 2H), 2.36 (s, 3H)

【0354】

10

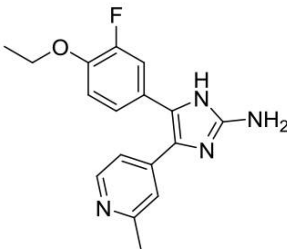
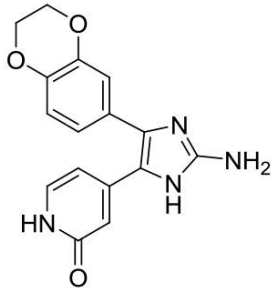
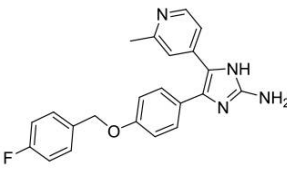
20

30

40

50

【表 13-6】

5-(4-エトキシ-3-フルオロフェニル)-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン	17		62%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 313.03 $[M+H]^+$; LC 純度 92.7% (保持時間- 4.53 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.99 (bs, 1H), 9.19-8.30 (m, 1H), 7.01-7.39 (m, 5H), 5.35-5.50 (m, 2H), 4.11 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.35 (t, J = 6.3Hz, 3H)
4-(2-アミノ-4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ピリジン-2(1H)-オン	18		16%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 310.97 $[M+H]^+$; LC 純度 96.0% (保持時間- 4.65 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + d-TFA): δ 7.76 (bs, 1H), 6.78-7.08 (m, 4H), 6.71 (bs, 1H), 4.22 (s, 4H)
4-(4-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン	19		82%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 375.03 $[M+H]^+$; LC 純度 96.9% (保持時間- 5.14 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.93 (bs, 1H), 8.12-8.23 (m, 1H), 7.48-7.58 (m, 2H), 7.19-7.42 (m, 5H), 6.94-7.16 (m, 3H), 5.29-5.56 (m, 2H), 5.07-5.15 (m, 2H), 2.33 (s, 3H)

【 0 3 5 5 】

10

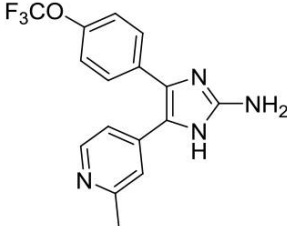
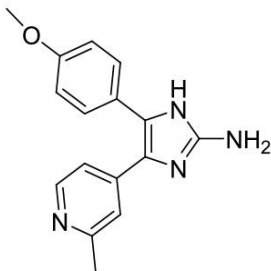
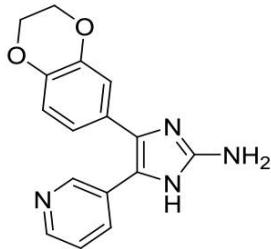
20

30

40

50

【表 1 3 - 7】

5-(2-メチルピリジン-4-イル)-4-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-イミダゾール-2-アミン	20		37%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 334.94 $[M+H]^+$; LC 純度 99.3% (保持時間- 4.09 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.09 (bs, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.0-7.65 (m, 6H), 5.50 (bs, 2H), 2.36 (s, 3H)
5-(4-メトキシフェニル)-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン	21		26%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 281.16 $[M+H]^+$; LC 純度 97.4% (保持時間- 3.95 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 369.2K): δ 11.09 (bs, 1H), 8.19 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.08 (bs, 1H), 6.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.06 (bs, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)
4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシシン-6-イル)-5-(ピリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン	22		28%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 295.03 $[M+H]^+$; LC 純度 98.4% (保持時間- 3.90 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.37 (bs, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.390 (dd, $J = 4.8, 7.6$ Hz, 1H), 6.80-6.90 (m, 3H), 5.69 (bs, 2H), 4.23 (s, 3H)

【 0 3 5 6 】

10

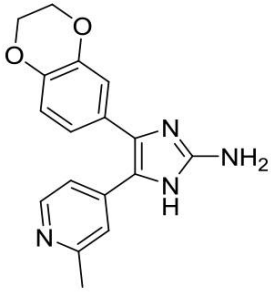
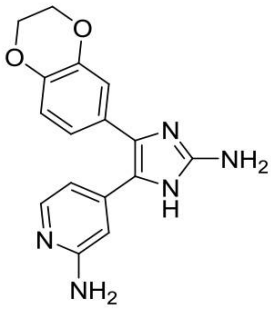
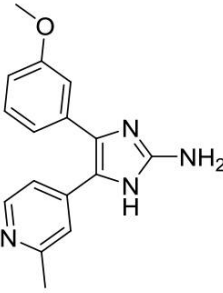
20

30

40

50

【表 13-8】

4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン	23		11%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 309.16 $[M+H]^+$; LC 純度 99.7% (保持時間-3.57 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.92 (bs, 1H), 8.19 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.01-7.91 (m, 2H), 6.82-6.99 (m, 3H), 5.34 (bs, 2H), 4.26 (s, 4H), 2.36 (s, 3H)
4-(2-アミノ-4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ピリジン-2-アミン	24		19%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 310.03 $[M+H]^+$; LC 純度 91.8% (保持時間-3.53 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.79 (bs, 1H), 7.70 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.74-6.94 (m, 3H), 5.38-6.62 (m, 2H), 5.70 (bs, 2H), 5.26 (bs, 2H), 4.24 (s, 4H)
4-(3-メトキシフェニル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン	25		18%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 281.16 $[M+H]^+$; LC 純度 96.4% (保持時間- 4.03 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.07 (bs, 1H), 8.22 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.20-7.31 (m, 2H), 7.12 (bs, 1H), 6.98 (bs, 2H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)

【0357】

10

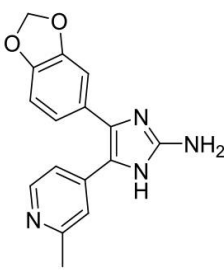
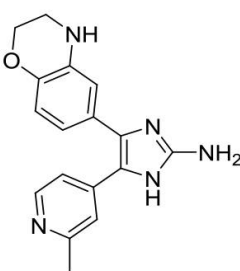
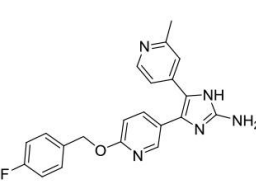
20

30

40

50

【表 1 3 - 9】

4-(ベンゾ [d][1,3]ジオキ ソール-5-イル)- 5-(2-メチルピ リジン-4-イル)- 1H-イミダゾー ル-2-アミン	26		56%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 295.03 $[M+H]^+$; LC 純度 95.3% (保持時間- 3.94 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.16 (bs, 1H), 8.21 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.08 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.86-6.95 (m, 3H), 6.08 (s, 2H), 5.51 (bs, 2H), 2.36 (s, 3H)
4-(3,4-ジヒド ロ-2H-ベンゾ [b][1,4]オキサ ジン-6-イル)-5- (2-メチルピリ ジン-4-イル)- 1H-イミダゾー ル-2-アミン	27		36%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 308.05 $[M+H]^+$; LC 純度 93.8% (保持時間- 3.85 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.81 (bs, 1H), 8.15 (d, J = 5.2Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.12 (bs, 1H), 6.63 (bs, 2H), 6.50 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.81 (bs, 1H), 5.28 (bs, 2H), 4.12-4.15 (m, 2H), 3.23-3.38 (m, 2H), 2.35 (s, 3H)
4-(6-(4-フルオ ロベンジル)オ キシ)ピリジン- 3-イル)-5-(2-メ チルピリジン- 4-イル)-1H-イ ミダゾール-2- アミン	28		22%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 376.02 $[M+H]^+$; LC 純度 91.8% (保持時間- 4.94 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.17 (bs, 1H), 8.19-8.29 (m, 2H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46-7.59 (m, 2H), 7.16-7.29 (m, 3H), 7.05 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.58 (bs, 2H), 5.35 (s, 2H), 2.36 (s, 3H)

【 0 3 5 8】

10

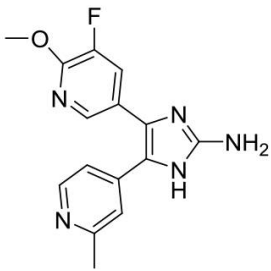
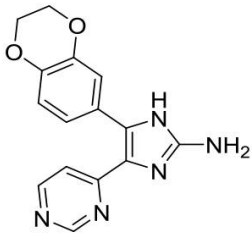
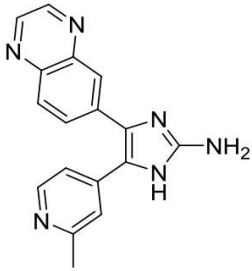
20

30

40

50

【表 13-10】

4-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン	29		21%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 300.0 $[M+H]^+$; LC 純度 98.2% (保持時間- 3.97 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.33 (bs, 1H), 8.26 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.60-7.66 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.07 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.64 (bs, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)
2-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-3-(ピリミジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン	30		5%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 295.97 $[M+H]^+$; LC 純度 92.6% (保持時間- 3.96 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.21 (bs, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.34 (bs, 1H), 7.02-7.15 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.76 (bs, 2H), 4.28 (s, 4H)
5-(2-メチルピリジン-4-イル)-4-(キノキサリン-6-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン	31		5%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 300.00 $[M+H]^+$; LC 純度 98.9% (保持時間- 4.72 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.49 (bs, 1H), 8.90 (d, J = 10 Hz, 2H), 8.30 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.17 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.72 (bs, 2H), 2.40 (s, 3H)

【0359】

10

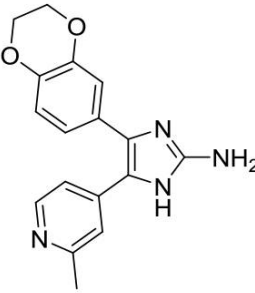
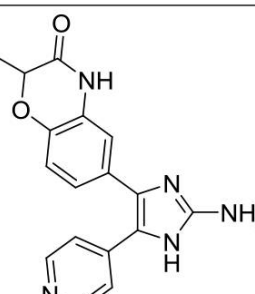
20

30

40

50

【表 13-11】

4-(2,3-ジヒドロベンゾ [b][1,4]ジオキ シン-6-イル)-5- (2-メチルピリ ジン-4-イル)- 1H-イミダゾー ル-2-アミン	32		11%	100~200 メッシュのシリカゲルを使用して、 5%MeOH/DCM 中で精製。 CHNOS に対する MS (ESI+) <i>m/z</i> 309.16 [M+H]⁺; LC 純度 99.7% (保持時間-3.57 分); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 10.92 (bs, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.01-7.91 (m, 2H), 6.82-6.99 (m, 3H), 5.34 (bs, 2H), 4.26 (s, 4H), 2.36 (s, 3H)
6-(2-アミノ-5- (2-メチルピリ ジン-4-イル)- 1H-イミダゾー ル-4-イル)-2-メ チル-2H-ベン ゾ[b][1,4]オキ サジン-3(4H)- オン	33		6%	prep HPLC により精製。 CHNOS に対する MS (ESI+) <i>m/z</i> 336.04 [M+H]⁺; LC 純度 98.7% (保持時間- 3.88 分); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 11.28 (bs, 1H), 10.67 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 6.93- 7.02 (m, 3H), 5.59 (bs, 2H), 4.69 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.43 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 3H)

【0360】

10

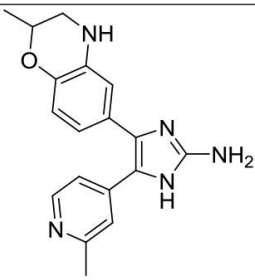
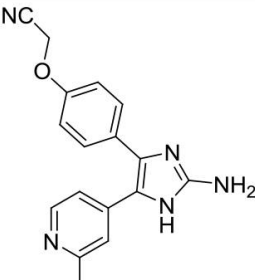
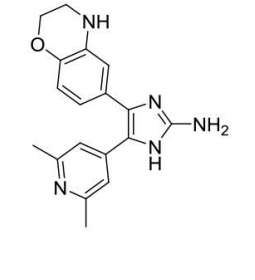
20

30

40

50

【表 13-12】

4-(2-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン	34		45%	CHNOS に対する MS(ESI+) m/z 322.10 $[M+H]^+$; LC 純度 97.1% (保持時間- 4.04 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.06 (bs, 1H), 8.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.12 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.60-6.64 (m, 2H), 6.50 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.84 (bs, 1H), 5.41 (bs, 2H), 4.09-4.14 (m, 1H), 3.33 (bs, 1H), 2.89-2.96 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.1 Hz, 3H)
2-(4-(2-アミノ-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)フェノキシ)アセトニトリル	35		29%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 306.06 $[M+H]^+$; LC 純度 98.5% (保持時間- 3.96 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.04 (bs, 1H), 8.19 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.22 (bs, 1H), 6.99-7.13 (m, 3H), 5.44 (bs, 2H), 5.20 (s, 2H), 2.34 (s, 3H).
4-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)-5-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン	36		14%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 322.10 $[M+1]^+$; LC 純度 99.4% (保持時間- 3.75 分); ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6 + d -TFA): 7.53 (s, 2H), 6.70-6.82 (m, 2H), 6.65 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.20 (bs, 2H), 3.34 (bs, 2H), 2.56 (s, 6H)

【0361】

10

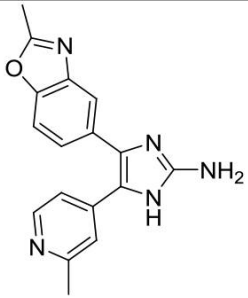
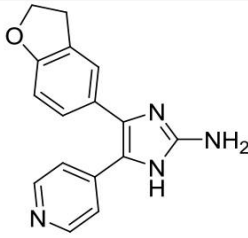
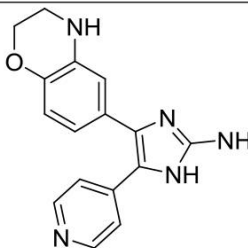
20

30

40

50

【表 1 3 - 1 3】

4-(2-メチルベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン	37		9%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 306.06 $[M+1]^+$; LC 純度 90.0% (保持時間- 4.70 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.46 (bs, 1H), 8.20 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.62-7.67 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.04 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.69 (bs, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)
4-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-5-(ピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン	38		8%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 279.04 $[M+H]^+$; LC 純度 99.6% (保持時間- 3.48 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + d -TFA): δ 8.79 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 8.8 Hz, 2H)
4-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)-5-(ピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン	39		2%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 294.08 $[M+H]^+$; LC 純度 99.7% (保持時間- 4.62 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + D_2O): δ 8.64 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 1.7, 8.1 Hz, 1H), 4.16 (bs, 2H), 3.28 (bs, 2H)

【 0 3 6 2 】

10

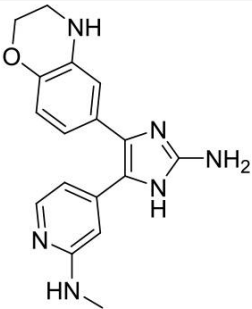
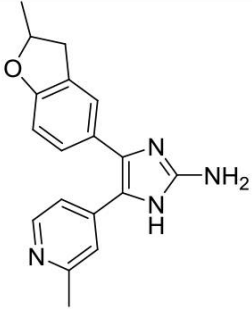
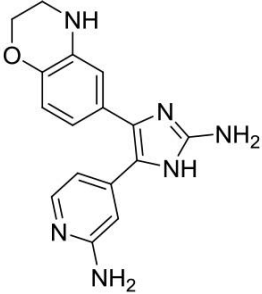
20

30

40

50

【表 1 3 - 1 4】

4-(2-アミノ-4-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-N-メチルピリジン-2-アミン	40		18%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 323 $[M+H]^+$; LC 純度 92.5% (保持時間- 4.79 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + d-TFA): δ 7.80 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.74-6.98 (m, 4H), 6.60 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.22 (bs, 2H), 3.39 (bs, 2H), 2.87 (s, 3H)
4-(2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン	41 ラセミ体		19%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 307.06 $[M+H]^+$; LC 純度 93.6% (保持時間- 4.09 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.91 (bs, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.98-7.38 (m, 4H), 6.65-6.69 (m, 1H), 5.28-5.46 (m, 2H), 4.94 (bs, 1H), 3.26-3.29 (m, 1H), 2.74-2.79 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.0 Hz, 3H)
4-(2-アミノ-4-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ピリジン-2-アミン	42		12%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 309.2 $[M+H]^+$; LC 純度 98.1% (保持時間- 3.27 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.68 (bs, 1H), 7.66 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.41-6.69 (m, 5H), 5.77 (bs, 1H), 5.64 (bs, 2H), 5.20 (bs, 2H), 4.1.2 (bs, 2H), 3.28 (bs, 2H)

【 0 3 6 3 】

10

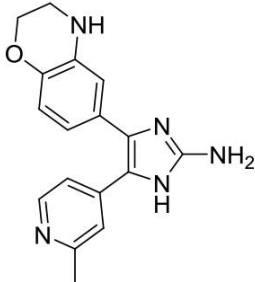
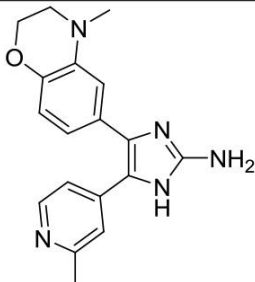
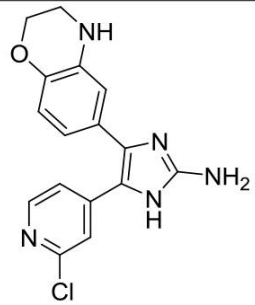
20

30

40

50

【表 13 - 15】

4-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン	43		36%	CHNOS m/z 308.17 $[M+H]^+$; LC 純度 99.3% (保持時間- 3.79 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.13 (bs, 1H), 8.18 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.13 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.63 (bs, 2H), 6.50 (dd, J = 1.6, 8.1 Hz, 1H), 5.83 (bs, 1H), 5.47 (bs, 2H), 4.13 (bs, 2H), 3.32 (bs, 2H), 2.35 (s, 3H)
4-(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン	44		6%	CHNOS m/z 322.09 $[M+H]^+$; LC 純度 97.3% (保持時間- 4.05 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + D_2O): δ 8.17 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.14 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.56-6.70 (m, 3H), 4.22 (bs, 2H), 3.21 (bs, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)
5-(2-クロロピリジン-4-イル)-4-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン	45		11%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 328.10 $[M+H]^+$; LC 純度 98.3% (保持時間- 4.41 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.14 (bs, 1H), 8.11 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (bs, 1H), 6.60-6.70 (m, 2H), 6.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.90 (bs, 1H), 5.52 (bs, 2H), 4.15 (bs, 2H), 3.29 (bs, 2H)

【 0 3 6 4 】

10

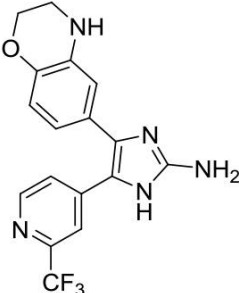
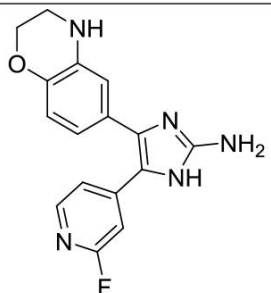
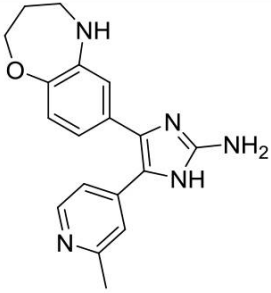
20

30

40

50

【表 1 3 - 1 6】

4-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)-5-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン	46		25%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 362.12 $[M+H]^+$; LC 純度 99.1% (保持時間- 4.71 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + d-TFA): δ 8.65 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.52 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.81-6.89 (m, 2H), 6.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.22 (bs, 2H), 3.34 (bs, 2H)
4-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)-5-(2-フルオロピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン	47		19%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 312.06 $[M+H]^+$; LC 純度 99.4% (保持時間- 4.14 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + d-TFA): δ 8.16 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.80-6.89 (m, 2H), 6.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.23 (bs, 2H), 3.38 (bs, 2H)
5-(2-メチルピリジン-4-イル)-4-(2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-7-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン	48		16%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 322.17 $[M+H]^+$; LC 純度 99.7% (保持時間- 3.84 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + d-TFA): δ 8.68 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.17 (bs, 2H), 3.36 (bs, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.16 (bs, 2H)

【 0 3 6 5】

10

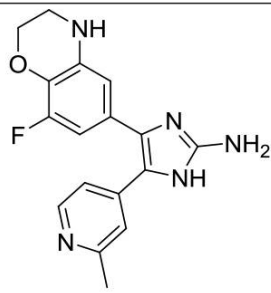
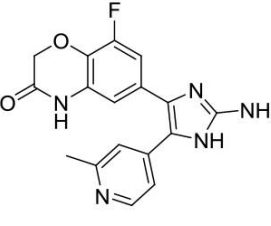
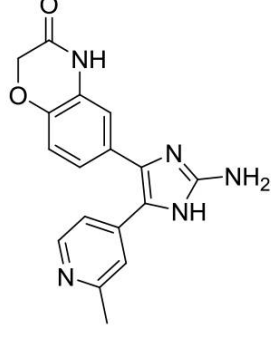
20

30

40

50

【表 1 3 - 1 7】

4-(8-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン	49		15%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 326.15 $[M+H]^+$; LC 純度 98.2% (保持時間- 3.92 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + d-TFA): δ 8.65 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.60 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.52-6.58 (m, 2H), 4.22 (bs, 2H), 3.35 (bs, 2H), 2.63 (s, 3H)
6-(2-アミノ-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)-8-フルオロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン	50		12%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 340.14 $[M+H]^+$; LC 純度 98.6% (保持時間- 3.83 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + D $_2$ O): δ 8.21 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.07 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.76-6.88 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 2.36 (s, 3H)
6-(2-アミノ-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン	51		9%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 322.24 $[M+H]^+$; LC 純度 99.8% (保持時間- 3.50 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + d-TFA): δ 8.65 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.58 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.68-7.10 (m, 3H), 4.65 (s, 2H), 2.62 (s, 3H)

【 0 3 6 6 】

10

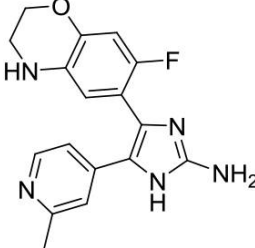
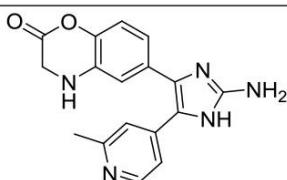
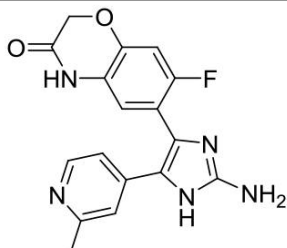
20

30

40

50

【表 13-18】

4-(7-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン	52		9%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 326.21 $[M+H]^+$; LC 純度 92.9% (保持時間- 3.54 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + D_2O): δ 8.12 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.15 (bs, 1H), 6.97 (bs, 1H), 6.50-6.70 (m, 2H), 4.15 (bs, 2H), 3.35 (bs, 2H), 2.31 (s, 3H)
6-(2-アミノ-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-2-オン	53		11%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 322.14 $[M+H]^+$; LC 純度 98.6% (保持時間- 3.57 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + d-TFA): δ 8.62 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.67-7.09 (m, 3H), 4.63 (s, 2H), 2.61 (s, 3H)
6-(2-アミノ-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)-7-フルオロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン	54		9%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 340.14 $[M+H]^+$; LC 純度 99.3% (保持時間- 3.55 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + D_2O): δ 8.43 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.32 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.05-7.10 (m, 1H), 6.95 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 2.54 (s, 3H)

【0367】

10

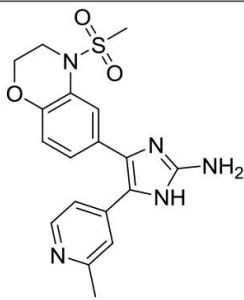
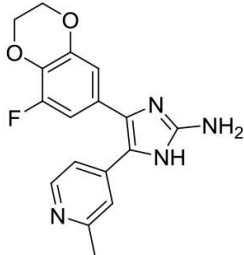
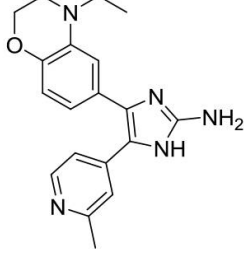
20

30

40

50

【表 13 - 19】

5-(2-メチルピリジン-4-イル)-4-(4-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン	55		18%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 386.17 $[M+H]^+$; LC 純度 96.3% (保持時間- 3.71 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + D_2O): δ 8.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.03-7.16 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.78 (bs, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)
4-(8-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシシン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン	56		13%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 327.12 $[M+H]^+$; LC 純度 97.6% (保持時間- 3.68 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + D_2O): δ 8.21 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.08 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.70-6.79 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.26 (bs, 4H), 2.37 (s, 3H)
4-(4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン	57		30%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 336.24 $[M+H]^+$; LC 純度 91.8% (保持時間- 4.01 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.92 (bs, 1H), 8.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.29 (bs, 1H), 7.15 (bs, 1H), 6.62-6.78 (m, 2H), 6.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.32 (bs, 2H), 4.18 (bs, 2H), 3.30 (bs, 2H), 3.23 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 0.99 (t, J = 7.0 Hz, 3H)

【 0 3 6 8 】

10

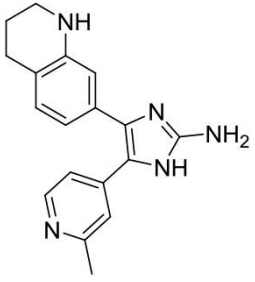
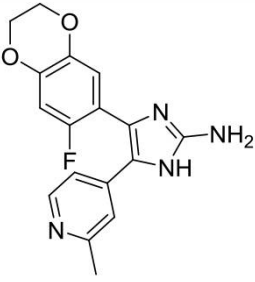
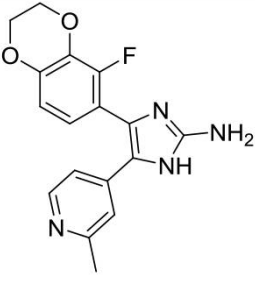
20

30

40

50

【表 13-20】

5-(2-メチルピリジン-4-イル)-4-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン	58		22%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 306.28 $[M+H]^+$; LC 純度 98.2% (保持時間- 4.55 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + d -TFA): δ 8.66 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.58 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.30-3.35 (m, 2H), 2.78-2.85 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.90-1.95 (m, 2H)
4-(7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン	59		21%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 327.19 $[M+H]^+$; LC 純度 99.8% (保持時間- 3.68 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + d -TFA): δ 8.63 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.53 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.89-7.15 (m, 2H), 4.24-4.34 (m, 4H), 2.62 (s, 3H)
4-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン	60		38%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 327.20 $[M+H]^+$; LC 純度 95.1% (保持時間- 4.03 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.19 (bs, 1H), 8.18 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.95 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.73-6.88 (m, 2H), 5.57 (bs, 2H), 4.34 (s, 4H), 2.35 (s, 3H)

【0369】

10

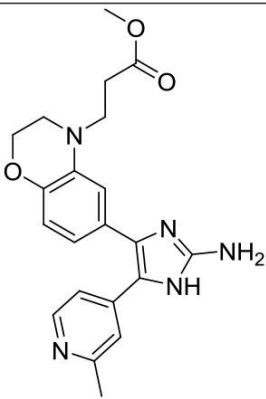
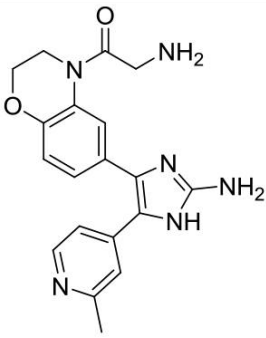
20

30

40

50

【表 13-21】

メチル 3-(6-(2-アミノ-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)-2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-イル)プロパノエート	61		3%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 394.30 $[M+H]^+$; LC 純度 99.4% (保持時間- 4.72 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + D_2O): δ 8.13 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.13 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.60-6.74 (m, 2H), 6.53 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.12 (bs, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.40 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.26 (bs, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.23 (t, J = 6.5 Hz, 2H)
2-アミノ-1-(6-(2-アミノ-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)-2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-イル)エタン-1-オン	62		16%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 365.21 $[M+H]^+$; LC 純度 98.4% (保持時間- 2.95 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + d -TFA): δ 8.67 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.16 (bs, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.65 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.88 (bs, 2H), 2.63 (s, 3H)

【0370】

10

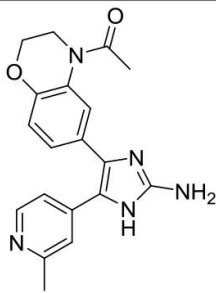
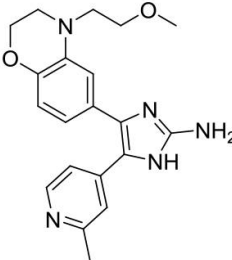
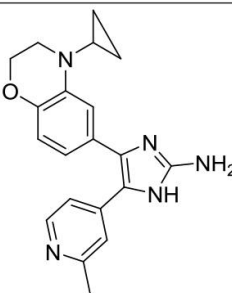
20

30

40

50

【表 1 3 - 2 2】

1-(6-(2-アミノ-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)-2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-イル)エタン-1-オン	63		43%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 350.16 $[M+H]^+$; LC 純度 97% (保持時間- 1.32 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.09 (bs, 1H), 8.19 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.05-7.18 (m, 3H), 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.52 (bs, 2H), 4.29 (bs, 2H), 3.86 (bs, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)
4-(4-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン	64		13%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 366.26 $[M+H]^+$; LC 純度 96.1% (保持時間- 4.59 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.12 (bs, 1H), 8.19 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.14 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.64-6.74 (m, 2H), 6.56 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 5.50 (bs, 2H), 4.15 (bs, 2H), 3.30-3.46 (m, 6H), 3.19 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)
4-(4-(シクロプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン	65		15%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 348.25 $[M+H]^+$; LC 純度 98.5% (保持時間- 4.16 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.95 (bs, 1H), 8.20 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.17 (bs, 2H), 6.62-6.78 (m, 2H), 5.39 (bs, 2H), 4.21 (bs, 2H), 3.25 (bs, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.12 (bs, 1H), 0.35-0.60 (m, 4H)

【 0 3 7 1】

10

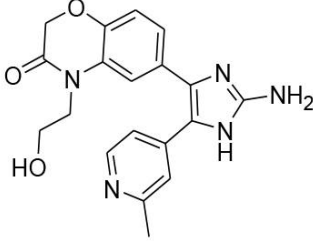
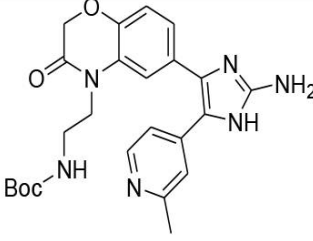
20

30

40

50

【表 13-23】

6-(2-アミノ-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-4-(2-ヒドロキシエチル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン	66		27%	コンビフラッシュ(4g カラム)により、DCM 中の 0 ~ 15%MeOH で溶離して精製し、続いて Et₂O で摩砕した。 CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 366.21 [M+H]⁺; LC 純度 98.6% (保持時間- 3.38 分); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆ + <i>d</i>-TFA): δ 8.64 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.11-7.19 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.92 (bs, 2H), 3.52-3.56 (m, 2H), 2.62 (s, 3H)
tert-ブチル(2-(6-(2-アミノ-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-イル)エチル)カルバメート	中間体 132		23%	コンビフラッシュ(4g カラム)により、DCM 中の 0 ~ 10%MeOH で溶離して精製し、続いて Et₂O で摩砕した。 CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 465.13 [M+H]⁺

【0372】

10

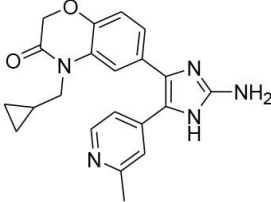
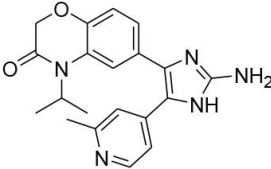
20

30

40

50

【表 1 3 - 2 4】

6-(2-アミノ-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-4-(シクロプロピルメチル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン	67		23%	コンビフラッシュ(12mg カラム)により、DCM 中の 0~10% MeOH で溶離して 92%まで富化し、続いて Et₂O で摩砕した。 CHNOS に対する MS (ESI+) <i>m/z</i> 376.21 [M+H]⁺; LC 純度 96.9% (保持時間- 4.31 分); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆ + <i>d</i>-TFA): δ 8.64 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.11-7.20 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.79 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.13 (bs, 1H), 0.37-0.42 (m, 2H), 0.29-0.33 (m, 2H)
6-(2-アミノ-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-4-イソプロピル-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン	68		22%	コンビフラッシュ(12g カラム)により、DCM 中の 0~10% MeOH で溶離して 70%まで富化し、続いて Et₂O で摩砕した。 CHNOS に対する MS (ESI+) <i>m/z</i> 364.20 [M+H]⁺; LC 純度 98.9% (保持時間- 3.89 分); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 11.08 (bs, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.24 (bs, 2H), 7.05-7.18 (m, 2H), 7.01 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 5.50 (bs, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.46-4.53 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.36 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H)

【 0 3 7 3 】

10

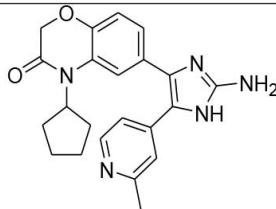
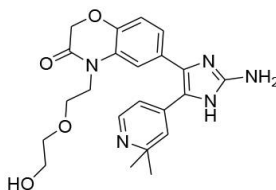
20

30

40

50

【表 13-25】

6-(2-アミノ-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-4-シクロペンチル-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン	69		39%	コンビフラッシュ(4g カラム)により、DCM 中の 0 ~ 10%MeOH で溶離して精製し、続いて Et ₂ O で摩砕した。 CHNOS に対する MS (ESI+) <i>m/z</i> 390.27 [M+H] ⁺ ; LC 純度 93.6% (保持時間- 4.47 分); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.12 (bs, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.07-7.20 (m, 3H), 7.02 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 5.51 (bs, 2H), 4.69-4.50 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.86-1.93 (m, 2H), 1.70-1.80 (m 2H), 1.59 (bs, , 2H), 1.39-1.50 (m, 2H)
6-(2-アミノ-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-4-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン	70		16%	コンビフラッシュ(12mg カラム)により、DCM 中の 0~10% MeOH で溶離して 90%まで富化し、続いて Et ₂ O で摩砕した。 CHNOS に対する MS (ESI+) <i>m/z</i> 410.25 [M+H] ⁺ ; LC 純度 97.5% (保持時間- 4.72 分); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + <i>d</i> -TFA): δ 8.64 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.11-7.19 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.03 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.57 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.32-3.85 (m, 4H), 2.63 (s, 3H)

【0374】

合成経路 2

4-(2-アミノ-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)ベンゼン-1,2-ジオール(実施例 71)

【0375】

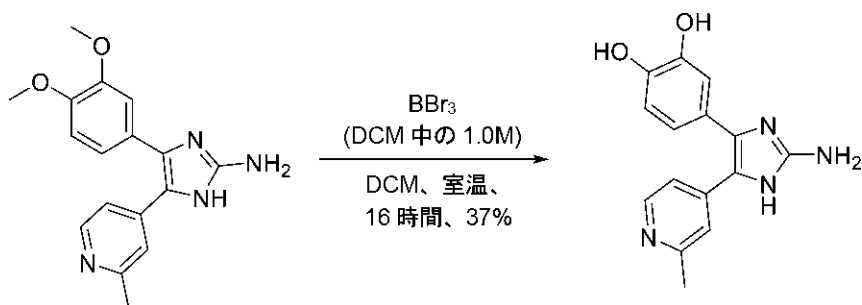
10

20

30

40

【化 8 6】



DCM (20 mL) 中の 4-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン (300 mg、0.96 mmol) の溶液に、ホウ素 BBr_3 (DCM 中の 1M、3 mL、0.29 mmol) をゆっくりと 0°C で添加した。反応混合物を室温まで加温し、16 時間更に攪拌した。TLC により、反応が完了したことが示された。反応物を MeOH でクエンチし、減圧下で濃縮した。粗製の残留物を、 Et_2O (20 mL) で摩砕することにより富化した。富化した残留物を、分取 HPLC により更に精製して、4-(2-アミノ-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)ベンゼン-1,2-ジオールを灰色固体として得た。収率：100 mg (37%)；CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 282.99 $[M+H]^+$ ；LC 純度 95.6%； ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6 + d\text{-TFA}$): δ 8.60 (d, $J = 6.4\text{ Hz}$, 1H), 7.77 (d, $J = 1.2\text{ Hz}$, 1H), 7.56 (dd $J = 1.6, 6.4\text{ Hz}$, 1H), 6.85-6.91 (m, 2H), 6.78 (dd, $J = 2.0, 8.1\text{ Hz}$, 1H), 2.49 (s, 3H)。

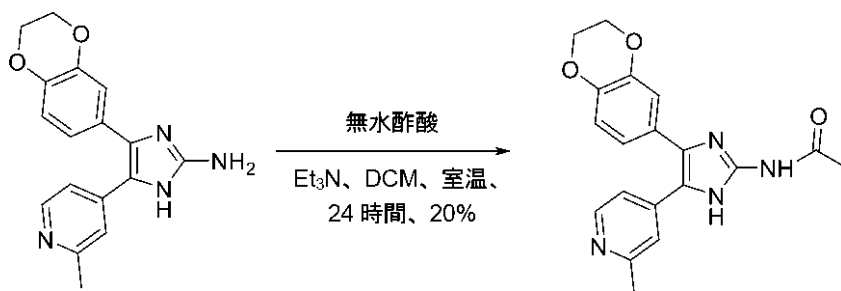
【0376】

合成経路 3

N-(4-(2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシシン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)アセトアミド (実施例 72)

【0377】

【化 8 7】



DCM (20 mL) 中の 4-(2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシシン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン (300 mg、0.97 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (197 mg、1.95 mmol) および無水酢酸 (149 mg、1.46 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で 24 時間攪拌した。TLC により、反応が完了したことが示された。反応混合物を、水 (25 mL) で希釈し、DCM (20 mL で 3 回) で抽出した。有機層を、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の残留物を、カラムクロマトグラフィーにより、シリカゲル (100~200 メッシュ) を使用し、ヘキサン中の 0~100% EtOAc で溶離して精製して、N-(4-(2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシシン-6-イル)-5-(2-メチルピ

リジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)アセトアミドを黄色固体として得た。収率：70mg (20%)；CHNOSに対するMS (ESI+) m/z 351.00 [M+H]⁺；LC純度96.2%；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.71 (bs, 1H), 11.13 (bs, 1H), 8.22-8.38 (m, 1H), 7.27-7.37 (m, 1H), 7.10-7.20 (m, 1H), 6.77-6.98 (m, 3H), 4.24-4.28 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)。

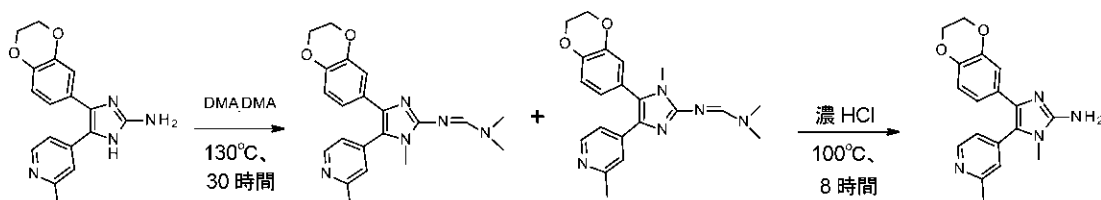
【0378】

合成経路4

4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-1-メチル-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン(実施例73)

【0379】

【化88】



【0380】

N'-(4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-1-メチル-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-N,N-ジメチルホルムイミドアミドおよびN'-(5-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-1-メチル-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-N,N-ジメチルホルムイミドアミド

DMF-DMA (3 mL) 中の4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン (700 mg、0.22 mmol) の溶液を、130°Cで30時間攪拌した。TLCにより、反応が完了したことが示された。反応混合物を、減圧下で濃縮して、N'-(4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-1-メチル-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-N,N-ジメチルホルムイミドアミドおよびN'-(5-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-1-メチル-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-N,N-ジメチルホルムイミドアミドの混合物を褐色固体として得た。収率：840 mg (粗製物)。CHNOSに対するMS (ESI+) m/z 253.17 [M+H]⁺。粗生成物を、更に精製することなく次のステップで使用した。

【0381】

4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-1-メチル-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン

N'-(4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-1-メチル-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-N,N-ジメチルホルムイミドアミドおよびN'-(5-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-1-メチル-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-N,N-ジメチルホルムイミドアミド (68 mg、0.18 mmol) の粗製混合物を、濃塩酸塩溶液 (2 mL) に添加し、100°Cで8時間攪拌した。TLCにより、反応が完了したことが示された。反応混合物を減圧下で濃縮して、2つの位置異性体の混合物を得た。両方の位置異性体を、分取HPLCにより単離して、4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-1-メチル-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミンを黄色固体として得て、収率=5 mg；CHNOSに対するMS (ESI+) m/z 323.

06 [M+H]⁺; LC純度97%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 1.6, 8.2 Hz, 1H), 5.66 (bs, 2H), 4.28-4.31 (m, 4H), 3.10 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

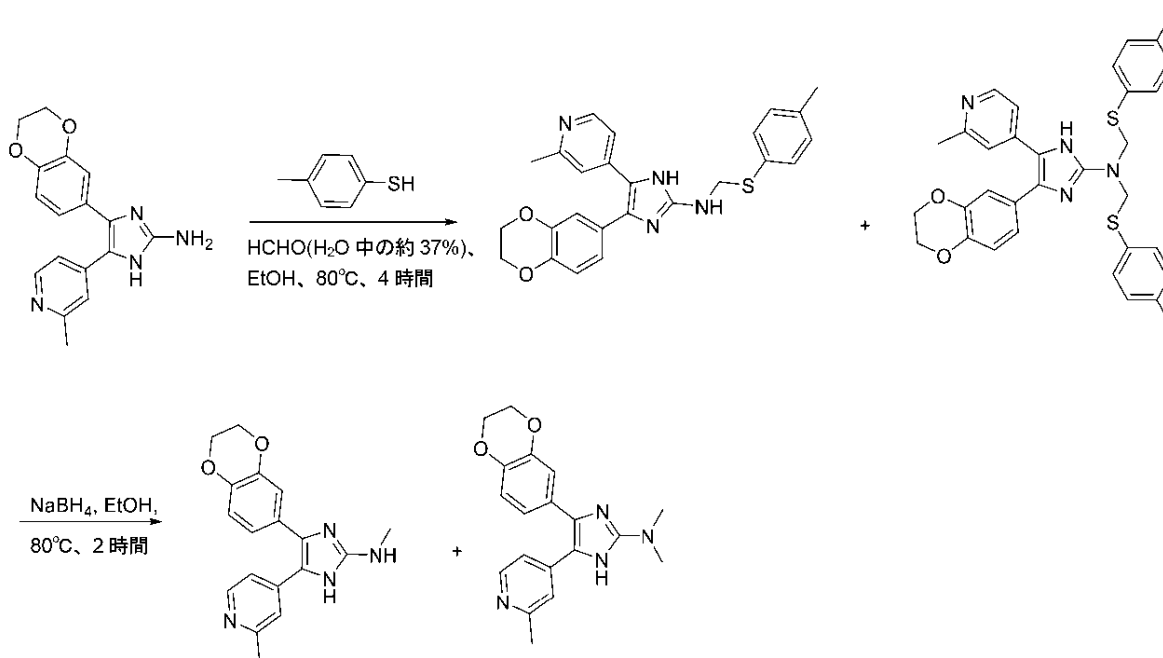
【0382】

合成経路5

4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-N-メチル-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン(実施例74)および4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-N,N-ジメチル-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン(実施例75)

【0383】

【化89】



【0384】

4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-N-((p-トリルチオ)メチル)-1H-イミダゾール-2-アミンおよび4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-N,N-ビス((p-トリルチオ)メチル)-1H-イミダゾール-2-アミン

EtOH (20 mL) 中の4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン(600 mg、1.94 mmol)、4-メチルベンゼンチオール(484 mg、3.89 mmol)の溶液に、ホルムアルデヒド(H₂O中の37%、0.6 mL)を室温で添加した。反応混合物を90°Cで4時間攪拌した。TLCにより、反応が完了したことが示された。溶媒を減圧下で濃縮した。残留物を、H₂O (20 mL)で希釈し、EtOAc (20 mLで3回)で抽出した。有機物を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、2つの化合物の約1:1の混合物を褐色蠟様固体として得て、これを更に精製することなく次のステップで使用した。収率: 1.3 g (粗製混合物)。

【0385】

4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-N-((p-トリルチオ)メチル)-1H-イミダゾール-

2-アミン

CHNOSに対するMS (ESI+) m/z 445.03 [M+H]⁺ (粗製物LCMSにより20%)。

【0386】

4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-N,N-ビス((p-トリルチオ)メチル)-1H-イミダゾール-2-アミン

CHNOSに対するMS (ESI+) m/z 581.04 [M+H]⁺ (粗製物LCMSにより18%)。

【0387】

4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-N-メチル-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミンおよび4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-N,N-ジメチル-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン

EtOH (50 mL) 中の4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-N-((p-トリルチオ)メチル)-1H-イミダゾール-2-アミンおよび4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-N,N-ビス((p-トリルチオ)メチル)-1H-イミダゾール-2-アミン (1.2 g) の粗製混合物に、NaBH₄ (770 mg、20.3 mmol) を室温で添加した。反応混合物を80℃で2時間攪拌した。TLCにより、反応が完了したことが示された。溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物を、氷水 (30 mL) で希釈し、15分間攪拌し、EtOAc (30 mL で3回) で抽出した。有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の残留物を分取HPLCにより精製した。

【0388】

4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-N-メチル-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン

黄色固体。収率: 35 mg (4%)。CHNOSに対するMS (ESI+) m/z 323.18 [M+H]⁺; LC純度99.7% (保持時間-4.11分); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆+d-TFA): δ 8.60 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.58 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.90-7.01 (m, 2H), 4.27 (bs, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.61 (s, 3H)。

【0389】

4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-N,N-ジメチル-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン

黄色固体。収率: 70 mg (8%)。CHNOSに対するMS (ESI+) m/z 337.22 [M+H]⁺; LC純度93.7% (保持時間-4.22分); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆+d-TFA): δ 8.65 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.60 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.89-7.01 (m, 2H), 4.28 (bs, 4H), 3.18 (s, 6H), 2.62 (s, 3H)。

【0390】

以下の中間体を、4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-N-((p-トリルチオ)メチル)-1H-イミダゾール-2-アミンおよび4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-N,N-ビス((p-トリルチオ)メチル)-1H-イミダゾール-2-アミンと同様の手法で調製した。

【0391】

10

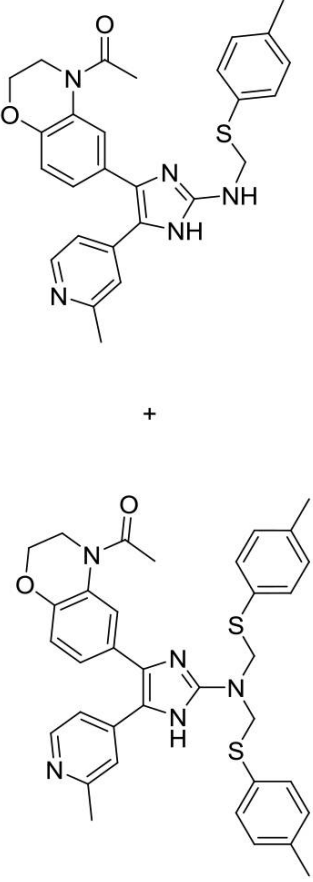
20

30

40

50

【表 1 4】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
1-(6-(5-(2-メチルピリジン-4-イル)-2-(((p-トリルチオ)メチル)アミノ)-1H-イミダゾール-4-イル)-2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-イル)エタン-1-オン および 1-(6-(2-(ビス((p-トリルチオ)メチル)アミノ)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)-2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-イル)エタン-1-オン	133 および 134		粗製物 約 1:1 混合物	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 486.12[M+H] ⁺ CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 622.23 [M+H] ⁺ .

【0392】

以下の化合物を、4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシシン-6-イル)-N-メチル-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミンおよび4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシシン-6-イル)-N,N-ジメチル-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミンと同様の手法で調製した。

【0393】

10

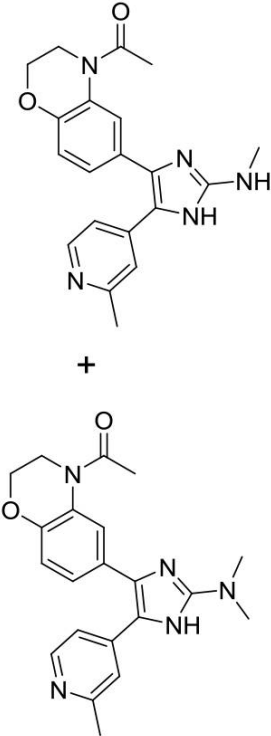
20

30

40

50

【表 15】

名称	実施例	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
1-(6-(5-(2-メチルピリジン-4-イル)-2-(((p-トリルチオ)メチル)アミノ)-1H-イミダゾール-4-イル)-2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-イル)エタン-1-オン および 1-(6-(2-(ビス((p-トリルチオ)メチル)アミノ)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)-2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-イル)エタン-1-オン	76 および 77		粗製物 約 1:1 混合物	CHNOS に対する MS (ESI-) m/z 362.17 [M-H] ⁺ ; CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 378.20 [M+H] ⁺

【0394】

合成経路 6

4-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)-N-メチル-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン (実施例 78) および 4-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)-N,N-ジメチル-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン (実施例 79)

【0395】

10

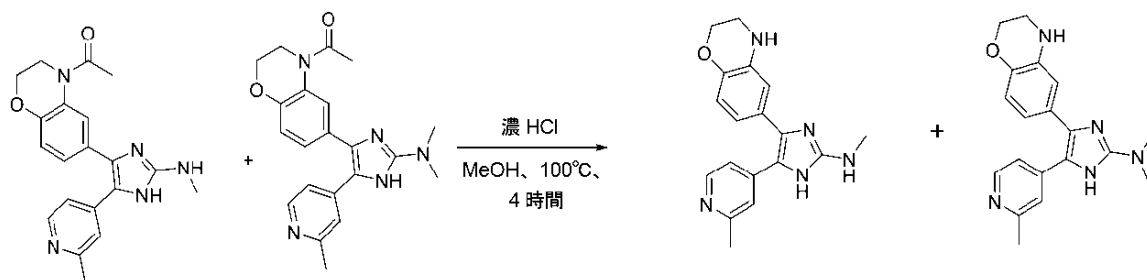
20

30

40

50

【化 90】



MeOH (15 mL) 中の 1-(6-(2-(メチルアミノ)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)-2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジン-4-イル) エタン-1-オンおよび 1-(6-(2-(ジメチルアミノ)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)-2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジン-4-イル) エタン-1-オン (500 mg、1.34 mmol) の溶液に、濃 HCl (5.0 mL) を室温で添加した。反応混合物を 100°C で 4 時間撹拌した。TLC により、反応が完了したことが示された。反応混合物を、室温まで放冷し、NaHCO₃ 飽和水溶液を用いて中和し、DCM 中の 10% MeOH (10 mL で 3 回) で抽出した。有機物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の残留物を、カラムクロマトグラフィーにより、シリカゲル (100~200 メッシュ) を使用し、DCM 中の 0~10% の MeOH で溶離して精製して、続いて Et₂O で摩砕し、真空下で乾燥して、4-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジン-6-イル)-N-メチル-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミンおよび 4-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジン-6-イル)-N,N-ジメチル-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミンを得た。

【0396】

4-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジン-6-イル)-N-メチル-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン

黄色固体。収率：40 mg (15%)。CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 322.06 [M+H]⁺；LC 純度 92.8% (保持時間-3.81 分)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.44 (bs, 1H), 8.20 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.14 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.59-6.72 (m, 2H), 6.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.97 (bs, 1H), 5.86 (bs, 1H), 4.14 (bs, 2H), 3.26 (bs, 2H), 2.80 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.37 (s, 3H)。

【0397】

4-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジン-6-イル)-N,N-ジメチル-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-アミン

黄色固体。収率：30 mg (17%)。CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 336.06 [M+H]⁺；LC 純度 96.2% (保持時間-4.14 分)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.19 (bs, 1H), 8.18 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.14 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.59-6.74 (m, 2H), 6.50 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.85 (bs, 1H), 4.14 (bs, 2H), 3.26 (bs, 2H), 2.93 (s, 6H), 2.37 (s, 3H)。

【0398】

合成経路 7

4-(2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル) チアゾール-2-アミン (実施例 80)

【0399】

10

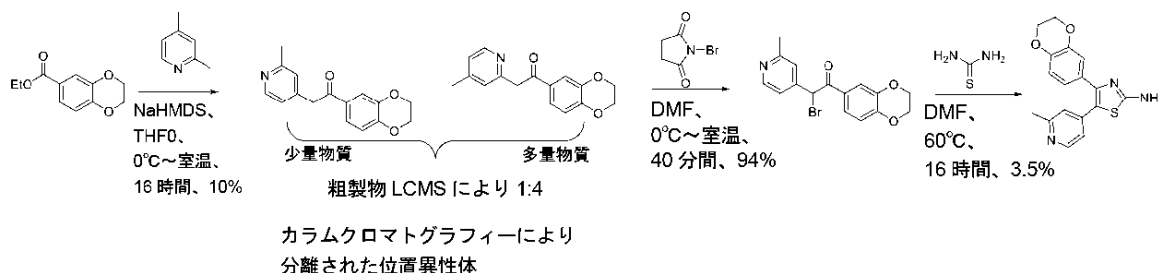
20

30

40

50

【化 9 1】



【0400】

1- (2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン-6-イル) -2- (4-メチルピリジン-2-イル) エタン-1-オン

THF (10 mL) 中の 2, 4-ジメチルピリジン (1.7 g、15.85 mmol) の溶液に、NaHMDS (THF 中の 1 M、36 mL、36.2 mmol) を室温でゆっくりと添加した。反応混合物を、室温で 1 時間攪拌し、それにエチル 2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン-6-カルボキシレート (3 g、14.41 mmol) をゆっくりと室温で添加した。反応混合物を室温で 2 時間更に攪拌した。TLC により、反応が完了したことが示された。反応混合物を、NH₄Cl 水溶液 (50 mL) 中に注入し、EtOAc (50 mL で 3 回) で抽出した。有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物 LCMS により、2 つの位置異性体の、少量物質および多量物質として 1:4 比における形成が示された。粗製の残留物を、カラムクロマトグラフィーにより、シリカゲル (100~200 メッシュ) を使用し、ヘキサン中の 0~50 % EtOAc で溶離して精製して、両方の位置異性体を単離した。

【0401】

1- (2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン-6-イル) -2- (2-メチルピリジン-4-イル) エタン-1-オン

黄色固体。400 mg (18%) ; CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 270.20 [M]⁺; LC 純度 81.6%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.34 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.05 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.27-4.35 (m, 6 H), 2.42 (s, 3H). 正確な構造を、nOe 実験により更に確定した。

【0402】

1- (2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン-6-イル) -2- (4-メチルピリジン-2-イル) エタン-1-オン

黄色固体。収率: 1.4 g (63%)。CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 270.20 [M]⁺

【0403】

2-ブロモ-1- (2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン-6-イル) -2- (2-メチルピリジン-4-イル) エタン-1-オン

DMF (20 mL) 中の 1- (2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン-6-イル) -2- (2-メチルピリジン-4-イル) エタン-1-オン (400 mg、51.5 mmol) の溶液に、NBS (278 mg、1.56 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で 40 分間攪拌した。TLC により、反応が完了したことが示された。反応混合物を、水 (20 mL) で希釈し、DCM (20 mL で 3 回) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の残留物を、ジエチルエーテルで摩砕し、2-ブロモ-1- (2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン-6-イル) -2- (2-メチルピリジン-4-イル) エタン-1-オンを黄色固体として得た。収率: 605 mg (95%) ; CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 347.98 [M+H]⁺

【0404】

4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)チアゾール-2-アミン

DMF (20 mL) 中の2-ブロモ-1-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)エタン-1-オン (500 mg、1.44 mmol) の溶液に、チオ尿素 (131 mg、1.72 mmol) を室温で添加した。反応混合物を60℃で16時間撹拌した。TLCにより、反応が完了したことが示された。反応混合物を、水 (20 mL) で希釈し、DCM (20 mL で3回) で抽出した。有機層を、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の残留物を、カラムクロマトグラフィーにより、シリカゲル (100~200メッシュ) を使用し、ヘキサン中の0~50% EtOAc で溶離して精製して、4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)チアゾール-2-アミンを黄色固体として得た。収率: 16 mg (3.5%); CHNOS m/z 325.93 [M+H]⁺; LC純度 89.8%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.24 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.88 (bs, 2H), 6.76-6.84 (m, 2H), 4.22-4.24 (m, 4H), 2.37 (s, 3H). 正確な構造を、nOe実験により確認した。

10

【0405】

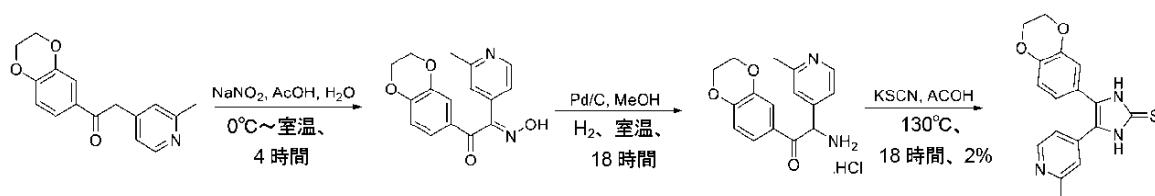
合成経路 8

4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-チオン (実施例 81)

20

【0406】

【化92】



30

【0407】

(E)-3-(ジメチルアミノ)-1-(4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)-2-(ピリジン-3-イル)プロパー-2-エン-1-オン

氷酢酸 (15 mL) 中の1-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)エタン-1-オン (2 g、7.4 mmol) の溶液に、H₂O (15 mL) 中のNaNO₂ (1.6 g、22.2 mmol) の溶液を0℃で滴下添加した。反応混合物を室温で4時間撹拌した。TLCにより、反応が完了したことが示された。反応混合物を、水 (25 mL) で希釈し、EtOAc (25 mL で3回) で抽出した。有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の残留物を、カラムクロマトグラフィーにより、シリカゲル (100~200メッシュ) を使用し、ヘキサン中の40% EtOAc で溶離して精製して、(E)-1-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-2-(ヒドロキシイミノ)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)エタン-1-オンを黄色固体として得た。収率: 560 mg (LCMSにより60%)。CHNOSに対するMS (ESI+) m/z 299.05 [M+H]⁺。該化合物を、精製することなく次のステップで利用した。

40

【0408】

2-アミノ-1-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)エタン-1-オン・HCl

50

IPA (100 mL) 中の (E)-1-(2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシン-6-イル)-2-(ヒドロキシイミノ)-2-(2-メチルピリジン-4-イル) エタン-1-オン (225 mg, 0.76 mmol) の溶液に、IPA (3 mL) 中の 6 N の HCl、Pd/C (200 mg) を室温で添加した。反応混合物を、室温で、H₂ バルーン圧力下で 18 時間攪拌した。TLC により、反応が完了したことが示された。反応混合物を、セライト床を通して濾過した。セライト床を IPA (25 mL) で更に洗浄し、減圧下で濃縮して、2-アミノ-1-(2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル) エタン-1-オン・HCl を黄色固体として得た。収率：300 mg (粗製物)。CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 285.0 [M+H]⁺。

【0409】

4-(2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-チオン

氷酢酸 (5 mL) 中の 2-アミノ-1-(2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル) エタン-1-オン HCl (300 mg, 1.06 mmol) の溶液に、チオシアン酸カリウム (308 mg, 3.16 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 130°C で 18 時間攪拌した。TLC により、反応が完了したことが示された。反応混合物を、水 (25 mL) で希釈し、EtOAc (25 mL で 3 回) で抽出した。有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の残留物を分取 HPLC により精製して、4-(2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-チオンを灰色がかった白色固体として得た。収率：8 mg (2%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12.56 (bs, 2H), 8.33 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.06 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.80-6.92 (m, 3H), 4.27 (bs, 4H), 2.39 (s, 3H); CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 325.93 [M+H]⁺。

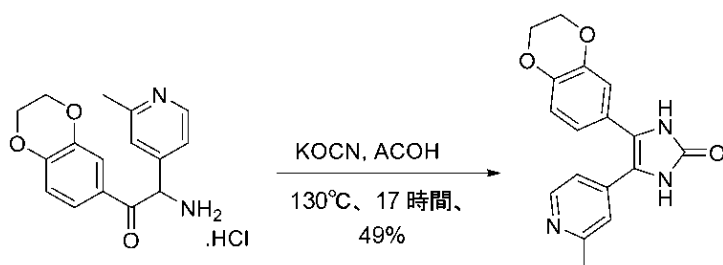
【0410】

合成経路 9

4-(2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-チオン (実施例 82)

【0411】

【化 93】



氷酢酸 (5 mL) 中の 2-アミノ-1-(2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル) エタン-1-オン・HCl (600 mg, LCMS により 37%、2.11 mmol) の溶液に、シアン酸カリウム (514 mg, 6.33 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 130°C で 17 時間攪拌した。TLC により、反応が完了したことが示された。反応混合物を、水 (25 mL) で希釈し、EtOAc (25 mL で 3 回) で抽出した。有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の残留物を、カラムクロマトグラフィーにより、シリカゲル (100~200 メッシュ) を使用し、DCM 中の 0~5% の MeOH で溶

離して精製して、4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オンを黄色固体として得た。収率：120mg(49%)。CHNOSに対するMS(E SI+) m/z 309.96 [M+1]⁺; LC純度98.9%; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.56 (bs, 2H), 8.26 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.01 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.79-7.01 (m, 3H), 4.26 (s, 4H), 2.36 (s, 3H).

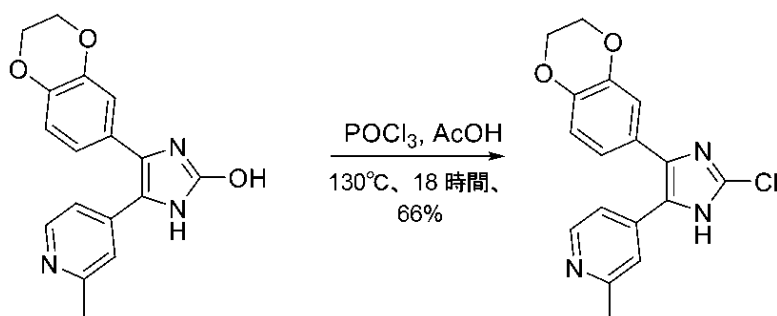
【0412】

合成経路10

4-(2-クロロ-4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メチルピリジン(実施例83)

【0413】

【化94】



POCl₃(5.0mL)中の4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-オール(300mg、0.970mmol)の溶液を、130℃で18時間攪拌した。TLCにより、反応が完了したことが示された。溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物を、NaHCO₃飽和水溶液(20mL)を使用してpH8まで塩基性化し、EtOAc(20mLで3回)で抽出した。有機物を、ブライン(50mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の残留物を、カラムクロマトグラフィーにより、シリカゲル(100~200メッシュ)を使用し、DCM中の0~10%のMeOHで溶離して精製して、4-(2-クロロ-4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メチルピリジンを灰色がかった白色固体として得た。収率：210mg(66%)。CHNOSに対するMS(E SI+) m/z 328.13 [M+H]⁺; LC純度99.2%(保持時間-4.77分); ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆, 353.2 K): δ 12.98 (bs, 1H), 8.30 (bs, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.15 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.83-6.98 (m, 3H), 4.28 (s, 4H), 2.41 (s, 3H).

【0414】

合成経路11

4-(4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メチルピリジン(実施例84)

【0415】

10

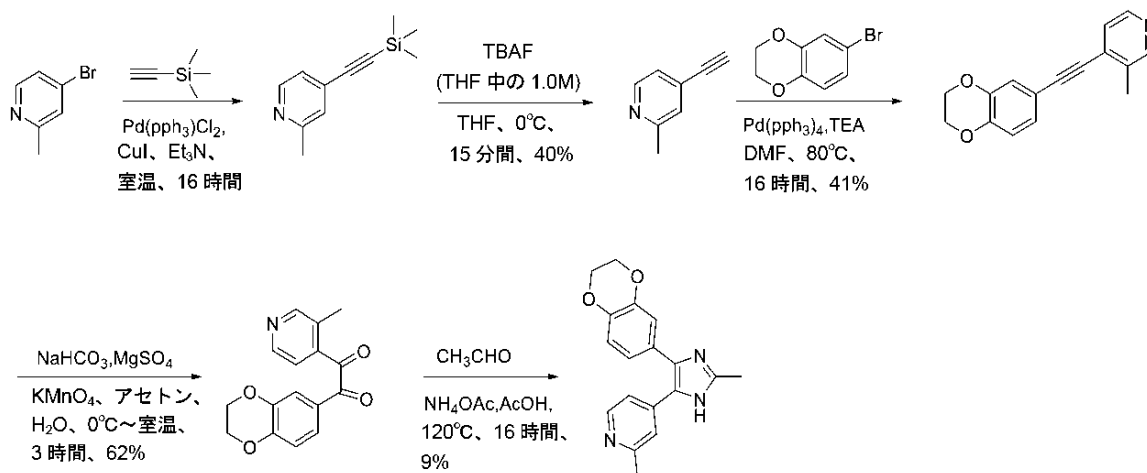
20

30

40

50

【化 9 5】



10

【0 4 1 6】

2-メチル-4-((トリメチルシリル)エチニル)ピリジン

トリメチルアミン (41 mL、29.2 mmol) 中の4-ブロモ-2-メチルピリジン (5 g、29.2 mmol) の溶液に、TMS-アセチレン (6.2 mL、43.8 mmol) および $\text{Pd(PPh}_3)_4\text{Cl}_2$ を、 N_2 雰囲気下において室温で添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。TLCにより、反応が完了したことが示された。反応混合物を、セライト床を通して、これをEtOAc (150 mL) で洗浄した。濾液を、氷冷水 (200 mL で2回) で洗浄した。有機層を、ブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮して、2-メチル-4-((トリメチルシリル)エチニル)ピリジンを黒色液体として得た。収率: 6.01 g (粗製物); CHNOS に対するMS (ESI+) m/z 190.11 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。粗生成物を、更に精製することなく次のステップで使用した。

20

【0 4 1 7】

4-エチニル-2-メチルピリジン

THF (50 mL) 中の粗製の2-メチル-4-((トリメチルシリル)エチニル)ピリジン (6.0 g、31.7 mmol) の溶液に、TBAF (THF中の1M、35 mL、34.4 mmol) を 0°C でゆっくりと添加した。反応混合物を 0°C で15時間攪拌した。TLCにより、反応が完了したことが示された。反応混合物を、ブライン溶液 (50 mL) でクエンチし、EtOAc (50 mL で3回) で抽出した。有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の残留物を、カラムクロマトグラフィーにより、シリカゲル (100~200メッシュ) を使用し、ヘキサン中の10% EtOAc で溶離して精製した。溶媒を、 35°C で減圧下において除去し、4-エチニル-2-メチルピリジンを黄色半固体として得た。収率: 1.51 g (40%); CHNOS に対するMS (ESI+) m/z 117.98 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.45 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 2.46 (s, 3H)。

30

40

【0 4 1 8】

4-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)エチニル)-2-メチルピリジン

DMF中の4-エチニル-2-メチルピリジン (1 g、8.5 mmol) の溶液に、6-ブロモ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン (1.82 g、8.5 mmol) およびトリエチルアミン (7.2 mL、51.2 mmol) を室温で添加した。反応混合物を、 N_2 ガスを用いて10分間パージし、それに $\text{Pd(PPh}_3)_4$ を添加した。反応混合物を、 N_2 ガスを用いて5分間再びパージした。反応容器を密封し、 80°C で16時間攪拌した。TLCにより、反応が完了したことが示された。反応混合物を、氷冷

50

水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (25 mL で3回) で抽出した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の残留物を、カラムクロマトグラフィーにより、シリカゲル (100~200メッシュ) を使用し、ヘキサン中の22% EtOAc で溶離して精製して、4-((2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシン-6-イル) エチニル) -3-メチルピリジン を黄色固体として得た。収率: 880 mg (41%) ; CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 252.09 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.45 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.23-7.53 (m, 2H), 7.05-7.10 (m, 2H), 6.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.28 (bs, 4H), 2.47 (s, 3H).

[0419]

1-((2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシン-6-イル) -2-(3-メチルピリジン-4-イル) エタン-1,2-ジオン

10

アセトンおよび水の混合物 (1:1, 20 mL) 中の 4-((2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシン-6-イル) エチニル) -3-メチルピリジン (870 mg, 3.5 mmol) の溶液に、NaHCO₃ (174 mg, 2.07 mmol) および MgSO₄ · 7H₂O (1.34 g, 5.19 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 0℃ まで冷却し、KMnO₄ を数回に分けて添加した。反応混合物を 0℃ で3時間攪拌した。TLC により、反応が完了したことが示された。反応混合物を、重亜硫酸ナトリウム飽和水溶液 (25 mL) でクエンチし、EtOAc (25 mL で3回) で抽出した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、1-((2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシン-6-イル) -2-(3-メチルピリジン-4-イル) エタン-1,2-ジオン を黄色固体として得た。収率: 610 mg (62%) ; CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 284.14 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.72-8.79 (m, 1H), 7.54-7.69 (m, 2H), 7.48 (s, 2H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.38 (bs, 2H), 4.27 (bs, 2H), 2.57 (s, 3H).

20

[0420]

4-((4-((2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシン-6-イル) -2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) -2-メチルピリジン

酢酸 (5 mL) 中の 1-((2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシン-6-イル) -2-(3-メチルピリジン-4-イル) エタン-1,2-ジオン (300 mg, 1.06 mmol) の溶液に、酢酸アンモニウム (816 mg, 10.6 mmol) およびアセトアルデヒド (55 mg, 1.27 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 120℃ で16時間攪拌した。TLC により、反応が完了したことが示された。反応混合物を、室温まで放冷し、氷冷水 (25 mL) で希釈し、アンモニア水溶液を用いて pH 5~6 まで中和し、EtOAc (25 mL で2回) で抽出した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の残留物を、分取 HPLC により精製して、4-((4-((2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシン-6-イル) -2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) -2-メチルピリジン を灰色がかった白色固体として得た。収率: 30 mg (9%) ; CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 308.02 [M+H]⁺ ; LC 純度 99.8% ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + d-TFA): δ 8.77 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.72 (dd J = 1.5, 6.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.96-7.04 (m, 2H), 4.28-4.34 (m, 4H), 2.68 (s, 3H), 2.66 (s, 3H).

30

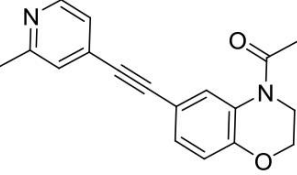
40

[0421]

以下の中間体を、4-((2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシン-6-イル) エチニル) -3-メチルピリジン と同様の手法で調製した。

[0422]

【表 1 6】

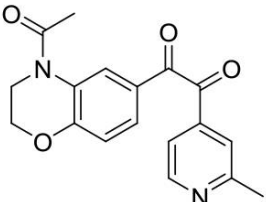
名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
1-(6-((2-メチルピリジン-4-イル)エチニル)-2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-イル)エタン-1-オン	135		59%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 293.11 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.46 (d, $J = 5.1$ Hz 1H), 7.95 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.26-7.31 (m, 2H), 6.94 (d, $J = 8.3$ Hz 1H), 4.30-4.38 (m, 2H), 3.85-3.90 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.72 (s, 3H)

【0 4 2 3】

以下の中間体を、1-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシシン-6-イル)-2-(3-メチルピリジン-4-イル)エタン-1,2-ジオンと同様の手法で調製した。

【0 4 2 4】

【表 1 7】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
1-(4-アセチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)エタン-1,2-ジオン	136		粗製物	CHNOS に対する MS(ESI+) m/z 325.12 $[M+H]^+$

【0 4 2 5】

合成経路 1 2

5-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシシン-6-イル)-N-メチル-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド (実施例 8 5)

【0 4 2 6】

10

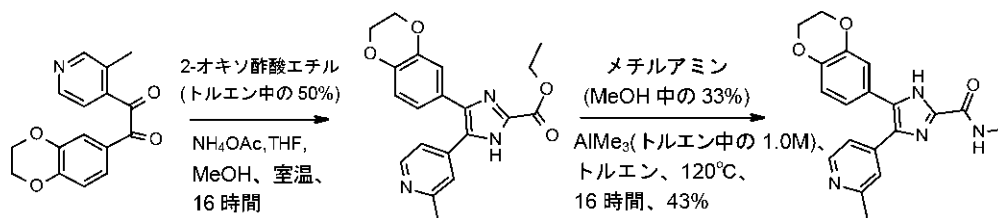
20

30

40

50

【化 9 6】



【0 4 2 7】

エチル 4- (2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシン-6-イル) -5- (2-メチルピリジン-4-イル) -1H-イミダゾール-2-カルボキシレート

THF (5 mL) 中の 1- (2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシン-6-イル) -2- (3-メチルピリジン-4-イル) エタン-1, 2-ジオン (500 mg、1.76 mmol) の溶液に、NH₄OAc (1.36 g、17.6 mmol)、MeOH (2 mL) および 2-オキソ酢酸エチル (トルエン中の 50%、0.54 mL、2.64 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。TLC により、反応が完了したことが示された。反応混合物を、EtOAc (25 mL) で希釈し、NaHCO₃ 飽和水溶液 (25 mL) で洗浄した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物 LCMS により、所望の化合物への約 12% の変換が示された。粗製の残留物を分取 HPLC により精製して、エチル 4- (2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシン-6-イル) -5- (2-メチルピリジン-4-イル) -1H-イミダゾール-2-カルボキシレートを灰色がかかった白色固体として得た。CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 366.04 [M+H]⁺; LC 純度 99.7%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + d-TFA): δ 8.53 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.69 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 4.34 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.27 (bs, 4H), 2.64 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

【0 4 2 8】

5- (2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシン-6-イル) -N-メチル-4- (2-メチルピリジン-4-イル) -1H-イミダゾール-2-カルボキサミド

トルエン (3 mL) 中のエチル 4- (2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシン-6-イル) -5- (2-メチルピリジン-4-イル) -1H-イミダゾール-2-カルボキシレート (180 mg、LCMS により 60%、0.49 mmol) の溶液に、メチルアミン (MeOH 中の 33%、0.1 mL、0.98 mmol) およびトリメチルアルミニウム (トルエン中の 2 M、0.74 mL、1.47 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 120°C で 16 時間撹拌した。TLC により、反応が完了したことが示された。反応混合物を室温まで放冷し、減圧下で蒸発させた。粗製の残留物を、カラムクロマトグラフィーにより、シリカゲル (100~200 メッシュ) を使用し、DCM 中の 3~5% MeOH で溶離して精製して、黄色固体を得た。該黄色固体を、Et₂O (5 mL) で更に摩砕し、5- (2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシン-6-イル) -N-メチル-4- (2-メチルピリジン-4-イル) -1H-イミダゾール-2-カルボキサミドを白色固体として得た。収率: 45 mg (43%); CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 351.00 [M+H]⁺; LC 純度 99.7%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + d-TFA): δ 8.57 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.72 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.92-7.09 (m, 3H), 4.28 (bs, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).

【0 4 2 9】

以下の中間体を、エチル 4- (2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシン-6-イル) -5- (2-メチルピリジン-4-イル) -1H-イミダゾール-2-カルボキシレートと同様の手法で調製した。

【0 4 3 0】

【表 18】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
tert-ブチル((4-(2,3-ジヒドロベンゾ [b][1,4]ジオキシン- 6-イル)-5-(2-メチル ピリジン-4-イル)- 1H-イミダゾール- 2-イル)メチル)カル バメート	137		粗製物	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 423.38 [M+H] ⁺
tert-ブチル((4-(4-ア セチル-3,4-ジヒド ロ-2H-ベンゾ [b][1,4]オキサジン- 6-イル)-5-(2-メチル ピリジン-4-イル)- 1H-イミダゾール- 2-イル)メチル)カル バメート	138		粗製物	CHNOS に対する MS (ESI-) m/z 462.34 [M-H] ⁺

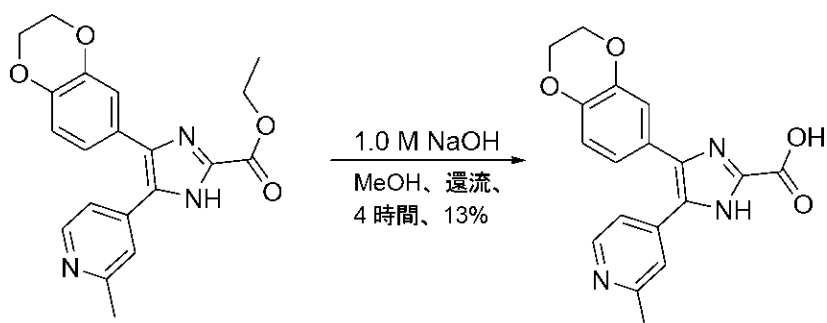
【0431】

合成経路 13

4-(2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-カルボキシレート (実施例 86)

【0432】

【化 97】



MeOH (10 mL) 中のエチル 4-(2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-カルボキシレート (160 mg、0.43 mmol) の溶液に、1 M の NaOH (1.

3 mL、1.31 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 80 °C で 4 時間撹拌した。TLC により、反応が完了したことが示された。反応混合物を室温まで放冷し、減圧下で蒸発させた。粗製の残留物を、Et₂O (5 mL) で摩砕することにより富化した。この生成物を、分取 HPLC 精製により更に精製して、4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-カルボキシレートとして得た。収率: 20 mg (13%); CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 337.99 [M+H]⁺; LC 純度 96.6%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.27 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.14 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.83-6.89 (m, 2H), 4.26 (s, 4H), 2.40 (s, 3H).

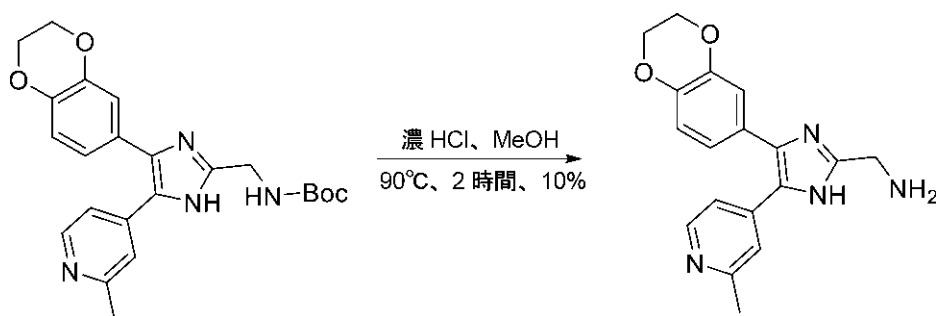
【0433】

合成経路 14

(4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メタンアミン (実施例 87)

【0434】

【化98】



MeOH (5.0 mL) 中の tert-ブチル ((4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)カルバメート (370 mg、0.87 mmol) の溶液に、濃 HCl (2.0 mL) を室温で添加した。得られた混合物を 90 °C で 2 時間撹拌した。TLC により、反応が完了したことが示された。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、NaHCO₃ 飽和水溶液 (20 mL) により中和し、EtOAc (20 mL で 3 回) で抽出した。有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の残留物を、コンビフラッシュにより、12 g のシリカカラムを使用し、DCM 中の 0 ~ 12 % MeOH で溶離して精製し、続いて得られた固体を Et₂O (5 mL) で摩砕し、減圧下で乾燥させて、4-(4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メタンアミンを黄色固体として得た。収率: 30 mg (10%); CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 323.21 [M+H]⁺; LC 純度 95.2% (保持時間 - 3.83 分); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + d-TFA): δ 8.58 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.75 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.93-7.09 (m, 3H), 4.30 (bs, 4H), 4.16 (s, 2H), 2.63 (s, 3H).

【0435】

以下の化合物を、(4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メタンアミンと同様の手法で調製した。

【0436】

10

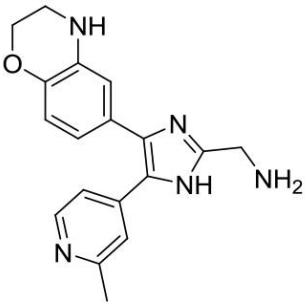
20

30

40

50

【表 19】

名称	実施例	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
4(4-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル)-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メタンアミン(メチルチオ)ピリミジン	88		32%	CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 322.20 [M+H] ⁺ ; LC 純度 97.0% (保持時間- 4.81 分); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O): δ 8.41 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 7.94 (s, 1H), 7.77 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.68 (s, 1H), 6.61 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.16 (bs, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.29 (bs, 2H), 2.59 (s, 3H)

【0437】

合成経路 15

6-(2-アミノ-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-4-(2-アミノエチル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(実施例89)

【0438】

【化99】



THF (5.0 mL) 中のtert-ブチル(2-(6-(2-アミノ-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-イル)エチル)カルバメート(200 mg、0.43 mmol)の溶液に、HCl 溶液(1.0 mL、ジオキサン中の4.0 M)を室温で添加した。得られた混合物を室温で16時間撹拌した。TLCにより、反応が完了したことが示された。反応混合物を減圧下で濃縮し、Et₂Oで摩砕して、6-(2-アミノ-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-4-(2-アミノエチル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オンを橙色固体として得た。収率(150 mg、LCMSおよび¹H NMRにより

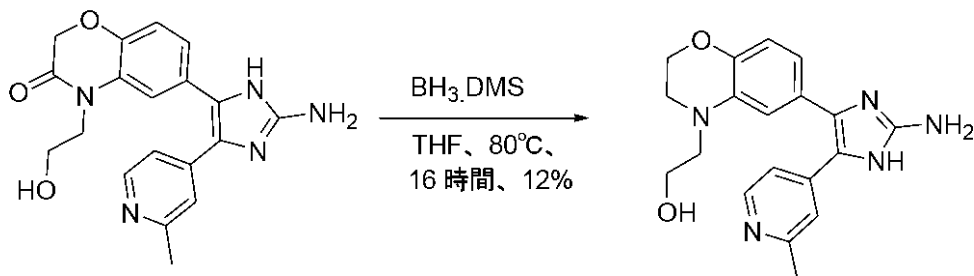
89%)。CHNOSに対するMS (ESI+) m/z 365.24 $[M+H]^+$; LC純度98.1% (保持時間-4.47分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + d-TFA): δ 8.64 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.60 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.11-7.20 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.15 (bs, 2H), 3.02 (bs, 2H), 2.63 (s, 3H),
【0439】

合成経路16

2-(6-(2-アミノ-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-イル)エタン-1-オール(実施例90)

【0440】

【化100】



乾燥THF(5.0mL)中の6-(2-アミノ-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-4-(2-ヒドロキシエチル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(247mg、0.676mmol)の溶液に、 $BH_3 \cdot DMS$ (0.3mL、3.38mmol)を室温で添加した。得られた混合物を80°Cで16時間攪拌した。TLCにより、反応が完了したことが示された。反応物を室温まで放冷し、MeOH(1.0mL)でゆっくりとクエンチした。得られた混合物を、減圧下で蒸発させ、 Et_2O で摩砕し、乾燥させ、分取HPLCにより更に精製して、2-(6-(2-アミノ-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-イル)エタン-1-オールを黄色固体として得た。28mg(12%)。CHNOSに対するMS (ESI+) m/z 352.22 $[M+H]^+$; LC純度97.7% (保持時間-3.67分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + d-TFA): δ 8.62 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.62 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.78-6.83 (m, 2H), 6.62 (dd, J = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 4.16-4.21 (m, 2H), 3.48-3.55 (m, 2H), 3.41-3.46 (m, 2H), 3.27-3.32 (m, 2H), 2.61 (s, 3H).

【0441】

以下の化合物を、2-(6-(2-アミノ-4-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-イル)エタン-1-オールと同様の手法で調製した。

【0442】

10

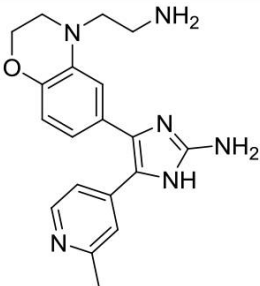
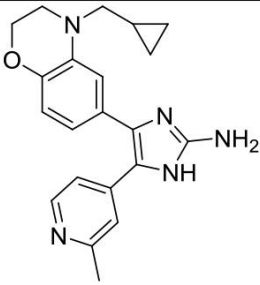
20

30

40

50

【表 20-1】

名称	実施例	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
4-(4-(2-アミノ エチル)-3,4-ジ ヒドロ-2H-ベン ゾ[b][1,4]オキサ ジン-6-イル)-5- (2-メチルピリ ジン-4-イル)- 1H-イミダゾー ル-2-アミン	91		8%	Prep HPLC により精製。 CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 351.21 [M+H] ⁺ ; LC 純度 99.3% (保持時間- 4.65 分); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ + d- TFA): δ 8.62 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.61 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 1.4, 8.1 Hz, 1H), 4.28 (bs, 2H), 3.43-3.51 (m, 2H), 3.39 (bs, 2H), 2.97-3.02 (m, 2H), 2.62 (s, 3H)
4-(4-(シクロブ ロピルメチル)- 3,4-ジヒドロ- 2H-ベンゾ [b][1,4]オキサジ ン-6-イル)-5-(2- メチルピリジン -4-イル)-1H-イ ミダゾール-2- アミン	92		11%	Prep HPLC により精製。 CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 362.25 [M+H] ⁺ ; LC 純度 94.1% (保持時間- 5.56 分); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.15 (bs, 1H), 8.27 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.15-7.69 (m, 2H), 6.58-6.88 (m, 3H), 5.47 (bs, 2H), 4.22 (bs, 2H), 3.40 (bs, 2H), 3.06 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 0.94 (bs, 1H), 0.40-0.52 (m, 2H), 0.14-0.22 (m, 2H)

【0443】

10

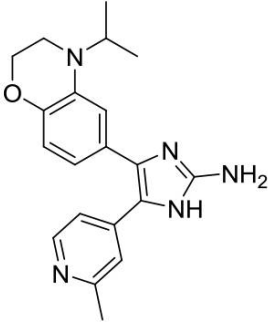
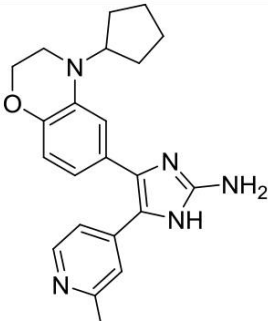
20

30

40

50

【表 20-2】

4-(4-イソプロ ピル-3,4-ジヒド ロ-2H-ベンゾ [b][1,4]オキサジ ン-6-イル)-5-(2- メチルピリジン -4-イル)-1H-イ ミダゾール-2- アミン	93		8%	Prep HPLC により精製。 CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 350.23 $[M+H]^+$; LC 純度 95.5% (保持時間- 5.52 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + d-TFA): δ 8.53 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.34 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.78 (d, J = 8.13 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 1.4, 8.1 Hz, 1H), 4.19 (bs, 2H), 3.90-4.01 (m, 1H), 3.22 (bs, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.05 (d, J = 6.5 Hz, 6H)
4-(4-シクロペ ンチル-3,4-ジヒ ドロ-2H-ベンゾ [b][1,4]オキサジ ン-6-イル)-5-(2- メチルピリジン -4-イル)-1H-イ ミダゾール-2- アミン	94		10%	Prep HPLC により精製。 CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 376.27 $[M+H]^+$; LC 純度 95.8% (保持時間- 5.71 分); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + d-TFA): δ 8.55 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.34 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.61-6.66 (m, 1H), 4.21 (bs, 2H), 3.99-4.05 (m, 1H), 3.24 (bs, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.47-1.80 (m, 8H)

【0444】

10

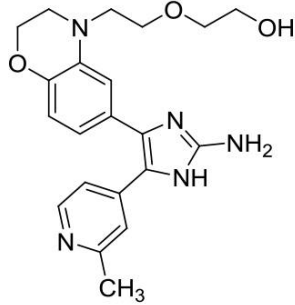
20

30

40

50

【表 20-3】

2-(2-(6-(2-アミノ-5-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)-2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジンを4-イル)エトキシ)エタン-1-オール	95		14%	Prep HPLC により精製。 CHNOS に対する MS (ESI+) m/z 396.32 [M+H]⁺; LC 純度 96.4% (保持時間- 4.81 分); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O): δ 8.27 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.49 (bs, 1H), 7.32 (bs, 1H), 6.61-6.79 (m, 2H), 6.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.14 (bs, 2H), 3.31-3.52 (m, 10H), 2.46 (s, 3H)
--	----	---	-----	--

【0445】

[実施例 A]

抗菌感受性

浮遊性細菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を、Clinical and Laboratory Standards Institute の指針に基づいて、培養液微量希釈手順により決定する (Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-tenth Edition. CLSI document M07-A10, 2015)。培養液希釈法は、96 ウエルマイクロタイタープレート中の 2 倍連続希釈の化合物に関し、0.39 ~ 200 μM の最終濃度範囲および最大最終濃度 2 % の DMSO を得る。試験を行った細菌株には、大腸菌 (*Escherichia coli*) K12 (EC)、大腸菌 (*E. coli*) NCTC 13441 (UPEC)、黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) ATCC 35556 (SA)、アシネトバクター・バウマンニ (*Acinetobacter baumannii*) ATCC 17978 (AB)、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) ATCC 33359 (PA)、エンテロバクター・クロアカ (*Enterobacter cloacae*) DSM 30054 (EcL)、霊菌 (*Serratia marcescens*) SL1344 (Sm)、サルモネラ・チフィウム (*Salmonella typhimurium*) XNAA5 (St)、肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*) ATCC 10031 (KP2)、肺炎桿菌 (*K. pneumoniae*) NCTC 13438 (KP1)、肺炎桿菌 (*K. pneumoniae*) ATCC 700603 (KP3)、肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*) ATCC 51504 (KP4)、肺炎桿菌 (*K. pneumoniae*) H154680676 (KP5)、肺炎桿菌 (*K. pneumoniae*) H154020667 (KP6)、肺炎桿菌 (*K. pneumoniae*) H154640784 (KP7)、肺炎桿菌 (*K. pneumoniae*) H154600588 (KP8)、肺炎桿菌 (*K. pneumoniae*) H154300688 (KP9)、肺炎桿菌 (*K. pneumoniae*) H151440671 (KP10) が含まれる。菌株を、カチオン調整済みミューラーヒントン培養液中で、またはルリアベルターニ寒天培地上で、37℃で周囲雰囲気において成長させる。MIC を、20 ~ 24 時間のインキュベーション期間後に成長を阻害する化合物の最低濃度として決定する。結果を表 1 に示す。表 1 では、1 以下の MIC (μM) を文字 A に割り当て；1 ~ 10 の MIC を文字 B に割り当て；10 ~ 100 の MIC を文字 C に割り当て；且つ 100 を超える MIC を文字 D に割り当てている。

【0446】

【 2 1 - 1 】

表 1: 腸内細菌科(Enterobacteriaceae)細菌株を含む、グラム陰性およびグラム陽性の細菌株に対する MIC 値

化合物	AB	PA	EC	SA	KP1	KP2	KP3	KP4	KP5	KP6	KP7	KP8	KP9	KP10	UPEC	Ecl	St	Sm
CIP	A	B	A	B	D	A	A		D	D	C	D	D	C	D	A	A	A
CST	B	B	A	D	B	A	B		D	B	A	B	A	A	A	A	A	D
DOX	A	C	B	A	C	A	C		C	C	C	C	C	B	C	B	B	B
IPM	A	B	A	A	C	B	B		B	B	C	D	D	C	A	B	B	B
TZP	C	B	B	B	D	B	C		C	C	C	D	D	D	C	B	C	B
TOB	B	B	B	B	C	B	D		D	D	B	D	D	B	D	C	B	A
1	D	D	C	D	D	A									C			
2	D	D	B	D	C	A									B			
3	D	D	A	D	B	A	B		B	B	B	B	B	B	A	A	A	B
4	D	D	A	D	C	A									B	B	B	C
5	D	D	B	D	C	A									B			
6	D	D	B	D	C	A									B			
7	D	D	A	C	B	A	B		A	A	B	B	A	A	A	A	A	A
8	D	D	A	D	C	A									A			
9	D	D	A	D	B	A	B		B	A	B	B	B	A	A	A	A	C
10	D	D	D	D	D	B									D			
11	D	D	B	D	C	A									B			
12	D	D	B	D	C	A	C		B	B	C	C	B	B	B			
13	D	D	B	D	C	A									B			
14	D	D	A	D	B	A									A			
15	D	D	C	D	C	A									B			
16	D	D	A	D	A	A	A		A	A	A	A	A	A	A	A	A	A

【 0 4 4 7 】

10

20

30

40

50

10

20

30

40

[illegible]

20

30

40

50

10

20

30

40

10

20

30

40

【 0 4 5 2 】

ヒト細胞生存率

50

培地 (MEM) に播種する。24 時間後、化合物希釈液を、最終濃度 1 % の FBS を補充した MEM 中で調製し、細胞に添加する。化合物を、最終 DMSO 濃度 1 % vol / vol において 0.2 ~ 100 μ M の範囲の最終濃度にわたり、2 倍連続希釈において試験を行う。チオリダジンを陽性対照として使用する。細胞を、化合物と共に、37 °C、5 % の CO₂ において更に 24 時間インキュベートし、その後、CellTiter-Glo 試薬 (Promega) を添加する。発光を、Perkin Elmer Envision プレートリーダーで測定する。データを、4 パラメータロジスティック回帰分析を使用して分析し、細胞生存を 50 % 阻害する化合物の濃度 (IC₅₀) を決定する。結果を、表 2 に提供する。表 2 では、25 未満の IC₅₀ (μ M) を文字 C に割り当て；25 ~ 100 の IC₅₀ を文字 B に割り当て；且つ 100 を超える IC₅₀ を文字 A に割り当てている。

10

【0453】

20

30

40

50

【表 2 2 - 1】

表 2: HepG2 細胞株に対する IC50 値

化合物	IC50
CST	A
1	A
2	A
3	A
4	A
5	A
6	A
7	B
8	A
9	A
10	A
11	A
12	A
13	B
14	A
15	A
16	B
17	A
18	A
19	B
20	B
21	A
23	A
24	A
25	A
26	A
27	A
28	B
29	A
31	A
32	A
33	A
34	A
35	A
36	A
37	A
38	A
39	A

10

20

30

40

【 0 4 5 4】

【表 2 2 - 2】

40	A
41	A
42	A
43	A
44	A
45	A
46	A
47	A
48	A
49	A
50	A
51	A
52	A
53	A
54	A
55	A
56	A
57	A
58	A
59	A
60	A
61	A
62	A
63	A
64	A
65	A
66	A
71	A
74	A
75	A
80	A
81	A
83	A
84	A
85	A
86	A
87	A
88	A
89	A
90	A
91	A

10

20

30

40

【 0 4 5 5】

【表 2 2 - 3】

92	B
93	B
94	B

CST: コリスチン

50

【0456】

したがって、被験化合物の大部分は、HepG2細胞に対して実証されるように、ヒト肝細胞株に対する毒性を示さない(A)。

【0457】

等価物

前述の説明は、本発明の現在の好ましい実施形態を詳述する。これらの記述に関して考慮する際に、その実践における多くの修正および変形が、当業者に想起されることが予期される。それらの修正および変形は、本明細書に添付される特許請求の範囲に包含されることを意図する。

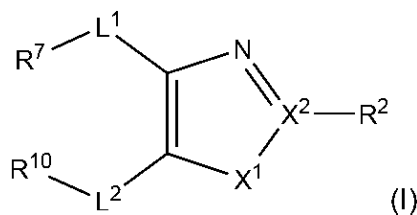
【0458】

番号付き開示

1. 一般式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステル：

【0459】

【化101】



[式中、

X¹は、NR¹、OまたはSから選択され；

X²は、CまたはNから選択され；

ただし、X¹がSであり、X²がCである場合、且つX¹がOであり、X²がCである場合；

L¹およびL²は、直接結合またはC₁～3アルキレンから選択されるリンカー基であり；

R¹は、水素またはC₁～4アルキルから選択され；

R²は、S（スルフィニル）、O（オキソ）、NR³R⁴、シアノ、メチル（-CH₃）、エチル（-CH₂CH₃）、C₃～7シクロアルキル、C₁～4アルコキシ、-SC₁～4アルキル、C₁～4アルキル-C₁～4アルコキシ、C₁～4アルキル-CO₂R³R⁴、-CONR³R⁴、COOHおよび4～7員ヘテロシクリルからなる群から選択され、該4～7員ヘテロシクリルは、1つまたは複数のC₁～6アルキル基で任意選択で置換されており；

R³およびR⁴は、水素、C₁～6アルキル、COR⁵、CONR⁵R⁶、CO₂R⁵、C₁～4アルキル-NR⁵R⁶からなる群から独立して選択されるか；

またはR³およびR⁴は、それらが結合している窒素原子と一緒に4～7員環状アミノ基を形成し、該基は、NR⁵R⁶、C₁～4アルコキシおよびオキソからなる群から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており；

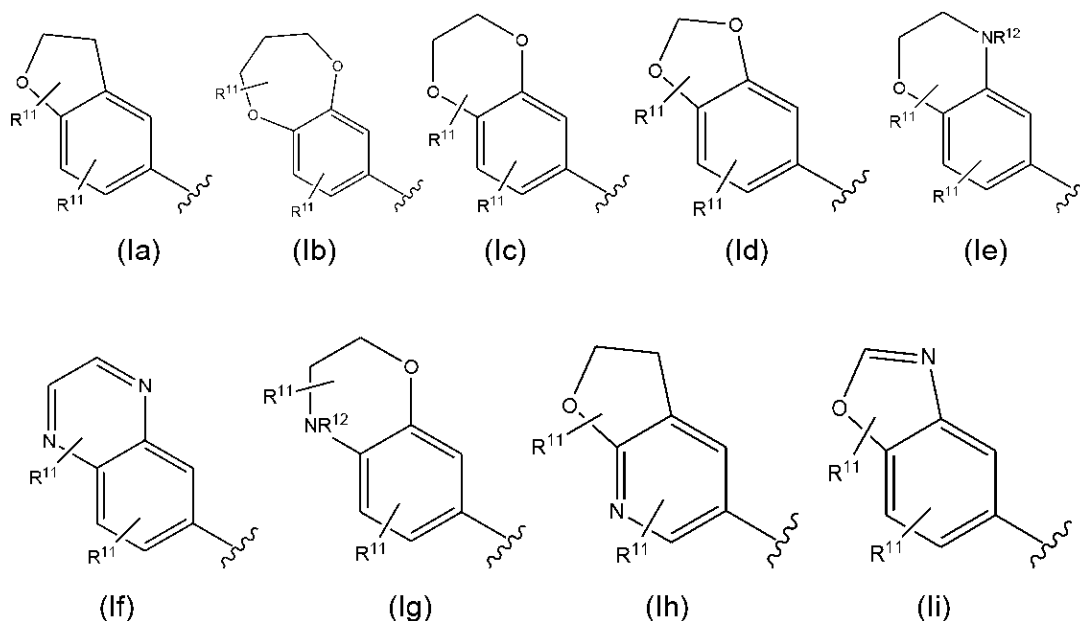
R⁵およびR⁶は、水素およびC₁～6アルキルからなる群から独立して選択され；

R⁷は、フェニル、単環式4～7員ヘテロシクリルおよび単環式5または6員ヘテロアリールからなる群から選択され、該フェニル、4～7員ヘテロシクリルおよび5または6員ヘテロアリール環は、ハロゲン、C₁～4アルキル、C₁～4アルコキシ、CONR³R⁴、OR⁸、OCF₃、ヒドロキシルおよびR⁸からなる群から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されているか；

またはR⁷は、(Ia)～(Ii)のいずれか1つからなる群から選択される縮合二環系であり；

【0460】

【化 1 0 2】



式中、 R^{11} は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $NR^3 R^4$ 、 $COOH$ 、ヒドロキシルおよび $CONR^3 R^4$ からなる群から独立して選択され、 R^{12} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 COR^5 、 $CONR^5 R^6$ 、 $CO_2 R^5$ および $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^5 R^6$ からなる群から選択され；

R^8 は、単環式3～5員シクロアルキルおよび $CH_2 R^9$ からなる群から選択され；

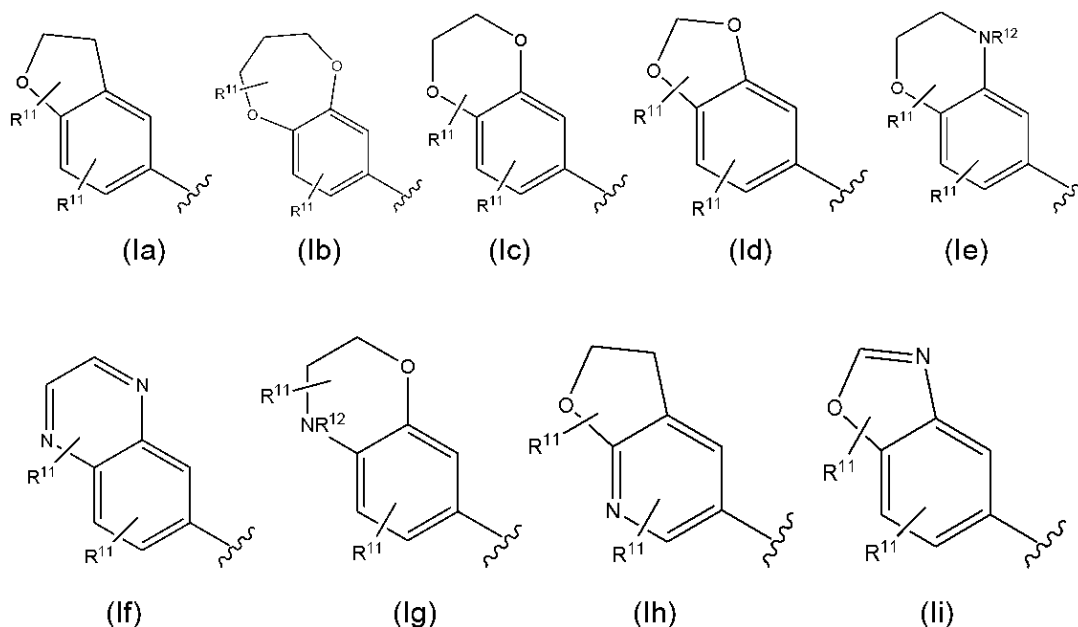
R^9 は、フェニル、単環式5または6員ヘテロアリールおよび単環式 $C_3 \sim 7$ シクロアルキルからなる群から選択され、該フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 O （オキシ）、 S （スルフィニル）、 $NR^3 R^4$ 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{10} は、フェニルおよび単環式5または6員ヘテロアリール環からなる群から選択され、該フェニルおよび5または6員ヘテロアリール環は、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 O （オキシ）、 S （スルフィニル）、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $NR^3 R^4$ 、 OR^8 、ヒドロキシルおよび R^8 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されているか；

または R^{10} は、(Ia)～(Ii)のいずれか1つからなる群から選択される縮合二環系であり；

【0461】

【化 103】



式中、 R^{11} は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $NR^3 R^4$ 、 $COOH$ 、ヒドロキシルおよび $CONR^3 R^4$ からなる群から独立して選択され、 R^{12} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 COR^5 、 $CONR^5 R^6$ 、 $CO_2 R^5$ および $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^5 R^6$ からなる群から選択される。

【0462】

2. X^1 が、 NH または NMe 、好ましくは NH である、番号付き開示1に記載の一般式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステル。

【0463】

3. X^1 が、 S である、番号付き開示1に記載の一般式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステル。

【0464】

4. R^2 が、 $NR^3 R^4$ 、 $CONR^3 R^4$ 、および $COOH$ からなる群から選択され； R^3 および R^4 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 COR^5 、 $CONR^5 R^6$ 、 $CO_2 R^5$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^5 R^6$ からなる群から独立して選択され； R^5 および R^6 が、水素および $C_1 \sim 2$ アルキルからなる群から独立して選択される、番号付き開示1～3のいずれか1つに記載の一般式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステル。

【0465】

5. R^2 が、 NH_2 である、番号付き開示4に記載の一般式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステル。

【0466】

6. L^1 および L^2 が、好ましくは直接結合またはメチレン、好ましくは直接結合である、番号付き開示1～5のいずれかに記載の一般式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステル。

【0467】

7. R^7 が、フェニルおよびピリジルからなる群から選択され、そのそれぞれが、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、 $CONR^3 R^4$ 、 OR^8 、 OCF_3 、およびヒドロキシルからなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されているか；

または R^7 が、(Ia)～(Ii)のいずれか1つからなる群から選択される縮合二環系であり：

10

20

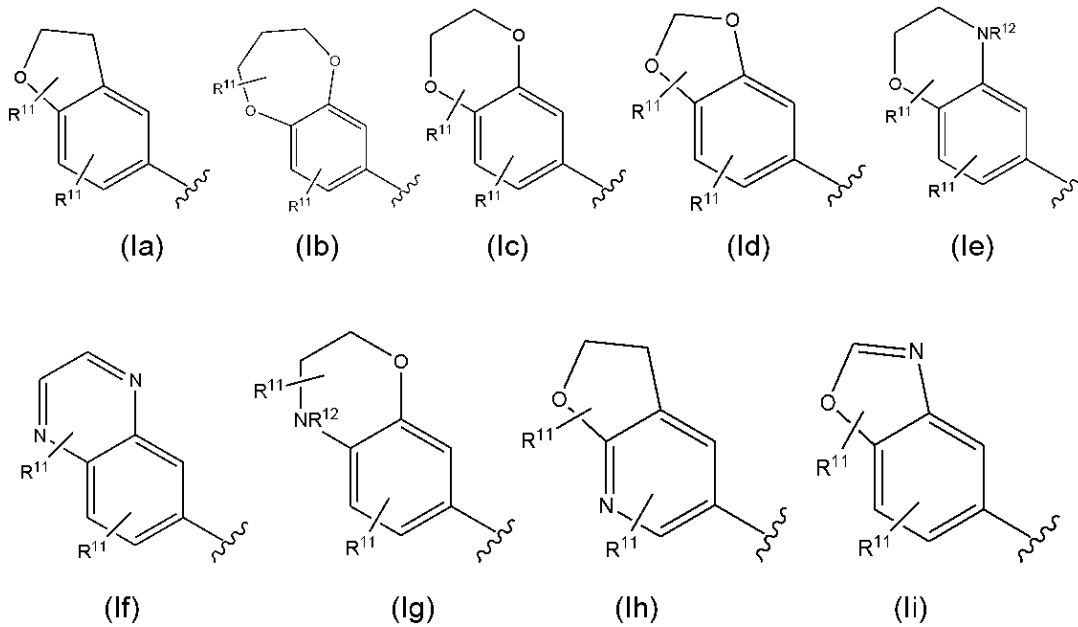
30

40

50

【 0 4 6 8 】

【 化 1 0 4 】



式中、 R^{11} は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $NR^3 R^4$ 、 $COOH$ 、ヒドロキシルおよび $CONR^3 R^4$ から独立して選択され、 R^{12} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 COR^5 、 $CONR^5 R^6$ 、 $CO_2 R^5$ および $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^5 R^6$ からなる群から選択され；

R^8 は $CH_2 R^9$ であり、 R^9 は、1つまたは複数のハロゲン置換基で任意選択で置換されている、フェニルからなる群から選択される、

番号付き開示1～6のいずれかに記載の一般式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステル。

【 0 4 6 9 】

8. 化 R^{10} が、フェニルおよびピリジルからなる群から選択され、そのそれぞれがハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $NR^3 R^4$ 、 OR^8 、ヒドロキシルおよび R^8 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されているか；または R^{10} が、好ましくは、(Ia)～(Ii)のいずれか1つからなる群から選択される縮合二環系であり；

【 0 4 7 0 】

10

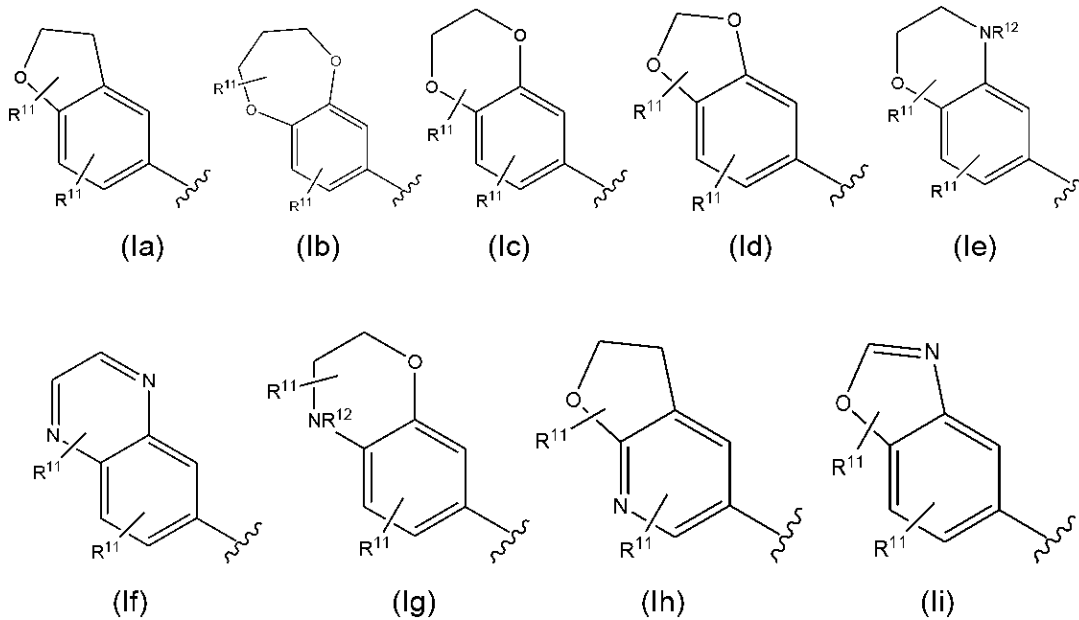
20

30

40

50

【化 1 0 5】



式中、 R^{11} は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 NR^3R^4 、 $COOH$ 、ヒドロキシルおよび $CONR^3R^4$ から独立して選択され、 R^{12} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 COR^5 、 $CONR^5R^6$ 、 CO_2R^5 および $C_1 \sim 4$ アルキル- NR^5R^6 からなる群から選択される；

番号付き開示 1～7 のいずれかに記載の一般式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステル。

【0 4 7 1】

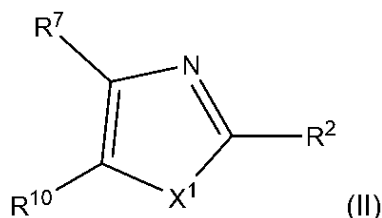
9. R^7 が、縮合二環系であり、 R^{10} が、単環系であり、且つ R^7 が単環系である場合、 R^{10} は、縮合二環系である、番号付き開示 1～8 のいずれかに記載の一般式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステル。

【0 4 7 2】

10. 一般式 (II) を有する、番号付き開示 1～9 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステル：

【0 4 7 3】

【化 1 0 6】



【式中、

X^1 は、 NH または S から選択され；

R^2 は、 S (スルフィニル)、 O (オキソ)、 NR^3R^4 、シアノ、メチル、 $-CONR^3R^4$ 、 $COOH$ および単環式 4～7 員ヘテロシクリルからなる群から選択され、該 4～7 員ヘテロシクリルは、1つまたは複数の $C_1 \sim 4$ アルキル基で任意選択で置換されており； R^3 および R^4 は、水素、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 COR^5 、 $CONR^5R^6$ 、 CO_2R^5 、 $C_1 \sim 2$ アルキル- NR^5R^6 からなる群から独立して選択されるか；

または R^3 および R^4 は、それらが結合している窒素原子と一緒に単環式 4～7 員

環状アミン基を形成し、該基は、 NR^5R^6 、 $\text{C}_1\sim 2$ アルコキシおよびオキソからなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

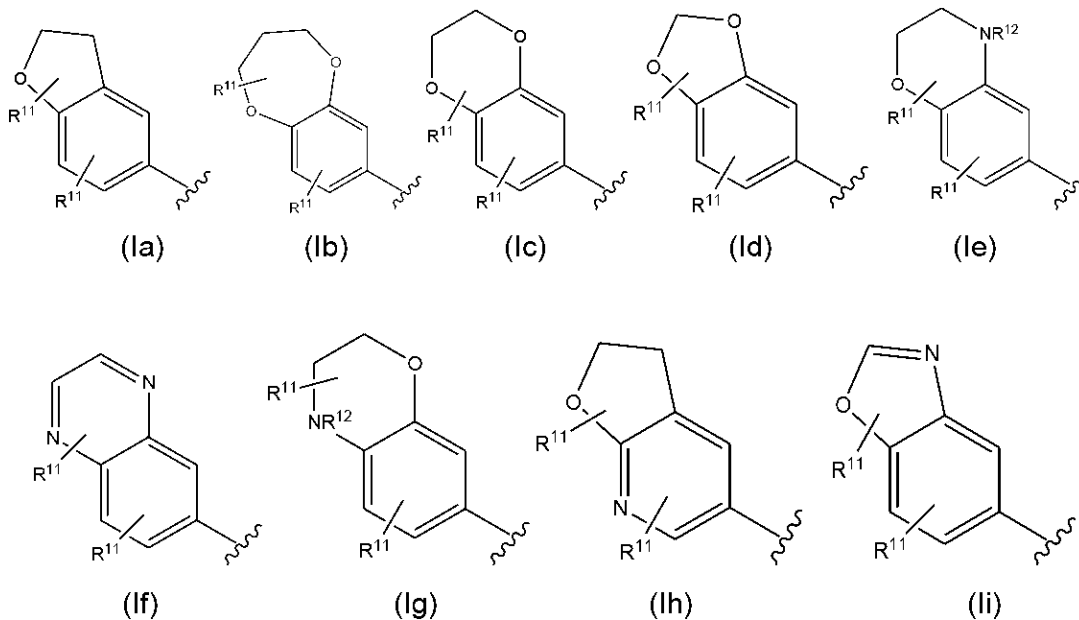
R^5 および R^6 は、水素および $\text{C}_1\sim 4$ アルキルからなる群から独立して選択され；

R^7 は、フェニル、単環式5～7員ヘテロシクリルおよび単環式5または6員ヘテロアリールからなる群から選択され、該フェニル、5～7員ヘテロシクリルおよび5または6員ヘテロアリール環は、ハロゲン、 $\text{C}_1\sim 2$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 2$ アルコキシ、 CONR^3R^4 、 OR^8 、 OCF_3 、およびヒドロキシルからなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されているか；

または R^7 は、(Ia)～(Ii)のいずれか1つからなる群から選択される縮合二環系であり：

【0474】

【化107】



式中、 R^{11} および R^{12} は、水素、メチルおよびエチルから独立して選択され；

R^8 は、4～5員シクロアルキルおよび CH_2R^9 からなる群から選択され；

R^9 は、フェニル、単環式5または6員ヘテロアリールおよび単環式 $\text{C}_3\sim 7$ シクロアルキルからなる群から選択され、該フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $\text{C}_1\sim 2$ アルキル、 O （オキソ）、 S （スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{10} は、フェニルおよび単環式5または6員ヘテロアリール環からなる群から選択され、該フェニルおよび5または6員ヘテロアリール環は、ハロゲン、 $\text{C}_1\sim 4$ アルキル、 O （オキソ）、 S （スルフィニル）、 $\text{C}_1\sim 4$ アルコキシ、 NR^3R^4 、 OR^8 、ヒドロキシルおよび R^8 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されているか；

または R^{10} は、(Ia)～(Ii)のいずれか1つからなる群から選択される縮合二環系であり：

【0475】

10

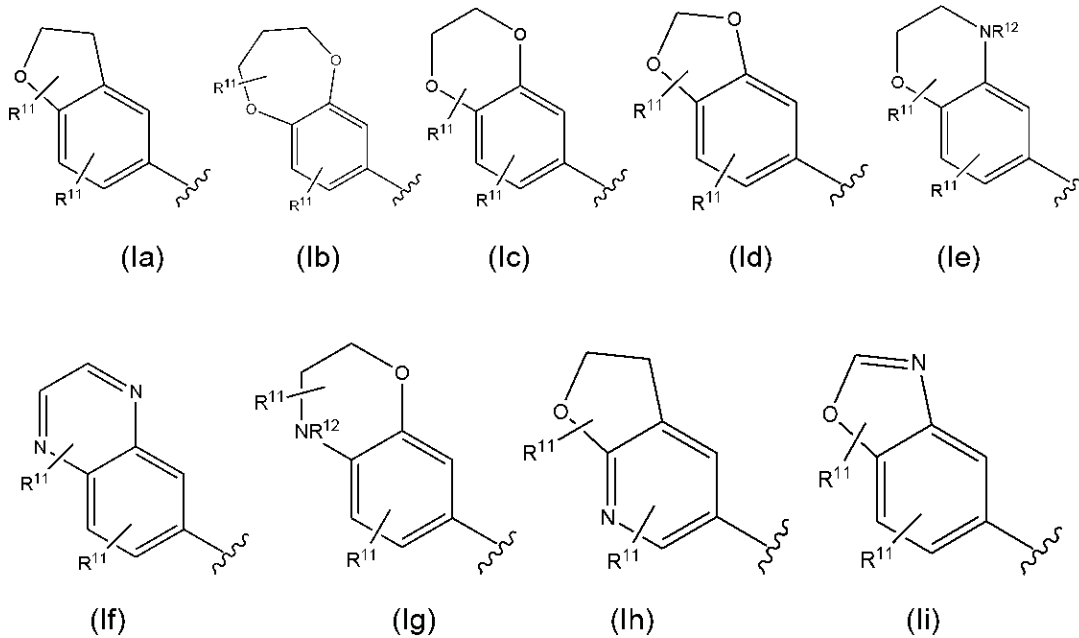
20

30

40

50

【化 1 0 8】



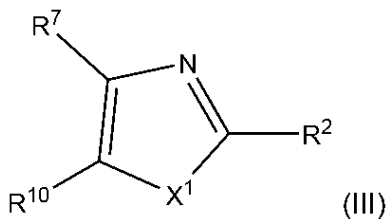
式中、 R^{11} および R^{12} のそれぞれは、水素である。

【 0 4 7 6】

11. 一般式 (III) を有する、番号付き開示 1 ~ 10 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステル：

【 0 4 7 7】

【化 1 0 9】



【式中、

X^1 は、NH または S から選択され；

R^2 は、 NHR^3 、 $COOH$ および $-CONR^3R^4$ からなる群から選択され；

R^3 および R^4 は、水素、 COR^5 、および $CONR^5R^6$ からなる群から独立して選択され；

R^5 および R^6 は、水素および $C_1 \sim 2$ アルキルからなる群から独立して選択され；

R^7 は、フェニル、単環式 6 員窒素含有ヘテロシクリルおよび単環式 6 員窒素含有ヘテロアリールからなる群から選択され、該フェニル、6 員ヘテロシクリルおよび 6 員ヘテロアリール基は、Cl、F、 NH_2 、 $NHMe$ 、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、 $CONR^3R^4$ 、 OCH_2R^9 、 OCF_3 、およびヒドロキシルからなる群から選択される 1 個または 2 個の置換基で任意選択で置換されているか；

または R^7 は、

【 0 4 7 8】

10

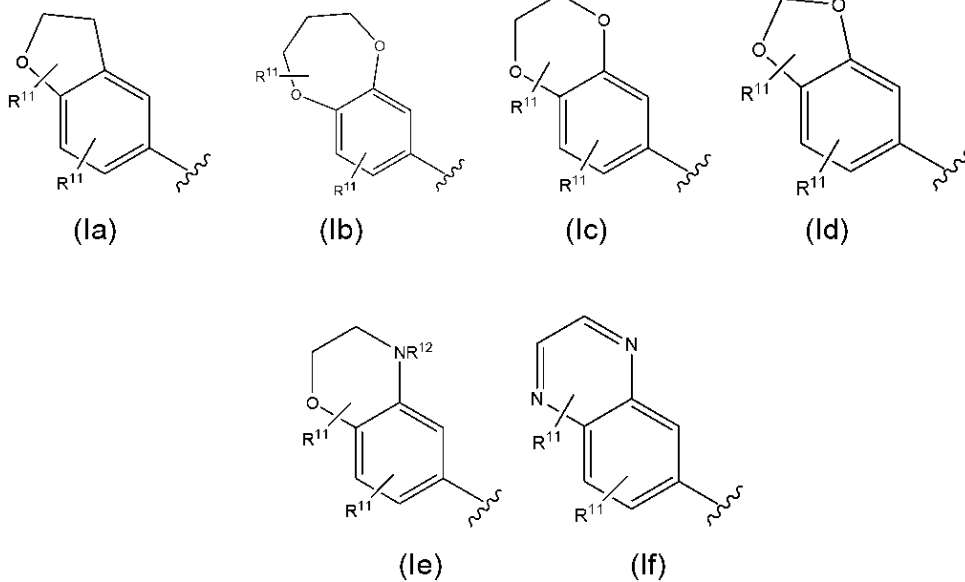
20

30

40

50

【化 1 1 0】



からなる群から選択される縮合二環系であり：

式中、 R^{11} および R^{12} のそれぞれは、水素であり；

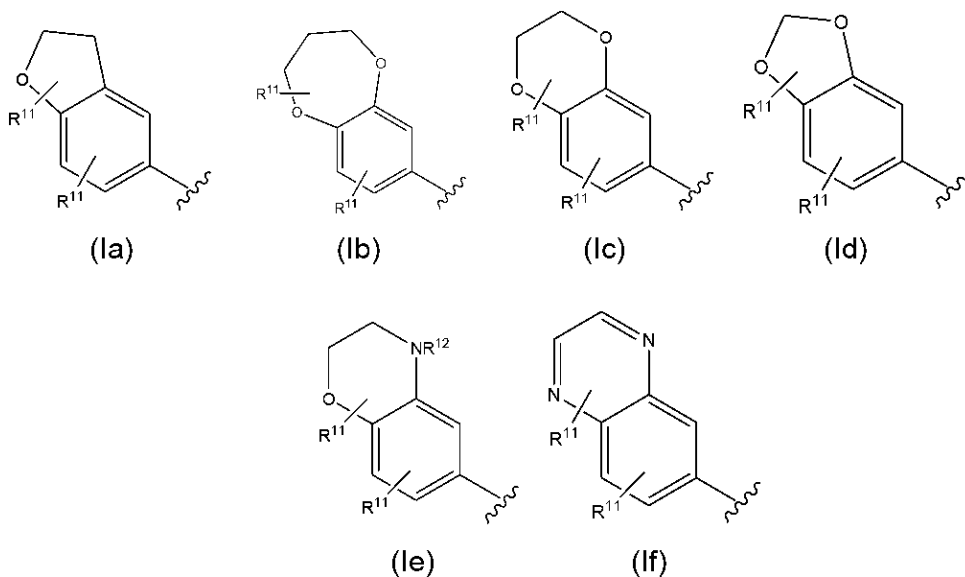
R^9 は、Cl、F、メチル、 NH_2 、 $NHMe$ 、およびOHからなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されているフェニルからなる群から選択され；

R^{10} は、フェニルおよび単環式6員窒素含有ヘテロアリール、単環式6員窒素含有ヘテロシクリルからなる群から選択され、該フェニル、6員ヘテロアリールおよび6員ヘテロシクリル基は、Cl、F、 NH_2 、 $NHMe$ 、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ 、 OCH_2C_3 シクロアルキル、 OC_3 シクロアルキル、 OCF_3 およびヒドロキシルからなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されているか；

または R^{10} は、

【0 4 7 9】

【化 1 1 1】



からなる群から選択される縮合二環系であり：

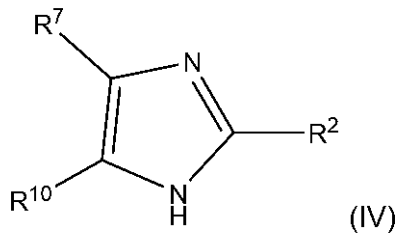
式中、 R^{11} および R^{12} のそれぞれは、水素である】。

【0480】

12. 一般式 (IV) を有する、番号付き開示 1 ~ 11 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステル：

【0481】

【化112】



10

【式中、

R² は、NHR³ からなる群から選択され；

R³ および R⁴ は、水素、COR⁵、および CONR⁵R⁶ からなる群から独立して選択され；

R⁵ および R⁶ は、水素および C₁ ~ 2 アルキル からなる群から独立して選択され；

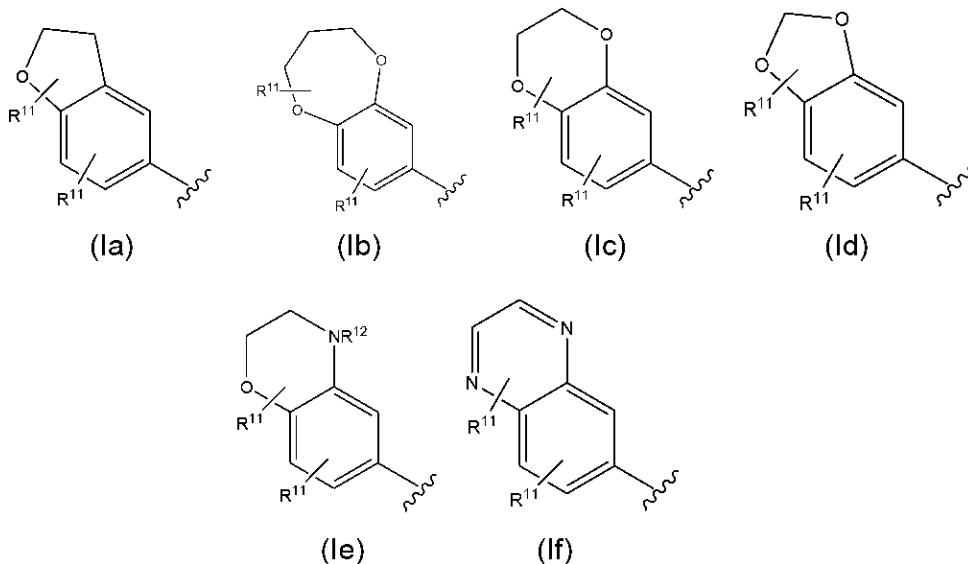
R⁷ は、フェニル、ピリジル、およびピリミジン からなる群から選択され、該フェニルおよびピリジル基は、Cl、F、NH₂、Me、NHMe、メトキシ、エトキシ、CONH₂、CONHMe、OCH₂R⁹、OCF₃、およびヒドロキシル からなる群から選択される 1 個または 2 個の置換基で任意選択で置換されているか；

20

または R⁷ は、

【0482】

【化113】



30

40

からなる群から選択される縮合二環系であり：

式中、R¹¹ および R¹² のそれぞれは、水素であり；

R⁹ は、F、メチル、NH₂ および OH で任意選択で置換されているフェニル からなる群から選択され；

R¹⁰ は、フェニル、ピリジルおよびピリジノン からなる群から選択され、該フェニルおよびピリジル基は、Cl、F、NH₂、NHMe、C₁ ~ 2 アルキル、C₁ ~ 2 アルコキシ、CONH₂、CONHMe、CONMe₂、OCH₂シクロプロピルおよび OC₃シクロプロピル からなる群から選択される 1 個または 2 個の置換基で任意選択で置換されている

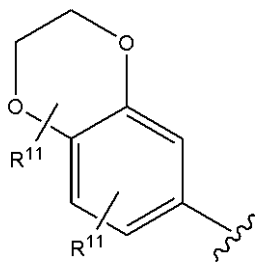
50

か；

または R^{10} は、縮合二環系

【0483】

【化114】



(If)

10

であり：

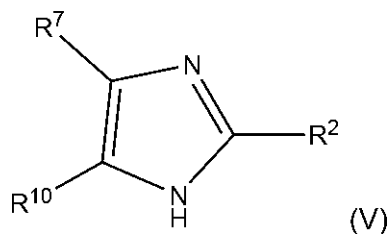
式中、 R^{11} のそれぞれは、水素である】。

【0484】

13. 一般式 (V) を有する、番号付き開示 1～12 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステル：

【0485】

【化115】



(V)

20

〔式中、

R^2 は、 NH_2 からなる群から選択され；

R^7 は、フェニルおよびピリジルからなる群から選択され、該フェニルおよびピリジル基は、 Cl 、 F 、 NH_2 、 Me 、 $NHMe$ 、メトキシ、 $CONH_2$ 、 OCH_2 フルオロフェニルおよびヒドロキシルからなる群から選択される 1 個または 2 個の置換基で任意選択で置換されているか；

または R^7 は、

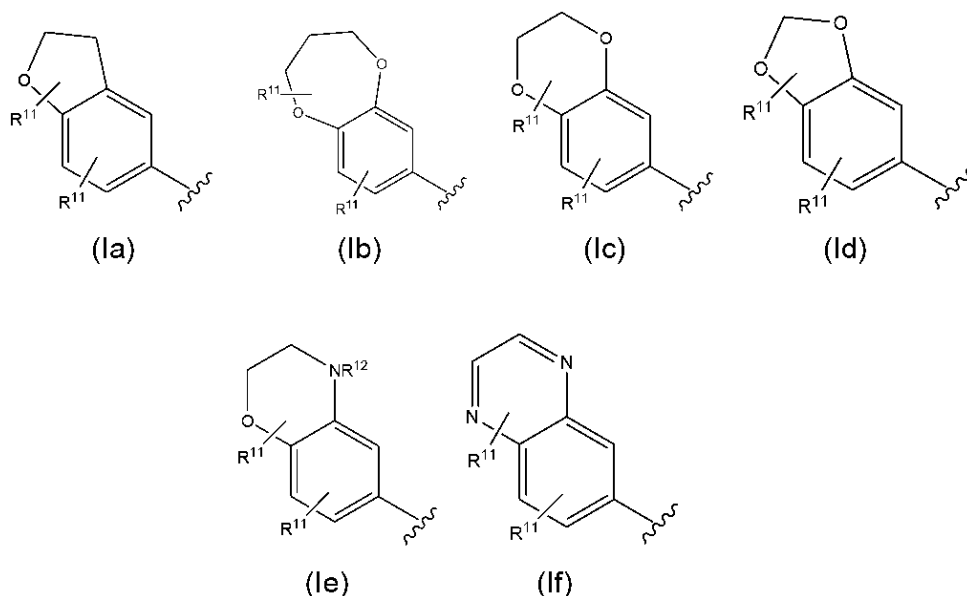
【0486】

30

40

50

【化 1 1 6】



からなる群から選択される縮合二環系であり：

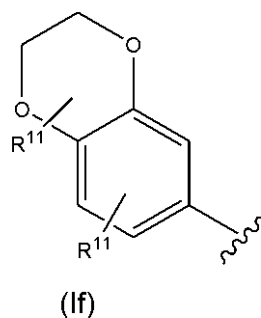
式中、 R^{11} および R^{12} のそれぞれは、水素であり；

R^{10} は、フェニルおよびピリジルからなる群から選択され、該フェニルおよびピリジル基は、Cl、F、 NH_2 、メチル、メトキシCONH₂、CONHMe、CONMe₂、OCH₂シクロプロピルおよびOC₃シクロプロピルからなる群から選択される1個または2個の置換基で任意選択で置換されているか；

または R^{10} は、縮合二環系

【0 4 8 7】

【化 1 1 7】



であり：

式中、 R^{11} のそれぞれは、水素である】。

【0 4 8 8】

14. 番号付き開示1～13のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステル、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【0 4 8 9】

15. 治療または予防における使用のための、番号付き開示1～14のいずれかに記載の化合物または医薬組成物。

【0 4 9 0】

16. 細菌による感染またはそれによって引き起こされる疾患の処置方法における使用のための、番号付き開示1～14のいずれかに記載の化合物または医薬組成物。

【0 4 9 1】

17. 細菌による感染またはそれによって引き起こされ疾患の処置における使用のための医薬の製造のための、番号付き開示1～14のいずれかに記載の化合物または医薬組成物。

【0492】

18. 細菌が、グラム陰性菌またはグラム陽性菌である、番号付き開示16または17に記載の化合物または医薬組成物。

【0493】

19. 細菌が、グラム陰性菌、好ましくは腸内細菌科 (Enterobacteriaceae) である、番号付き開示18に記載の化合物または医薬組成物。

【0494】

20. それを必要としている対象における、細菌による感染またはそれによって引き起こされる疾患を処置する方法であって、前記対象に、番号付き開示1～14のいずれかに記載の有効量の化合物または組成物を投与することを含む、方法。

【0495】

21. 細菌が、グラム陰性菌またはグラム陽性菌である、番号付き開示20に記載の方法。

【0496】

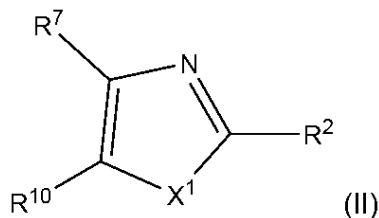
22. 細菌が、グラム陰性菌、好ましくは腸内細菌科 (Enterobacteriaceae) である、番号付き開示21に記載の方法。

本発明は次の実施態様を含む。

〔請求項1〕

一般式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステル：

【化1】



〔式中、

X¹は、NR¹またはSから選択され；

R¹は、水素またはC₁～2アルキルから選択され；

R²は、S (スルフィニル)、O (オキソ)、NR³R⁴、シアノ、-CH₂NR⁵R⁶、メチル (-CH₃)、ハロゲン、ヒドロキシル、-CONR³R⁴、COOHおよび単環式4～7員ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記4～7員ヘテロシクリルは、1つまたは複数のC₁～4アルキル基で任意選択で置換されており；

R³およびR⁴は、水素、C₁～3アルキル、COR⁵、CONR⁵R⁶、CO₂R⁵、C₁～2アルキル-NR⁵R⁶からなる群から独立して選択されるか；

またはR³およびR⁴は、それらが結合している窒素原子と一緒に単環式4～7員環状アミン基を形成し、この基は、NR⁵R⁶、C₁～2アルコキシおよびオキソからなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R⁵およびR⁶は、水素およびC₁～4アルキルからなる群から独立して選択され；

R⁷は、フェニル、単環式5～7員ヘテロシクリルおよび単環式5または6員ヘテロアリールからなる群から選択され、前記フェニル、5～7員ヘテロシクリルおよび5または6員ヘテロアリールは、ハロゲン、C₁～2アルキル、C₁～2アルコキシ、NR³R⁴、CONR³R⁴、OR⁸、OCF₃、C₁～2アルコキシ-CNおよびヒドロキシルからなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されているか；

またはR⁷は、(I a)～(I k) のいずれか1つからなる群から選択される縮合二環系であり；

10

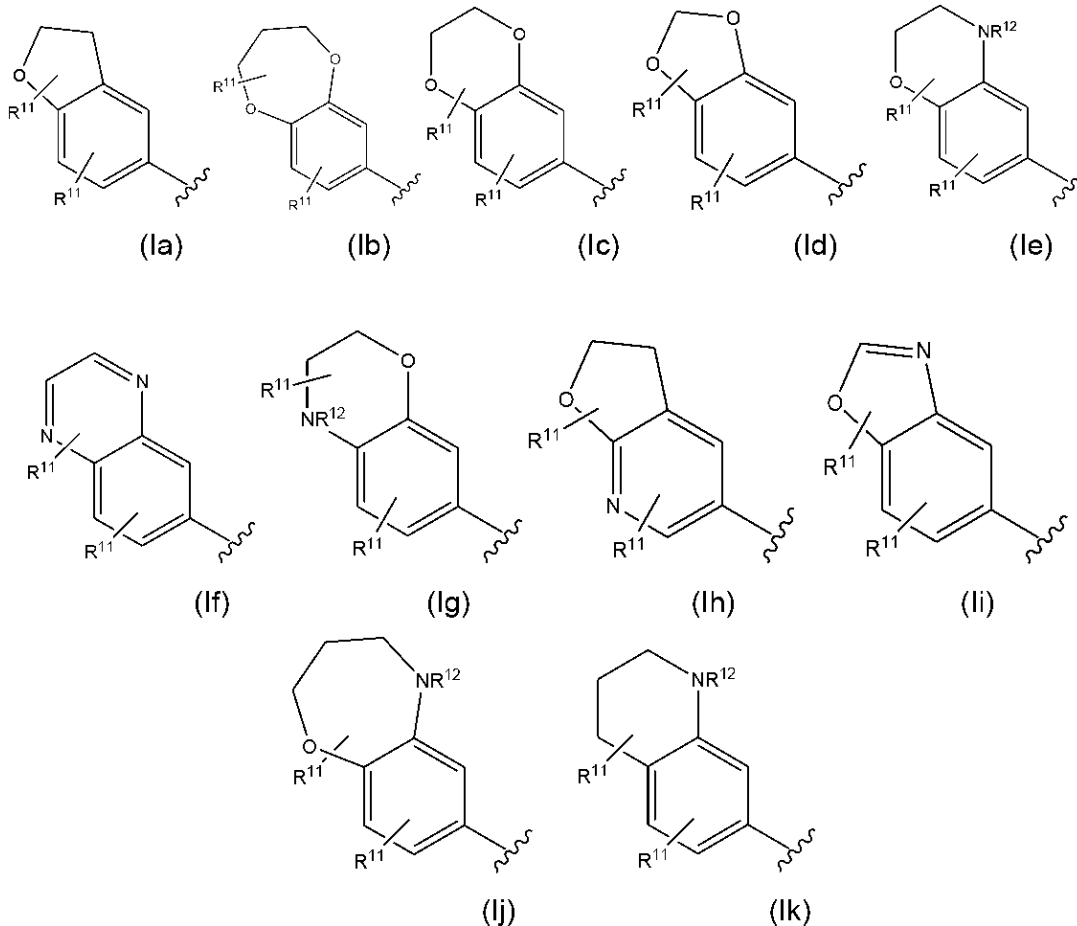
20

30

40

50

【化 2】



式中、各 R^{11} は、水素、ハロゲン、O（オキシ）、および $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択され； R^{12} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $CO_2C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸、および第4級アンモニウムカチオン ($NH^{16}_4^+$) から選択され；

R^{13} は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、および単環式5または6員ヘテロアリールから選択され、前記フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{14} および R^{15} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキル-ヒドロキシル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、単環式5または6員ヘテロアリール、および SO_2R^{13} から独立して選択され、前記フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{16} 基は、 $C_1 \sim 4$ アルキルおよびフェニルから独立して選択され、前記フェニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^8 は、3～5員シクロアルキルおよび CH_2R^9 からなる群から選択され；

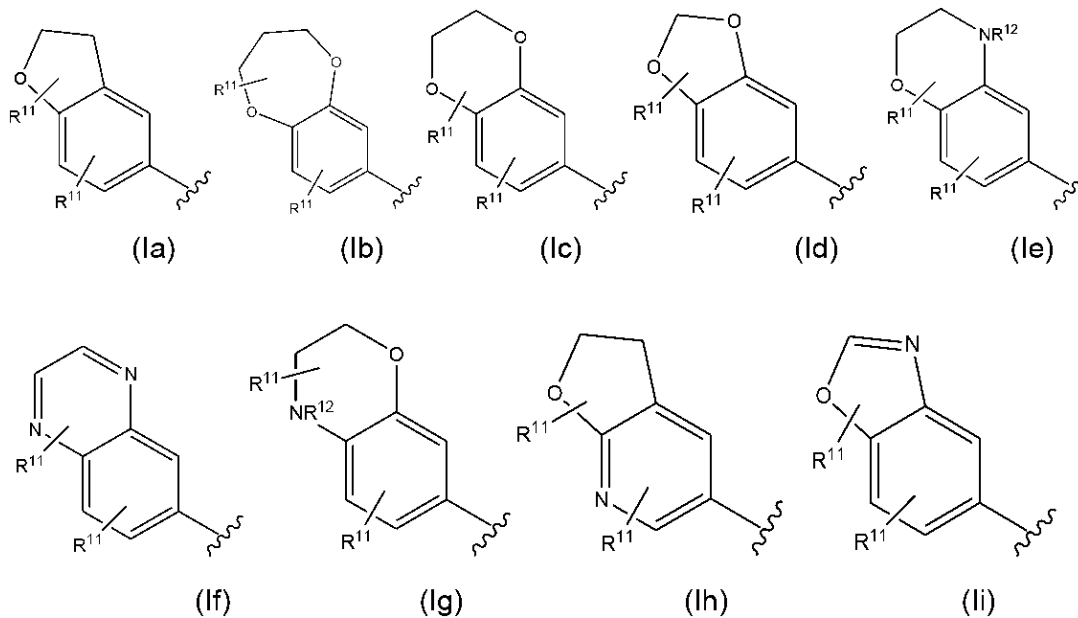
R^9 は、フェニル、単環式5または6員ヘテロアリールおよび単環式 $C_3 \sim 7$ シクロアルキルからなる群から選択され、前記フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロ

ゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 O （オキシ）、 S （スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および
 SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；
 R^{10} は、フェニルおよび単環式5または6員ヘテロアリアル環からなる群から選択され、
 前記フェニルおよび5または6員ヘテロアリアル環は、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 O （
 オキシ）、 S （スルフィニル）、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $CONR^3R^4$ 、 NR^3R^4 、 OR^8 、
 ヒドロキシル、 OCF_3 、 $-CF_3$ 、 R^8 、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロ
 シクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル
 - OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、
 $COCC_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸および第4級アンモニウムカチオン
 $(NH^{16}_4^+)$ からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換さ
 れているか；

10

または R^{10} は、(I a) ~ (I i) のいずれか1つからなる群から選択される縮合二環
 系であり：

【化3】



20

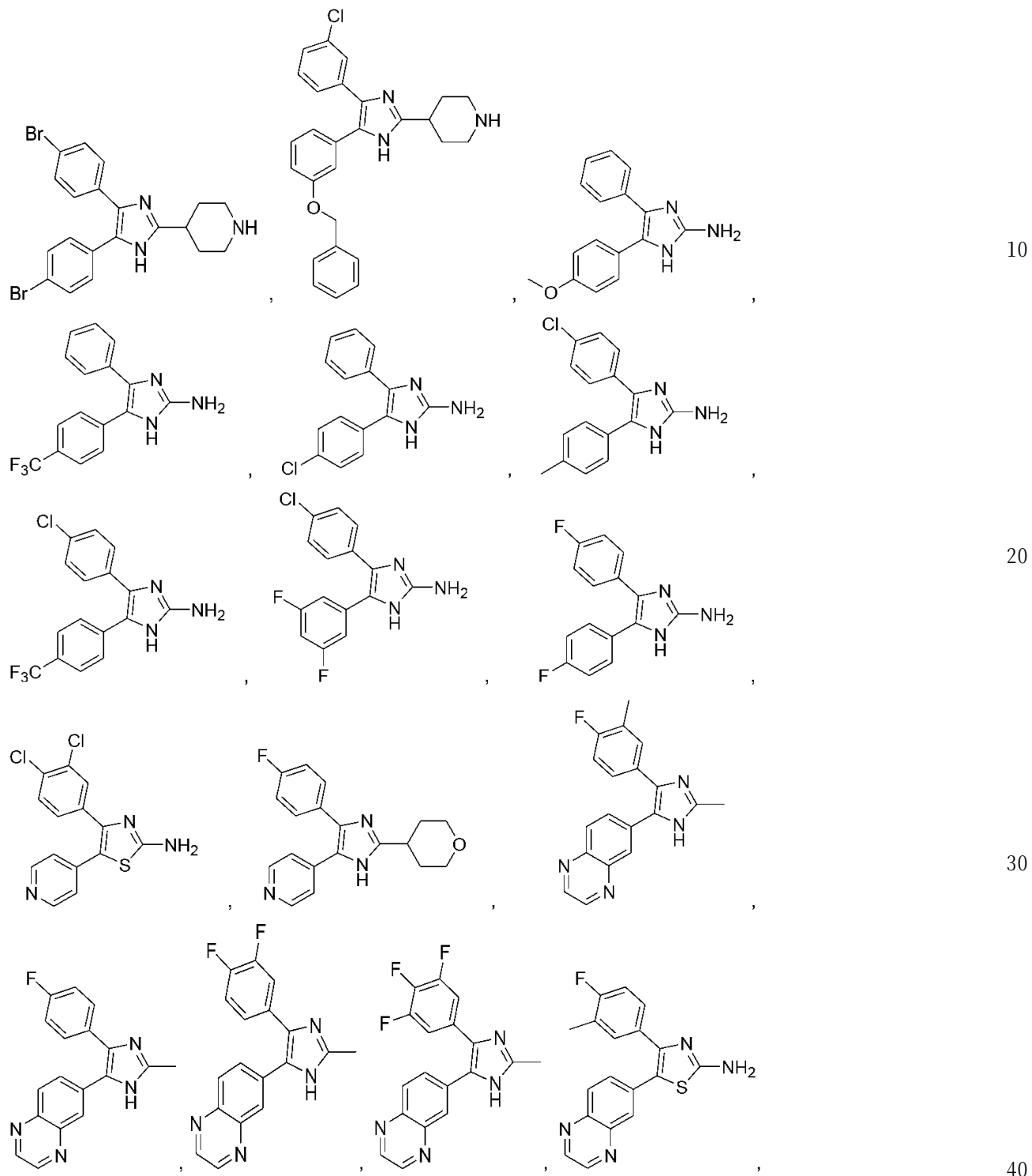
30

式中、各 R^{11} は、水素、ハロゲンおよび $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択され、 R^{12}
 は、水素、および $C_1 \sim 4$ アルキルから選択され；
 ただし、式 (I i) の化合物は：

40

50

【化 4 - 1】



10

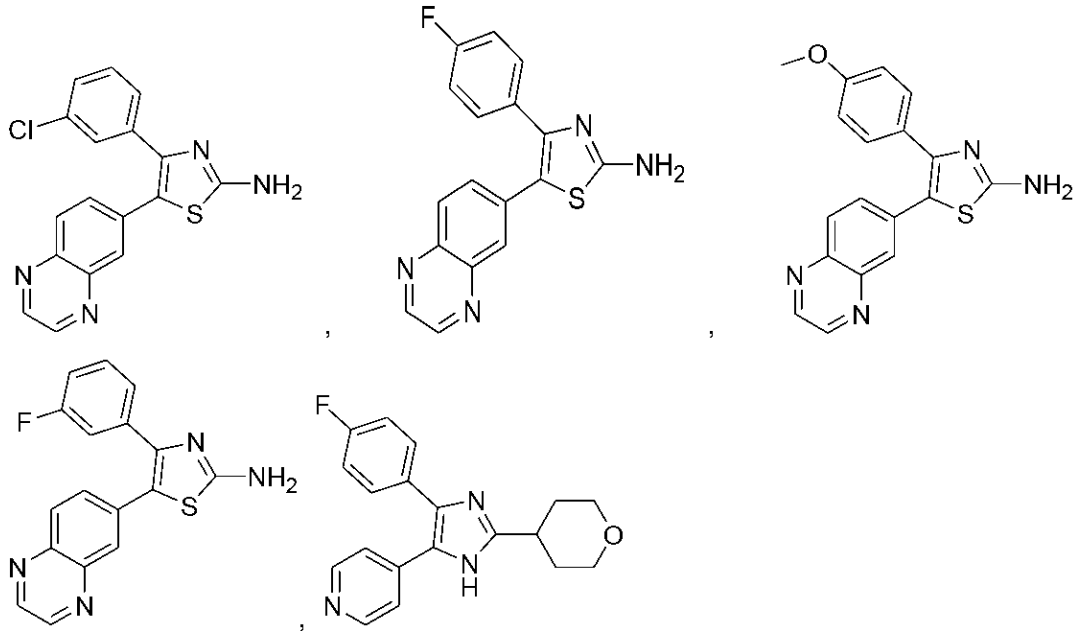
20

30

40

50

【化 4 - 2】



10

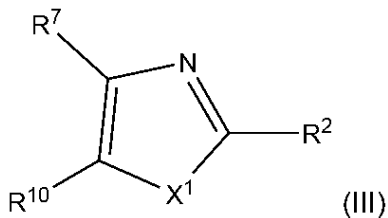
以外である】。

20

【請求項 2】

一般式 (I I I) を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステル：

【化 5】



30

【式中、

X^1 は、NH または S から選択され；

R^2 は、 NHR^3 、Cl、ヒドロキシル、 $-CH_2NR^5R^6$ 、 $COOH$ および $-CONR^3R^4$ からなる群から選択され；

R^3 および R^4 は、水素および $C_1 \sim 3$ アルキル からなる群から独立して選択され；

R^5 および R^6 は、水素および $C_1 \sim 2$ アルキル からなる群から独立して選択され；

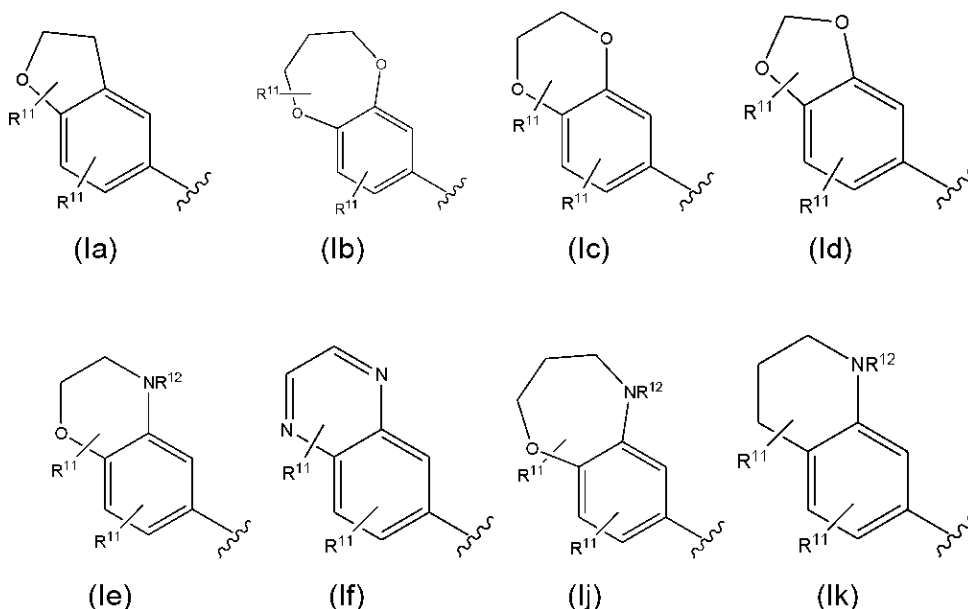
R^7 は、フェニル、単環式 6 員窒素含有ヘテロシクリルおよび単環式 6 員窒素含有ヘテロアリール からなる群から選択され、前記フェニル、6 員ヘテロシクリルおよび 6 員ヘテロアリール基は、Cl、F、 NH_2 、 $NHMe$ 、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、 $CONR^3R^4$ 、 OCH_2R^9 、 OCF_3 、 OCH_2CN 、およびヒドロキシル からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されているか；

40

または R^7 は、

50

【化6】



からなる群から選択される縮合二環系であり：

式中、各 R^{11} は、水素、ハロゲン、O（オキシ）、および $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択され； R^{12} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸および第4級アンモニウムカチオン（ $NR^{16}_4^+$ ）から選択され；

R^{13} は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、および単環式5または6員ヘテロアリールから選択され、前記フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{14} および R^{15} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキル-ヒドロキシル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、単環式5または6員ヘテロアリール、および SO_2R^{13} から独立して選択され、前記フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

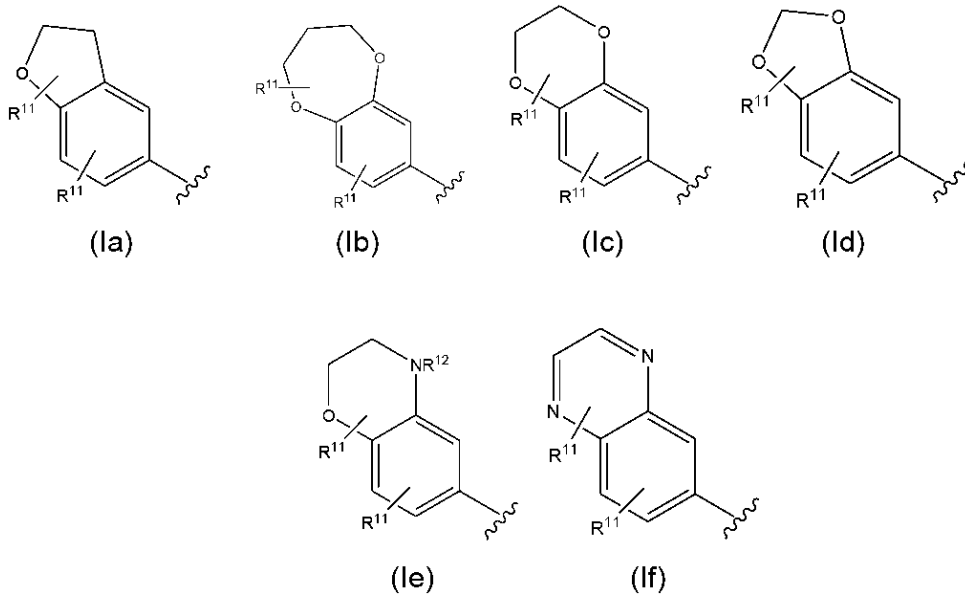
R^{16} 基は、 $C_1 \sim 4$ アルキルおよびフェニルから独立して選択され、前記フェニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^9 は、Cl、F、メチル、 NH_2 、 $NHMe$ 、およびOHからなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されているフェニルからなる群から選択され；

R^{10} は、フェニル、単環式6員窒素含有ヘテロアリール、および単環式6員窒素含有ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記フェニル、6員ヘテロアリールおよび6員ヘテロシクリル基は、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $CONR^3R^4$ 、 NR^3R^4 、 OR^8 、ヒドロキシル、 OCF_3 、 $-CF_3$ 、 R^8 、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸および第4級アンモニウムカチオン（ $NH^{16}_4^+$ ）からなる群から選択され

る 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されているか；
 または R^{10} は、

【化 7】



10

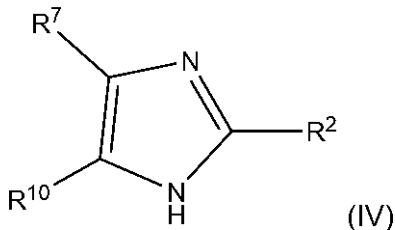
からなる群から選択される縮合二環系であり：

式中、各 R^{11} は、水素、ハロゲンおよび $C_{1\sim4}$ アルキルから独立して選択され、 R^{12} は、水素、および $C_{1\sim4}$ アルキルから選択される。

【請求項 3】

一般式 (IV) を有する、請求項 1 または 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステル：

【化 8】



30

【式中、

R^2 は、 NHR^3 または $-CH_2NR^5R^6$ からなる群から選択され；

R^3 および R^4 は、水素および $C_{1\sim3}$ アルキルからなる群から独立して選択され；

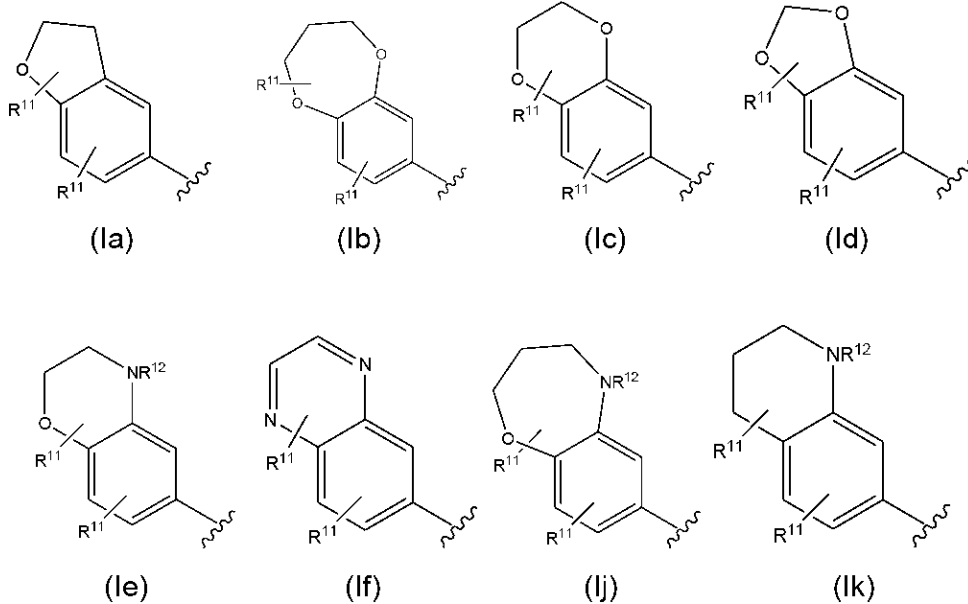
R^5 および R^6 は、水素および $C_{1\sim2}$ アルキルからなる群から独立して選択され；

R^7 は、フェニル、ピリジル、およびピリミジンからなる群から選択され、前記フェニルおよびピリジル基は、Cl、F、 NH_2 、Me、NHMe、メトキシ、エトキシ、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 OCH_2R^9 、 OCF_3 、 OCH_2CN 、およびヒドロキシルからなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されているか；
 または R^7 は、

40

50

【化 9】



からなる群から選択される縮合二環系であり：

式中、各 R^{11} は、水素、F、O（オキシ）、メチルおよびエチルから独立して選択され； R^{12} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸および第4級アンモニウムカチオン（ $NR^{16}{}^+_4$ ）から選択され；

R^{13} は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、および単環式5または6員ヘテロアリールから選択され、前記フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{14} および R^{15} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキル-ヒドロキシル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、単環式5または6員ヘテロアリール、および SO_2R^{13} から独立して選択され、前記フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{16} 基は、 $C_1 \sim 4$ アルキルおよびフェニルから独立して選択され、前記フェニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

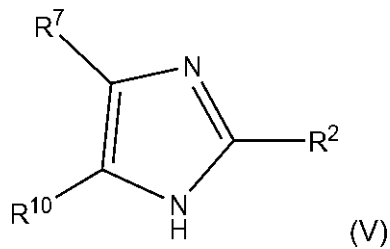
R^9 は、F、メチル、 NH_2 および OH で任意選択で置換されているフェニルからなる群から選択され；

R^{10} は、フェニル、ピリジルおよびピリジノンからなる群から選択され、前記フェニルおよびピリジル基は、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $CONR^3R^4$ 、 NR^3R^4 、 OR^8 、ヒドロキシル、 OCF_3 、 $-CF_3$ 、 R^8 、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸および第4級アンモニウムカチオン（ $NH^{16}{}^+_4$ ）からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されている]。

〔請求項 4〕

一般式 (V) を有する、請求項 1～3 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステル：

〔化 10〕



10

〔式中、

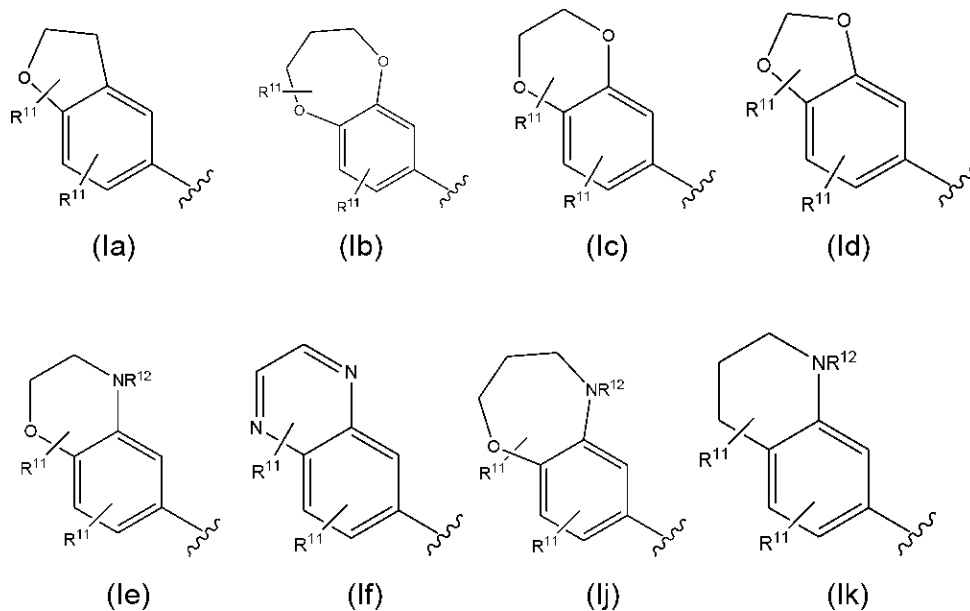
R²は、NH₂であり；

R⁷は、フェニルおよびピリジルからなる群から選択され、前記フェニルおよびピリジル基は、Cl、F、NH₂、Me、NHMe、メトキシ、CONH₂、OCH₂フルオロフェニルおよびヒドロキシルからなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されているか；

または R⁷は、

20

〔化 11〕



30

からなる群から選択される縮合二環系であり：

40

式中、各 R¹¹は、水素であり、R¹²は、水素、C₁～4 アルキル、C₃～7 シクロアルキル、C₄～7 ヘテロシクリル、COR¹³、SO₂R¹³、C₁～4 アルキル-CO₂R¹⁴、C₁～4 アルキル-OR¹⁴、C₁～4 アルキル-NR¹⁴R¹⁵、C₁～4 アルキル-C₃～7 シクロアルキル、COC₁～4 アルキル-NR¹⁴R¹⁵、アミノ酸および第 4 級アンモニウムカチオン (NR¹⁶₄⁺) から選択され；

R¹³は、C₁～4 アルキル、C₃～7 シクロアルキル、フェニル、および単環式 5 または 6 員ヘテロアリールから選択され、前記フェニルまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリールは、ハロゲン、C₁～2 アルキル、O (オキシ)、S (スルフィニル)、NR³R⁴、OR³ および SR³ からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

50

R^{14} および R^{15} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキル-ヒドロキシル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、単環式 5 または 6 員ヘテロアリール、および $SO_2 R^{13}$ から独立して選択され、前記フェニルまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O (オキソ)、S (スルフィニル)、 $NR^3 R^4$ 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

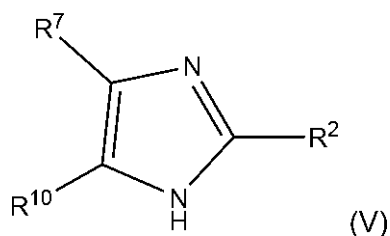
R^{16} 基は、 $C_1 \sim 4$ アルキルおよびフェニルから独立して選択され、前記フェニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O (オキソ)、S (スルフィニル)、 $NR^3 R^4$ 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{10} は、フェニルおよびピリジルからなる群から選択され、前記フェニルおよびピリジル基は、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、O (オキソ)、S (スルフィニル)、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $CONR^3 R^4$ 、 $NR^3 R^4$ 、 OR^8 、ヒドロキシル、 OCF_3 、 $-CF_3$ 、 R^8 、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 $SO_2 R^{13}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $CO_2 R^{14}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14} R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14} R^{15}$ 、アミノ酸および第 4 級アンモニウムカチオン ($NH^{16} 4^+$) からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されている]。

[請求項 5]

一般式 (V) を有する、請求項 4 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステル：

[化 12]



[式中、

R^2 は、 NH_2 であり；

R^7 は、

10

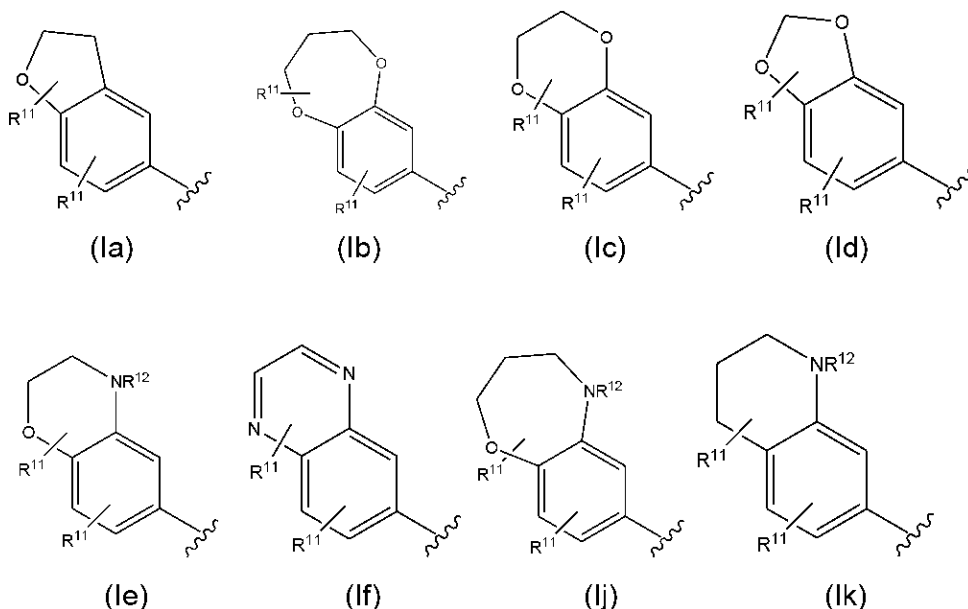
20

30

40

50

【化 13】



からなる群から選択される縮合二環系であり：

式中、各 R^{11} は、水素であり、 R^{12} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸および第 4 級アンモニウムカチオン ($NR^{16}_4^+$) から選択され；

R^{13} は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、および単環式 5 または 6 員ヘテロアリールから選択され、前記フェニルまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O (オキシ)、S (スルフィニル)、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{14} および R^{15} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキル-ヒドロキシル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、単環式 5 または 6 員ヘテロアリール、および SO_2R^{13} から独立して選択され、前記フェニルまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O (オキシ)、S (スルフィニル)、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{16} 基は、 $C_1 \sim 4$ アルキルおよびフェニルから独立して選択され、前記フェニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O (オキシ)、S (スルフィニル)、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{10} は、フェニルおよびピリジルからなる群から選択され、前記フェニルおよびピリジル基は、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、O (オキシ)、S (スルフィニル)、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $CONR^3R^4$ 、 NR^3R^4 、 OR^8 、ヒドロキシル、 OCF_3 、 $-CF_3$ 、 R^8 、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸および第 4 級アンモニウムカチオン ($NH^{16}_4^+$) からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されている】。

〔請求項 6〕

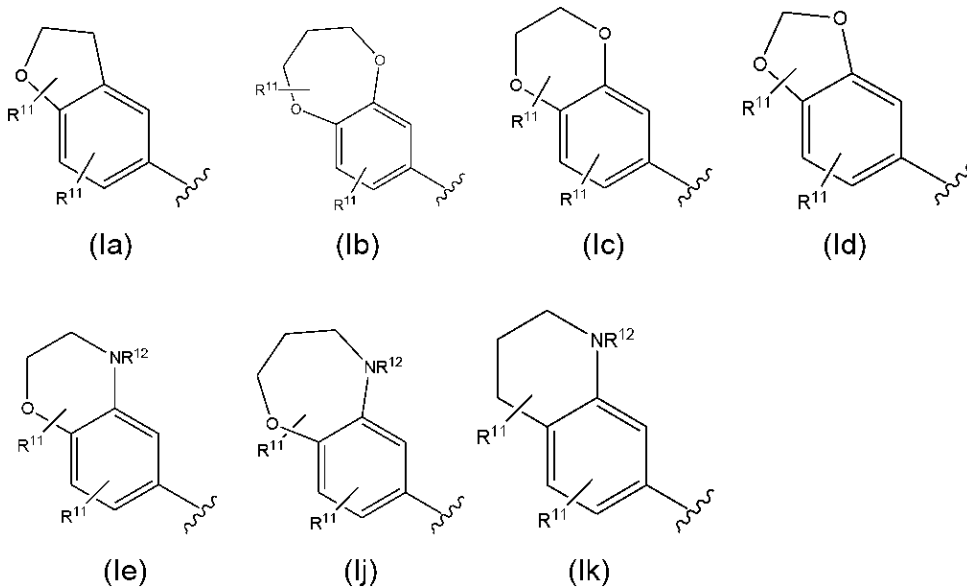
R^{10} が、Cl、F、 NH_2 、 $NHMe$ 、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ 、 OCH_2C_3 シクロアルキル、 OC_3 シクロアルキル

、 OCF_3 およびヒドロキシルからなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されている；好ましくは Cl 、 F 、 NH_2 、 NHMe および $\text{C}_1\sim 2$ アルキルからなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されている、フェニルおよびピリジル基からなる群から選択される、請求項4または5に記載の化合物。

〔請求項7〕

R^7 が、

〔化14〕



からなる群から選択される縮合二環系であり：

式中、各 R^{11} は、水素であり、 R^{12} は、水素、 $\text{C}_1\sim 4$ アルキル、 $\text{C}_3\sim 7$ シクロアルキル、 $\text{C}_4\sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $\text{C}_1\sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $\text{C}_1\sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $\text{C}_1\sim 4$ アルキル- $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $\text{C}_1\sim 4$ アルキル- $\text{C}_3\sim 7$ シクロアルキル、 $\text{COC}_1\sim 4$ アルキル- $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、アミノ酸、および第4級アンモニウムカチオン ($\text{NR}^{16}_4^+$) から選択され；

R^{13} は、 $\text{C}_1\sim 4$ アルキル、 $\text{C}_3\sim 7$ シクロアルキル、フェニル、および単環式5または6員ヘテロアリアルから選択され、前記フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリアルは、ハロゲン、 $\text{C}_1\sim 2$ アルキル、 O （オキシ）、 S （スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{14} および R^{15} は、水素、 $\text{C}_1\sim 4$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 4$ アルキル-ヒドロキシル、 $\text{C}_3\sim 7$ シクロアルキル、フェニル、単環式5または6員ヘテロアリアル、および SO_2R^{13} から独立して選択され、前記フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリアルは、ハロゲン、 $\text{C}_1\sim 2$ アルキル、 O （オキシ）、 S （スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{16} 基は、 $\text{C}_1\sim 4$ アルキルおよびフェニルから独立して選択され、前記フェニルは、ハロゲン、 $\text{C}_1\sim 2$ アルキル、 O （オキシ）、 S （スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されている、請求項4～6のいずれかに記載の化合物。

〔請求項8〕

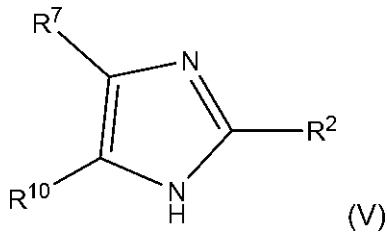
R^{10} が、 Cl 、 F 、 NH_2 、 NHMe 、 $\text{C}_1\sim 2$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 2$ アルコキシ、 CONH_2 、 CONHMe 、 CONMe_2 、 OCH_2C_3 シクロアルキル、 OC_3 シクロアルキル、 OCF_3 およびヒドロキシルからなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されている；好ましくは Cl 、 F 、 NH_2 、 NHMe および $\text{C}_1\sim 2$ アルキルからなる群から選択される1個または複数個の置換基で置換されている、ピリジル基であ

る、請求項 4～7 のいずれかに記載の化合物。

〔請求項 9〕

一般式 (V) を有する、請求項 4～8 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステル：

〔化 15〕

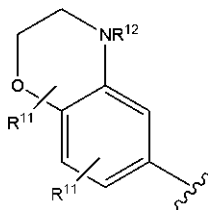


10

〔式中、R²は、NH₂であり；

R⁷は、

〔化 16〕



20

(I e) であり、各 R¹¹ は、水素であり、R¹² は、水素、C₁～4 アルキル、C₃～7 シクロアルキル、C₁～4 アルキル-CO₂R¹⁴、C₁～4 アルキル-OR¹⁴ および C₁～4 アルキル-NR¹⁴R¹⁵ から選択され；

R¹⁴ および R¹⁵ は、水素、C₁～4 アルキル、C₃～7 シクロアルキル、フェニル、単環式 5 または 6 員ヘテロアリール、および SO₂R¹³ から独立して選択され、前記フェニルまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリールは、ハロゲン、C₁～2 アルキル、O (オキシ)、S (スルフィニル)、NR³R⁴、OR³ および SR³ からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

30

R¹³ は、C₁～4 アルキル、C₃～7 シクロアルキル、フェニル、および単環式 5 または 6 員ヘテロアリールから選択され、前記フェニルまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリールは、ハロゲン、C₁～2 アルキル、O (オキシ)、S (スルフィニル)、NR³R⁴、OR³ および SR³ からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R¹⁰ は、ピリジル基であり、前記ピリジル基は、Cl、F、NH₂、およびメチルからなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されている〕。

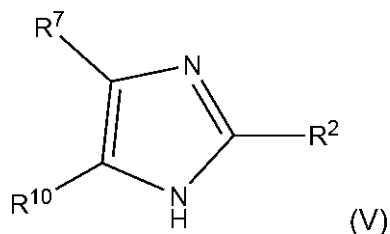
〔請求項 10〕

一般式 (V) を有する、請求項 4～9 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステル：

40

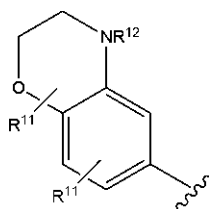
50

【化 17】



〔式中、R²は、NH₂であり；
R⁷は、

【化 18】



(Ie)であり、各R¹¹は、水素であり、R¹²は、水素、C₁~4アルキル、C₃~7シクロアルキル、C₁~4アルキル-CO₂R¹⁴、C₁~4アルキル-OR¹⁴およびC₁~4アルキル-NR¹⁴R¹⁵から選択され；

R¹⁴およびR¹⁵は、水素、C₁~4アルキル、C₃~7シクロアルキル、フェニル、単環式5または6員ヘテロアリール、およびSO₂R¹³から独立して選択され、前記フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、C₁~2アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、NR³R⁴、OR³およびSR³からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

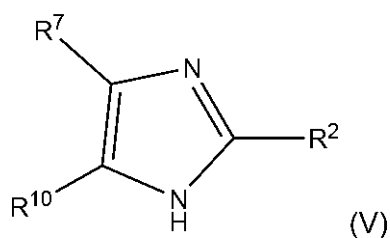
R¹³は、C₁~4アルキル、C₃~7シクロアルキル、フェニル、および単環式5または6員ヘテロアリールから選択され、前記フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、C₁~2アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、NR³R⁴、OR³およびSR³からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R¹⁰は、ピリジル基であり、前記ピリジル基は、メチルで任意選択で置換されている〕。

〔請求項 11〕

一般式（V）を有する、請求項 4~10のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステル：

【化 19】



〔式中、R²は、NH₂であり；
R⁷は、

10

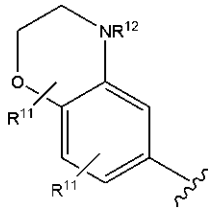
20

30

40

50

【化 2 0】



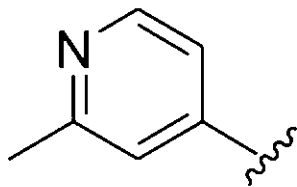
(I e) であり、各 R^{11} は、水素であり、 R^{12} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $CO_2 R^{14}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} および $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14} R^{15}$ から選択され；

R^{14} および R^{15} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、単環式 5 または 6 員ヘテロアリール、および $SO_2 R^{13}$ から独立して選択され、前記フェニルまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O (オキソ)、S (スルフィニル)、 $NR^3 R^4$ 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{13} は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、および単環式 5 または 6 員ヘテロアリールから選択され、前記フェニルまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O (オキソ)、S (スルフィニル)、 $NR^3 R^4$ 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{10} は、メチルで置換されたピリジル基であり、好ましくは、 R^{10} は、

【化 2 1】

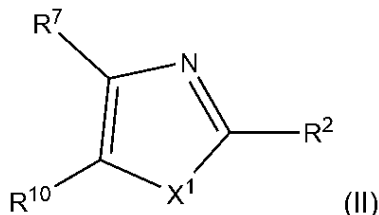


である】。

【請求項 1 2】

一般式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステル：

【化 2 2】



【式中、

X^1 は、 NR^1 または S から選択され；

R^1 は、水素または $C_1 \sim 2$ アルキルから選択され；

R^2 は、S (スルフィニル)、O (オキソ)、 $NR^3 R^4$ 、シアノ、 $-CH_2 NR^5 R^6$ 、メチル ($-CH_3$)、ハロゲン、ヒドロキシル、 $-CONR^3 R^4$ 、および $COOH$ からな

る群から選択され；

R^3 および R^4 は、水素、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 COR^5 、 $CONR^5R^6$ 、 CO_2R^5 、 $C_1 \sim 2$ アルキル- NR^5R^6 からなる群から独立して選択されるか；

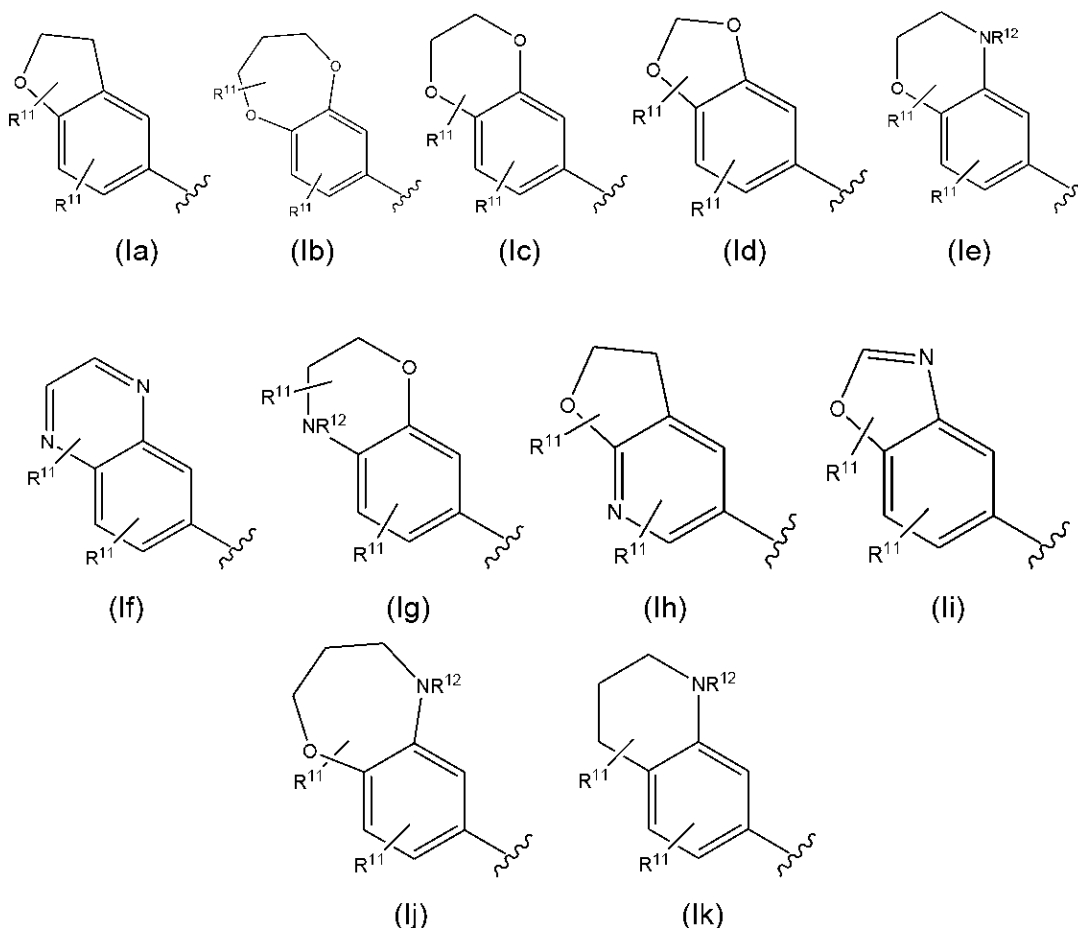
または R^3 および R^4 は、それらが結合している窒素原子と一緒になって単環式 4～7 員環状アミン基を形成し、この基は、 NR^5R^6 、 $C_1 \sim 2$ アルコキシおよびオキソからなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^5 および R^6 は、水素および $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群から独立して選択され；

R^7 は、フェニル、単環式 5～7 員ヘテロシクリルおよび単環式 5 または 6 員ヘテロアリールからなる群から選択され、前記フェニルは、 NR^3R^4 、 $CONR^3R^4$ 、 OR^8 、 OCF_3 、 OCH_2CN およびヒドロキシルからなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で置換されており、前記単環式 5～7 員ヘテロシクリルおよび単環式 5 または 6 員ヘテロアリール基は、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、 NR^3R^4 、 $CONR^3R^4$ 、 OR^8 、 OCF_3 、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ-CN およびヒドロキシルからなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されているか；

または R^7 は、(I a) ～ (I k) のいずれか 1 つからなる群から選択される縮合二環系であり；

【化 23】



式中、各 R^{11} は、水素、ハロゲン、O (オキソ)、および $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択され； R^{12} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸および第 4 級アンモニウムカチオン ($NR^{16}_4^+$) から選択され；

R^{13} は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、および単環式 5 または

6員ヘテロアリールから選択され、前記フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{14} および R^{15} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキル-ヒドロキシル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、単環式5または6員ヘテロアリール、および SO_2R^{13} から独立して選択され、前記フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{16} 基は、 $C_1 \sim 4$ アルキルおよびフェニルから独立して選択され、前記フェニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^8 は、3～5員シクロアルキルおよび CH_2R^9 からなる群から選択され；

R^9 は、フェニル、単環式5または6員ヘテロアリールおよび単環式 $C_3 \sim 7$ シクロアルキルからなる群から選択され、前記フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{10} は、フェニルおよび単環式5または6員ヘテロアリール環からなる群から選択され、前記フェニルは、 $C_1 \sim 4$ アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、 $CONR^3R^4$ 、 NR^3R^4 、 OR^8 、ヒドロキシル、 OCF_3 、 $-CF_3$ 、 R^8 、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸、および第4級アンモニウムカチオン（ $NH^{16}_4^+$ ）からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており、前記5または6員ヘテロアリール環は、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $CONR^3R^4$ 、 NR^3R^4 、 OR^8 、ヒドロキシル、 OCF_3 、 $-CF_3$ 、 R^8 、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸および第4級アンモニウムカチオン（ $NH^{16}_4^+$ ）からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されているか；

または R^{10} は、(I a)～(I i)のいずれか1つからなる群から選択される縮合二環系であり；

10

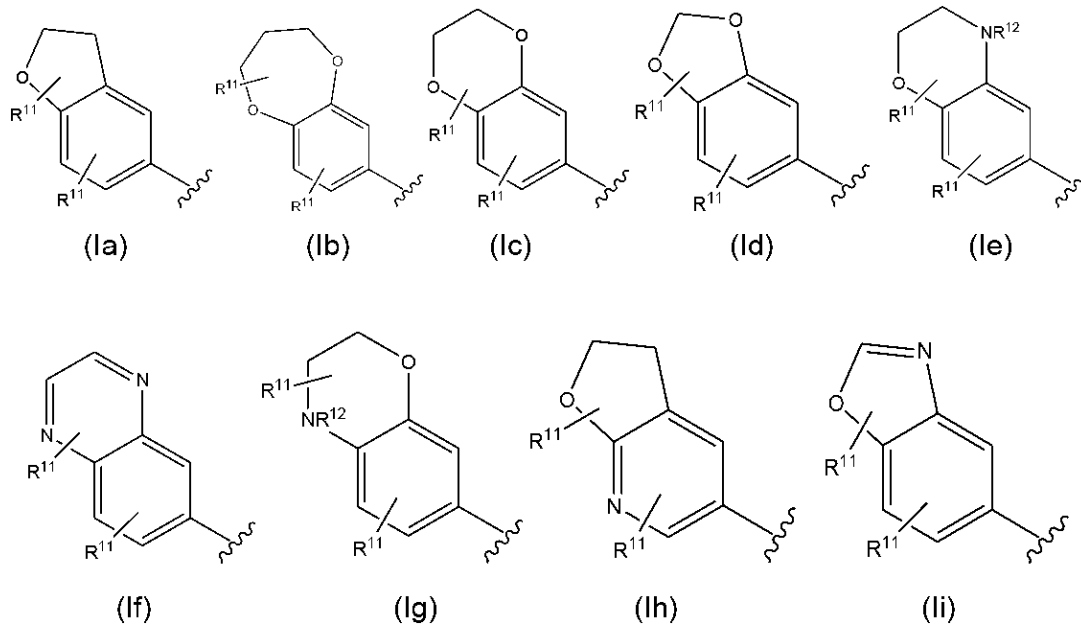
20

30

40

50

【化 2 4】

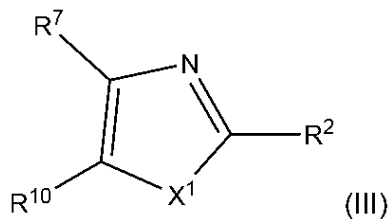


式中、各 R^{11} は、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択され、 R^{12} は、水素、または $C_1 \sim 4$ アルキルから選択される。

【請求項 13】

一般式 (III) を有する、請求項 12 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステル：

【化 2 5】



【式中、

X^1 は、 NH または S から選択され；

R^2 は、 NHR^3 、 Cl 、ヒドロキシル、 $-CH_2NR^5R^6$ 、 $COOH$ および $-CONR^3R^4$ からなる群から選択され；

R^3 および R^4 は、水素および $C_1 \sim 3$ アルキルからなる群から独立して選択され；

R^5 および R^6 は、水素および $C_1 \sim 2$ アルキルからなる群から独立して選択され；

R^7 は、フェニル、単環式 6 員窒素含有ヘテロシクリルおよび単環式 6 員窒素含有ヘテロアリアルからなる群から選択され、前記フェニル基は、 NH_2 、 $NHMe$ 、 $CONR^3R^4$ 、 OCH_2R^9 、 OCF_3 、 OCH_2CN 、およびヒドロキシルからなる群から選択される 1 個または複数の置換基で置換され、前記 6 員ヘテロシクリルおよび 6 員ヘテロアリアル基は、 Cl 、 F 、 NH_2 、 $NHMe$ 、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、 $CONR^3R^4$ 、 OCH_2R^9 、 OCF_3 、 OCH_2CN 、およびヒドロキシルからなる群から選択される 1 個または複数の置換基で任意選択で置換されているか；

または R^7 は、

10

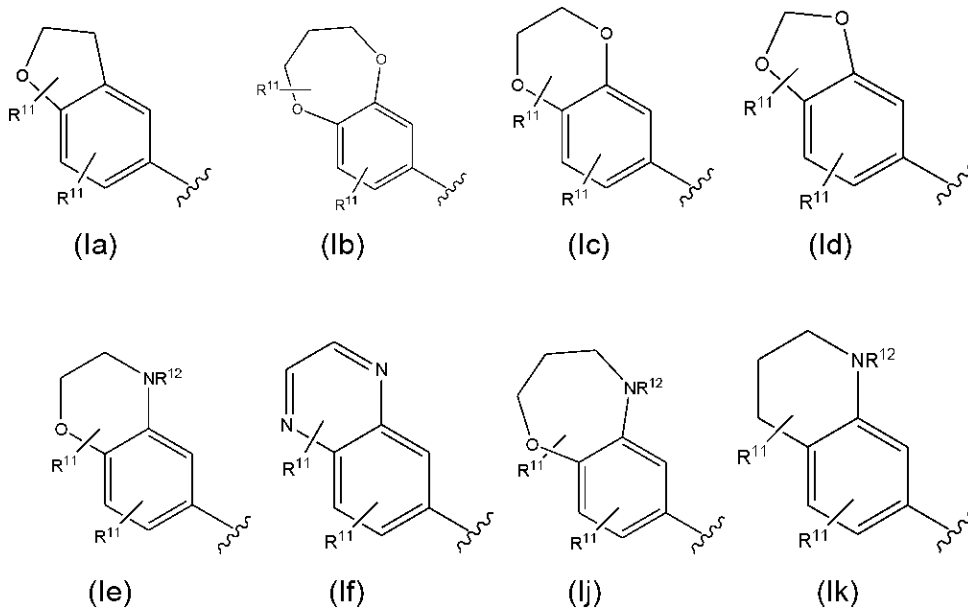
20

30

40

50

【化 26】



からなる群から選択される縮合二環系であり：

式中、各 R^{11} は、水素、ハロゲン、O（オキソ）、および $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択され； R^{12} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸および第4級アンモニウムカチオン（ $NR^{16}_4^+$ ）から選択され；

R^{13} は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、および単環式5または6員ヘテロアリールから選択され、前記フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{14} および R^{15} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキル-ヒドロキシル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、単環式5または6員ヘテロアリール、および SO_2R^{13} から独立して選択され、前記フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{16} 基は、 $C_1 \sim 4$ アルキルおよびフェニルから独立して選択され、前記フェニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

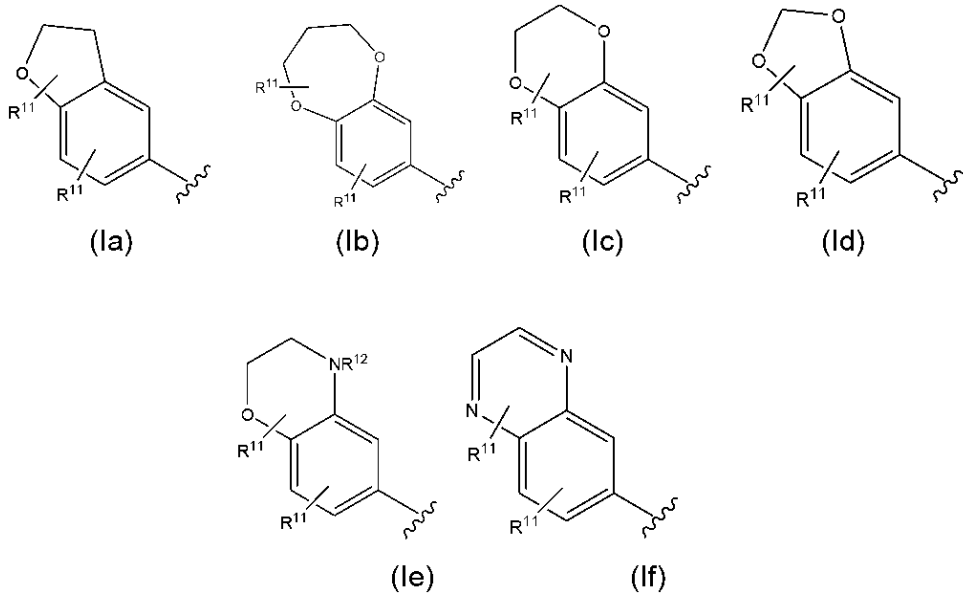
R^9 は、Cl、F、メチル、 NH_2 、 $NHMe$ 、およびOHからなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されているフェニルからなる群から選択され；

R^{10} は、フェニルならびに単環式6員窒素含有ヘテロアリール、および単環式6員窒素含有ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記フェニルは、 $C_1 \sim 4$ アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、 $CONR^3R^4$ 、 NR^3R^4 、 OR^8 、ヒドロキシル、 OCF_3 、 $-CF_3$ 、 R^8 、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸、および第4級アンモニウムカチオン（ $NH^{16}_4^+$ ）からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており、前記6員ヘ

テロアリールおよび6員ヘテロシクリル基は、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $CONR^3R^4$ 、 NR^3R^4 、 OR^8 、ヒドロキシル、 OCF_3 、 $-CF_3$ 、 R^8 、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸、および第4級アンモニウムカチオン（ $NH^{16}_4^+$ ）からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されているか；

または R^{10} は、

【化27】



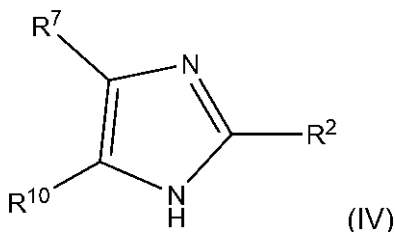
からなる群から選択される縮合二環系であり：

式中、各 R^{11} は、水素、ハロゲンおよび $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択され、 R^{12} は、水素、および $C_1 \sim 4$ アルキルから選択される】。

【請求項14】

一般式（IV）を有する、請求項12または13に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステル：

【化28】



【式中、

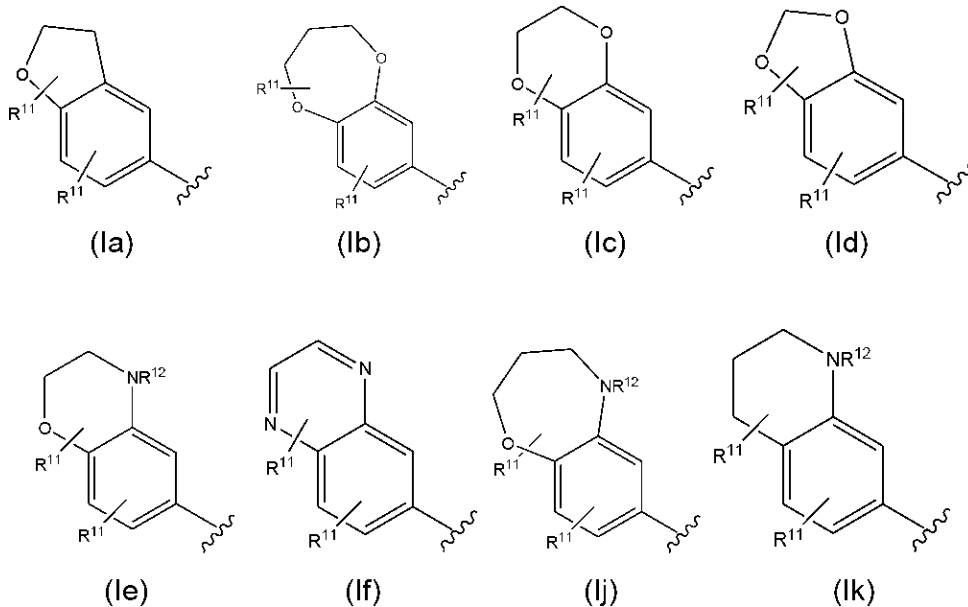
R^2 は、 NHR^3 または $-CH_2NR^5R^6$ からなる群から選択され；

R^3 および R^4 は、水素および $C_1 \sim 3$ アルキルからなる群から独立して選択され；

R^5 および R^6 は、水素および $C_1 \sim 2$ アルキルからなる群から独立して選択され；

R^7 は、フェニル、ピリジル、およびピリミジンからなる群から選択され、前記フェニル基は、 NH_2 、 $NHMe$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 OCH_2R^9 、 OCF_3 、 OCH_2CN 、およびヒドロキシルからなる群から選択される1個または複数個の置換基で置換され、前記ピリジル基は、 Cl 、 F 、 NH_2 、 Me 、 $NHMe$ 、メトキシ、エトキシ、 CO

NH_2 、 CONHMe 、 OCH_2R^9 、 OCF_3 、 OCH_2CN 、およびヒドロキシルからなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されているか；
 または R^7 は、
 【化29】



からなる群から選択される縮合二環系であり：

式中、各 R^{11} は、水素、F、O（オキソ）、メチルおよびエチルから独立して選択され；
 R^{12} は、水素、 $\text{C}_1\sim 4$ アルキル、 $\text{C}_3\sim 7$ シクロアルキル、 $\text{C}_4\sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $\text{C}_1\sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $\text{C}_1\sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $\text{C}_1\sim 4$ アルキル- $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $\text{C}_1\sim 4$ アルキル- $\text{C}_3\sim 7$ シクロアルキル、 $\text{COC}_1\sim 4$ アルキル- $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、アミノ酸および第4級アンモニウムカチオン ($\text{NR}^{16}_4^+$) から選択され；

R^{13} は、 $\text{C}_1\sim 4$ アルキル、 $\text{C}_3\sim 7$ シクロアルキル、フェニル、および単環式5または6員ヘテロアリールから選択され、前記フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $\text{C}_1\sim 2$ アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{14} および R^{15} は、水素、 $\text{C}_1\sim 4$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 4$ アルキル-ヒドロキシル、 $\text{C}_3\sim 7$ シクロアルキル、フェニル、単環式5または6員ヘテロアリール、および SO_2R^{13} から独立して選択され、前記フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $\text{C}_1\sim 2$ アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{16} 基は、 $\text{C}_1\sim 4$ アルキルおよびフェニルから独立して選択され、前記フェニルは、ハロゲン、 $\text{C}_1\sim 2$ アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^9 は、F、メチル、 NH_2 および OH で任意選択で置換されているフェニルからなる群から選択され；

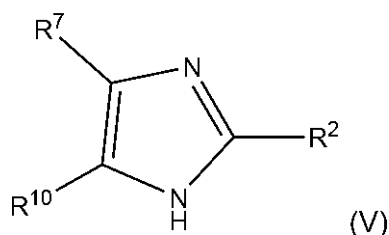
R^{10} は、フェニル、ピリジルおよびピリジノンからなる群から選択され、前記フェニルは、 $\text{C}_1\sim 4$ アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、 CONR^3R^4 、 NR^3R^4 、 OR^8 、ヒドロキシル、 OCF_3 、 $-\text{CF}_3$ 、 R^8 、 $\text{C}_3\sim 7$ シクロアルキル、 $\text{C}_4\sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $\text{C}_1\sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $\text{C}_1\sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $\text{C}_1\sim 4$ アルキル- $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $\text{C}_1\sim 4$ アルキル- $\text{C}_3\sim 7$ シクロ

アルキル、 $\text{COC}_{1\sim 4}$ アルキル- $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、アミノ酸、および第4級アンモニウムカチオン ($\text{NH}^{16}_{4^{+}}$) からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており、前記ピリジルは、ハロゲン、 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル、O (オキシ)、S (スルフィニル)、 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルコキシ、 CONR^3R^4 、 NR^3R^4 、 OR^8 、ヒドロキシル、 OCF_3 、 $-\text{CF}_3$ 、 R^8 、 $\text{C}_{3\sim 7}$ シクロアルキル、 $\text{C}_{4\sim 7}$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル- OR^{14} 、 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル- $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル- $\text{C}_{3\sim 7}$ シクロアルキル、 $\text{COC}_{1\sim 4}$ アルキル- $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、アミノ酸、および第4級アンモニウムカチオン ($\text{NH}^{16}_{4^{+}}$) からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されている]。

[請求項15]

一般式(V)を有する、請求項12～14のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステル：

【化30】

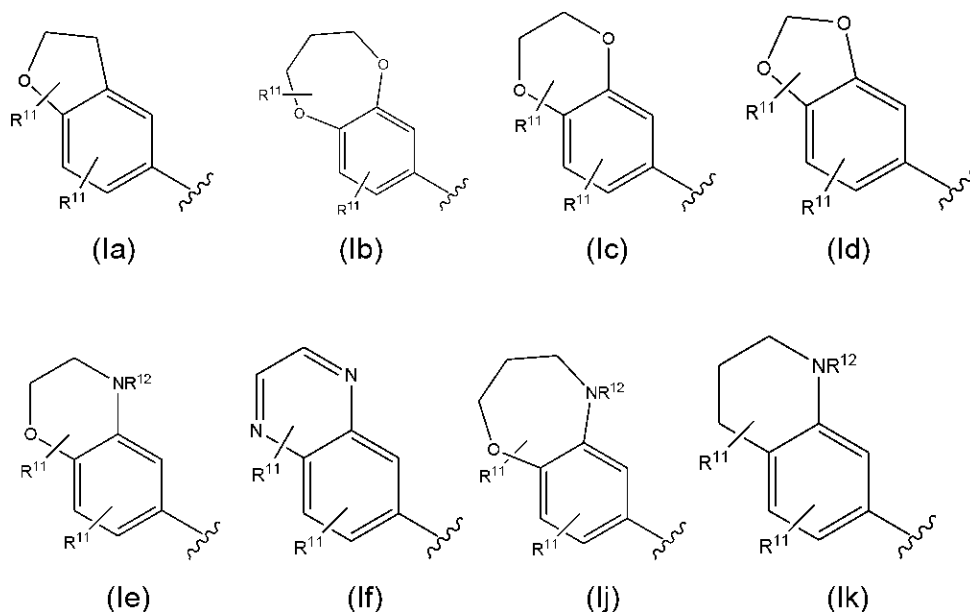


[式中、

R^2 は、 NH_2 であり；

R^7 は、フェニルおよびピリジルからなる群から選択され、前記フェニル基は、 NH_2 、 NHMe 、 CONH_2 、 OCH_2 フルオロフェニルおよびヒドロキシルからなる群から選択される1個または複数個の置換基で置換され、前記ピリジル基は、Cl、F、 NH_2 、Me、 NHMe 、メトキシ、 CONH_2 、 OCH_2 フルオロフェニルおよびヒドロキシルからなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されているか；または R^7 は、

【化31】



からなる群から選択される縮合二環系であり：

式中、各 R^{11} は、水素であり、 R^{12} は、水素、 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル、 $\text{C}_{3\sim 7}$ シクロアル

キル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸および第4級アンモニウムカチオン ($NR^{16}4^+$) から選択され；

R^{13} は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、および単環式5または6員ヘテロアリールから選択され、前記フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{14} および R^{15} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキル-ヒドロキシル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、単環式5または6員ヘテロアリール、および SO_2R^{13} から独立して選択され、前記フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

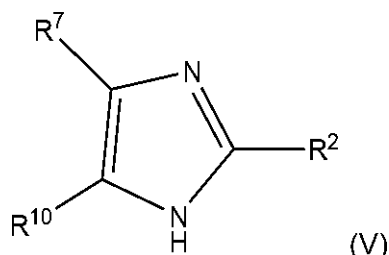
R^{16} 基は、 $C_1 \sim 4$ アルキルおよびフェニルから独立して選択され、前記フェニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{10} は、フェニルおよびピリジルからなる群から選択され、前記フェニルは、 $C_1 \sim 4$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 $CONR^3R^4$ 、 NR^3R^4 、 OR^8 、ヒドロキシル、 OCF_3 、 $-CF_3$ 、 R^8 、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸、および第4級アンモニウムカチオンからなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており、前記ピリジルは、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $CONR^3R^4$ 、 NR^3R^4 、 OR^8 、ヒドロキシル、 OCF_3 、 $-CF_3$ 、 R^8 、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸、および第4級アンモニウムカチオン ($NH^{16}4^+$) からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されている]。

[請求項16]

一般式(V)を有する、請求項15に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステル；

[化32]



[式中、 R^2 は、 NH_2 であり；

R^7 は、

10

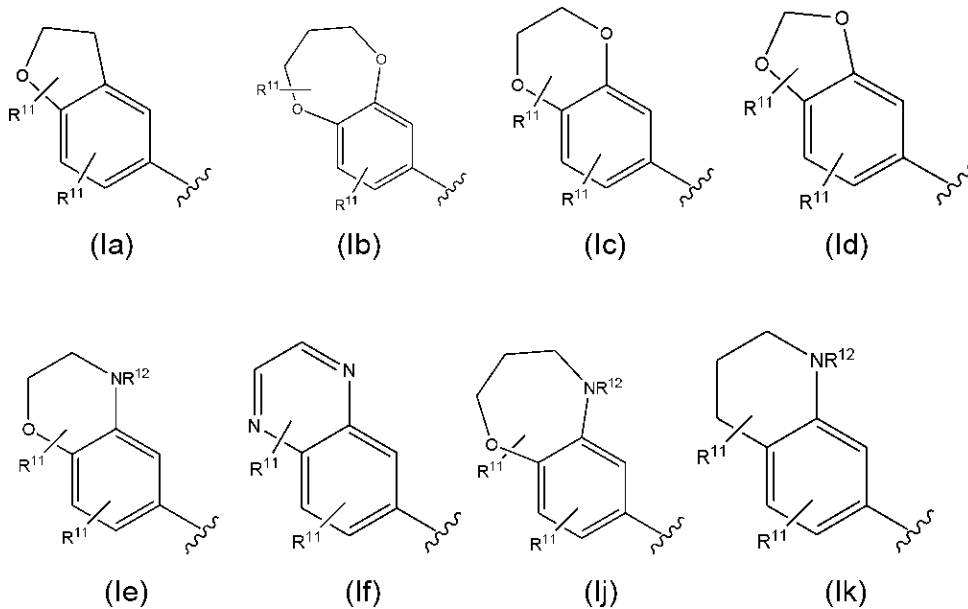
20

30

40

50

【化 3 3】



からなる群から選択される縮合二環系であり：

式中、各 R^{11} は、水素であり、 R^{12} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸、および第 4 級アンモニウムカチオン ($NR^{16}{}^+_4$) から選択され；

R^{13} は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、および単環式 5 または 6 員ヘテロアリールから選択され、前記フェニルまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O (オキシ)、S (スルフィニル)、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{14} および R^{15} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキル-ヒドロキシル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、単環式 5 または 6 員ヘテロアリール、および SO_2R^{13} から独立して選択され、前記フェニルまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O (オキシ)、S (スルフィニル)、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{16} 基は、 $C_1 \sim 4$ アルキルおよびフェニルから独立して選択され、前記フェニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O (オキシ)、S (スルフィニル)、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{10} は、フェニルおよびピリジルからなる群から選択され、前記フェニルは、 $C_1 \sim 4$ アルキル、O (オキシ)、S (スルフィニル)、 $CONR^3R^4$ 、 NR^3R^4 、 OR^8 、ヒドロキシル、 OCF_3 、 $-CF_3$ 、 R^8 、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸、および第 4 級アンモニウムカチオンからなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており、前記ピリジルは、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、O (オキシ)、S (スルフィニル)、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $CONR^3R^4$ 、 NR^3R^4 、 OR^8 、ヒドロキシル、 OCF_3 、 $-CF_3$ 、 R^8 、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 C

1~4 アルキル-C₃~7 シクロアルキル、COC₁~4 アルキル-NR¹⁴R¹⁵、アミノ酸、および第4級アンモニウムカチオン (NH¹⁶₄⁺) からなる群から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されている。

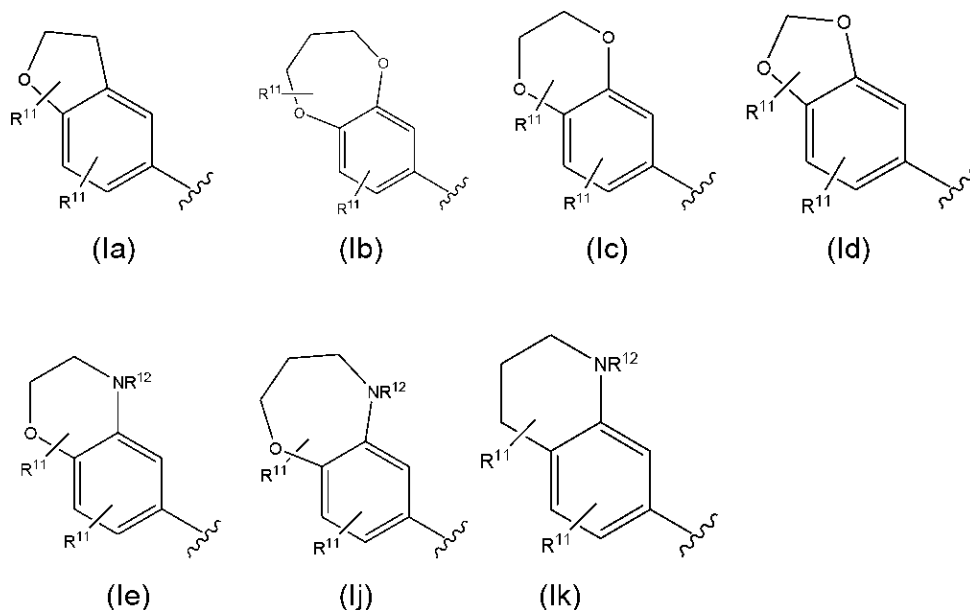
〔請求項17〕

R¹⁰が、NH₂、NHMe、C₁~2 アルキル、CONH₂、CONHMe、CONMe₂、OCH₂C₃ シクロアルキル、OC₃ シクロアルキル、OCF₃ およびヒドロキシルからなる群から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されているフェニル、ならびにCl、F、NH₂、NHMe、C₁~2 アルキル、C₁~2 アルコキシ、CONH₂、CONHMe、CONMe₂、OCH₂C₃ シクロアルキル、OC₃ シクロアルキル、OCF₃ およびヒドロキシルからなる群から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されているピリジルからなる群から選択され；好ましくは、前記フェニル基が、NH₂、NHMe、およびC₁~2 アルキルからなる群から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換され、前記ピリジル基が、Cl、F、NH₂、NHMe およびC₁~2 アルキルからなる群から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されている、請求項15 または16 に記載の化合物。

〔請求項18〕

R⁷が、

〔化34〕



からなる群から選択される縮合二環系であり：

式中、各R¹¹は、水素であり、R¹²は、水素、C₁~4 アルキル、C₃~7 シクロアルキル、C₄~7 ヘテロシクリル、COR¹³、SO₂R¹³、C₁~4 アルキル-CO₂R¹⁴、C₁~4 アルキル-OR¹⁴、C₁~4 アルキル-NR¹⁴R¹⁵、C₁~4 アルキル-C₃~7 シクロアルキル、COC₁~4 アルキル-NR¹⁴R¹⁵、アミノ酸、および第4級アンモニウムカチオン (NR¹⁶₄⁺) から選択され；

R¹³は、C₁~4 アルキル、C₃~7 シクロアルキル、フェニル、および単環式5または6員ヘテロアリールから選択され、前記フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、C₁~2 アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、NR³R⁴、OR³ およびSR³ からなる群から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており；

R¹⁴およびR¹⁵は、水素、C₁~4 アルキル、C₁~4 アルキル-ヒドロキシル、C₃~7 シクロアルキル、フェニル、単環式5または6員ヘテロアリール、およびSO₂R¹³ から独立して選択され、前記フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、

$C_1 \sim 2$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；
 R^{16} 基は、 $C_1 \sim 4$ アルキルおよびフェニルから独立して選択され、前記フェニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されている、請求項 15～17 のいずれかに記載の化合物。

〔請求項 19〕

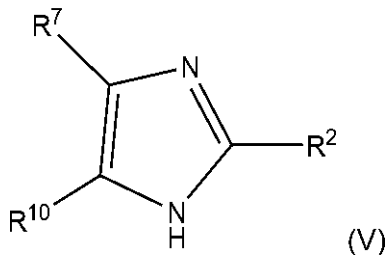
R^{10} が、Cl、F、 NH_2 、 $NHMe$ 、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ 、 OCH_2C_3 シクロアルキル、 OC_3 シクロアルキル、 OCF_3 およびヒドロキシルからなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されているピリジル基であり；好ましくは前記ピリジル基が、Cl、F、 NH_2 、 $NHMe$ および $C_1 \sim 2$ アルキルからなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されている、請求項 15～18 のいずれかに記載の化合物。

10

〔請求項 20〕

一般式（V）を有する、請求項 15～19 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステル：

〔化 35〕

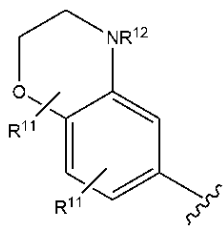


20

〔式中、 R^2 は、 NH_2 であり；

R^7 は、

〔化 36〕



30

（I e）であり、各 R^{11} は、水素であり、 R^{12} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} および $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ から選択され；

40

R^{14} および R^{15} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、単環式 5 または 6 員ヘテロアリール、および SO_2R^{13} から独立して選択され、前記フェニルまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{13} は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、および単環式 5 または 6 員ヘテロアリールから選択され、前記フェニルまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

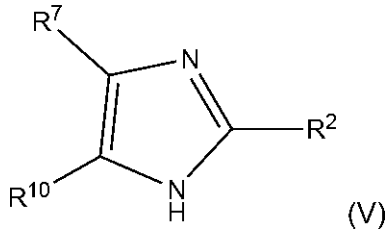
50

R^{10} は、ピリジル基であり、前記ピリジル基は、C₁、F、NH₂、およびメチルからなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されている]。

[請求項21]

一般式(V)を有する、請求項15～20のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステル：

【化37】

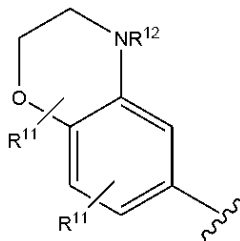


10

[式中、R²は、NH₂であり；

R⁷は、

【化38】



20

(Ie)であり、各R¹¹は、水素であり、R¹²は、水素、C₁～4アルキル、C₃～7シクロアルキル、C₁～4アルキル-CO₂R¹⁴、C₁～4アルキル-OR¹⁴およびC₁～4アルキル-NR¹⁴R¹⁵から選択され；

R¹⁴およびR¹⁵は、水素、C₁～4アルキル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、単環式5または6員ヘテロアリール、およびSO₂R¹³から独立して選択され、前記フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、C₁～2アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、NR³R⁴、OR³およびSR³からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

30

R¹³は、C₁～4アルキル、C₃～7シクロアルキル、フェニル、および単環式5または6員ヘテロアリールから選択され、前記フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、C₁～2アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、NR³R⁴、OR³およびSR³からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R¹⁰は、ピリジル基であり、前記ピリジル基は、メチルで任意選択で置換されている]。

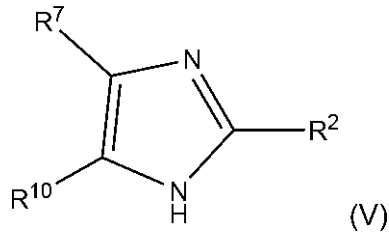
40

[請求項22]

一般式(V)を有する、請求項15～21のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステル：

50

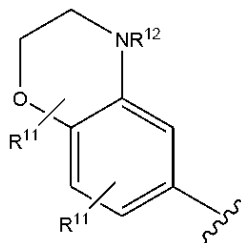
【化 3 9】



〔式中、R²は、NH₂であり；

R⁷は、

【化 4 0】



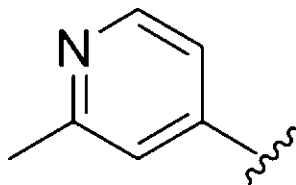
(I e) であり、各 R¹¹ は、水素であり、R¹² は、水素、C₁～4 アルキル、C₃～7 シクロアルキル、C₁～4 アルキル-CO₂R¹⁴、C₁～4 アルキル-OR¹⁴ および C₁～4 アルキル-NR¹⁴R¹⁵ から選択され；

R¹⁴ および R¹⁵ は、水素、C₁～4 アルキル、C₃～7 シクロアルキル、フェニル、単環式 5 または 6 員ヘテロアリール、および SO₂R¹³ から独立して選択され、前記フェニルまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリールは、ハロゲン、C₁～2 アルキル、O (オキソ)、S (スルフィニル)、NR³R⁴、OR³ および SR³ からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R¹³ は、C₁～4 アルキル、C₃～7 シクロアルキル、フェニル、および単環式 5 または 6 員ヘテロアリールから選択され、前記フェニルまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリールは、ハロゲン、C₁～2 アルキル、O (オキソ)、S (スルフィニル)、NR³R⁴、OR³ および SR³ からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R¹⁰ は、メチルで置換されたピリジル基であり、好ましくは、R¹⁰ は、

【化 4 1】



である〕。

〔請求項 2 3〕

請求項 1～22 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステル、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

〔請求項 2 4〕

腸内細菌科 (Enterobacteriaceae) による感染、またはそれによって引き起こされる

疾患の治療または予防における使用のための、請求項 1～23 のいずれかに記載の化合物または医薬組成物。

〔請求項 25〕

腸内細菌科 (Enterobacteriaceae) による感染、またはそれによって引き起こされる疾患の処置方法における使用のための、請求項 1～23 のいずれかに記載の化合物または医薬組成物。

〔請求項 26〕

腸内細菌科 (Enterobacteriaceae) による感染、またはそれによって引き起こされる疾患の処置における使用のための医薬の製造のための、請求項 1～23 のいずれかに記載の化合物または医薬組成物。

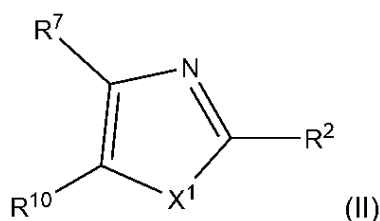
〔請求項 27〕

それを必要としている対象における、腸内細菌科 (Enterobacteriaceae) による感染、またはそれによって引き起こされる疾患を処置する方法であって、前記対象に、請求項 1～23 のいずれかに記載の有効量の化合物または組成物を投与することを含む、方法。

〔請求項 28〕

腸内細菌科 (Enterobacteriaceae) 細菌による感染、またはそれによって引き起こされる疾患の処置における使用のための、一般式 (II) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステル：

〔化 42〕



〔式中、

X^1 は、 NR^1 または S から選択され；

R^1 は、水素または $C_1 \sim 2$ アルキルから選択され；

R^2 は、 S (スルフィニル)、 O (オキソ)、 NR^3R^4 、シアノ、 $-CH_2NR^5R^6$ 、メチル ($-CH_3$)、ハロゲン、ヒドロキシル、 $-CONR^3R^4$ 、 $COOH$ および単環式 4～7 員ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記 4～7 員ヘテロシクリルは、1 つまたは複数の $C_1 \sim 4$ アルキル基で任意選択で置換されており；

R^3 および R^4 は、水素、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 COR^5 、 $CONR^5R^6$ 、 CO_2R^5 、 $C_1 \sim 2$ アルキル- NR^5R^6 からなる群から独立して選択されるか；

または R^3 および R^4 は、それらが結合している窒素原子と一緒になって単環式 4～7 員環状アミン基を形成し、この基は、 NR^5R^6 、 $C_1 \sim 2$ アルコキシおよびオキソからなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^5 および R^6 は、水素および $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群から独立して選択され；

R^7 は、フェニル、単環式 5～7 員ヘテロシクリルおよび単環式 5 または 6 員ヘテロアリアルからなる群から選択され、前記フェニル、5～7 員ヘテロシクリルおよび 5 または 6 員ヘテロアリアルは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、 NR^3R^4 、 $CONR^3R^4$ 、 OR^8 、 OCF_3 、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ-CN およびヒドロキシルからなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されているか；

または R^7 は、(Ia)～(Ik) のいずれか 1 つからなる群から選択される縮合二環系であり；

10

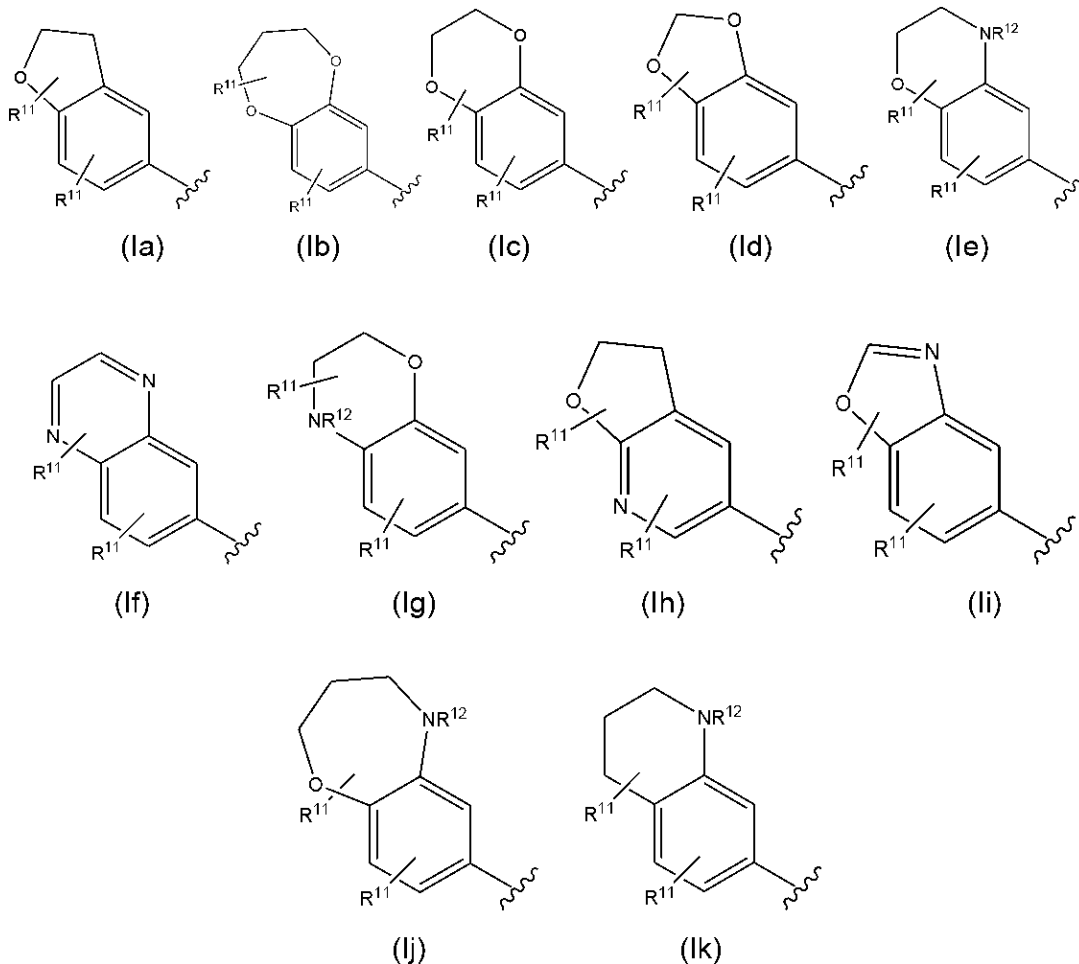
20

30

40

50

【化 4 3】



式中、各 R^{11} は、水素、ハロゲン、O（オキシ）、および $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択され； R^{12} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $CO_2C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸および第 4 級アンモニウムカチオン（ $NR^{16}R^{17}R^{18}R^{19}$ ）から選択され；

R^{13} は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、および単環式 5 または 6 員ヘテロアリールから選択され、前記フェニルまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{14} および R^{15} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキル-ヒドロキシル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、単環式 5 または 6 員ヘテロアリール、および SO_2R^{13} から独立して選択され、前記フェニルまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{16} 基は、 $C_1 \sim 4$ アルキルおよびフェニルから独立して選択され、前記フェニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

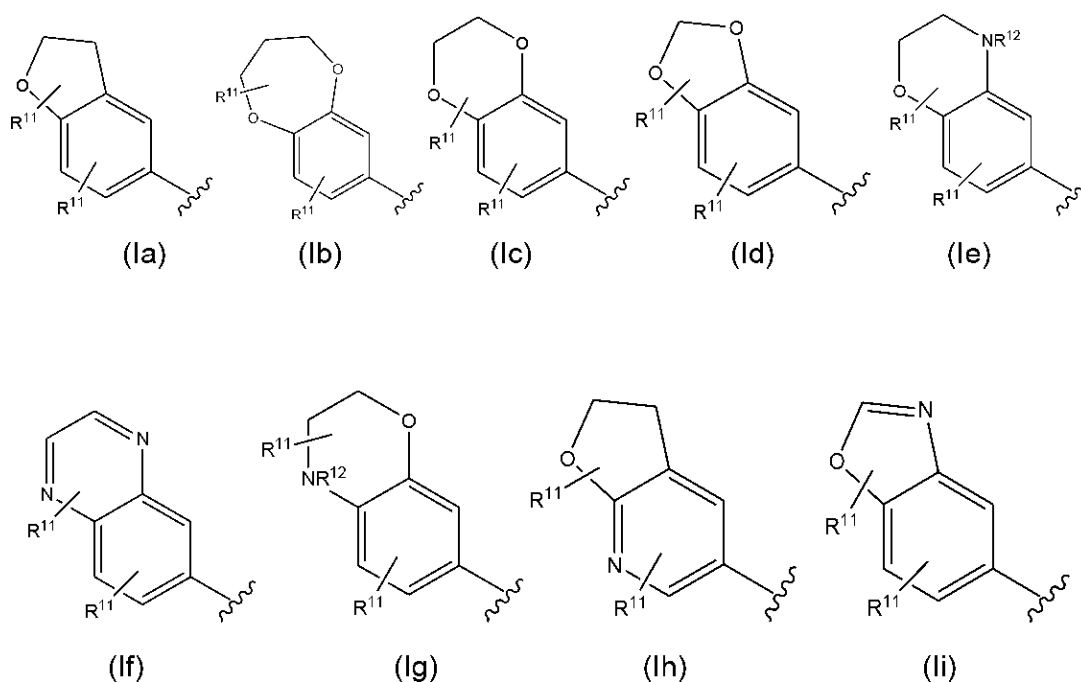
R^8 は、3～5 員シクロアルキルおよび CH_2R^9 からなる群から選択され；

R^9 は、フェニル、単環式 5 または 6 員ヘテロアリールおよび単環式 $C_3 \sim 7$ シクロアルキ

ルからなる群から選択され、前記フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており； R^{10} は、フェニルおよび単環式5または6員ヘテロアリール環からなる群から選択され、前記フェニルおよび5または6員ヘテロアリール環は、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $CONR^3R^4$ 、 NR^3R^4 、 OR^8 、ヒドロキシル、 OCF_3 、 $-CF_3$ 、 R^8 、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸、および第4級アンモニウムカチオン（ $NH^{16}_4^+$ ）からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されているか；

または R^{10} は、(Ia)～(Ii)のいずれか1つからなる群から選択される縮合二環系であり：

【化44】

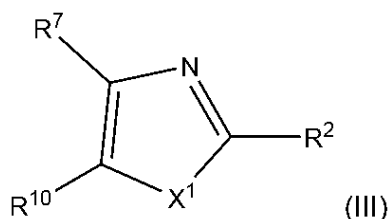


式中、各 R^{11} は、水素、ハロゲン、および $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択され、 R^{12} は、水素、および $C_1 \sim 4$ アルキルから選択される】。

【請求項29】

一般式(III)を有する、請求項28に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステル：

【化45】



【式中、

X^1 は、NHまたはSから選択され；

R^2 は、 NHR^3 、Cl、ヒドロキシル、 $-CH_2NR^5R^6$ 、 $COOH$ および $-CONR^3R^4$ からなる群から選択され；

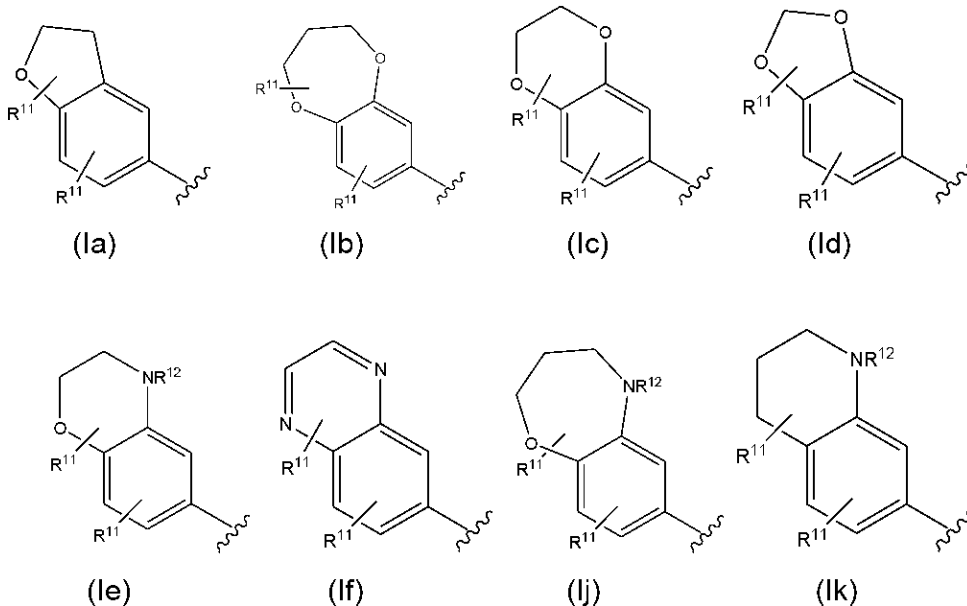
R^3 および R^4 は、水素および $C_1\sim 3$ アルキルからなる群から独立して選択され；

R^5 および R^6 は、水素および $C_1\sim 2$ アルキルからなる群から独立して選択され；

R^7 は、フェニル、単環式6員窒素含有ヘテロシクリルおよび単環式6員窒素含有ヘテロアリールからなる群から選択され、前記フェニル、6員ヘテロシクリルおよび6員ヘテロアリール基は、Cl、F、 NH_2 、 $NHMe$ 、 $C_1\sim 2$ アルキル、 $C_1\sim 2$ アルコキシ、 $CONR^3R^4$ 、 OCH_2R^9 、 OCF_3 、 OCH_2CN 、およびヒドロキシルからなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されているか；

または R^7 は、

【化46】



からなる群から選択される縮合二環系であり；

式中、各 R^{11} は、水素、ハロゲン、O（オキシ）、および $C_1\sim 4$ アルキルから独立して選択され； R^{12} は、水素、 $C_1\sim 4$ アルキル、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル、 $C_4\sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1\sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1\sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1\sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1\sim 4$ アルキル- $C_3\sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1\sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸および第4級アンモニウムカチオン（ $NR^{16}R^{17}$ ）から選択され；

R^{13} は、 $C_1\sim 4$ アルキル、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル、フェニル、および単環式5または6員ヘテロアリールから選択され、前記フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1\sim 2$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{14} および R^{15} は、水素、 $C_1\sim 4$ アルキル、 $C_1\sim 4$ アルキル-ヒドロキシル、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル、フェニル、単環式5または6員ヘテロアリール、および SO_2R^{13} から独立して選択され、前記フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1\sim 2$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

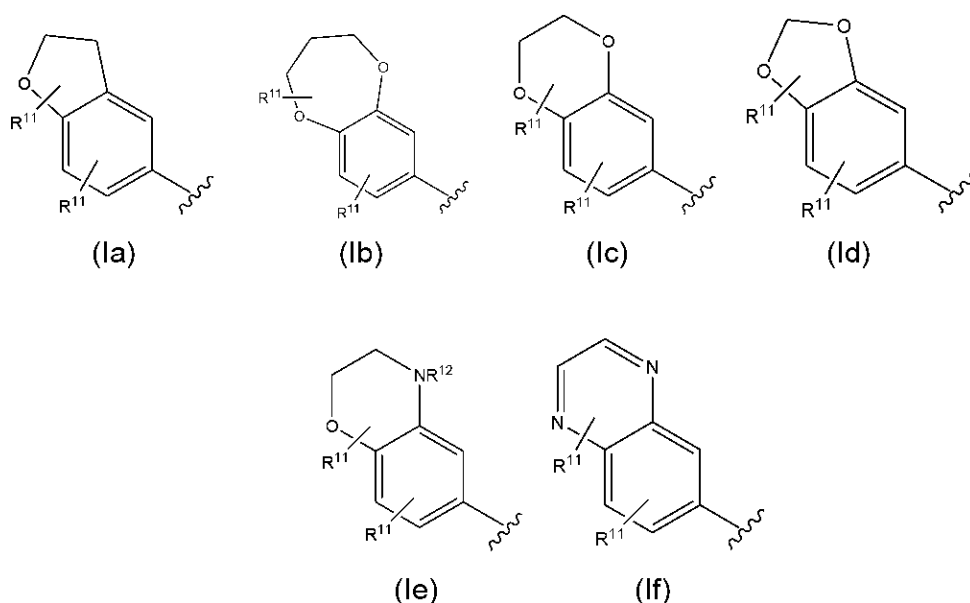
R^{16} 基は、 $C_1\sim 4$ アルキルおよびフェニルから独立して選択され、前記フェニルは、ハロゲン、 $C_1\sim 2$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されてお

り；

R^9 は、Cl、F、メチル、 NH_2 、 $NHMe$ 、およびOHからなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されているフェニルからなる群から選択され；
 R^{10} は、フェニル、単環式6員窒素含有ヘテロアリール、および単環式6員窒素含有ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記フェニル、6員ヘテロアリールおよび6員ヘテロシクリル基は、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、O（オキシ）、S（スルフィニル）、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $CONR^3R^4$ 、 NR^3R^4 、 OR^8 、ヒドロキシル、 OCF_3 、 $-CF_3$ 、 R^8 、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸、および第4級アンモニウムカチオン（ $NH^{16}_4^+$ ）からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されているか；

または R^{10} は、

【化47】



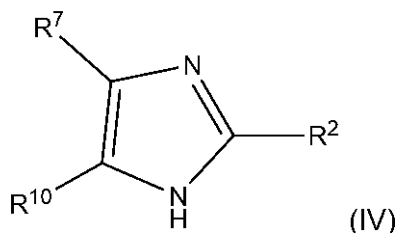
からなる群から選択される縮合二環系であり；

式中、各 R^{11} は、水素、ハロゲンおよび $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択され、 R^{12} は、水素、および $C_1 \sim 4$ アルキルから選択される】。

【請求項30】

一般式（IV）を有する、請求項28または29に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステル；

【化48】



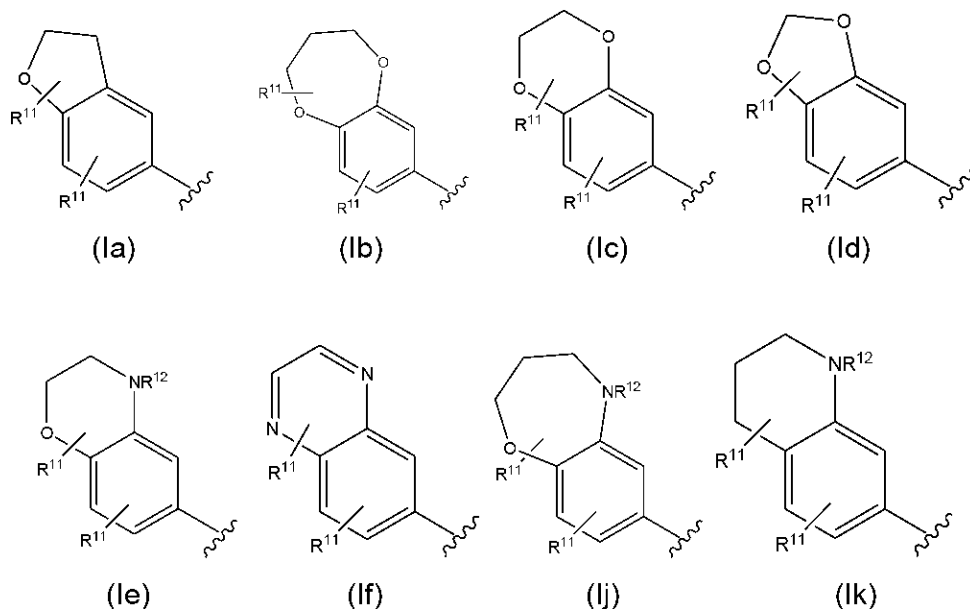
【式中、

R^2 は、 NHR^3 または $-CH_2NR^5R^6$ からなる群から選択され；

R^3 および R^4 は、水素および $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群から独立して選択され；

R^5 および R^6 は、水素および $C_1 \sim 2$ アルキルからなる群から独立して選択され；
 R^7 は、フェニル、ピリジル、およびピリミジンからなる群から選択され、前記フェニル
 およびピリジル基は、 Cl 、 F 、 NH_2 、 Me 、 $NHMe$ 、メトキシ、エトキシ、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 OCH_2R^9 、 OCF_3 、 OCH_2CN 、およびヒドロキシルからなる
 群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されているか；
 または R^7 は、

【化 49】



からなる群から選択される縮合二環系であり；

式中、各 R^{11} は、水素、 F 、 O （オキシ）、メチルおよびエチルから独立して選択され
 ； R^{12} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、
 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、
 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸および第 4 級アンモニウムカチオン ($NR^{16}R^{17}R^{18}R^{19}$) から選択され；

R^{13} は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、および単環式 5 または
 6 員ヘテロアリールから選択され、前記フェニルまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリールは
 、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 O （オキシ）、 S （スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3
 および SR^3 からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換され
 ており；

R^{14} および R^{15} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキル-ヒドロキシル、 $C_3 \sim 7$
 シクロアルキル、フェニル、単環式 5 または 6 員ヘテロアリール、および SO_2R^{13} から
 独立して選択され、前記フェニルまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリールは、ハロゲン、
 $C_1 \sim 2$ アルキル、 O （オキシ）、 S （スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3
 からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{16} 基は、 $C_1 \sim 4$ アルキルおよびフェニルから独立して選択され、前記フェニルは、ハ
 ロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 O （オキシ）、 S （スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 およ
 び SR^3 からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されてお
 り；

R^9 は、 F 、メチル、 NH_2 および OH で任意選択で置換されているフェニルからなる群
 から選択され；

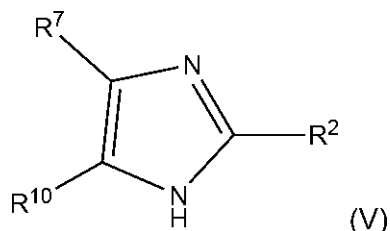
R^{10} は、フェニル、ピリジルおよびピリジノンからなる群から選択され、前記フェニル
 およびピリジル基は、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 O （オキシ）、 S （スルフィニル）、

C₁~4アルコキシ、CONR³R⁴、NR³R⁴、OR⁸、ヒドロキシル、OCF₃、-CF₃、R⁸、C₃~7シクロアルキル、C₄~7ヘテロシクリル、COR¹³、SO₂R¹³、C₁~4アルキル-CO₂R¹⁴、C₁~4アルキル-OR¹⁴、C₁~4アルキル-NR¹⁴R¹⁵、C₁~4アルキル-C₃~7シクロアルキル、COC₁~4アルキル-NR¹⁴R¹⁵、アミノ酸、および第4級アンモニウムカチオン(NH¹⁶₄⁺)からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されている]。

[請求項31]

一般式(V)を有する、請求項28~30のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステル：

[化50]



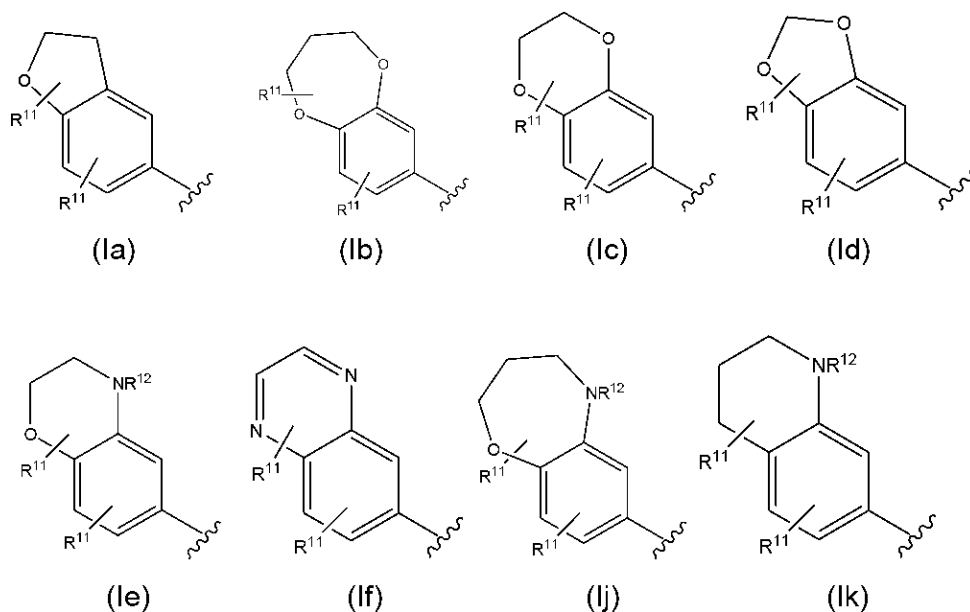
[式中、

R²は、NH₂であり；

R⁷は、フェニルおよびピリジルからなる群から選択され、前記フェニルおよびピリジル基は、Cl、F、NH₂、Me、NHMe、メトキシ、CONH₂、OCH₂フルオロフェニルおよびヒドロキシルからなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されているか；

またはR⁷は、

[化51]



からなる群から選択される縮合二環系であり：

式中、各R¹¹は、水素であり、R¹²は、水素、C₁~4アルキル、C₃~7シクロアルキル、C₄~7ヘテロシクリル、COR¹³、SO₂R¹³、C₁~4アルキル-CO₂R¹⁴、C₁~4アルキル-OR¹⁴、C₁~4アルキル-NR¹⁴R¹⁵、C₁~4アルキル-C₃~7シクロアルキル、COC₁~4アルキル-NR¹⁴R¹⁵、アミノ酸、および第4級アンモニウムカチオン(NR¹⁶₄⁺)から選択され；

R^{13} は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、および単環式5または6員ヘテロアリールから選択され、前記フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{14} および R^{15} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキル-ヒドロキシル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、単環式5または6員ヘテロアリール、および SO_2R^{13} から独立して選択され、前記フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

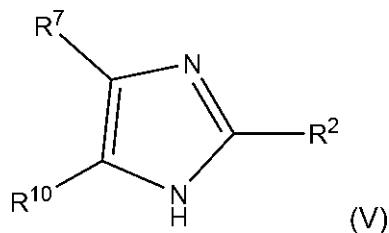
R^{16} 基は、 $C_1 \sim 4$ アルキルおよびフェニルから独立して選択され、前記フェニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{10} は、フェニルおよびピリジルからなる群から選択され、前記フェニルおよびピリジル基は、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $CONR^3R^4$ 、 NR^3R^4 、 OR^8 、ヒドロキシル、 OCF_3 、 $-CF_3$ 、 R^8 、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸、および第4級アンモニウムカチオン（ $NH^{16}_4^+$ ）からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されている】。

〔請求項32〕

一般式（V）を有する、請求項31に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステル：

〔化52〕



〔式中、 R^2 は、 NH_2 であり；

R^7 は、

10

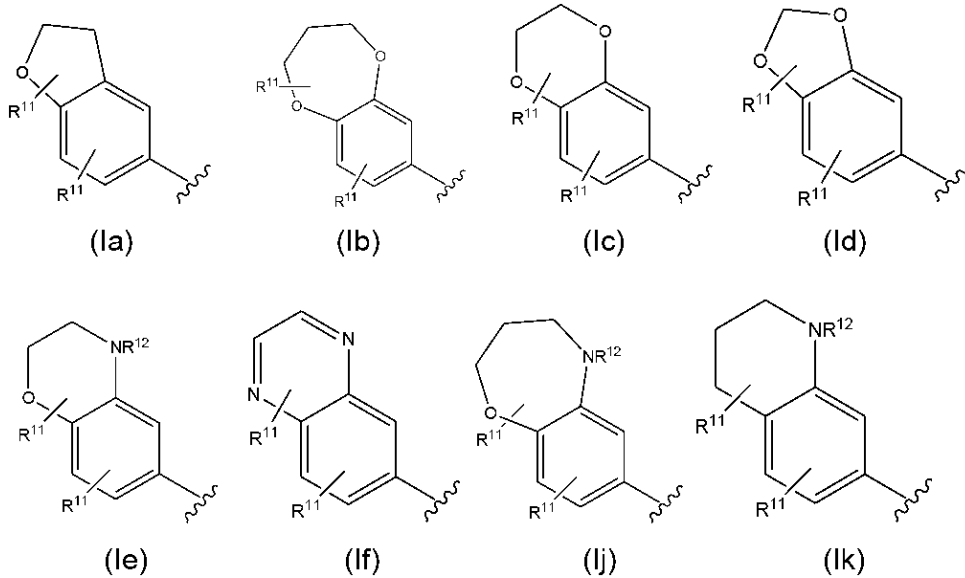
20

30

40

50

【化53】



からなる群から選択される縮合二環系であり：

式中、各 R^{11} は、水素であり、 R^{12} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸、および第4級アンモニウムカチオン ($NR^{16}_4^+$) から選択され；

R^{13} は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、および単環式5または6員ヘテロアリールから選択され、前記フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O (オキソ)、S (スルフィニル)、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{14} および R^{15} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキル-ヒドロキシル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、単環式5または6員ヘテロアリール、および SO_2R^{13} から独立して選択され、前記フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O (オキソ)、S (スルフィニル)、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{16} 基は、 $C_1 \sim 4$ アルキルおよびフェニルから独立して選択され、前記フェニルは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O (オキソ)、S (スルフィニル)、 NR^3R^4 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{10} は、フェニルおよびピリジルからなる群から選択され、前記フェニルおよびピリジル基は、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、O (オキソ)、S (スルフィニル)、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $CONR^3R^4$ 、 NR^3R^4 、 OR^8 、ヒドロキシル、 OCF_3 、 $-CF_3$ 、 R^8 、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 COR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- CO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $COC_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14}R^{15}$ 、アミノ酸、および第4級アンモニウムカチオン ($NH^{16}_4^+$) からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されている]。

[請求項33]

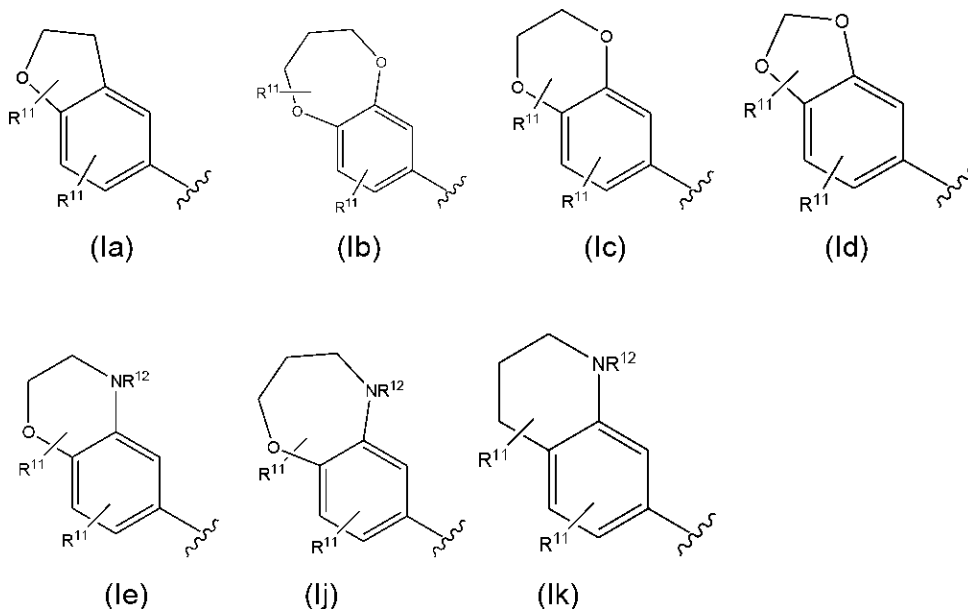
R^{10} が、フェニルおよびピリジルからなる群から選択され、前記フェニルおよびピリジル基が、Cl、F、 NH_2 、 $NHMe$ 、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ アルコキシ、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ 、 OCH_2C_3 シクロアルキル、 OC_3 シクロアルキル、

OCF₃およびヒドロキシルからなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；好ましくは、前記フェニルおよびピリジル基が、Cl、F、NH₂、NHMeおよびC₁~2アルキルからなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されている、請求項31または32に記載の化合物。

【請求項34】

R⁷が、

【化54】



からなる群から選択される縮合二環系であり；

式中、各R¹¹は、水素であり、R¹²は、水素、C₁~4アルキル、C₃~7シクロアルキル、C₄~7ヘテロシクリル、COR¹³、SO₂R¹³、C₁~4アルキル-CO₂R¹⁴、C₁~4アルキル-OR¹⁴、C₁~4アルキル-NR¹⁴R¹⁵、C₁~4アルキル-C₃~7シクロアルキル、COC₁~4アルキル-NR¹⁴R¹⁵、アミノ酸、および第4級アンモニウムカチオン(NR¹⁶₄⁺)から選択され；

R¹³は、C₁~4アルキル、C₃~7シクロアルキル、フェニル、および単環式5または6員ヘテロアリールから選択され、前記フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、C₁~2アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、NR³R⁴、OR³およびSR³からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R¹⁴およびR¹⁵は、水素、C₁~4アルキル、C₁~4アルキル-ヒドロキシル、C₃~7シクロアルキル、フェニル、単環式5または6員ヘテロアリール、およびSO₂R¹³から独立して選択され、前記フェニルまたは5もしくは6員ヘテロアリールは、ハロゲン、C₁~2アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、NR³R⁴、OR³およびSR³からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R¹⁶基は、C₁~4アルキルおよびフェニルから独立して選択され、前記フェニルは、ハロゲン、C₁~2アルキル、O（オキソ）、S（スルフィニル）、NR³R⁴、OR³およびSR³からなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されている、請求項31~33のいずれかに記載の化合物。

【請求項35】

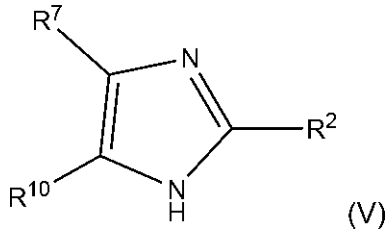
R¹⁰が、Cl、F、NH₂、NHMe、C₁~2アルキル、C₁~2アルコキシ、CONH₂、CONHMe、CONMe₂、OCH₂C₃シクロアルキル、OC₃シクロアルキル、OCF₃およびヒドロキシルからなる群から選択される1個または複数個の置換基で任意選択で置換されているピリジル基；好ましくはCl、F、NH₂、NHMeおよびC₁~

2 アルキルからなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されているピリジル基である、請求項 3 1 ～ 3 4 のいずれかに記載の化合物。

〔請求項 3 6〕

一般式 (V) を有する、請求項 3 1 ～ 3 5 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステル：

〔化 5 5〕

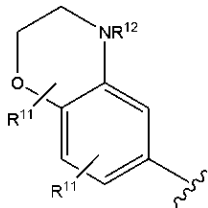


10

〔式中、R²は、NH₂であり；

R⁷は、

〔化 5 6〕



20

(I e) であり、各 R^{1 1} は、水素であり、R^{1 2} は、水素、C₁ ～ 4 アルキル、C₃ ～ 7 シクロアルキル、C₁ ～ 4 アルキル-CO₂-R^{1 4}、C₁ ～ 4 アルキル-OR^{1 4} および C₁ ～ 4 アルキル-NR^{1 4}-R^{1 5} から選択され；

R^{1 4} および R^{1 5} は、水素、C₁ ～ 4 アルキル、C₃ ～ 7 シクロアルキル、フェニル、単環式 5 または 6 員ヘテロアリール、および SO₂-R^{1 3} から独立して選択され、前記フェニルまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリールは、ハロゲン、C₁ ～ 2 アルキル、O (オキソ)、S (スルフィニル)、NR³-R⁴、OR³ および SR³ からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

30

R^{1 3} は、C₁ ～ 4 アルキル、C₃ ～ 7 シクロアルキル、フェニル、および単環式 5 または 6 員ヘテロアリールから選択され、前記フェニルまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリールは、ハロゲン、C₁ ～ 2 アルキル、O (オキソ)、S (スルフィニル)、NR³-R⁴、OR³ および SR³ からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{1 0} は、ピリジル基であり、前記ピリジル基は、C₁、F、NH₂、およびメチルからなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されている〕。

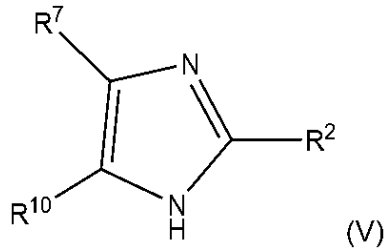
40

〔請求項 3 7〕

一般式 (V) を有する、請求項 3 1 ～ 3 6 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステル：

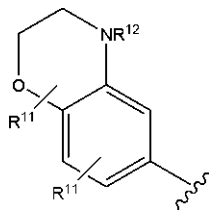
50

【化 5 7】



[式中、 R^2 は、 NH_2 であり；
 R^7 は、

【化 5 8】



(I e) であり、各 R^{11} は、水素であり、 R^{12} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $CO_2 R^{14}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} および $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14} R^{15}$ から選択され；

R^{14} および R^{15} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、単環式 5 または 6 員ヘテロアリール、および $SO_2 R^{13}$ から独立して選択され、前記フェニルまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O (オキソ)、S (スルフィニル)、 $NR^3 R^4$ 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

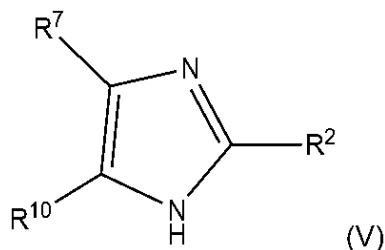
R^{13} は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、および単環式 5 または 6 員ヘテロアリールから選択され、前記フェニルまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O (オキソ)、S (スルフィニル)、 $NR^3 R^4$ 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{10} は、ピリジル基であり、前記ピリジル基は、メチルで任意選択で置換されている]。

[請求項 3 8]

一般式 (V) を有する、請求項 3 1 ~ 3 7 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくはエステル：

【化 5 9】



[式中、 R^2 は、 NH_2 であり；
 R^7 は、

10

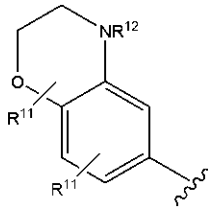
20

30

40

50

【化 6 0】



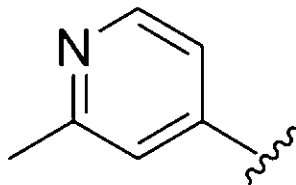
(I e) であり、各 R^{11} は、水素であり、 R^{12} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキル- $CO_2 R^{14}$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル- OR^{14} および $C_1 \sim 4$ アルキル- $NR^{14} R^{15}$ から選択され；

R^{14} および R^{15} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、単環式 5 または 6 員ヘテロアリール、および $SO_2 R^{13}$ から独立して選択され、前記フェニルまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O (オキソ)、S (スルフィニル)、 $NR^3 R^4$ 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{13} は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、フェニル、および単環式 5 または 6 員ヘテロアリールから選択され、前記フェニルまたは 5 もしくは 6 員ヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、O (オキソ)、S (スルフィニル)、 $NR^3 R^4$ 、 OR^3 および SR^3 からなる群から選択される 1 個または複数個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{10} は、メチルで置換されたピリジル基であり、好ましくは、 R^{10} は、

【化 6 1】



である】。

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/444 (2006.01)	A 6 1 K	31/444
C 0 7 D	405/14 (2006.01)	C 0 7 D	405/14
C 0 7 D	413/14 (2006.01)	C 0 7 D	413/14
A 6 1 K	31/538 (2006.01)	A 6 1 K	31/538
A 6 1 K	31/498 (2006.01)	A 6 1 K	31/498
A 6 1 K	31/553 (2006.01)	A 6 1 K	31/553

ローズマリー レーン, ザ メリフィールド センター

(72)発明者

カーン, モハメド ナワズ

イギリス国 シービー1 3エルキュー ケンブリッジシャー, ケンブリッジ, ローズマリー レーン, ザ メリフィールド センター

(72)発明者

シャリエ, セドリック

イギリス国 シービー1 3エルキュー ケンブリッジシャー, ケンブリッジ, ローズマリー レーン, ザ メリフィールド センター

審査官 坂口 岳志

(56)参考文献

国際公開第2011/080132 (WO, A2)

Steenackers, Hans P. L. et al., Structure-activity relationship of 4(5)-aryl-2-amino-1H-imidazoles, N1-substituted 2-aminoimidazoles and imidazo[1,2-a]pyrimidinium salts as inhibitors of biofilm formation by Salmonella Typhimurium and Pseudomonas aeruginosa, Journal of Medicinal Chemistry, 2011年, Vol.54, No.2, pp.472-484

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)