

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4508650号
(P4508650)

(45) 発行日 平成22年7月21日 (2010. 7. 21)

(24) 登録日 平成22年5月14日 (2010. 5. 14)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 417/14 (2006. 01)

C O 7 D 417/14 C S P

A 6 1 K 31/4545 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 31/4709 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4709

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

A 6 1 P 31/04

C O 7 D 513/04 (2006. 01)

C O 7 D 513/04 3 4 3

請求項の数 5 (全 38 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-564054 (P2003-564054)
 (86) (22) 出願日 平成15年1月27日 (2003. 1. 27)
 (65) 公表番号 特表2005-519922 (P2005-519922A)
 (43) 公表日 平成17年7月7日 (2005. 7. 7)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2003/000824
 (87) 国際公開番号 W02003/064431
 (87) 国際公開日 平成15年8月7日 (2003. 8. 7)
 審査請求日 平成17年11月17日 (2005. 11. 17)
 (31) 優先権主張番号 0202025. 3
 (32) 優先日 平成14年1月29日 (2002. 1. 29)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)
 (31) 優先権主張番号 0229819. 8
 (32) 優先日 平成14年12月20日 (2002. 12. 20)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 397009934
 グラクソ グループ リミテッド
 GLAXO GROUP LIMITED
 イギリス ミドルセックス ユービー6
 Oエヌエヌ グリーンフォード パークレ
 ー アベニュー グラクソ ウェルカム
 ハウス (番地なし)
 Glaxo Wellcome Hous
 e, Berkeley Avenue G
 reenford, Middlesex
 UB6 ONN, Great Brita
 in
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄

最終頁に続く

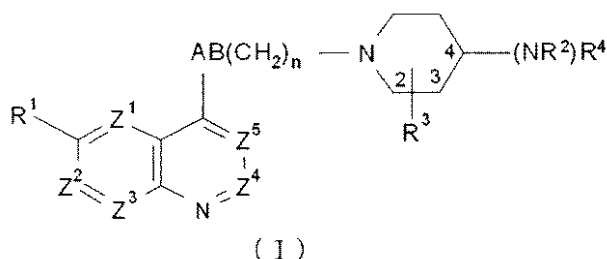
(54) 【発明の名称】 アミノピペリジン化合物、当該化合物の製法および当該化合物を含有する医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



[式中 :

Z¹ は C H または N であり、Z²、Z³、Z⁴ および Z⁵ は C H であり ;R¹ はメトキシであり ;R² は水素であり ;R³ は 3 - 位にあって、フッ素であり ;R⁴ は - U - R⁵ 基であり、ここでU は C O、S O₂ および C H₂ から選択され、R⁵ は、ベンゾ [1 , 2 , 3] チアジアゾール - 5 - イルまたは [1 , 2 , 3] チアジ

アゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 6 - イルであり ;

n は 0 であり ;

A B は C H (O H) C H ₂ である]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 2】

U が C H ₂ である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

6 - [({ (3 S , 4 R) - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 -
- メトキシキノリン - 4 - イル) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル)] -
[1 , 2 , 3] チアジアゾロ [5 , 4 - b] ピリジンおよび 6 - [({ (3 R , 4 S) - 3 -
フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシキノリン - 4 - イル) -
エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル)] - [1 , 2 , 3] チアジアゾロ [5 , 4 -
b] ピリジン ; 5 - [({ (3 S , 4 R) - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロ
キシ - 2 - (6 - メトキシキノリン - 4 - イル) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ
} メチル)] - ベンゾ [1 , 2 , 3] チアジアゾールおよび 5 - [({ (3 R , 4 S) - 3
- フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシキノリン - 4 - イル)
- エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル)] - ベンゾ [1 , 2 , 3] チアジアゾ
ール ; { 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシ - [1 , 5]
ナフチリジン - 4 - イル) - エチル] - ピペリジン - 4 - イル } - [1 , 2 , 3] チアジア
ゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 6 - イルメチル - アミン・ジステレオマー 1 から選択さ
れる請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

10

20

【請求項 4】

哺乳動物の細菌感染の治療に用いるための医薬の製造における請求項 1 ~ 3 いずれか一
項記載の化合物の使用。

【請求項 5】

請求項 1 ~ 3 いずれか一項記載の化合物および医薬上許容される担体を含む、医薬組成
物。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

30

(技術分野)

本発明は新規な化合物、該化合物を含有する組成物およびその抗菌剤としての使用に関
する。

【 0 0 0 2 】

(背景技術)

W O 9 9 / 3 7 6 3 5、W O 0 0 / 2 1 9 4 8、W O 0 0 / 2 1 9 5 2、W O 0 0 / 2
5 2 2 7、W O 0 0 / 4 3 3 8 3、W O 0 0 / 7 8 7 4 8、W O 0 1 / 0 7 4 3 2 および
W O 0 1 / 0 7 4 3 3 は、抗菌活性を有するピペリジンおよびピペラジン誘導体を開示す
る。

W O 9 7 1 7 9 5 7 は、血液調節作用を有して造血作用を刺激する、ピペリジル化合物
を開示する。特開平 0 7 - 1 7 9 4 0 7 は血栓症を防止し、腫瘍転移を阻害して損傷治癒
を増進するのに有用なピペリジル化合物を開示する。

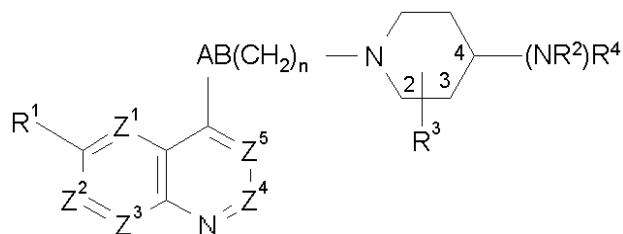
40

【 0 0 0 3 】

この度、本発明者らは、抗菌活性を有する一群の新規なアミノピペリジンを見いだした
。

本発明は、式 (I) :

【化 1】



(I)

【 0 0 0 4 】

10

[式中 :

Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 および Z^5 のうちの一つは N であり、一つは CR^{1a} であって、残りは CH であるか、または Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 および Z^5 のうちの一つまたは二つは独立して CR^{1a} であって、残りは CH であり ;

R^1 および R^{1a} は、独立して、水素 ; ヒドロキシ ; (C_{1-6}) アルコキシ、アミノ、ピペリジル、グアニジノまたはアミジノ (そのいずれも 1 個または 2 個の (C_{1-6}) アルキル、アシルまたは (C_{1-6}) アルキルスルホニル基により、 $CONH_2$ 、ヒドロキシ、(C_{1-6}) アルキルチオ、ヘテロサイクリルチオ、ヘテロサイクリルオキシ、アリールチオ、アリールオキシ、アシルチオ、アシルオキシまたは (C_{1-6}) アルキルスルホニルオキシにより N - 置換されている) により置換されている (C_{1-6}) アルコキシ ; (C_{1-6}) アルコキシ置換された (C_{1-6}) アルキル ; ハロゲン ; (C_{1-6}) アルキル ; (C_{1-6}) アルキルチオ ; トリフルオロメチル ; トリフルオロメトキシ ; ニトロ ; アジド ; アシル ; アシルオキシ ; アシルチオ ; (C_{1-6}) アルキルスルホニル ; (C_{1-6}) アルキルスルホキシド ; アリールスルホニル ; アリールスルホキシドあるいは 1 個または 2 個の (C_{1-6}) アルキル、アシルまたは (C_{1-6}) アルキルスルホニル基で N - 置換されている) アミノ、ピペリジル、グアニジノまたはアミジノ基であるか ;

20

【 0 0 0 5 】

または Z^5 が CR^{1a} である場合、その場合には R^{1a} はシアノ、ヒドロキシメチルまたはカルボキシであってもよく ;

30

あるいは R^1 および R^{1a} が隣接する位置にある場合、それらは一緒になってエチレンジオキシを形成してもよい ;

ただし、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 および Z^5 が CR^{1a} または CH である場合、 R^1 は水素以外の基であり ;

【 0 0 0 6 】

R^2 は水素あるいは (C_{1-4}) アルキルまたは (C_{2-4}) アルケニル (ここに、該基は以下の群より選択される 1 ないし 3 個の基 : 1 個または 2 個の (C_{1-4}) アルキル基により置換されている) アミノ ; カルボキシ ; (C_{1-4}) アルコシカルボニル ; (C_{1-4}) アルキルカルボニル ; (C_{2-4}) アルケニルオシカルボニル ; (C_{2-4}) アルケニルカルボニル ; アミノカルボニル (ここに、アミノ基はヒドロキシ、(C_{1-4}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-4}) アルキル、アミノカルボニル (C_{1-4}) アルキル、(C_{2-4}) アルケニル、(C_{1-4}) アルキルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、(C_{2-4}) アルケニルスルホニル、(C_{1-4}) アルコシカルボニル、(C_{1-4}) アルキルカルボニル、(C_{2-4}) アルケニルオシカルボニルまたは (C_{2-4}) アルケニルカルボニルで置換されている) ; シアノ ; テトラゾリル ; R^{10} により置換されている) 2 - オキソ - オキサゾリジニル ; 3 - ヒドロキシ - 3 - シクロブテン - 1, 2 - ジオン - 4 - イル ; 2, 4 - チアゾリジンジオン - 5 - イル ; テトラゾール - 5 - イルアミノカルボニル ; R^{10} により置換されている) 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル ; 5 - オキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ; ハロゲン ; (C_{1-4}) アルキルチオ ; トリフルオロメチル ; (C_{1-4}) アルキル、(C_{2-4}

40

50

) アルケニル、(C₁₋₄) アルコキシカルボニル、(C₁₋₄) アルキルカルボニル、(C₂₋₄) アルケニルオキシカルボニル、(C₂₋₄) アルケニルカルボニルにより置換されていてもよいヒドロキシ；オキソ；(C₁₋₄) アルキルスルホニル；(C₂₋₄) アルケニルスルホニル；または(C₁₋₄) アミノスルホニル(ここに、アミノ基は(C₁₋₄) アルキルまたは(C₂₋₄) アルケニルにより置換されていてもよい)により置換されていてもよく)であり；

【0007】

R³ は2 -、3 - または4 - 位にあり、その時はトリフルオロメチルであるか、または2 - 位にあり、その時はオキソであり；または

R³ は3 - 位にあり、その時はフッ素またはアミノであり、そのアミノ基は：ヒドロキシ；(C₁₋₆) アルキルスルホニル；トリフルオロメチルスルホニル；(C₂₋₆) アルケニルスルホニル；(C₁₋₆) アルキルカルボニル；(C₂₋₆) アルケニルカルボニル；(C₁₋₆) アルコキシカルボニル；(C₂₋₆) アルケニルオキシカルボニル；(C₁₋₆) アルキル；または(C₂₋₆) アルケニルにより置換されていてもよく(ここに、(C₁₋₆) アルキルまたは(C₂₋₆) アルケニル部分は、ハロゲン；(C₁₋₆) アルキルチオ；トリフルオロメチル；シアノ；カルボキシ；テトラゾリル；2 - オキソ - オキサゾリジニル；3 - ヒドロキシ - 3 - シクロブテン - 1, 2 - ジオン - 4 - イル；2, 4 - チアゾリジンジオン - 5 - イル；テトラゾール - 5 - イルアミノカルボニル；

R¹⁰ により置換されていてもよい1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル；または5 - オキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル；(C₁₋₆) アルコキシカルボニル；(C₁₋₆) アルキルカルボニル；(C₂₋₆) アルケニルオキシカルボニル；(C₂₋₆) アルケニルカルボニル；(C₁₋₆) アルキル、(C₂₋₆) アルケニル、(C₁₋₆) アルキルカルボニル、(C₂₋₆) アルケニルカルボニルまたはアミノカルボニル(ここに、アミノ基は(C₁₋₆) アルキル、(C₂₋₆) アルケニルにより置換されていてもよい)により置換されていてもよいヒドロキシ；(C₁₋₆) アルコキシカルボニル、(C₁₋₆) アルキルカルボニル、(C₂₋₆) アルケニルオキシカルボニル、(C₂₋₆) アルケニルカルボニル、(C₁₋₆) アルキル、(C₂₋₆) アルケニル、(C₁₋₆) アルキルスルホニル、(C₂₋₆) アルケニルスルホニルまたはアミノカルボニル(ここに、アミノ基は(C₁₋₆) アルキルまたは(C₂₋₆) アルケニルにより置換されていてもよい)により一または二置換されていてもよいアミノ、から独立して選択される2個までのR¹² 基で置換されていてもよく)；

【0008】

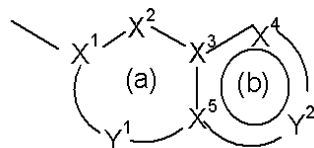
加えて、R³ がヒドロキシまたはアミノ含有の置換基およびカルボキシ含有の置換基で二置換されている場合、これらは一緒になって、各々、環状エステルまたはアミド結合を形成してもよく；

R⁴ は - U - R⁵ 基であり、ここで

UはCO、SO₂ およびCH₂ から選択され、

R⁵ は、各環が4個までのヘテロ原子を含有する、式(A)：

【化2】



(A)

【0009】

[式中：

環(a)は芳香族または非芳香族環であり；

X¹ は芳香族環の一部である場合にはCであり、非芳香族環の一部である場合にはCR¹⁴であり；

10

20

30

40

50

X^2 は芳香族環または非芳香族環の一部である場合には N 、 NR^{13} 、 O 、 $S(O)_x$ 、 CO または CR^{14} であり、または加えて、非芳香族環の一部である場合には、 $CR^{14}R^{15}$ であってもよく；

X^4 は N 、 NR^{13} 、 O 、 $S(O)_x$ 、 CO または CR^{14} であり；

X^3 および X^5 は、独立して、 N または C であり；

Y^1 は 1 ないし 3 個の原子のリンカー基であり、その各々の原子は、芳香族環または非芳香族環の一部である場合には、独立して、 N 、 NR^{13} 、 O 、 $S(O)_x$ 、 CO および CR^{14} から選択され、あるいは非芳香族環の一部である場合には加えて $CR^{14}R^{15}$ であってもよく；

【0010】

Y^2 は芳香族環を完成する 2 または 3 個の原子のリンカー基であり、 Y^2 の各原子は独立して N 、 NR^{13} 、 O 、 $S(O)_x$ 、 CO および CR^{14} から選択され；

R^{14} および R^{15} は、各々独立して、 H ； (C_{1-4}) アルキルチオ；ハロ；カルボキシ (C_{1-4}) アルキル；ハロ (C_{1-4}) アルコキシ；ハロ (C_{1-4}) アルキル； (C_{1-4}) アルキル； (C_{2-4}) アルケニル； (C_{1-4}) アルコキシカルボニル；ホルミル； (C_{1-4}) アルキルカルボニル； (C_{2-4}) アルケニルオキシカルボニル； (C_{2-4}) アルケニルカルボニル； (C_{1-4}) アルキルカルボニルオキシ； (C_{1-4}) アルコキシカルボニル (C_{1-4}) アルキル；ヒドロキシ；ヒドロキシ (C_{1-4}) アルキル；メルカプト (C_{1-4}) アルキル； (C_{1-4}) アルコキシ；ニトロ；シアノ；カルボキシ； R^3 に記載の対応する置換基で置換されていてもよいアミノまたはアミノカルボニル； (C_{1-4}) アルキルスルホニル； (C_{2-4}) アルケニルスルホニル；またはアミノスルホニル（ここに、アミノ基は (C_{1-4}) アルキルまたは (C_{2-4}) アルケニルで—または二置換されていてもよい）；アリール；アリール (C_{1-4}) アルキル；アリール (C_{1-4}) アルコキシであるか、または

R^{14} および R^{15} は一緒になってオキソを表してもよく；

【0011】

R^{13} は、各々独立して、 H ；トリフルオロメチル；ヒドロキシ、 (C_{1-6}) アルコキシ、 (C_{1-6}) アルキルチオ、カルボキシ、ハロまたはトリフルオロメチルで置換されていてもよい (C_{1-4}) アルキル； (C_{2-4}) アルケニル；アリール；アリール (C_{1-4}) アルキル；アリールカルボニル；ヘテロアリールカルボニル； (C_{1-4}) アルコキシカルボニル； (C_{1-4}) アルキルカルボニル；ホルミル； (C_{1-6}) アルキルスルホニル；またはアミノカルボニル（ここに、アミノ基は (C_{1-4}) アルコキシカルボニル、 (C_{1-4}) アルキルカルボニル、 (C_{2-4}) アルケニルオキシカルボニル、 (C_{2-4}) アルケニルカルボニル、 (C_{1-4}) アルキルまたは (C_{2-4}) アルケニルで置換されていてもよく、さらに (C_{1-4}) アルキルまたは (C_{2-4}) アルケニルで置換されていてもよく；

n は 0 または 1 であり；

x は、各々独立して、0、1 または 2 を意味する]

で示される、置換されていてもよい二環式炭素環または複素環式環系であり；

【0012】

A は NR^{11} 、 O または CR^6R^7 であり、 B は NR^{11} 、 O 、 SO_2 または CR^8R^9 であり、ここで：

R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 は、各々独立して、水素； (C_{1-6}) アルコキシ； (C_{1-6}) アルキルチオ；ハロ；トリフルオロメチル；アジド； (C_{1-6}) アルキル； (C_{2-6}) アルケニル； (C_{1-6}) アルコキシカルボニル； (C_{1-6}) アルキルカルボニル； (C_{2-6}) アルケニルオキシカルボニル； (C_{2-6}) アルケニルカルボニル； R^3 の対応する置換基で置換されていてもよいヒドロキシ、アミノまたはアミノカルボニル； (C_{1-6}) アルキルスルホニル； (C_{2-6}) アルケニルスルホニル；またはアミノスルホニル（ここに、アミノ基は (C_{1-6}) アルキルまたは (C_{2-6}) アルケニルで置換されていてもよい）から独立して選択され；

10

20

30

40

50

あるいは n が 1 である場合、 R^6 および R^8 は一緒になって結合手を表し、 R^7 および R^9 は上記と同じであるか；

または R^6 と R^7 または R^8 と R^9 は一緒になってオキソを表す；

【0013】

ただし：

A が NR^{11} である場合、B は NR^{11} または O 以外の基であり；

A が CO である場合、B は CO、O または SO_2 以外の基であり；

n が 0 で、A が NR^{11} である場合、 CR^8R^9 は CO としかすることができず；

A が CR^6R^7 であり、B が SO_2 である場合、 n は 0 であり；

n が 0 である場合、B は NR^{11} または O 以外の基であるか、または R^8 および R^9 は置換されていてもよいヒドロキシまたはアミノ以外の基であり；

A が O である場合、B は NR^{11} 、O、 SO_2 または CO 以外の基であり、 n は 1 であり；および

A - B が $CR^7 = CR^9$ である場合、 n は 1 である；

【0014】

R^{10} は (C_{1-4}) アルキル；(C_{2-4}) アルケニルおよびアリールから選択され、そのいずれも上記した R^{12} 基；カルボキシ；アミノカルボニル（ここに、アミノ基はヒドロキシ、(C_{1-6}) アルキル、(C_{2-6}) アルケニル、(C_{1-6}) アルキルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、(C_{2-6}) アルケニルスルホニル、(C_{1-6}) アルコキシカルボニル、(C_{1-6}) アルキルカルボニル、(C_{2-6}) アルケニルオキシカルボニルまたは (C_{2-6}) アルケニルカルボニルで置換されていてもよく、さらには (C_{1-6}) アルキルまたは (C_{2-6}) アルケニルで置換されていてもよい）；(C_{1-6}) アルキルスルホニル；トリフルオロメチルスルホニル；(C_{2-6}) アルケニルスルホニル；(C_{1-6}) アルコキシカルボニル；(C_{1-6}) アルキルカルボニル；(C_{2-6}) アルケニルオキシカルボニル；および (C_{2-6}) アルケニルカルボニルから選択され；および

【0015】

R^{11} は水素；トリフルオロメチル、(C_{1-6}) アルキル；(C_{2-6}) アルケニル；(C_{1-6}) アルコキシカルボニル；(C_{1-6}) アルキルカルボニル；またはアミノカルボニル（ここに、アミノ基は (C_{1-6}) アルコキシカルボニル、(C_{1-6}) アルキルカルボニル、(C_{2-6}) アルケニルオキシカルボニル、(C_{2-6}) アルケニルカルボニル、(C_{1-6}) アルキルまたは (C_{2-6}) アルケニルで置換されていてもよく、さらには (C_{1-6}) アルキルまたは (C_{2-6}) アルケニルで置換されていてもよい）であるか；または

R^3 および R^6 、 R^7 、 R^8 または R^9 の一方がカルボキシ基を含有し、他方がヒドロキシまたはアミノ基を含有する場合、それらは一緒になって環状エステルまたはアミド結合を形成してもよい]

で示される化合物またはその医薬上許容される誘導体を提供する。

【0016】

本発明はまた、哺乳動物、特にヒトにおける細菌感染の治療方法であって、かかる治療を必要とする哺乳動物に有効量の式 (I) の化合物またはその医薬上許容される誘導体を投与することを含む、方法を提供する。

本発明はまた、哺乳動物の細菌感染の治療に用いるための医薬の製造における式 (I) の化合物またはその医薬上許容される誘導体の使用を提供する。

本発明はまた、式 (I) の化合物またはその医薬上許容される誘導体および医薬上許容される担体を含む、医薬組成物を提供する。

好ましくは、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 および Z^5 の一つが N であり、一つが CR^{1a} であって、残りが CH であるか、または Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 および Z^5 の一つが CR^{1a} であって、残りが CH である。

好ましくは、 Z^5 が CH、C - Cl または N であり、 Z^3 が CH または CF であって、

10

20

30

40

50

Z^1 、 Z^2 および Z^4 が、各々、CHであるか、または Z^1 がNであり、 Z^3 がCHであって、 Z^2 および Z^4 が各々CHであって、 Z^5 がCHまたはC-C1である。

【0017】

R^1 または R^{1a} が置換されているアルコキシである場合、N-置換されていてもよいアミノ、グアニジノまたはアミジノで置換されている (C_{2-6}) アルコキシ、またはピペリジルで置換されている (C_{1-6}) アルコキシが好ましい。 R^1 および R^{1a} アルコキシの適当な例として、メトキシ、トリフルオロメトキシ、n-プロピルオキシ、イソ-ブチルオキシ、アミノエチルオキシ、アミノプロピルオキシ、アミノブチルオキシ、アミノペンチルオキシ、グアニジノプロピルオキシ、ピペリジン-4-イルメチルオキシ、フタルイミドペンチルオキシまたは2-アミノカルボニルプロパ-2-オキシが挙げられる。

10

【0018】

好ましくは、 R^1 および R^{1a} は、独立して、メトキシ、(C_{1-6}) アルキル、(C_{1-6}) アルキルチオ、アミノ(C_{3-5}) アルキルオキシ、グアニジノ(C_{3-5}) アルキルオキシ、ピペリジル(C_{3-5}) アルキルオキシ、ニトロ、フルオロまたはクロロであり； R^1 は、より好ましくは、メトキシ、フルオロまたはクロロである。 R^{1a} は、より好ましくは、H、FまたはC1である。最も好ましくは、 R^1 はメトキシであって、 R^{1a} はHであるか、または Z^3 がC R^{1a} である場合、それはC-Fであってもよく、あるいは Z^5 がC R^{1a} である場合、それはC-FまたはC-C1であってもよい。

Z^5 がC R^{1a} である場合、 R^{1a} は水素、クロロ、シアノ、ヒドロキシメチルまたはカルボキシであることが好ましく、水素またはクロロであることが最も好ましい。

20

好ましくは、nは0である。

【0019】

R^2 は、好ましくは、水素；カルボキシ、置換されていてもよいヒドロキシ、置換されていてもよいアミノカルボニル、置換されていてもよいアミノまたは(C_{1-4}) アルコキシカルボニルで置換されている (C_{1-4}) アルキル；あるいは(C_{1-4}) アルコキシカルボニルまたはカルボキシで置換されている (C_{2-4}) アルケニルである。 R^2 についてより好ましい基は、水素、カルボキシメチル、ヒドロキシエチル、アミノカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルアリルおよびカルボキシアリルであり、最も好ましくは水素である。

30

R^3 として、例えば、 CF_3 、フルオロおよびオキソが挙げられる。

R^3 がアミノである場合、それは好ましくは置換されていないか、または(C_{1-6}) アルキルまたは(C_{2-6}) アルケニルで置換されている。

R^3 は好ましくは3-または4-位にある。

【0020】

最も好ましくは、 R^3 は3-Fであり、より好ましくはそれは(NR^2) R^4 に対してシス形にある。

好ましくは、nは0である。

AがCH(OH)である場合、R-立体化学が好ましい。

好ましくは、AはNH、 NCH_3 、 CH_2 、CHOH、 $CH(NH_2)$ 、C(Me)(OH)またはCH(Me)である。

40

好ましくは、Bは CH_2 またはCOである。

好ましくは、A-BはCHOH- CH_2 、 NR^{11} - CH_2 、 NR^{11} -COまたは H_2 - CH_2 である。

nが0で、AがNHであって、BがCOであるか、またはAが CH_2 またはCHOHであって、Bが CH_2 である、より好ましくは、AがCHOHのR-異性体である化合物が特に好ましい。

【0021】

好ましくは、 R^{11} は水素または(C_{1-4}) アルキル、例えば、メチル、より好ましくは水素である。

50

UはCH₂であるのが最も好ましい。

好ましくは、R⁵は1ないし4個のヘテロ原子を有し、そのうちの一つがNまたはNR^{1 3}である芳香族複素環式環(A)であり、より好ましくは、2ないし4個のヘテロ原子を含み、そのうちの少なくとも一つがNまたはNR^{1 3}である、8ないし11個の環原子を有する芳香族複素環式環(A)であって、好ましくはY²は2ないし3個のヘテロ原子を含有し、そのうちの一つがSであり、1ないし2個がNであって、一のNがX³と結合している。

【0022】

環(A)として、例えば、以下の置換されていてもよいものが挙げられる：

(a) および (b) 芳香族環：

1H-ピロロ[2,3-b]-ピリジン-2-イル、1H-ピロロ[3,2-b]-ピリジン-2-イル、3H-イミダゾ[4,5-b]-ピリド-2-イル、3H-キナゾリン-4-オン-2-イル、ベンズイミダゾール-2-イル、ベンゾ[1,2,3]-チアジアゾール-5-イル、ベンゾ[1,2,5]-オキサジアゾール-5-イル、ベンゾフル-2-イル、ベンゾチアゾール-2-イル、ベンゾ[b]チオフェン-2-イル、ベンズオキサゾール-2-イル、クロメン-4-オン-3-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル、イミダゾ-[1,2-a]-ピリミジン-2-イル、インドール-2-イル、インドール-6-イル、イソキノリン-3-イル、[1,8]-ナフチリジン-3-イル、オキサゾロ[4,5-b]-ピリジン-2-イル、キノリン-2-イル、キノリン-3-イル、キノキサリン-2-イル、インダン-2-イル、ナフトレン-2-イル、1,3-ジオキソ-イソインドール-2-イル、ベンズイミダゾール-2-イル、ベンゾチオフェン-2-イル、1H-ベンゾトリアゾール-5-イル、1H-インドール-5-イル、3H-ベンズオキサゾール-2-オン-6-イル、3H-ベンズオキサゾール-2-チオン-6-イル、3H-ベンゾチアゾール-2-オン-5-イル、3H-キナゾリン-4-オン-2-イル、3H-キナゾリン-4-オン-6-イル、4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-イル、ベンゾ[1,2,3]チアジアゾール-6-イル、ベンゾ[1,2,5]チアジアゾール-5-イル、ベンゾ[1,4]オキサジン-2-オン-3-イル、ベンゾチアゾール-5-イル、ベンゾチアゾール-6-イル、シンノリン-3-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリダジン-2-イル、イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル、ピリゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル、ピリゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル、ピリゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル、ピリゾロ[5,1-c][1,2,4]トリアジン-3-イル、ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン-2-イル、ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン-3-イル、キナゾリン-2-イル、キノキサリン-6-イル、チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5-オン-7-イル、チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル、チアゾロ[5,4-b]ピリジン-6-イル、チエノ[3,2-b]ピリジン-6-イル、4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-イル、1-オキソ-1,2-ジヒドロ-イソキノリン-3-イル、チアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル、[1,2,3]チアジアゾロ[5,4-b]ピリジン-6-イル、2H-イソキノリン-1-オン-3-イル；

【0023】

(a) 非芳香族環：

(2S)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-イル、(2S)-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル、3-(R,S)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-イル、3-(R)-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル、2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-3-イル、3-置換-3H-キナゾリン-4-オン-2-イル、2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキサソ-2-イル、1-オキソ-1,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[c]アゼピン-2-イル。

【0024】

一の具体例において、R^{1 3}は置換されていてもよい(C₁₋₄)アルキルであり、任

10

20

30

40

50

意の置換基はカルボキシ以外の基である。

R^{13} は、好ましくは、環 (a) にあるならば H であるか、加えて環 (b) にあるならばメチルまたはイソプロピルなどの (C_{1-4}) アルキルである。より好ましくは、環 (b) にある R^{13} は、 NR^{13} が X^3 に結合しているならば、水素であり、 X^5 に結合しているならば (C_{1-4}) アルキルである。

R^{14} および R^{15} は、独立して、水素、ハロ、ヒドロキシ、(C_{1-4}) アルキル、(C_{1-4}) アルコキシ、トリフルオロメトキシ、ニトロ、シアノ、アリール (C_{1-4}) アルコキシおよび (C_{1-4}) アルキルスルホニルから選択されるのが好ましい。より好ましくは、 R^{15} は水素である。

【0025】

より好ましくは、 R^{14} は、各々、水素、クロロ、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、ベンジルオキシ、ニトロ、シアノおよびメチルスルホニルから選択される。最も好ましくは、 R^{14} は水素、ヒドロキシ、フッ素またはニトロから選択される。好ましくは 0 - 3 個の R^{14} 基は水素以外の置換基である。 R^{14} が水素以外の基である場合、 X^4 は CR^{14} であり、および / または CR^{14} は Y^2 の構成要素であることが好ましい。

最も好ましい R^5 基として、4,6 - ジフルオロ - インドール - 2 - イル、1H - ピロロ [2,3 - b] - ピリジン - 2 - イル、1H - ピロロ [3,2 - b] - ピリジン - 2 - イル、8 - ヒドロキシ - キノリン - 2 - イル、キノキサリン - 2 - イル、ベンズイミダゾール - 2 - イル、ベンゾ [1,2,3] - チアジアゾール - 5 - イル、ベンゾチオフェン - 2 - イル、4,6 - ジフルオロ - 1H - ベンズイミダゾール - 2 - イル、ベンゾチアゾール - 5 - イルおよび 3 - (R) - 2,3 - ジヒドロ - [1,4] ジオキシノ [2,3 - b] ピリジン - 3 - イル、[1,2,3] チアジアゾロ [5,4 - b] ピリジン - 6 - イルが挙げられる。

【0026】

本明細書にて用いられる場合、「アルキル」なる語は、直鎖または分岐鎖を有する基、例えば、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、t - ブチル、ペンチルおよびヘキシルを包含する。「アルケニル」なる語もそれ相応に解すべきである。

ハロまたはハロゲン はフルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを包含する。

ハロアルキル部分は 1 - 3 個のハロゲン原子を包含する。

【0027】

特に限定しない限り、本明細書にて用いられる「複素環」なる語は、各環にて酸素、窒素および硫黄より選択される 4 個までのヘテロ原子を適宜含有する、所望により置換されていてもよい芳香族および非芳香族の単環および縮合環を包含する。この環は置換されていなくても、または例えば、3 個までの、(C_{1-4}) アルキルチオ；ハロ；カルボキシ (C_{1-4}) アルキル；ハロ (C_{1-4}) アルコキシ；ハロ (C_{1-4}) アルキル；(C_{1-4}) アルキル；(C_{2-4}) アルケニル；(C_{1-4}) アルコキシカルボニル；ホルミル；(C_{1-4}) アルキルカルボニル；(C_{2-4}) アルケニルオキシカルボニル；(C_{2-4}) アルケニルカルボニル；(C_{1-4}) アルキルカルボニルオキシ；(C_{1-4}) アルコキシカルボニル (C_{1-4}) アルキル；ヒドロキシ；ヒドロキシ (C_{1-4}) アルキル；メルカプト (C_{1-4}) アルキル；(C_{1-4}) アルコキシ；ニトロ；シアノ、カルボキシ； R^3 の対応する置換基で所望により置換されていてもよいアミノまたはアミノカルボニル；(C_{1-4}) アルキルスルホニル；(C_{2-4}) アルケニルスルホニル；またはアミノスルホニル (ここに、アミノ基は (C_{1-4}) アルキルまたは (C_{2-4}) アルケニルで置換されていてもよい)；置換されていてもよいアリール、アリール (C_{1-4}) アルキルまたはアリール (C_{1-4}) アルコキシおよびオキソ基から選択される基で C - 置換されていてもよい。

【0028】

複素環式環は、各々、4 ないし 7 個、好ましくは 5 または 6 個の環原子を有するのが適

10

20

30

40

50

当である。縮合した複素環式環系は炭素環式環を含んでいてもよく、複素環式環を一つだけ含む必要がある。ヘテロサイクリル基を含有する本発明の範囲内にある化合物は、そのヘテロサイクリル基の特性に応じて、2またはそれ以上の互変異性型にて存在してもよく；その互変異性型すべてが本発明の範囲内に含まれる。

アミノ基が上記した単環または縮合した非芳香族複素環式環の一部を形成する場合、かかる置換されているアミノ基にある適当な任意の置換基は、H；トリフルオロメチル；ヒドロキシ、(C₁ - 6)アルコキシ、(C₁ - 6)アルキルチオ、ハロまたはトリフルオロメチルで置換されていてもよい(C₁ - 4)アルキル；(C₂ - 4)アルケニル；アリール；アリール(C₁ - 4)アルキル；(C₁ - 4)アルコキシカルボニル；(C₁ - 4)アルキルカルボニル；ホルミル；(C₁ - 6)アルキルスルホニル；またはアミノカルボニル(ここに、アミノ基は(C₁ - 4)アルコキシカルボニル、(C₁ - 4)アルキルカルボニル、(C₂ - 4)アルケニルオキシカルボニル、(C₂ - 4)アルケニルカルボニル、(C₁ - 4)アルキルまたは(C₂ - 4)アルケニルで置換されていてもよく、さらに(C₁ - 4)アルキルまたは(C₂ - 4)アルケニルで置換されていてもよい)を含む。

【0029】

本明細書にて用いられる「アリール」なる語は置換されていてもよいフェニルおよびナフチルを含む。

アリール基は、所望により、5個までの、好ましくは3個までの、(C₁ - 4)アルキルチオ；ハロ；カルボキシ(C₁ - 4)アルキル；ハロ(C₁ - 4)アルコキシ；ハロ(C₁ - 4)アルキル；(C₁ - 4)アルキル；(C₂ - 4)アルケニル；(C₁ - 4)アルコキシカルボニル；ホルミル；(C₁ - 4)アルキルカルボニル；(C₂ - 4)アルケニルオキシカルボニル；(C₂ - 4)アルケニルカルボニル；(C₁ - 4)アルキルカルボニルオキシ；(C₁ - 4)アルコキシカルボニル(C₁ - 4)アルキル；ヒドロキシ；ヒドロキシ(C₁ - 4)アルキル；メルカプト(C₁ - 4)アルキル；(C₁ - 4)アルコキシ；ニトロ；シアノ；カルボキシ；R³の対応する置換基で置換されていてもよいアミノまたはアミノカルボニル；(C₁ - 4)アルキルスルホニル；(C₂ - 4)アルケニルスルホニル；またはアミノスルホニル(ここに、アミノ基は(C₁ - 4)アルキルまたは(C₂ - 4)アルケニルで置換されていてもよい)；フェニル、フェニル(C₁ - 4)アルキルまたはフェニル(C₁ - 4)アルコキシから選択される基で置換されていてもよい。

【0030】

「アシル」なる語はホルミルおよび(C₁ - 6)アルキルカルボニル基を含む。

本発明の化合物のあるものは、水性または有機溶媒などの溶媒から結晶化または再結晶することができる。その場合、溶媒和物が形成されるかもしれない。本発明はその範囲内に水和物ならびに凍結乾燥などの方法により生成することのできる可変量の水を含有する化合物を含む化学量論的溶媒和物を含む。

式(I)の化合物は医薬組成物に用いることを意図とするため、それらは各々、実質的に純粋な形態、例えば、少なくとも60%の純度、より適当には少なくとも75%の純度、好ましくは少なくとも85%、特に少なくとも98%の純度(%は重量/重量を基礎とする)にて提供されることが好ましいことが容易に理解されよう。該化合物の不純な調製物は医薬組成物に用いられるより純粋な形態を調製するのに用いることができる；これらの化合物のあまり純粋でない調製物は、少なくとも1%、より適当には少なくとも5%、好ましくは10%ないし59%の式(I)の化合物またはその医薬上許容される誘導体を含有する必要がある。

【0031】

本発明に係る特定の化合物は実施例に言及されている化合物およびその医薬上許容される誘導体を包含する。

式(I)の上記した化合物の医薬上許容される誘導体は、遊離塩基の形態またはその酸付加塩もしくは第四アンモニウム塩、例えば、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸

10

20

30

40

50

、硝酸またはリン酸、または有機酸、例えば、酢酸、フマル酸、コハク酸、マレイン酸、クエン酸、安息香酸、p - トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸または酒石酸との塩を包含する。式 (I) の化合物はまた、N - オキシドとして調製することもできる。遊離カルボキシ基を有する式 (I) の化合物はインピボにて加水分解可能なエステルとして調製することもできる。本発明はかかるすべての誘導体に及ぶものである。

【 0 0 3 2 】

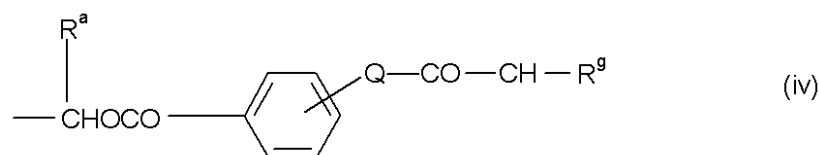
適当な医薬上許容されるインピボにて加水分解可能なエステルを形成する基として、例えば、体内で容易に分解して親酸またはその塩を放出するエステルを形成する基が挙げられる。この型の適当な基は、部分的に式 (i)、(i i)、(i i i)、(i v) および (v) で示される基を包含する。

10

【 化 3 】



20



30

【 0 0 3 3 】

ここに、 R^a は水素、(C_{1-6}) アルキル、(C_{3-7}) シクロアルキル、メチルまたはフェニルであり、 R^b は(C_{1-6}) アルキル、(C_{1-6}) アルコキシ、フェニル、ベンジル、(C_{3-7}) シクロアルキル、(C_{3-7}) シクロアルキルオキシ、(C_{1-6}) アルキル (C_{3-7}) シクロアルキル、1 - アミノ (C_{1-6}) アルキルまたは1 - (C_{1-6} アルキル) アミノ (C_{1-6}) アルキルであるか；または R^a および R^b は一緒になって1個または2個のメトキシ基で置換されていてもよい1,2 - フェニレン基を形成する； R^c はメチルまたはエチル基で置換されていてもよい(C_{1-6}) アルキレン； R^d および R^e は独立して(C_{1-6}) アルキルを表し； R^f は(C_{1-6}) アルキルを表し； R^g は水素またはハロゲン、(C_{1-6}) アルキルもしくは(C_{1-6}) アルコキシから選択される3個までの基で置換されていてもよいフェニルを表し；Qは酸素またはNHであり； R^h は水素または(C_{1-6}) アルキルであり； R^i は水素、ハロゲンで置換されていてもよい(C_{1-6}) アルキル、(C_{2-6}) アルケニル、(C_{1-6}) アルコキシカルボニル、アリールまたはヘテロアリールであるか；または R^h および R^i は一緒になって(C_{1-6}) アルキレンを形成し； R^j は水素、(C_{1-6}) アルキルまたは(C_{1-6}) アルコキシカルボニルであり；および R^k は(C_{1-8}) アルキル、(C

40

50

1 - 8) アルコキシ、(C₁ - 6) アルコキシ (C₁ - 6) アルコキシまたはアリールを表す。

【0034】

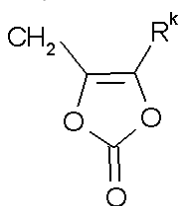
適当なインピボにて加水分解可能なエステル基の例は、例えば、アシルオキシ (C₁ - 6) アルキル基、例えば、アセトキシメチル、ピバロイルオキシメチル、 γ -アセトキシエチル、 γ -ピバロイルオキシエチル、1 - (シクロヘキシルカルボニルオキシ) プロパ - 1 - イル、および (1 - アミノエチル) カルボニルオキシメチル；(C₁ - 6) アルコキシカルボニルオキシ (C₁ - 6) アルキル基、例えば、エトキシカルボニルオキシメチル、 γ -エトキシカルボニルオキシエチルおよびプロポキシカルボニルオキシエチル；ジ(C₁ - 6) アルキルアミノ (C₁ - 6) アルキル、特にジ(C₁ - 4) アルキルアミノ (C₁ - 4) アルキル基、例えば、ジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチル、ジエチルアミノメチルまたはジエチルアミノエチル；2 - ((C₁ - 6) アルコキシカルボニル) - 2 - ((C₂ - 6) アルケニル基、例えば、2 - (イソブトキシカルボニル) ペンタ - 2 - エニルおよび 2 - (エトキシカルボニル) ブタ - 2 - エニル；ラクトン基、例えば、フタリジルおよびジメトキシフタリジルを包含する。

10

【0035】

さらに適当な医薬上許容されるインピボにて加水分解可能なエステル形成基は、式：

【化4】



20

[式中、R^k は水素、C₁ - 6 アルキルまたはフェニル、好ましくは水素である]
で示される基である。

式 (I) の化合物はまた、対応する N - オキシドとして調製してもよい。

【0036】

式 (I) の化合物のあるものは、光学異性体、例えば、ジアステレオマーおよびあらゆる割合の異性体の混合物、例えば、ラセミ体混合物の形態にて存在することができる。本発明はかかるあらゆる形態、特に純粋な異性体の形態を包含する。例えば、本発明は A - B 基：CH(OH) - CH₂ がいずれかの異性体配置にある (R - 異性体が好ましい) 化合物を包含する。異なる形態の異性体は慣用的技法により相互に分離または分割することができ、あるいはいずれか所定の異性体を慣用的合成方法によりまたは立体特異的合成もしくは不斉合成により得ることもできる。

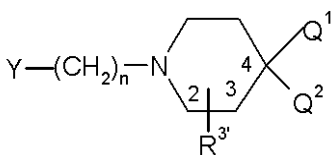
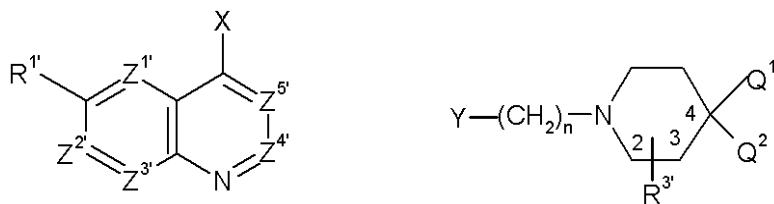
30

【0037】

本発明のもう一つ別の態様において、式 (I) の化合物およびその医薬上許容される誘導体の製法であって、

式 (IV) の化合物を式 (V) の化合物と反応させ：

【化5】



40

【0038】

ここで n は式 (I) の記載と同じであり；Z¹、Z²、Z³、Z⁴、Z⁵、R¹ および R³ は式 (I) に記載の Z¹、Z²、Z³、Z⁴、Z⁵、R¹ および R³ と同じであるか、またはかかる基に変換可能な基であり；Q¹ は NR²、R⁴、またはかか

50

る基に変換可能な基であり（ここで R^2 、および R^4 は式（I）に記載の R^2 および R^4 またはかかる基に変換可能な基である）、 Q^2 はHまたは R^3 であるか、または Q^1 および Q^2 は一緒になって保護されていてもよいオキシ基を形成し；

【0039】

XおよびYは以下の組み合わせであってもよい：

- (i) Xが $A' - COW$ であり、YがHであって、nが0である場合；
- (ii) Xが $CR^6 = CR^8R^9$ であり、YがHであって、nが0である場合；
- (iii) Xがオキシランであり、YがHであって、nが0である場合；
- (iv) Xが $N = C = O$ であり、YがHであって、nが0である場合；
- (v) XおよびYの一方が CO_2Ry であり、他方が CH_2CO_2Rx である場合；
- (vi) Xが CHR^6R^7 であり、Yが $C(=O)R^9$ である場合；
- (vii) Xが $CR^7 = PRZ_3$ であり、Yが $C(=O)R^9$ であって、nが1である場合；
- (viii) Xが $C(=O)R^7$ であり、Yが $CR^9 = PRZ_3$ であって、nが1である場合；
- (ix) Yが COW であり、Xが NHR^{11} 、または $NR^{11}COW$ であって、nが0または1である場合、またはnが1であり、Xは COW であって、Yが NHR^{11} 、または $NR^{11}COW$ である場合；

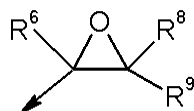
【0040】

- (x) Xが $C(O)R^6$ であり、Yが NHR^{11} であるか、またはXが NHR^{11} であって、Yが $C(=O)R^8$ であり、nが1である場合；
- (xi) Xが NHR^{11} であり、Yが CR^8R^9W であって、nが1である場合；
- (xii) Xが CR^6R^7W であり、Yが NHR^{11} またはOHであって、nが1である場合；
- (xiii) Xが $CR^6R^7SO_2W$ であり、YがHであって、nが0である場合；
- (xiv) XがWまたはOHであり、Yが CH_2OH であって、nが1である場合；
- (xv) Xが NHR^{11} であり、Yが SO_2W であるか、またはXが $NR^{11}SO_2W$ であり、YがHであって、nが0である場合；
- (xvi) Xが $NR^{11}COCH_2W$ または $NR^{11}SO_2CH_2W$ であり、YがHであって、nが0である場合；
- (xvii) XがWであり、Yが $CONHR^{11}$ である場合；

【0041】

ここに、Wは脱離基、例えば、ハロまたはイミダゾリルであり； R_x および R_y は (C_{1-6}) アルキルであり； RZ はアリールまたは (C_{1-6}) アルキルであり； A' および NR^{11} は式（I）に記載のAおよび NR^{11} と同じであるか、またはかかる基に変換可能な基であり；オキシランは：

【化6】



ここに、 R^6 、 R^8 および R^9 は式（I）の記載と同じである；

【0042】

その後、望ましければ、または必要ならば、 Q^1 および Q^2 を NR^2 、 R^4 に変換し； A' 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 Z^5 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および NR^{11} をA、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 Z^5 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および NR^{11} に変換し；A-Bを他のA-Bに変換し、 R^1 、 R^2 、 R^3 および/または R^4 を相互変換させ、および/またはその医薬上許容される誘導体を形成させることを含む方法が提供される。

【0043】

10

20

30

40

50

変数 (i) の方法は、第一に、 $A - B$ が $A' - CO$ である、式 (I) の化合物を生成する。

変数 (i i) の方法は、第一に、 $A - B$ が $CHR^6 - CR^8R^9$ である、式 (I) の化合物を生成する。

変数 (i i i) の方法は、第一に、 $A - B$ が $CR^6(OH) - CR^8R^9$ である、式 (I) の化合物を生成する。

変数 (i v) の方法は、第一に、 $A - B$ が $NH - CO$ である、式 (I) の化合物を生成する。

変数 (v) の方法は、第一に、 $A - B$ が $CO - CH_2$ または $CH_2 - CO$ である、式 (I) の化合物を生成する。

変数 (v i) の方法は、第一に、 $A - B$ が $CR^6R^7 - CR^9OH$ である、式 (I) の化合物を生成する。

変数 (v i i) および (v i i i) の方法は、第一に、 $A - B$ が $CR^7 = CR^9$ である、式 (I) の化合物を生成する。

変数 (i x) の方法は、第一に、 $A - B$ が $CO - NR^{11}$ または $NR^{11} - CO$ である、式 (I) の化合物を生成する。

【 0 0 4 4 】

変数 (x) の方法は、第一に、 $A - B$ が $CHR^6 - NR^{11}$ または $NR^{11} - CHR^8$ である、式 (I) の化合物を生成する。

変数 (x) の方法は、第一に、 $A - B$ が $NR^{11'} - CR^8R^9$ である、式 (I) の化合物を生成する。

変数 (x i i) の方法は、第一に、 $A - B$ が $CR^6R^7 - NR^{11'}$ または $CR^6R^7 - O$ である、式 (I) の化合物を生成する。

変数 (x i i i) の方法は、第一に、 $A - B$ が $CR^6R^7 - SO_2$ である、式 (I) の化合物を生成する。

変数 (x i v) の方法は、第一に、 $A - B$ が $O - CH_2$ である、式 (I) の化合物を生成する。

変数 (x v) の方法は、第一に、 AB が $NR^{11}SO_2$ である、化合物を生成する。

変数 (x v i) の方法は、第一に、 $A - B$ が $NR^{11'} - CO$ または $NR^{11'} - SO_2$ であり、 n が 1 である、式 (I) の化合物を生成する。

変数 (x v i i) の方法は、第一に、 $A - B$ が $NR^{11'} - CO$ である、式 (I) の化合物を生成する。

【 0 0 4 5 】

変数 (i) および (i x) の方法において、当該反応は、例えば、

1 . カルボン酸の (例えば、酸塩化物、無水混合物、活性エステル、 O - アシル - イソ尿素または他の種類への) 活性化、およびアミンとの反応 (Ogliaruso, M.A. ; Wolfe, J.F. in The Chemistry of Functional Groups (Ed. Patai, S.) Suppl. B : The Chemistry of Acid Derivatives, Pt. 1 (John Wiley および Sons, 1979), pp 442 - 8 ; Beckwith, A.L.J. in The Chemistry of Functional Groups (Ed. Patai, S.) Suppl. B : The Chemistry of Amides (Ed. Zabricky, J.) (John Wiley および Sons, 1970), p 73 f f . 酸およびアミドは 1 - (ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDC) または 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) または O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU) などの活性化剤の存在下で反応させることが好ましい) ; または

2 . 特異的方法 :

a . 修飾されたカーチスの反応操作による酸のアミン成分への系内変換 (Shioiri, T. , Murata, M. , Hamada, Y. , Chem. Pharm. Bull. 1987, 35, 2698)

b . 中性条件下での酸成分の酸塩化物への系内変換 (Villeneuve, G.B. ; Chan, T.H. , Tetrahedron. Lett. 1997, 38, 6489)

10

20

30

40

50

などの標準的なアミドまたは尿素形成反応である。

【0046】

A' は、例えば、保護されたヒドロキシメチレンであってもよい。

変数 (i i) の方法は当該分野にて周知の方法を用いる標準的な付加反応である。当該方法は、有機塩基、例えばトリエチルアミンの存在下で、極性有機溶媒、例えば、アセトニトリル中で行うのが好ましい。

変数 (i i i) の方法において、カップリングは、アセトニトリル中、触媒として一当量の過塩素酸リチウムの存在下、室温で行うことができ (J. E. Chateaufort, J. Org. Chem., 56, 5939-5942, 1991 の一般的方法)、より好ましくはジクロロメタン中、イッテルビウムトリフラートを用いて行うことができる。ある場合には、40-70 などの高温が効果的である。別法として、ピペリジンを一当量のブチルリチウムなどの塩基と反応させ、その得られた塩をテトラヒドロフランなどの不活性溶媒中、好ましくは80 などの高温でオキシランと反応させてもよい。キラルエポキシドを用いることで単一のジアステレオマーが得られるであろう。また、ジアステレオマーの混合物は分取性 HPLC により、またはキラル酸より形成される塩を結晶化操作に付す通常の分割操作により分離することもできる。

【0047】

変数 (i v) の方法はイソシアナートをアミンと反応させる標準的な尿素形成反応であり、当業者に周知の方法によりなされる (例えば、March, J; Advanced Organic Chemistry, 第3版 (John Wiley and Sons, 1985), p 802-3 を参照のこと)。当該方法は N, N - ジメチルホルムアミドなどの極性溶媒中で行われるのが好ましい。

変数 (v) の方法において、該方法は2工程：第一に、塩基、好ましくは水素化ナトリウムまたはナトリウムアルコキシド、ソードアミド、アルキルリチウムまたはリチウムジアルキルアミドを用いて、好ましくは非プロトン性溶媒、例えばエーテル、THF またはベンゼン中で縮合させる工程；第二に、水性有機溶媒中、0-100 で無機酸、好ましくはHClを用いて加水分解する工程からなる。同様の経路がDE330945、EP31753、EP53964およびH. Sargent, J. Am. Chem. Soc. 68, 2688-2692 (1946) に記載されている。同様のクライゼン方法がSoszkoら、Pr. Kom. Mat. Pr. zyr. Poznan. Tow. Przyj. Nauk., (1962), 10, 15 に記載されている。

【0048】

変数 (v i) の方法において、該反応を塩基、好ましくは有機金属または金属水素化物、例えばNaH、リチウムジイソプロピルアミドまたはNaOEtの存在下、好ましくは非プロトン性溶媒、好ましくはTHF、エーテルまたはベンゼン中、-78ないし25で実施する (Gutswillerら (1978) J. Am. Chem. Soc. 100, 576におけるのと同様の方法)。

変数 (v i i) および (v i i i) の方法においては、塩基を用いるならば、かかる塩基は、好ましくはNaH、KH、アルキルリチウム、例えばBuLi、金属アルコキシド、例えばNaOEt、ソードアミドまたはリチウムジアルキルアミド、例えばジイソプロピルアミドである。同様の方法が米国特許第3989691号およびM. Gatesら (1970) J. Amer. Chem. Soc., 92, 205ならびにTaylorら (1972) JACS 94, 6218に記載されている。

【0049】

XまたはYがCHOである変数 (x) の方法においては、該反応は、例えば、ホウ水素化ナトリウムまたはトリアセトキシホウ水素化ナトリウムを用いる標準的還元アルキル化反応である (Gribble, G. W., in Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis (Ed. Paquette, L. A.) (John Wiley and Sons, 1995), p 4649)。

変数 (x i) および (x i i) の方法は当業者に周知の標準的アルキル化反応であり、例えば、アルコールまたはアミンを塩基の存在下でハロゲン化アルキルと反応させる (例えば、March, J; Advanced Organic Chemistry, 第3版 (John Wiley and Sons, 1985), p 364-366およびp 342-343)。かかる方法はN, N - ジメチルホルム

アミドなどの極性溶媒中で実施されるのが好ましい。

変数 (x i i i) の方法において、その反応は当業者に周知の標準的なスルホンアミド形成反応である。これは、例えば、ハロゲン化スルホニルをアミンと反応させるものである。

【 0 0 5 0 】

X がハロゲン、メタンスルホニルオキシまたはトリフルオロメタンスルホニルオキシなどのWである、変数 (x i v) の方法においては、Yにあるヒドロキシ基は、アルコールと塩基との反応により、OM基 (ここに、Mはアルカリ金属である) に変換されることが好ましい。塩基は、好ましくは、NaH、リチウムジイソプロピルアミドまたはナトリウムなどの無機物質である。XがOHである場合、Yにあるヒドロキシ基をミツノブ条件下で活性化する (Fletcherら、J. Chem. Soc. (1 9 9 5)、6 2 3)。別法として、X = OとY = C H ₂ O H基はジクロロカルボジイミド (D C C) を用いて活性化することで直接反応させることができる (Chem. Berichte 1 9 6 2、9 5、2 9 9 7 またはAngewante Chemie 1 9 6 3、7 5、3 7 7)。

変数 (x v) の方法において、該反応は、Fuhrmanら、J. Amer. Chem. Soc. ; 6 7、1 2 4 5、1 9 4 5 に記載されるように、トリエチルアミンまたはピリジンなどの有機塩基の存在下で行われる。X = N R ^{1 1} ' S O ₂ WまたはY = S O ₂ Wの中間体は、同一著者であるFuhrmanら、J. Amer. Chem. Soc. ; 6 7、1 2 4 5、1 9 4 5 により記載されている方法と同様にして、例えば、S O ₂ C l ₂ と反応させることで必要とするアミンより形成することができる。

【 0 0 5 1 】

変数 (x v i) の方法において、該反応はアルキル化反応であり、その反応の一例がJ. Med. Chem. (1 9 7 9) 2 2 (1 0) 1 1 7 1 - 6 に記載されている。式 (I V) の化合物は対応するXがN H R ^{1 1} ' である化合物を、酸塩化物などのW C H ₂ C O O Hである酸の適当な誘導体を用いてアシル化するか、または塩化スルホニルなどのW C H ₂ S O ₃ Hであるスルホン酸の適当な誘導体を用いてスルホン化することにより調製することができる。

変数 (x v i i) の方法において、脱離基Wは好ましくはクロロまたはトリフルオロメチルスルホニルであり、かかる反応は「バックウォルド」反応として知られているパラジウム触媒方法である (J. YinおよびS. L. Buchwald、Org.Lett.、2 0 0 0、2、1 1 0 1)。

【 0 0 5 2 】

カルボニル基AまたはBのC H O Hへの還元は、当業者に周知の還元剤、例えば、ホウ水素化ナトリウムを水性エタノール中で、または水素化アルミニウムリチウムをエーテル性溶液中で用いて容易に行うことができる。この方法はE P 5 3 9 6 4、米国特許第3 8 4 5 5 6号およびJ. Gutzwillerら、J. Amer. Chem. Soc.、1 9 7 8、1 0 0、5 7 6 に記載されている方法と類似するものである。

カルボニル基AまたはBは、ヒドラジンなどの還元剤をエチレングリコール中で水酸化カリウムの存在下、例えば1 3 0 - 1 5 0 で反応させることでC H ₂ に還元することができる。

カルボニル基AまたはBを有機金属の試薬と反応させることでR ⁸ がOHおよびR ⁹ がアルキルである基が得られる。

AまたはBにあるヒドロキシ基は、当業者に周知の酸化剤、例えば二酸化マンガ、クロクロム酸ピリジニウムまたはジクロム酸ピリジニウムを用いてカルボニル基に酸化してもよい。

【 0 0 5 3 】

ヒドロキシアルキルであるC H R ⁷ C R ⁹ O HまたはC R ⁷ (O H) C H R ⁹ のA - B基を無水酢酸などの酸無水物と反応させることにより脱水して基C R ⁷ = C R ⁹ を得ることもできる。

例えば、触媒としてパラジウム / 炭素を用いて水素化する、還元によってC R ⁷ = C R

10

20

30

40

50

⁹ を CHR^7CHR^9 に変換する方法は当業者に周知である。 $\text{CR}^7 = \text{CR}^9$ を、例えば、エポキシ化し、その後に金属水素化物で還元し、水和させ、ヒドロホウ素化し、またはオキシ水銀化することにより変換して $\text{CR}^7(\text{OH})\text{CHR}^9$ または $\text{CHR}^7\text{CR}^9\text{OH}$ の A - B 基を得る方法も当業者に周知である。

アミドカルボニル基は水素化アルミニウムリチウムなどの還元剤を用いて対応するアミンに還元することができる。

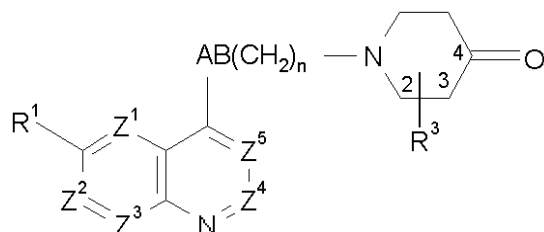
A または B にあるヒドロキシ基は、例えば、アジ化水素酸を用いるミツノブ条件下で、あるいはジフェニルホスホリルアジドおよび塩基と反応させることでアジドに変換することができ、そのアジド基を水素添加により順次アミノに還元してもよい。

【0054】

NR^2R^4 に変換できる Q^1 基の一例が NR^2, R^4 、またはハロゲンである。ハロゲンは慣用的なアルキル化操作により HNR^2, R^4 のアミンと置換することができる。

Q^1 と Q^2 が一緒になって保護されたオキシ基を形成する場合、これは後になって酸で処理することにより取り除くことのできるエチレンジオキシなどのアセタールであってもよく、式 (VI) :

【化7】



(VI)

[式中、可変基は式 (I) について記載されているとおりである]
で示される化合物が得られる。

【0055】

式 (VI) の中間体は新規であり、その物が本発明の一部を形成する。

式 (VI) のケトンを変数 (x) の方法について上記した一般的な還元的アルキル化により HNR^2, R^4 のアミンと反応させる。

$\text{Z}^1, \text{Z}^2, \text{Z}^3, \text{Z}^4$ および Z^5 に変換できる基 $\text{Z}^{1'}, \text{Z}^{2'}, \text{Z}^{3'}, \text{Z}^{4'}$ および $\text{Z}^{5'}$ の例として $\text{CR}^{1a'}$ が挙げられ、ここで $\text{R}^{1a'}$ は R^{1a} に変換できる基であり、 $\text{Z}^{1'}, \text{Z}^{2'}, \text{Z}^{3'}, \text{Z}^{4'}$ および $\text{Z}^{5'}$ は好ましくは $\text{Z}^1, \text{Z}^2, \text{Z}^3, \text{Z}^4$ および Z^5 である。

$\text{R}^{1a'}, \text{R}^1$ および R^2 は、好ましくは、 $\text{R}^{1a}, \text{R}^1$ および R^2 である。 R^1 は好ましくはメトキシである。 R^2 は好ましくは水素である。 R^3 は R^3 であり、より好ましくは水素、ビニル、アルコキシカルボニルまたはカルボキシである。 R^4 は R^4 であり、より好ましくは H または N - 保護基、例えば t - ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルまたは 9 - フルオレニルメチルオキシカルボニルである。

【0056】

$\text{R}^{1'}, \text{R}^{2'}, \text{R}^{3'}$ および $\text{R}^{4'}$ の変換ならびに $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3$ および R^4 の相互変換は慣用的なものである。保護されていてもよいヒドロキシ基を含有する化合物において、その分子の残りの部分を破壊することなく取り外すことのできる適当な一般的ヒドロキシ保護基としてアシルおよびアルキルシリル基が挙げられる。N - 保護基は一般的方法により除去される。

例えば、 $\text{R}^{1'}$ メトキシは、リチウムおよびジフェニルホスフィン (Irelandら、J. Amer. Chem. Soc., 1973, 7829 に記載の一般的方法) または HBr で処理することにより $\text{R}^{1'}$ ヒドロキシに変換することができる。そのヒドロキシ基をハライドなどの脱離基および保護されたアミノ、ピペリジル、アミジノまたはグアニジノ基またはそれに変換することのできる基を有する適当なアルキル誘導体を用いてアルキル化し、変換/脱保

10

20

30

40

50

護の後、N - 置換されていてもよいアミノ、ピペリジル、グアニジノまたはアミジノにより置換された R^1 アルコキシを得る。

【0057】

R^3 基を含有する置換された 2 - オキソ - オキサゾリジニルは、対応するアルデヒドをグリシンアニオン等価物との一般的な反応に付し、つづいてその得られたアミノアルコールを環化することで調製することができる (M. Grauert ら、Ann. Chem., 1985、1817; Rozenberg ら、Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1994、33(1)、91)。得られた 2 - オキソ - オキサゾリジニル基は標準的操作により他の R^{10} 基に変換することのできるカルボキシ基を含有する。

R^3 にあるカルボキシ基は、対応するアルコール CH_2OH を水/メタノール中のクロム酸および硫酸を用いてジョーンズ酸化に付すことで調製することができる (E.R.H. Jones ら、J. Chem. Soc., 1946、39)。他の酸化剤、例えば、三塩化ルテニウムにより触媒される過ヨウ素酸ナトリウム、(G.F. Tutwiler ら、J. Med. Chem., 1987、30(6)、1094)、三酸化クロム - ピリジン (G. Just ら、Synth. Commun., 1979、9(7)、613)、過マンガン酸カリウム (D.E. Reedich ら、J. Org. Chem., 1985、50(19)、3535) およびクロロクロム酸ピリジニウム (D. Askin ら、Tetrahedron Lett., 1988、29(3)、277) をこの変換に用いてもよい。

【0058】

別法として、アルコールを、まず、例えば塩化オキサリルで活性化したジメチルスルホキシドを用いて (N. Cohen ら、J. Am. Chem. Soc., 1983、105、3661) またはジシクロヘキシルカルボジイミド (R.M. Wengler、Angew. Chim. Int. Ed. Engl., 1985、24(2)、77) を用いて対応するアルデヒドに酸化し、あるいは過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム (Ley ら、J. Chem. Soc. Chem Commun., 1987、1625) を用いてアルデヒドに酸化する、2 段階工程にてカルボキシ基を形成してもよい。ついで、酸化銀 (II) (R. Grigg ら、J. Chem. Soc. Perkin 1, 1983、1929)、過マンガン酸カリウム (A. Zurcher、Helv. Chim. Acta., 1987、70(7)、1937)、三塩化ルテニウムで触媒した過ヨウ素酸ナトリウム (T. Sakata ら、Bull. Chem. Soc. Jpn., 1988、61(6)、2025)、クロロクロム酸ピリジニウム (R.S. Reddy ら、Synth. Commun., 1988、18(51)、545) または三酸化クロム (R.M. Coates ら、J. Am. Chem. Soc., 1982、104、2198) などの酸化剤を用いてそのアルデヒドを別個に対応する酸に酸化してもよい。

【0059】

アセトニトリル - 四塩化炭素 - 水の溶媒系を用い、三塩化ルテニウムで触媒した過ヨウ素酸ナトリウムを使用して、対応するジオール $CH(OH)CH_2OH$ を酸化的切断に付すことで R^3CO_2H 基を調製することもできる (V.S. Martin ら、Tetrahedron Letters、1988、29(22)、2701)。

R^3 にてカルボキシ基を形成する他の経路も当業者に周知である。

シアノまたはカルボキシ基を含有する R^3 基は、アルコールを、塩化パラトルエンスルホンと反応させることで対応するトシレート (M.R. Bell、J. Med. Chem., 1970、13、389) またはトリフェニルホスフィン、ヨウ素およびイミダゾールを用いてヨウダイド (G. Lange、Synth. Commun., 1990、20、1473) などの適当な脱離基に変換することで調製することができる。第二段階は脱離基をシアニドアニオンと置き換えるものである (L.A. Paquette ら、J. Org. Chem., 1979、44(25)、4603; P.A. Grieco ら、J. Org. Chem., 1988、53(16)、3658)。最後に、ニトリル基を酸性加水分解に付して所望の酸を得る (H. Rosemeyer ら、Heterocycles、1985、23(10)、2669)。加水分解はまた、塩基、例えば水酸化カリウムを用いて (H. Rapoport、J. Org. Chem., 1958、23、248) または酵素的に (T. Beard ら、Tetrahedron Asymmetry、1993、4(6)、1085) に行ってもよい。

【0060】

R^3 シスまたはトランスヒドロキシは、van Deale ら、Drug Development Research

10

20

30

40

50

8 : 2 2 5 - 2 3 2 (1 9 8 6) または Heterocycles 3 9 (1)、1 6 3 - 1 7 0 (1 9 9 4) の方法により導入することができる。トランスヒドロキシの場合、適当な方法を用いてメタクロロ過安息香酸で処理することで N - 保護されたテトラヒドロピリジンをエポキシドに変換し、つづいてそのエポキシドを適当なアミン NR^2 、 R^4 で開環する。ついで、 R^3 ヒドロキシを、ミツノブ反応 (例えば、Misunobu、Synthesis (1 9 8 1)、1 の報文を参照のこと) などの標準的な変換操作により R^3 アミノ誘導体の調製を介して、例えば、ジエチルアゾジカルボキシレートおよびトリフェニルホスフィンの存在下、スクシンイミドを用いてフタルイミドエチルピペリジンを得、所望により置換されていてもよいアミノに変換することができる。例えば、メチルヒドラジンで処理することでフタロイル基を除去し、 R^3 アミンを得る。ついで、任意の置換基を当業者に周知のアミン置換に関する標準的方法により導入してもよい。

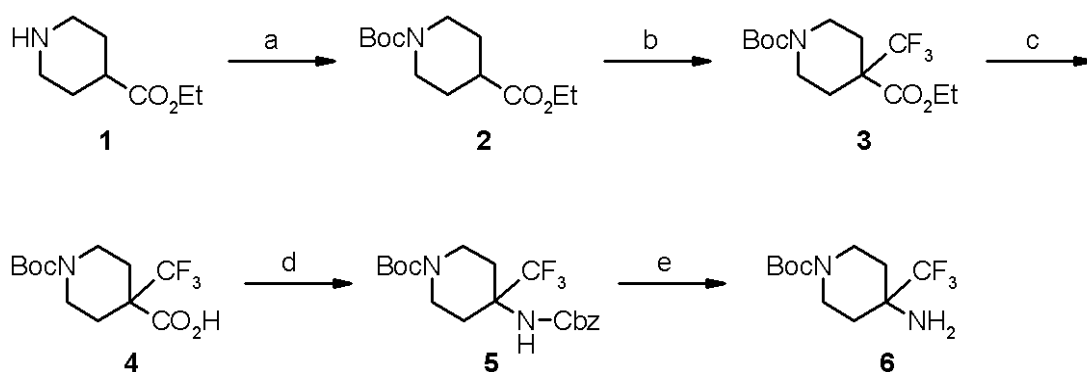
10

【 0 0 6 1 】

R^3 4 - CF_3 は以下のスキーム I にしたがって導入することができる。

スキーム I

【 化 8 】



20

(a) (B o c) $_2$ O、 CH_2Cl_2 ; (b) L D A、ついで $\text{CF}_3 - \text{X}$; (c) N a O H、 H_2O 、 EtOH ; (d) D P P A、 Et_3N 、トルエン、ついで BnOH ; (e) H_2 、 Pd/C 、 EtOH

【 0 0 6 2 】

商業上入手可能なイソニコチン酸エチル (I - 1) を適当なアシル化剤、好ましくはジ炭酸ジ - t e r t - ブチルと反応させて保護された誘導体 I - 2 を得る。この反応の典型的な溶媒として、 CH_2Cl_2 、 THF または DMF が挙げられる。アミンの保護基はその後の化合物と適合するものでなければならず、要すれば容易に除去できるものでなければならない。アミンを保護する方法は当業者に周知であり、Greene "Protective Groups in Organic Synthesis" (Wiley - Interscience発行) などの標準的な基準書物に記載されている。I - 2 のアルキル化は、適当な塩基、典型的には LDA または $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ と、非プロトン性溶媒、通常、 THF または DME 中で反応させることで行うことができ、つづいてエノラートを求電子物質でトラップし、I - 3 を得る。求電子性トリフルオロメチル化試薬として、典型的には、ヨウ化トリフルオロメチル (CF_3I) または $\text{S} - (\text{トリフルオロメチル})$ ジベンゾチオフェニウムトリフルオロメタンスルホネートが好ましい。I - 3 のエチルエステルを、水性塩基、例えば LiOH / 水性 THF または NaOH / 水性メタノールまたはエタノールを用いて加水分解し、その中間体のカルボキシレート塩を適当な酸、例えば TFA または HCl を用いて酸性にし、カルボン酸 I - 4 を得る。I - 4 をクルチウス型転位に付して中間体のイソシアナートを得、それを典型的には単離することなく、むしろ系内で適当なアルコール、例えばベンジルアルコールと反応させて I - 5 を得る。アミン塩基、一般にはトリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミン (ヒューニッヒ塩基) の存在下でのジフェニルホスホリルアジドが、I - 4 をクルチウス型転位に付すための、好ましい試薬の組み合わせであるが、酸塩化物の形成、アジドアニオンとの反応、およびアシルアジドの加温などのより古典的な条件を用いることもできる。I - 5 のベンジルオキシカルボニル基は、パラジウム触媒、典型的には活性炭上

30

40

50

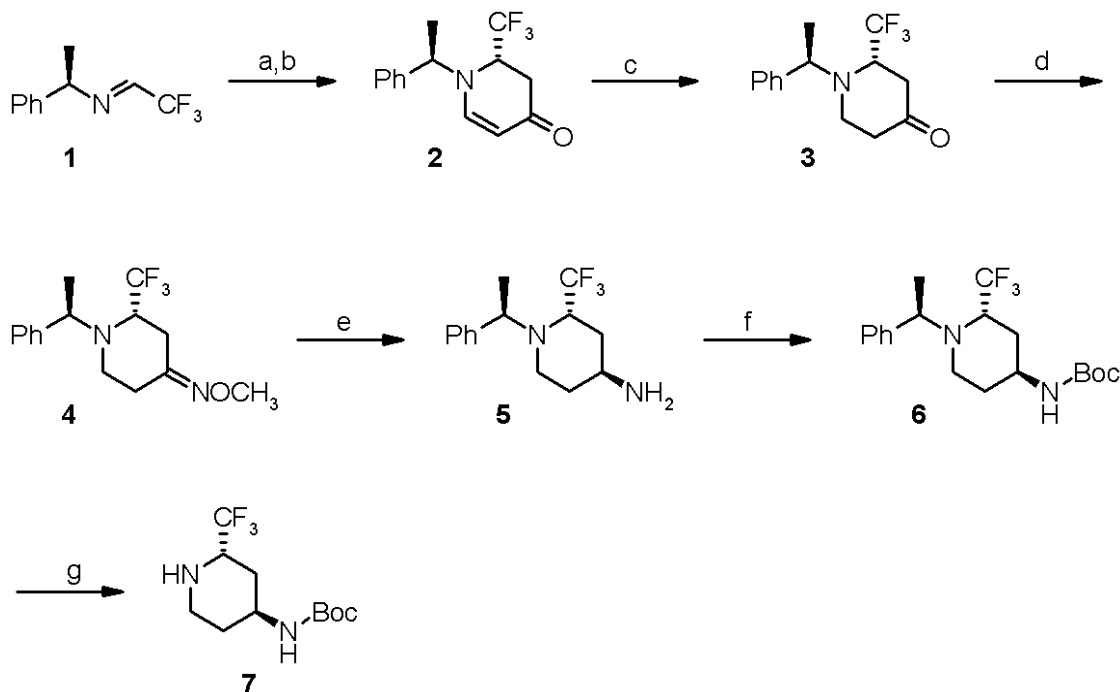
のパラジウムの存在下、適当な溶媒中、一般にEtOH、MeOH、EtOAcまたはその混合液中にて水素化分解に付すことにより除去され、I-6が得られる。

【0063】

R³ 2-CF₃は以下のスキームIIにより導入することができる：

スキームII

【化9】



【0064】

(a) 1-メトキシ-3-(トリメチルシリルオキシ)-1,3-ブタジエン、ZnCl₂、CH₃CN；(b) ジアステレオマーを分離する；(c) L-セレクトリド (Selectride) (登録商標) (トリ-s e c -ブチルホウ水素化リチウム)、THF、ついでジクロム酸ピリジニウム、必要ならばCH₂Cl₂；(d) NH₂OCH₃、p-TsOH、トルエン；またはNH₂OCH₃、NaOAc、EtOH；(e) LiAlH₄、THF；またはAl-Ni、2N NaOH、EtOH；(f) (Boc)₂O、CH₂Cl₂またはTHFまたはDMF；(g) H₂、Pd/C、EtOH

30

【0065】

トリフルオロアセトアルデヒドエチルヘミアセタールと(R)-(+)-1-メチルベンジルアミンとの酸触媒反応により標準的方法により調製したイミンII-1を、シリルオキシジエン、例えば、1-メトキシ-3-(トリメチルシリルオキシ)-1,3-ブタジエンと、ディール-アルダー反応にて反応させてピペリドンII-2を得る。該反応は、CH₃CN、THFまたはCH₂Cl₂などの中性溶媒中、時にZnCl₂などのルイス酸を媒介させて行われる。ジアステレオマーはこの時点で最大限分離される。適当な溶媒中、一般にTHFまたはDME中、L-セレクトリド (登録商標) (トリ-s e c -ブチルホウ水素化リチウム) と反応させることでエノンII-2を対応するケトンまたはアルコールII-3に還元し、つづいて、必要ならば標準的条件 (ジクロム酸ピリジニウム) の下でアルコールをケトンに酸化し、標準的条件下でO-メチルヒドロキシルアミンと反応させることで当業者に周知の標準的条件下でそのケトンをおキシム誘導体に変換する。標準条件 (LiAlH₄ またはStaskunおよびVan Es (J. Chem. Soc. C 1966、531) に記載の一般方法に従う条件) の下、オキシム誘導体を還元し、ジアステレオマーアミンの混合物を得、その混合物からアミンII-5を単離できる。そのアミンを適当な保護基、好ましくはtert-ブチルカルバマート (スキームIを参照のこと) で保護してII-6を得る。この反応のための典型的な溶媒として、CH₂Cl₂、THFまたはDMFが挙げられる。アミンのための保護基はその後の化合物と適合するものでなければ

40

50

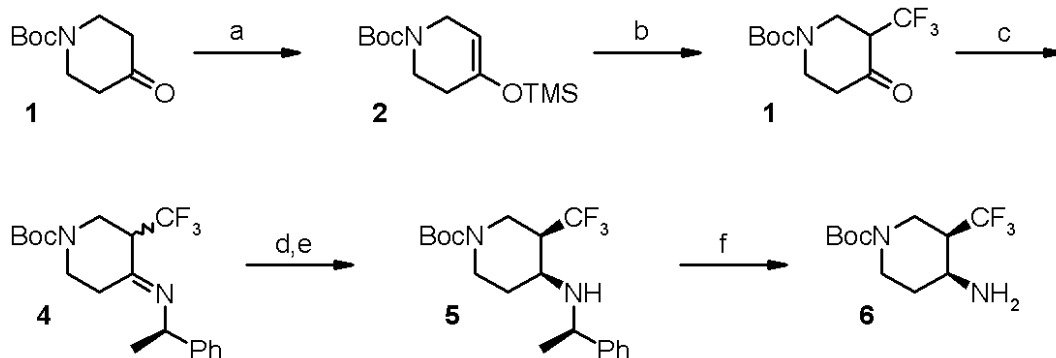
ならず、欲すれば容易に除去できるものでなければならない。アミンを保護する方法は当業者に周知であり、Greene "Protective Groups in Organic Synthesis" (Wiley - Interscience発行)などの標準的な基準書物に記載されている。II - 6の - メチルベンジル基はパラジウム触媒、典型的には活性炭上パラジウムの存在下、適当な溶媒、一般にEtOH、MeOH、EtOAcまたはその混合液中、水素化分解に付すことで除去され、アミンII - 7が得られる。

【0066】

R³ 3 - CF₃ は以下のスキームIIIにより導入される：

スキームIII

【化10】



(a) TMSCl、Et₃N、DMF；(b) CF₃-X、DMF；(c) (R)-(+)- - メチルベンジルアミン、p-TsOH、トルエン；(d) NaBH₄、EtOH；(e) ジアステレオマーの分離；(f) H₂、Pd/C、EtOH

【0067】

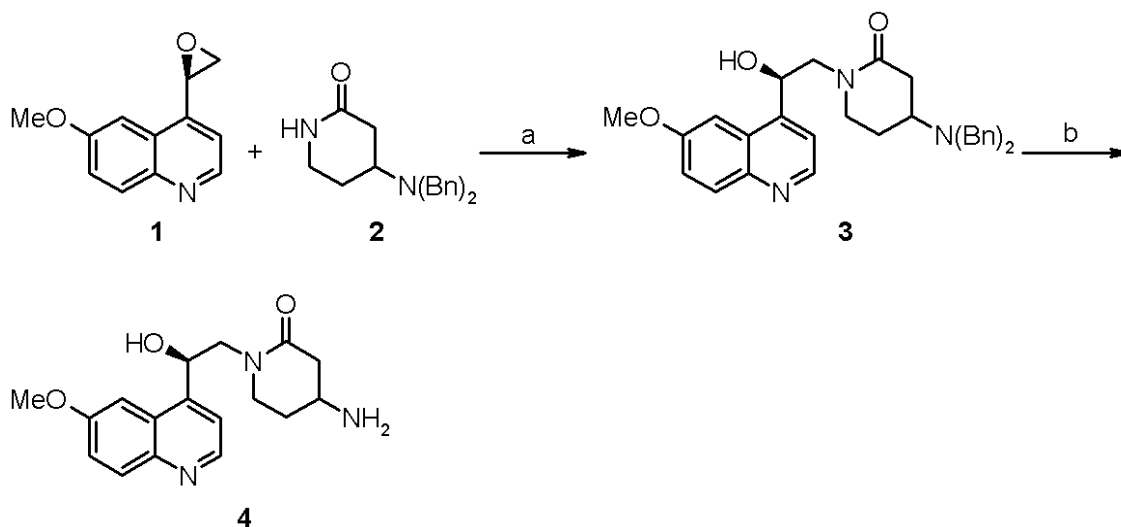
商業上入手可能なケトンIII - 1を、塩化トリメチルシリルまたはトリメチルシリルトリフラートなどのシリル化剤と、アミン塩基、典型的にはトリエチルアミンの存在下、適当な溶媒、例えば、ジエチルエーテル、THF、DMFまたはその混合液中、反応させることで対応するシリルエノールエーテルIII - 2に変換する。そのシリルエノールエーテルIII - 2を求電子物質のトリフルオロメチル化剤、例えばヨウ化トリフルオロメチル(CF₃I)またはより好ましくはS-(トリフルオロメチル)ジベンゾチオフェニウムトリフルオロメタンスルホネート(Tet. Lett. 1990, 31, 3579-3582を参照のこと)と、適当な溶媒、例えばTHF、DMFまたはその混合液中で反応させて - トリフルオロメチルケトンIII - 3を得る。ケトンIII - 3をキラルアミン、例えば(R)-(+)- - メチルベンジルアミンと、標準的な酸性触媒下で反応させてイミン誘導体III - 4を得、それを還元してアミンIII - 5を得ることができる。この型の還元は、典型的には、ホウ水素化ナトリウム、シアノホウ水素化ナトリウムまたは(トリアセトキシ)ホウ水素化ナトリウムを、適当な溶媒、例えばEtOH、MeOH、THF、CH₂Cl₂、ClCH₂CH₂Clまたはその混合液中で用いて行うことができる。ジアステレオマーはこの時点で最大限分離される。III - 5の - メチルベンジル基はパラジウム触媒、典型的には活性炭上パラジウムの存在下、適当な溶媒、一般にEtOH、MeOH、EtOAcまたはその混合液中で水素化分解に付すことで除去され、アミンIII - 6が得られる。

【0068】

R³ 2 - オキソは以下のスキームIVで導入することができる：

スキームIV

【化 1 1】



(a) NaH、THF、0 ないし室温 ; (b) 10 % Pd / C、H₂、MeOH

【 0 0 6 9】

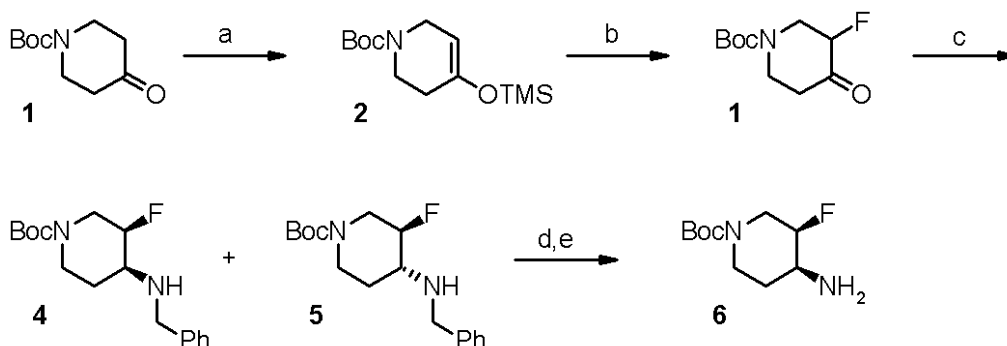
WeberおよびGmeiner, Synlett、1998、885 - 887に記載の操作に従って (R , S) - アスパラギン酸より調製した (R , S) - 4 - (ジベンジルアミノ) ピペリジン - 2 - オン (I V - 2、ホモ - フレイジンガー・ラクタム (Home-Freidinger Lactam)) を、適当なエポキシド、例えば6 - メトキシ - 4 - (R) - オキシラニルキノリン (V I - 1) または6 - メトキシ - 4 - (R) - オキシラニル - [1 , 5] ナフチリジンと反応させて付加物 I V - 3を得る。この反応は、I V - 2を脱プロトン化するのに用いられる、強塩基、好ましくは水素化ナトリウムにより媒介され、典型的には、極性の非プロトン性溶媒、例えば、THF、DMFまたはその混合液中で行われる。I V - 3にあるベンジル基を、パラジウム触媒、典型的には活性炭上のパラジウムの存在下、適当な溶媒、通常、EtOH、MeOH、EtOAcまたはその混合液中、水素化分解に付して除去し、アミン I V - 4を得る。

【 0 0 7 0】

R³ 3 - Fは以下のスキームVにより導入することができる :

スキームV

【化 1 2】



(a) TMSCl、Et₃N、DMF、80 ; (b) セレクトフロアー (Selectflour)、CH₃CN ; (c) ベンジルアミン、1,2 - ジクロロエタン、Na (OAc) 3 BH ; (d) ジアステレオマーを分離する ; (e) 10 % Pd / C、H₂、HCl、EtOH

【 0 0 7 1】

スキーム I I I に記載の市販されている N - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリドン (V - 1) より調製したトリメチルシリルエノールエーテル (V - 2) を、求電子性フッ素化剤、好ましくはセレクトフロアー (1 - クロロメチル - 4 - フルオロ - 1 , 4 -

ジアザピシクロ [2 . 2 . 2] オクタン・ビス (テトラフルオロボレート) と、中性溶媒、例えば CH_3CN 中で反応させ、 α -フルオロケトン V - 3 を得る。スキーム I および I I に記載の操作に従って V - 3 をベンジルアミンで還元的アミノ化に付し、予想される 4 - アミノベンジル - 3 - フルオロ - N - (t e r t - ブトキシカルボニル) ピペリジン誘導体 V - 4 および V - 5 をシス - およびトランス - 異性体の 8 : 1 の割合の混合物として得る。これらのジアステレオマーはシリカゲル上のクロマトグラフィーにより分離可能である。優勢にあるエナンチオマーのシス - 混合物をスキーム I I に記載されるように接触水素添加により脱ベンジル化し、アミノ誘導体 V - 6 を得る。

【 0 0 7 2 】

R³ にある他の官能基は、ヒドロキシ、カルボキシまたはシアノ基の通常の変換により得ることができる。

10

テトラゾールは、一般に、アジ化ナトリウムとシアノ基との反応により (例えば、F. Thomas ら、Bioorg. Med. Chem. Lett.、1996、6 (6)、631; K. Kubo ら、J. Med. Chem.、1993、36、2182) またはアジドトリ - n - ブチルスタンナンとシアノ基と反応させ、つづいて酸性加水分解 (P.L. Ornstein、J. Org. Chem.、1994、59、7682 および J. Med. Chem.、1996、39 (11)、2219) に付すことにより調製される。

【 0 0 7 3 】

3 - ヒドロキシ - 3 - シクロブテン - 1, 2 - ジオン - 4 - イル基 (例えば、R.M. Soli、Bioorg. Med. Chem. Lett.、1993、3 (4)、757 および W.A. Kinney、J. Med. Chem.、1992、35 (25)、4720) は、以下の経路により調製することができる: (1) まず $(\text{CH}_2)_n\text{CHO}$ 基 ($n = 0, 1, 2$) をトリエチルアミン、四臭化炭素 - トリフェニルホスフィンと反応させて $(\text{CH}_2)_n\text{CH}=\text{CHBr}$ を得; (2) この中間体を脱臭化水素化して対応するプロモエチン誘導体 $(\text{CH}_2)_n\text{C}=\text{CBr}$ を得 (この 2 段階経路については、D. Grandjean ら、Tetrahedron Lett.、1994、35 (21)、3529 を参照のこと); (3) 当該プロモエチンを 4 - (1 - メチルエトキシ) - 3 - (トリ - n - ブチルスタンニル) シクロブタ - 3 - エン - 1, 2 - ジオンとパラジウム触媒カップリングに付し (Liebeskind ら、J. Org. Chem.、1990、55、5359); (4) 水素および活性炭上パラジウム触媒の標準的条件下、エチン部分を $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ に還元し (Howard ら、Tetrahedron、1980、36、171); 最後に、(5)

20

30

【 0 0 7 4 】

1, 1' - カルボニルジイミダゾールなどの標準的なペプチド結合剤を用いて脱水することにより対応するカルボン酸および 2 - アミノテトラゾールよりテトラゾール - 5 - イルアミノカルボニル基を調製することができる (P.L. Ornstein ら、J. Med. Chem.、1996、39 (11)、2232)。

アルキル - およびアルケニル - スルホニルカルボキシアミドも同様に、1, 1' - カルボニルジイミダゾールなどの標準的なペプチド結合剤を用いて脱水することにより対応するカルボン酸およびアルキル - またはアルケニル - スルホンアミドより調製される (P.L. Ornstein ら、J. Med. Chem.、1996、39 (11)、2232)。

40

ヒドロキサム酸基は標準的なアミド結合反応により対応する酸より調製される (例えば、N.R. Patel ら、Tetrahedron、1987、43 (22)、5375)。

【 0 0 7 5 】

2, 4 - チアゾリジンジオン基は、アルデヒドを 2, 4 - チアゾリジンジオンと縮合させ、その後、水素添加によりオレフィンの二重結合を除去することにより調製することができる。

5 - オキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾールのニトリルからの調製は、Y. Kohara ら、Bioorg. Med. Chem. Lett.、1995、5 (17)、1903 に記載されている。

50

1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル基は対応するニトリルを酸性条件下でアルコールと反応させ、つづいてヒドラジンと反応させ、ついで R^{10} - 置換の活性化されたカルボン酸と反応させることにより調製することができる (J.B. Polya in "Comprehensive Heterocyclic Chemistry" Edition 1, p 762, A.R. KatritzkyおよびC.W.Rees編、Pergamon Press、Oxford、1984およびJ.J. Aresら、J. Heterocyclic Chem.、1991、28(5)、1197を参照のこと)。

【0076】

R^3 アルキルまたはアルケニル上の他の置換基は、一般的方法により相互変換することができる、例えば、ヒドロキシはエステル化、アシル化またはエーテル化により誘導することができる。ヒドロキシ基は、脱離基に変換して必要とされる基と置換するか、要すれば酸化するか、または活性化された酸、イソシアナートまたはアルコキシイソシアナートと反応させることにより、ハロゲン、チオール、アルキルチオ、アジド、アルキルカルボニル、アミノ、アミノカルボニル、オキソ、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニルまたはアミノスルホニルに変換してもよい。カルボキシラート基は、この酸のエステルを $LiAlH_4$ などの適当な還元剤で還元することによりヒドロキシルメチル基に変換することができる。

【0077】

ピペリジン上の NH_2 置換基は、UがCOまたは SO_2 である化合物の場合、アシル誘導体 R^5COW または R^5SO_2W でアミドまたはスルホンアミドを形成するような慣用的手段により、Uが CH_2 である場合、塩基の存在下、ハロゲン化アルキルである R^5CH_2 - ハライドでアルキル化するか、アシル誘導体の R^5COW でまたはアルデヒドの R^5CHO で還元的アルキル化に付すことでアシル化/還元することにより NR^2R^4 に変換される。

R^3 および R^6 、 R^7 、 R^8 または R^9 の一方がカルボキシ基を含有し、他方がヒドロキシまたはアミノ基を含有する場合、それらは一緒になって環状エステルまたはアミド結合を形成してもよい。この結合は、式(IV)の化合物とピペリジン部分を結合させる間に同時に形成されてもよく、あるいは標準的なペプチド結合剤の存在下で形成されてもよい。

【0078】

ある特定の状況下では、相互変換を干渉する必要のあることが理解されよう。例えば、AまたはBにあるAまたはBのヒドロキシ基およびピペリジン置換基の NH_2 は、例えば、ヒドロキシではカルボキシ - またはシリル基として、ピペリジンの NH_2 ではアシル誘導体として、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ または $R^{4'}$ の変換の間、または(IV)および(V)の化合物の結合の間、保護する必要のあることが理解されよう。

式(IV)および(V)の化合物は既知の化合物であり(例えば、Smithら、J. Amer. Chem. Soc.、1946、68、1301)、あるいは同様にして調製される。

式(IV)の化合物(Xが $CR^6R^7SO_2W$ である)は、Ahmed El Hadriら、J. Heterocyclic Chem.、1993、30(3)、631に記載の反応経路と同様の経路により調製することができる。式(IV)のかかる化合物(Xが CH_2SO_2OH である)は、対応する4 - メチル化合物をN - プロモスクシンイミドと反応させ、つづいて亜硫酸ナトリウムと反応させることで調製することができる。脱離基Wは、慣用的方法により、他の脱離基W、例えばハロゲン基に変換することができる。

【0079】

式(IV)のイソシアナートは、慣用的には、4 - アミノ - キノリンなどの4 - アミノ誘導体と、ホスゲンまたはホスゲン等価物(例えば、トリホスゲン)とから調製でき、あるいはより慣用的にはジフェニルホスホリルアジド(DPPA)との「ワンポット」クルチウス(Curtius)反応により4 - カルボンカルボン酸より調製することができる [T. Shioriら、Chem. Pharm. Bull. 35、2698 - 2704 (1987)]。

4 - アミノ誘導体は市販されているか、または対応する4 - クロロまたは4 - トリフルオロメタンスルホナート誘導体をアンモニア(O.G.Backebergら、J. Chem Soc.、38

10

20

30

40

50

1、1942) またはプロピルアミン塩酸塩 (R. Radinovら、Synthesis、886、1986) と反応させる慣用的操作により調製することもできる。

【0080】

式 (IV) のアルケニル化合物は、例えば、Organic Reactions、1982、27、345に記載されるように、例えばヘック (Heck) 合成法を用いて対応する4-ハロゲノ誘導体より調製することができる。

式 (IV) の化合物の4-ハロゲノ誘導体は市販されているか、または当業者に知られている方法を用いて調製することができる。4-クロロキノリンは対応するキノリン-4-オンをオキシ塩化リン (POCl_3) または五塩化リン (PCl_5) と反応させることで調製される。4-クロロキナゾリンは対応するキナゾリン-4-オンをオキシ塩化リン (POCl_3) または五塩化リン (PCl_5) と反応させることで調製される。キナゾリンおよびキナゾリンはT.A. WilliamsonのHeterocyclic Compounds、6、324 (1957) R.C. Elderfield. 編に記載される標準的反応経路により調製され得る。

【0081】

式 (IV) のXがA'CO₂Hである活性化されたカルボキシ誘導体は、ホモロゲーションなどの慣用的な方法により、順次、CO₂H誘導体から調製されるXがA'CO₂Hである誘導体より調製され得る。

式 (IV) の化合物の4-カルボキシ誘導体は市販されているか、または当業者に周知のカルボキシヘテロ芳香族環を調製する慣用的な操作により調製することができる。例えば、キナゾリンはT.A. WilliamsonのHeterocyclic Compounds、6、324 (1957) R.C. Elderfield. 編に記載される標準的反応経路により調製され得る。これらの4-カルボキシ誘導体は、慣用的手段により、例えば、ハロゲン化アシルまたは無水物に変換することにより活性化されうる。

【0082】

ピリダジンはComprehensive Heterocyclic Chemistry、第3巻、A.J. BoultonおよびA. McKillopに記載の反応経路と同様の経路により調製することができ、ナフチリジンはComprehensive Heterocyclic Chemistry、第2巻、A.J. BoultonおよびA. McKillopに記載の反応経路と同様の経路により調製することができる。

式 (IV) の化合物の4-オキシラン誘導体は、都合よくは、4-カルボン酸をまず塩化オキサリルで酸塩化物に変換し、ついでトリメチルシリルジアゾメタンと反応させてジアゾケトン誘導体を得ることで調製する。その後、5M塩酸と反応させてクロロメチルケトンを得る。ホウ水素化ナトリウム/水性メタノールで還元してクロロヒドリンを得、それを閉環させ、塩基、例えば水酸化カリウム/エタノール-テトラヒドロフランで処理してエポキシドを得る。

【0083】

また、好ましくは、4-オキシラン誘導体はプロモメチルケトンより調製することができる、その化合物は当業者に周知の他の反応経路により4-ヒドロキシ化合物より得ることができる。例えば、ヒドロキシ化合物は、標準的条件下、無水トリフルオロメタンスルホン酸と反応させることにより対応する4-トリフルオロメタンスルホナートに変換することができる (K. Ritter、Synthesis、1993、735を参照のこと)。対応するブチルオキシビニルエーテルへの変換は、W. Cabriら、J. Org. Chem.、1992、57 (5)、1481に記載の操作に従って、パラジウム触媒作用の下、ブチルビニルエーテルを用いるヘック反応により行うことができる。(また、同じ中間体はトリフルオロメタンスルホナートまたは類似するクロロ誘導体を(1-エトキシビニル)トリブチルスズとスチレ (Stille) カップリングに付すことで得ることができる、T.R. Kelly、J. Org. Chem.、1996、61、4623。) ついで、J. F. W. Keana、J. Org. Chem.、1983、48、3621およびT.R. Kelly、J. Org. Chem.、1996、61、4623に記載されている操作と同様の操作にてアルキルオキシビニルエーテルをN-プロモスクシンイミドと水性テトラヒドロフラン中にて反応させて対応するプロモメチルケトンに変換する。

【0084】

4 - ヒドロキシ誘導体は、アミノ芳香族化合物をプロピオン酸メチルと反応させ、その後、N. E. Heindelら、J. Het. Chem.、1969、6、77に記載される方法と同様にして環化して調製することができる。5 - アミノ - 2 - メトキシピリジンはこの方法を用いて4 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - [1,5]ナフチリジンに変換することができる。

(+)または(-) - B - クロロジイソピノカムフェニルボラン[「DIP - クロリド」]などのキラル還元剤をホウ水素化ナトリウムの代わりに用いる場合、そのプロキラルクロロメチルケトンはエナンチオマー過剰率が略85 - 95%のキラルクロロヒドリンに変換される[C. Bolmら、Chem. Ber. 125、1169 - 1190、(1992)を参照のこと]。キラルエポキシドを再結晶に付し、母液中に光学純度の高い(典型的にはエナンチオマー過剰率95%)物質を得る。

10

【0085】

ピペリジン誘導体と反応した場合の(R) - エポキシドは、ベンゼンの位置にて(R) - 立体化学のエタノールアミン化合物を単一ジアステレオマーとして生成する。

別法として、該エポキシドは、4 - カルボキシアルデヒドをトリメチルスルホニウムヨウダイドを用いるウィッチヒ反応に付すことより[G.A. EplingおよびK - Y Lin、J. Het. Chem.、1987、24、853 - 857]あるいは4 - ビニル誘導体をエポキシ化することにより調製することができる。

【0086】

4 - ヒドロキシ - 1,5 - ナフチリジンは、3 - アミノピリジン誘導体をジエチルエトキシメチレンマロナートと反応させ、4 - ヒドロキシ - 3 - カルボン酸エステル誘導体を生成し、その後、酸に加水分解し、つづいてキノリン中にて熱脱カルボキシル化に付すこと(例えば、4 - ヒドロキシ - [1,5]ナフチリジン - 3 - カルボン酸について記載されているように、J. T. Adamsら、J. Amer. Chem. Soc.、1946、68、1317)で調製することができる。4 - ヒドロキシ - [1,5]ナフチリジンは、オキシ塩化リン中で加熱することにより4 - クロロ誘導体に、あるいは有機塩基の存在下、塩化メタンスルホンまたはトリフルオロメタンスルホン酸無水物と反応させることにより、各々、4 - メタンスルホンオキシまたは4 - トリフルオロメタンスルホンオキシ誘導体に変換することができる。4 - アミノ - 1,5 - ナフチリジンは、4 - クロロ誘導体をピリジン中にてn - プロピルアミンと反応させることにより得ることができる。

20

【0087】

同様に、6 - メトキシ - 1,5 - ナフチリジン誘導体は、3 - アミノ - 6 - メトキシピリジンより調製することができる。

30

1,5 - ナフチリジンは当業者に周知の方法により調製することができる(例えば、P.A. Lowe、"Comprehensive Heterocyclic Chemistry" 第2巻、p 581 - 627、A.R. KatritzkyおよびC.W. Rees編、Pergamon Press、Oxford、1984を参照のこと)。

4 - ヒドロキシおよび4 - アミノ - シンノリンは当業者に周知の以下の方法により調製することができる[A.R. OsbornおよびK. Schofield、J. Chem. Soc. 2100 (1955)を参照のこと]。例えば、2 - アミノアセトフェネオンを亜硝酸ナトリウムおよび酸でジアゾ化して4 - ヒドロキシシンノリンを得、1,5 - ナフチリジンについて記載されるようにクロロおよびアミノ誘導体に変換する。

40

【0088】

式(V)の化合物の場合、適当なアミンを対応する4 - 置換ピペリジン酸またはアルコールより調製してもよい。第一の例において、置換基を持つ酸を含有するN - 保護されたピペリジンをクルチウス転位に付し、その中間体のイソシアナートをアルコールと反応させてカルバマートに変換することができる。アミンへの変換は、アミノ保護基を除去するのに用いられる、当業者に周知の標準的方法により行うことができる。例えば、酸置換されているN - 保護されたピペリジンを、例えばジフェニルホスホリルアジドで処理し、加熱してクルチウス転位に付し、その中間体のイソシアナートを2 - トリメチルシリルエタノールの存在下で反応させてトリメチルシリルエチルカルバマートを得ることができる(T.L. Capson & C.D. Poulter、Tetrahedron Lett.、1984、25、3515)。この

50

化合物はテトラブチルアンモニウムフルオリドで処理することで切断され、4 - アミン置換のN - 保護されたピペリジンを得る。

【0089】

第2の例において、置換基を持つアルコールを含有するN - 保護されたピペリジンをミツノブ反応に付し（例えば、Mitsunobu, Synthesis, (1981)、1に記載されているように）、例えばジエチルアゾジカルボキシレートおよびトリフェニルホスフィンの存在下でスクシンイミドと反応させてフタルイミドエチルピペリジンを得る。例えば、メチルヒドラジンで処理することでフタロイル基を除去し、式(V)のアミンを得る。

【0090】

R^5CH_2 - ハライド、アシル誘導体 R^5COW および R^5SO_2W またはアルデヒド R^5CHO は入手可能であるか、あるいは慣用的操作により調製される。アルデヒドは R^5 - エステルを水素化アルミニウムリチウムまたは水素化アルミニウムジイソブチルで部分還元することにより調製することができ、より好ましくは水素化アルミニウムリチウムまたはホウ水素化ナトリウムでアルコールに還元し、つづいて二酸化マンガン(II)でアルデヒドに酸化することにより調製することができる。アルデヒドはまた、カルボン酸を、例えばクロロギ酸イソブチルと反応させることで混合無水物に変換し、つづいてホウ水素化ナトリウムで還元して(R. J. Alabasterら、Synthesis, 598, 1989)、ヒドロキシメチル置換の複素芳香族または芳香族を得、ついで重クロム酸ピリジニウムまたは二酸化マンガン(II)などの標準的な酸化剤で酸化する、2段階にて調製することができる。アシル誘導体 R^5COW は R^5 - 酸を活性化することで調製することができる。プロミドなどの R^5CH_2 - ハライドは、アルコール R^5CH_2OH をDCM/トリエチルアミン中三臭化リンで反応させることで調製することができる。別法として、アルデヒド R^5CHO とスルホン酸誘導体 R^5SO_2W は、 R^5H ヘテロサイクルを適当な試薬と反応させることで得ることができる。例えば、修飾されたDuff方法[O. I. Petrovら、Collect. Czech. Chem. Commun. 62, 494 - 497 (1997)]のように、ヘキサミンをトリフルオロ酢酸またはメタンスルホン酸のいずれかでホルミル化する。(Techerら、C.R.Hebd. Seances Acad. Sci. Ser. C; 270, 1601, 1970に類似する方法により) R^5H ヘテロサイクルをクロロスルホン酸と反応させてスルホン酸誘導体を得る。

【0091】

R^5 ヘテロサイクルは商業上入手可能であるか、または慣用的方法により調製することができる。

アミン R^2 , R^4 , NH は商業上入手可能であるか、または慣用的操作により調整される。例えば、アミン $R^5CH_2NH_2$ は、プロモメチル誘導体をジメチルホルムアミド(DMF)中アジ化ナトリウムと反応させ、つづいてアジドメチル誘導体をパラジウム - 炭素上で水素添加することにより調製することができる。別の方法はカリウムフタルイミド/DMFを用いてフタルイミドメチル誘導体を得、つづいてDCM中にてヒドラジンと反応させ第一アミンを放出させるものである。

【0092】

R^{1a} , R^1 , R^2 , R^3 および R^4 の変換は、式(I)の化合物を生成する反応の後に変換する上記したのと同じ方法にて、その反応の前に式(IV)および(V)の中間体について行ってもよい。

式(I)の化合物を調製するためのさらに詳しい説明を実施例に示す。

式(I)の化合物は、式(I)の化合物を単一でまたは少なくとも2個の、例えば、5ないし1000個の、より好ましくは10ないし100個の化合物を含む化合物のライブラリーとして調製してもよい。式(I)の化合物のライブラリーは、当業者に既知の方法により、コンビナトリアル「ストリップ」および「ミックス」法または液相もしくは固相化学のいずれかを用いる多相並行合成法により調製することができる。

【0093】

本発明のさらなる態様によれば、式(I)の少なくとも2個の化合物またはその医薬上

許容される誘導体を含む化合物のライブラリーが提供される。

式(IV)および(V)の新規な中間体もまた本発明の一部を形成する。

本発明に係る抗菌性化合物は、他の抗菌剤と同様に、ヒトまたは獣医薬に用いるために都合のよい方法にて投与されるように処方することができる。

本発明の医薬組成物は、経口、局所または非経口使用に適する形態のものを包含し、ヒトを含む哺乳動物の細菌感染の治療に用いることができる。

【0094】

該組成物はいずれの投与経路に処方することもできる。組成物は錠剤、カプセル、散剤、顆粒、ロゼンジ、クリームまたは経口もしくは滅菌非経口溶液または懸濁液などの液体製剤の形態であってもよい。

10

本発明の局所処方、例えば、軟膏、クリームまたはローション、眼用軟膏および点眼または点耳、含浸包帯およびエアロゾルの形態として投与してもよく、薬物の浸透性を補助するために保存剤、溶媒、ならびに軟膏およびクリームに皮膚軟化剤などの適当な通常の添加剤を配合してもよい。

処方または、クリームまたは軟膏基剤およびローション用のエタノールまたはオレイルアルコールなどの適当可能な通常の担体を含むしてもよい。かかる担体は処方の約1%から約98%までとして配合されていてもよい。より一般には、かかる担体は処方の約80%までを形成するであろう。

【0095】

経口投与用の錠剤およびカプセルは単位用量の投与形態であってもよく、結合剤、例えばシロップ、アカシア、ゼラチン、ソルビトール、トラガカントまたはポリビニルピロリドン；充填剤、例えばラクトース、糖、トウモロコシ澱粉、リン酸カルシウム、ソルビトールまたはグリシン；錠剤化滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコールまたはシリカ；崩壊剤、例えばイモ澱粉；またはラウリル硫酸ナトリウムなどの許容される湿潤剤を配合してもよい。錠剤は一般の薬務における周知の方法に従って被覆してもよい。経口用液体製剤は、例えば、水性または油性懸濁液、溶液、エマルジョン、シロップまたはエリキシルの形態であってもよく、あるいは水または使用前に他の適当なビヒクルで復元するための乾燥生成物として提供されてもよい。かかる液体製剤は、懸濁化剤、例えばソルビトール、メチルセルロース、グルコースシロップ、ゼラチン、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、ステアリン酸アルミニウムゲルまたは硬化食用油、乳化剤、例えばレシチン、モノオレイン酸ソルビタンまたはアカシア；非水性ビヒクル（食用油を含んでいてもよい）、例えば扁桃油、グリセリンなどの油性エステル、ポリエチレングリコールまたはエチルアルコール；保存剤、例えばp-ヒドロキシ安息香酸メチルまたはプロピルあるいはソルビン酸を、所望により矯味矯臭剤または着色剤を含むしてもよい。

20

30

【0096】

坐剤は、通常の坐剤基材、例えばカカオバターまたは他のグリセリドを含むするであろう。

非経口投与の場合、流体の単位剤形は化合物および滅菌ビヒクル（好ましくは、水）を利用して調製される。化合物は、使用されるビヒクルおよび濃度に応じて、ビヒクルに懸濁させるか、または溶解させることができる。溶液の調製においては、化合物を注射用水に溶かし、適当なバイアルまたはアンプルに充填して密封する前に濾過滅菌することができる。

40

【0097】

有利には、局所麻酔剤、保存剤および緩衝剤などの試薬をビヒクルに溶かすことができる。安定性を向上させるために、バイアルに充填した後に組成物を凍結させ、真空下で水を除去することができる。ついで、凍結乾燥された粉末をバイアルに密封する。使用前に液体を復元するために注射用水のバイアルと一緒に供給してもよい。非経口用の懸濁液は、化合物をビヒクルに溶かす代わりに懸濁させ、滅菌処理を濾過により行うことができないことを除き、実質的に同じ方法にて調製される。化合物を滅菌ビヒクルに懸濁させる前

50

に酸化エチレンに曝すことにより滅菌処理することができる。組成物に界面活性剤または湿潤剤を含め、化合物の均一な分散を容易にするのが有利である。

【0098】

組成物は、投与方法に応じて、0.1重量%、好ましくは10-60重量%の活性物質を含有してもよい。組成物が投与単位からなる場合、各単位は、好ましくは、50-500mgの活性成分を含有するであろう。成人の治療に用いられる用量は、好ましくは100ないし3000mg/日の範囲にあり、例えば、投与経路および頻度に応じて1500mg/日であろう。かかる用量は一日当たり1.5ないし50mg/kgに相当する。適当には、用量は5ないし20mg/kg/日である。

式(I)の化合物またはその医薬上許容される誘導体を上記した用量範囲にて投与する場合、何ら毒物学的な作用が示されるものではない。

10

【0099】

式(I)の化合物が本発明の組成物の唯一の治療薬であってもよく、あるいは他の抗菌剤との組み合わせであってもよい。他の治療薬がβ-ラクタムである場合、その場合、β-ラクタマーゼ阻害剤を利用することもできる。

式(I)の化合物はグラム-陰性およびグラム-陽性生物の両方を含む広範囲に及ぶ生物に対して活性である。

限定されるものではないが、本明細書にて引用される特許および特許出願を含むすべての刊行物を出典明示により本明細書の一部とする。

以下の実施例は、式(I)の特定の化合物の調製を、および式(I)の特定の化合物の種々の細菌に対する活性を説明するものである。

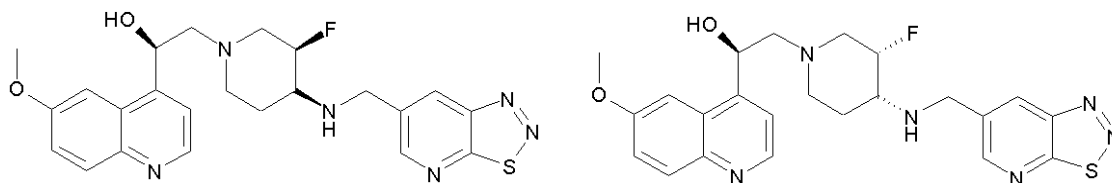
20

【0100】

実施例

実施例1 6-[(3S, 4R)-3-フルオロ-1-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(6-メトキシキノリン-4-イル)-エチル]ピペリジン-4-イルアミノ}メチル]-[1, 2, 3]チアジアゾロ[5, 4-b]ピリジンおよび6-[(3R, 4S)-3-フルオロ-1-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(6-メトキシキノリン-4-イル)-エチル]ピペリジン-4-イルアミノ}メチル]-[1, 2, 3]チアジアゾロ[5, 4-b]ピリジンの調製

【化13】



30

【0101】

方法A

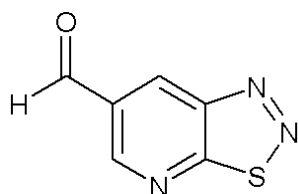
(a) (3R, 4S)および(3S, 4R)-4-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニル-3-フルオロピペリジン

EtOH(40mL)中のcis-4-ベンジルアミノ-1-tert-ブトキシカルボニル-3-フルオロピペリジン(J. Med. Chem. 1999, 42, 2087-2104)の方法に従って調製した、1.0g、3.2ミリモルのエナンチオマー混合物の溶液に、3NのHCl(2.5mL)および10%のPd/C(50mg)を加えた。反応物をParr水素化装置で14時間H₂(40psi)下で振盪させ、ついで、セライト(登録商標)濾材で濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(10%のMeOH/CHCl₃)により精製して、標題化合物(370mg、53%)を白色固体として得た：MS(ES)m/e 219(M+H)⁺。

40

【0102】

【化 1 4】



(b) [1, 2, 3]チアジアゾロ[5, 4-b]ピリジン-6-カルボキシアルデヒド

(i) 5-アミノ-6-チオキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸メチルエステル 10

無水硫化ナトリウム (2.17 g) および硫黄 (0.29 g) の混合物を、沸騰した水 (20 mL) 中で、溶液が均質になるまで加熱し、メタノール (50 mL) 中の 6-クロロ-5-ニトロ-ニコチン酸メチルエステル [A.H. Berrie et al. J. Chem. Soc. 2590 2594 (1951)] により調製した (3.10 g) の溶液に加えた。混合物を、15 分間沸騰させて、冷却した。得られたジスルフィドを回収し、水で洗浄し、黄色固体 (2.46 g) を得た。酢酸 (100 mL) 中の固体 (5 g) およびジオキサン (50 mL) 中の 4 M の HCl を、亜鉛粉末 (12 g) と処理し、混合物を、室温で 30 分間攪拌し、濾過し、蒸発させて乾燥させた。酢酸ナトリウムおよび硫酸ナトリウムを加え、混合物を暖クロロホルムおよびシリカゲルクロマトグラフィーで抽出し、クロロホルム、ついで、メタノール-クロロホルムにより溶出して黄色固体 (2.3 g) を得た。

MS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 185 (MH^+)。

【0103】

(ii) [1, 2, 3]チアジアゾロ[5, 4-b]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステル

アミン (i) (1.3 g) を 0.5 M の塩酸 (200 mL) 中に懸濁させ、-3 に冷却した。水 (3 mL) 中の硝酸ナトリウム (487 mg) の溶液を 10 分間にわたって滴下し、混合物を 2 時間攪拌し、固体生成物を回収し、シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム) に付して、固体 (0.90 g) を得た。

MS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 196 (MH^+)。

【0104】

(iii) [1, 2, 3]チアジアゾロ[5, 4-b]ピリジン-6-カルボン酸エステル (ii) (0.94 g) を、テトラヒドロフラン中の水酸化ナトリウム水溶液で水素化して、固体 (0.84 g) を得た。

MS (-ve イオンエレクトロスプレー) m/z 180 ($M-H^-$)。

【0105】

(iv) [1, 2, 3]チアジアゾロ[5, 4-b]ピリジン-6-イル-メタノールカルボン酸 (iii) (0.82 g) を、クロロギ酸イソブチルおよびホウ水素化ナトリウムと反応させて、半固体 (0.12 g) を得、ついで、シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム) に付した。

【0106】

(v) [1, 2, 3]チアジアゾロ[5, 4-b]ピリジン-6-カルボキシアルデヒド

アルコール (iv) (0.10 g) を二酸化マンガで酸化して、固体 (51 mg) を得た。

MS (メタノール中 +ve イオンエレクトロスプレー) m/z 198 (MH^+ メタノール付加体に関して)。

【0107】

(c) (3R, 4S) および (3S, 4R) - 3-フルオロ-4-[[[1, 2, 3]チアジアゾロ[5, 4-b]ピリジン-6-イルメチル]-アミノ]-ピペリジン 50

CH_2Cl_2 (5 mL) および EtOH (0.5 mL) 中の *cis*-4-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニル-3-フルオロピペリジン (1a) (1.00 ミリモル) の溶液を、無水 Na_2SO_4 (280 mg) および [1, 2, 3]チアジアゾロ[5, 4-b]ピリジン-6-カルボキシアルデヒド (1b) (1.10 ミリモル) で処理した。得られた溶液を室温で攪拌し、ついで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (320 mg、1.50 ミリモル) を加えた。混合物を、水 (2 mL) を添加することによりクエンチし、揮発性物質を減圧下で除去した。精製して所望の化合物を得た。

【0108】

(d) 6-メトキシキノリン-4-カルボン酸

W. E. Doering および J. D. Chanley、J. Amer. Chem. Soc.、1946、68、586 に記載の方法を修飾することにより標題化合物を調製した。キノン (キニンからトルエン中のカリウム tert-ブトキシドおよびベンゾフェノンと反応させることにより誘導した) (225 g、0.70 モル)、tert-ブタノール (1 リットル) および水 (10 mL) の混合物を、カリウム tert-ブトキシド (170 g、1.5 モル) で処理した。混合物を 30 で攪拌し、空気を 3 日間通した。混合物を、ジエチルエーテルおよび水で希釈し、層を分離した。水相を酢酸エチルで抽出した。合したジエチルエーテルおよび酢酸エチル抽出物を、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させ、出発物質を回収した (約 100 g)。水相を 5 M の塩酸で pH 5 に酸性化した。沈殿物を濾過により回収し、水およびメタノールで洗浄し、ついで、乾燥して 6-メトキシキノリン-4-カルボン酸 (64.6 g、46%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ $\text{H}(\text{d}-6\text{DMSO})$ 6.23 - 5.95 (1, m)、5.34 - 5.06 (2 H, m)、3.37 - 2.92 (5 H, m)、2.70 (1 H, m)、2.38 - 2.15 (3 H, m)、1.94 - 1.52 (2 H, m)

【0109】

(e) [R]-2-(6-メトキシキノリン-4-イル)オキシラン

ジクロロメタン中の 6-メトキシキノリン-4-カルボン酸 (1d) (10 g) の溶液を、塩化オキサリル (5 mL) およびジメチルホルムアミド (2 滴) と 1 時間加熱還流し、蒸発させて乾燥した。ジクロロメタン (100 mL) 中の残渣を、ヘキサン (50 mL) 中のトリメチルシリルジアゾメタンの 2 M の溶液で処理し、室温で 18 時間攪拌した。5 M の塩酸 (150 mL) を加え、溶液を室温で 3 日間攪拌した。炭酸ナトリウム溶液で塩基性化し、酢酸エチルおよび酢酸エチル-ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーに付して、クロロメチルケトン (4.2 g) を得た。クロロメチルケトン (20 g) のパッチを、ジクロロメタン (400 mL) 中の (+)-B-クロロジイソピノカンフェニルボラン (40 g) で室温で 18 時間還元し、ついで、ジエタノールアミン (30 g) で 3 時間処理した。生成物を酢酸エチル-ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーに付して、クロロアルコール (16.8 g) を得、これをテトラヒドロフラン (100 mL) 中に溶解して、水 (13 mL) 中の水酸化ナトリウム (2.6 g) で 1.5 時間処理した。反応混合物を蒸発させて乾燥し、酢酸エチル-ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーに付して、標題化合物を固体 (10.4 g) (キラル HPLC により 84% ee) として得た。

エーテル-ペンタンから再結晶して、母液 (7.0 g) (90% ee) を得た。

MS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 202 (MH+)

絶対立体構造が (R) であることが、1-t-ブチルピペラジンと反応させることにより得られる生成物から誘導されるモッシャー (Mosher) エステルの NMR 研究により定義された。

【0110】

(f) 標題化合物

DMF (2 mL) 中の 3-フルオロ-4-[[[1, 2, 3]チアジアゾロ[5, 4-b]ピリジン-6-イルメチル]-アミノ]-ピペリジン (1c) (0.33 ミリモル) のエナンチオマー混合物に、 LiClO_4 (0.33 ミリモル)、 K_2CO_3 (0.66

ミリモル)および6-メトキシ-4-(R)-オキシラニルキノリン(0.33ミリモル)を加えた。反応物を90で18時間加熱し、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルおよびH₂O間で分配し、層を分離した。水相を、さらに酢酸エチルで抽出し、合した有機抽出物を、MgSO₄により乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して標題化合物を得た。

【0111】

方法B

(g)(3R, 4S)および(3S, 4R)-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロピペリジン

メタノール(200mL)中の(3R, 4S)および(3S, 4R)-4-ベンジルアミノ-1-tert-ブトキシカルボニル-3-フルオロピペリジン[(1a)を参照](10.0g)を、20%の炭素担持水酸化パラジウム(2.5g)で30psiで7時間水素化し、ついで、セライトで濾過し、蒸発させた。DCM(150mL)およびトリエチルアミン(3.5mL)中の粗アミン(7.49g)を、クロロギ酸ベンジル(4.0mL)で処理し、混合物を5時間激しく攪拌した。有機相を分離し、乾燥し、蒸発させた。生成物(4.27g)を、DCM(40mL)中に溶解し、TFA(8mL)と一緒に4時間攪拌し、蒸発させた。残渣を、炭酸ナトリウム溶液で塩基性化し、DCM中の10%のメタノールで抽出し、抽出物を乾燥し、蒸発させて、白色固体(2.92g)を得た。

【0112】

(h)(R)-2-(3R, 4S)-(4-アミノ-3-フルオロピペリジン-1-イル)-1-(6-メトキシキノリン-4-イル)-エタノールおよび(R)-2-(3S, 4R)-(4-アミノ-3-フルオロピペリジン-1-イル)-1-(6-メトキシキノリン-4-イル)-エタノール

ピペリジン(1g)(0.63g)および6-メトキシ-4-(R)-オキシラニルキノリン(1e)(0.5g)と一緒に85で3時間加熱し、ついで、冷却し、生成物をシリカゲル(メタノール-DCM)で精製した。得られた物質(0.77g)をエタノール(30mL)中に溶解し、10%のPd/C(0.35g)で5時間水素化し、ついでセライト(登録商標)により濾過し、蒸発させて黄色泡沫体(0.459g)として得た。

MS(ES)m/z 320(M+H)⁺

MS(APCI⁻)m/z 195([M-H]⁻, 50%), 165(100%)

【0113】

(i) 標題化合物

乾燥THF(2mL)中の[1, 2, 3]チアジアゾロ[5, 4-b]ピリジン-6-イル-メタノール(1b)(iv)(30mg)を、トリエチルアミン(0.025mL)およびメタンсульホニルクロライド(0.014mL)で処理し、メシレートを形成した。1.5時間後、混合物をDMF(2mL)で希釈し、炭酸カリウム(25mg)を加え、ついで、アミノ-ピペリジン(1h)(63mg)を加え、混合物を室温で4時間攪拌し、蒸発させて乾燥した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(メタノール-DCM)に付して、標題化合物の遊離塩基(30mg)を異性体の1:1混合物として得た。

MS(ES)m/z 469(M+H)⁺

¹H NMR H(CDCl₃, 250MHz), 1.80-2.05(2H, m), 2.28-3.00(5.5H, m), 3.15-3.30(1H, m), 3.50(0.5H, m), 3.91(3H, s), 4.18(3H, sおよびm), 4.90(1H, d), 5.45(1H, m), 7.16(1H, s), 7.38(1H, dd), 7.62(1H, t), 8.05(1H, d), 8.78(1H, d), 8.88(1H, d), 8.96(1H, d)

【0114】

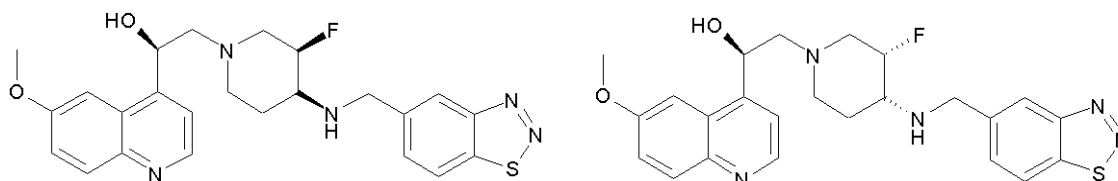
クロロホルム/メタノール中の溶液としてのこの物質を、過剰のジオキサン中4MのH

C 1 で処理し、蒸発させて乾燥する。固体をエーテル下でトリチュレートし、濾過し、減圧下で希釈し、標題化合物を塩酸塩として得た。

【 0 1 1 5 】

実施例 2 5 - [({ (3 S , 4 R) - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシキノリン - 4 - イル) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル)] - ベンゾ [1 , 2 , 3] チアジアゾールおよび 5 - [({ (3 R , 4 S) - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシキノリン - 4 - イル) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル)] - ベンゾ [1 , 2 , 3] チアジアゾールの調製

【 化 1 5 】



【 0 1 1 6 】

(a) ベンゾ [1 , 2 , 3] チアジアゾール - 5 - カルボキシアリド

T H F (2 m l) 中のベンゾ [1 , 2 , 3] チアジアゾール - 5 - カルボン酸メチル (0 . 2 9 1 g) を、水素化アルミニウムリチウム (T H F 中の 1 M 溶液、 0 . 7 1 m l) を滴下して 0 で処理した。

1 . 5 時間後、付加的な水素化アルミニウムリチウム (0 . 1 m l) を加えた。 0 . 5 時間後、混合物を 8 % の水酸化ナトリウム、酢酸エチルおよび硫酸ナトリウムで処理し、濾過し、蒸発させた。得られた粗アルコールをジクロロメタン (3 m l) 中に溶解し、酸化マグネシウム (I I) と一晩撹拌した。濾過し、溶媒を蒸発させて、アルデヒドを得た。

【 0 1 1 7 】

(b) 標題化合物

これらを、 D M F (5 m l) 中のアミン (1 h) (0 . 0 5 4 g) およびアルデヒド (2 a) (0 . 0 2 8 g) から、トリアセトキシボロヒドリドナトリウム (0 . 1 6 g) と、室温で 4 . 5 時間で調製した。反応混合物を希 H C l でクエンチし、炭酸ナトリウムで塩基性化し、蒸発させた。残渣を水で希釈し、クロロホルム中の 1 0 % のメタノールで抽出し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、蒸発させて、シリカゲルクロマトグラフィー (メタノール - D C M) に付して、遊離塩基として標題化合物 (9 m g) を得た。

L C / M S (E S) m / z 4 6 8 (M + H) ⁺

¹ H N M R H (C D C l ₃ , 4 0 0 M H z) , 1 . 7 0 - 2 . 0 0 (2 H , m) , 2 . 2 0 - 3 . 6 0 (7 H , m) , 3 . 9 3 (3 H , s) , 4 . 1 4 (2 H , s) , 4 . 3 0 (1 H , b r s) , 4 . 8 9 (1 H , d d) , 5 . 4 3 (1 H , m) , 7 . 1 9 (1 H , s) , 7 . 6 3 (1 H , m) , 7 . 7 5 (1 H , d d) , 8 . 0 4 (2 H , m) , 8 . 6 2 (1 H , s) , 8 . 7 6 (1 H , d)

【 0 1 1 8 】

クロロホルム / メタノール中の溶液としてのこの物質を、ジオキサン中の過剰の 4 M の H C l で処理し、蒸発させて乾燥した。固体をエーテル下でトリチュレートし、濾過し、減圧下で乾燥して、塩酸塩として標題化合物を得た。

【 0 1 1 9 】

実施例 3 { 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - エチル] - ピペリジン - 4 - イル } - [1 , 2 , 3] チアジアゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 6 - イルメチル - アミンジアステレオマー 1 二塩酸塩

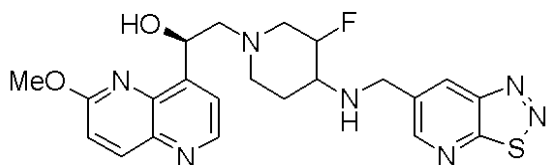
10

20

30

40

【化 16】



(a) 4 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - [1 , 5] - ナフチリジン

プロピオン酸メチル (40 ml、0.44 モル) を含有するメタノール (1000 ml) 中の 5 - アミノ - 2 - メトキシピリジン (55 g、0.44 モル) を、48 時間攪拌し、ついで、蒸発させて、生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン) により、ついで、ジクロロメタン - ヘキサンから再結晶することにより精製した (44.6 g、48%)。

10

暖ダウサム A (Dowtherm A (50 ml)) 中の不飽和エステル (10.5 g、0.05 モル) を、3 分間にわたって加え、ダウサム A を還流し、さらに還流温度で 20 分後、混合物を冷却してエーテルに注いだ。沈殿物を濾過して、固体 (6.26 g、70%) を得た。

【 0 1 2 0 】

(b) プロモメチル - (6 - メトキシ - [1 , 5] - ナフチリジン - 4 - イル) - ケトン

2,6 - ルチジン (9.94 ml、0.086 モル) および 4 - ジメチルアミノピリジン (0.07 g、0.0057 モル) を含有するジクロロメタン (200 ml) 中のナフチリジン (3a) (10 g、0.057 モル) を氷中で冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (10.5 ml、0.063 モル) で処理した。2.5 時間攪拌した後、混合物を飽和塩化アンモニウム溶液で洗浄し、乾燥し、蒸発させて、シリカ (ジクロロメタン) で精製した。トリエチルアミン (12 ml、0.086 モル)、ブチルビニルエーテル (22 ml、0.17 モル)、酢酸パラジウム (II) (0.97 g、0.0044 モル) および 1,3 - ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン (1.77 g、0.0044 モル) を含有する DMF (200 ml) 中のトリフラート (13.2 g、0.044 モル) を、3 時間 60 ° で加熱し、ついで、蒸発させて、シリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン) に付して、黄色固体 (10.7 g、95%) を得た。これを THF (250 ml) および水 (40 ml) 中に溶解し、N - プロモスクシニミド (7.4 g、0.042 モル) で 1 時間処理し、ついで、蒸発させて、シリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン) に付してケトン (10.42 g、98%) を得た。

20

30

【 0 1 2 1 】

(c) (R) - 2 - プロモ - 1 - (6 - メトキシ - [1 , 5] - ナフチリジン - 4 - イル) エタノール

トルエン中のケトン (3b) (6.6 g、0.023 モル) を、(+) - B - クロロジイソピノカンフェニルボラン ((+) - DIP - クロライド) (12 g、0.037 モル) で処理し、一晩攪拌した。ついで、ジエタノールアミン (15 g、0.14 モル) を加え、混合物を 3 時間攪拌し、濾過し、蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル - ヘキサン) に付して、白色固体 (4.73 g、73%) を得た。

40

【 0 1 2 2 】

(d) (R) - 2 - (6 - メトキシ - [1 , 5] - ナフチリジン - 4 - イル) オキシラン

メタノール (20 ml) 中のアルコール (3c) (4.8 g、0.017 モル) を、炭酸カリウム (2.6 g、0.019 モル) と 1 時間攪拌し、ついで、蒸発させて、シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル - ヘキサン - ジクロロメタン) により精製して、固体 (3.14 g、92%) (バッチは典型的にはキラル HPLC により 90% ee 以上を超える) を得た。

MS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 203 (MH+)

50

【 0 1 2 3 】

(e) c i s - 4 - ベンジルアミノ - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 3 - フルオロピペリジン

4 - ベンジルアミノ - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 3 - フルオロピペリジンを、J. Med. Chem.、1999、42、2087 - 2104の方法に従って、異性体の混合物（約8：1のc i s : t r a n s、29.8g、0.096モル）として調製した。混合物をDCM中に溶解し、0.2MのHClで抽出し、Na₂CO₃溶液で塩基性化し、DCMで抽出し、シリカゲルクロマトグラフィーに付して、後のフラクション中にc i s - 異性体（15.6g、52%）を得、合したバッチ（32g、0.103モル）を、ヘキサン：エタノール（9：1）で溶出するChiralpak ADカラムの分取HPLCにより分離し、先に溶出するエナンチオマー〔エナンチオマー1〕（15.0g、47%、99%ee）〔 〕D + 40.5°および後に溶出するエナンチオマー〔エナンチオマー2〕（15.0g、47%、97%ee）〔 〕D - 39.5°を得た。

10

【 0 1 2 4 】

(f) 4 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - フルオロピペリジンエナンチオマー1

エタノール（300ml）中のc i s - (+) - 4 - ベンジルアミノ - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 3 - フルオロピペリジン〔（3e）；エナンチオマー1〕（15.0g、0.049モル）を、20%の炭素担持水酸化パラジウム（4g）で、30psiで5時間水素化し、ついで、セライト（登録商標）で濾過し、蒸発させた。粗アミンを酢酸エチル（100ml）中に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（100ml）、ついで、クロロギ酸ベンジル（7.6ml、0.53モル）を加え、混合物を4時間激しく攪拌した。有機層を分離し、乾燥し、蒸発させた。生成物をDCM（75ml）中に溶解し、TFA（20ml）と4時間攪拌し、蒸発させた。残渣を炭酸ナトリウムで塩基性化し、DCM中の10%のメタノールで抽出し、抽出物を乾燥し、蒸発させて、白色固体（12.1g、98%）、〔 〕D + 61.1°（MeOH）を得た。

20

【 0 1 2 5 】

(g) (R) - 2 - (4 - アミノ - 3 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - 1 - (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - エタノールジアステレオマー1

4 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - フルオロピペリジンエナンチオマーエナンチオマー1（3f）（2.49g）および（R）- 2 - (6 - メトキシ - [1 , 5] - ナフチリジン - 4 - イル) オキシラン（3d）（100%ee）（2.0g）を、2滴のDMFと一緒に80～88℃で2.5時間加熱し、ついで、冷却し、生成物をシリカゲル（メタノール - DCM）で精製して、固体（3.88g）を得た。物質をエタノール（40ml）中に溶解し、1, 4 - シクロヘキサジエン（7.7ml）を加え、溶液を10%のPd/C（3.5g）と一緒に2時間室温で攪拌し、ついで、セライト（登録商標）により濾過し、蒸発させて、泡沫体2.53gを得た。

30

LC/MS (ES) m/z 321 (M + H)⁺

【 0 1 2 6 】

(h) 標題化合物

40

アミン（3g）および〔1, 2, 3〕チアジアゾロ〔5, 4 - b〕ピリジン - 6 - イル - メタノール（1b）（iv）から、実施例（1i）の方法により標題化合物の遊離塩基を調製した（41%）。

LC/MS (ES) m/z 470 (M + H)⁺

¹H NMR H (CDCl₃, 250MHz), 1.85 - 2.00 (2H, m)、2.28 - 3.00 (4H, m)、3.15 (1H, dd)、3.52 (1H, m)、4.02 (3H, s)、4.17 (2H, s)、4.30 (1H, brs)、4.90 (1H, d)、5.70 (1H, m)、7.12 (1H, d)、7.80 (1H, d)、8.23 (1H, d)、8.78 (1H, d)、8.88 (1H, d)、8.96 (1H, d)

50

クロロホルム/メタノール中の溶液としてのこの物質を、ジオキサン中の過剰の4 MのHClで処理し、蒸発させて乾燥した。固体をエーテルでトリチュレートし、濾過し、減圧下で乾燥して、標題化合物を得た。

DCM = ジクロロメタン

DMF = ジメチルホルムアミド

THF = テトラヒドロフラン

【0127】

生物学的活性

種々の微生物に対する試験化合物のMIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$) を測定することができる：

エス・エピデルミディス (*S. epidermidis*) CL7、エス・アウレウス (*S. aureus*) WCUH29、エス・ニューモニエ (*S. pneumoniae*) 1629、エス・ピオゲネス (*S. pyogenes*) CN10、エイチ・インフルエンザ (*H. influenzae*) ATCC49247、イー・フェカーリス (*E. faecalis*) 2、イー・フェシウム (*E. faecium*) 8、エム・カタラーリス・ラビシオ (*M. catarrhalis* Ravisio)、イー・コリ (*E. coli*) 7623。

【0128】

実施例1および3の化合物は、これらすべての微生物に対して0.06 ~ 16 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の範囲のMICを有する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
C 0 7 D 519/00 (2006.01) C 0 7 D 519/00 3 0 1

(74)代理人 100106518

弁理士 松谷 道子

(74)代理人 100116311

弁理士 元山 忠行

(74)代理人 100122301

弁理士 富田 憲史

(74)代理人 100127638

弁理士 志賀 美苗

(72)発明者 ロバート・エイ・デインズ

アメリカ合衆国 1 9 4 2 6 - 0 9 8 9 ペンシルベニア州カレッジビル、ポスト・オフィス・ボックス 5 0 8 9、サウス・カレッジビル・ロード 1 2 5 0 番、グラクソスミスクライン

(72)発明者 ウィリアム・ヘンリー・ミラー

アメリカ合衆国 1 9 4 2 6 - 0 9 8 9 ペンシルベニア州カレッジビル、ポスト・オフィス・ボックス 5 0 8 9、サウス・カレッジビル・ロード 1 2 5 0 番、グラクソスミスクライン

(72)発明者 ニール・デイビッド・ピアソン

イギリス、シーエム 1 9・5 エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン

(72)発明者 イズレイル・ペンドラク

アメリカ合衆国 1 9 4 2 6 - 0 9 8 9 ペンシルベニア州カレッジビル、ポスト・オフィス・ボックス 5 0 8 9、サウス・カレッジビル・ロード 1 2 5 0 番、グラクソスミスクライン

(72)発明者 マーク・アンドリュー・シーフェルド

アメリカ合衆国 1 9 4 2 6 - 0 9 8 9 ペンシルベニア州カレッジビル、ポスト・オフィス・ボックス 5 0 8 9、サウス・カレッジビル・ロード 1 2 5 0 番、グラクソスミスクライン

審査官 安藤 倫世

(56)参考文献 国際公開第 0 1 / 0 0 7 4 3 2 (WO, A 1)

国際公開第 0 0 / 0 2 1 9 4 8 (WO, A 1)

国際公開第 0 0 / 0 2 1 9 5 2 (WO, A 1)

国際公開第 9 9 / 0 3 7 6 3 5 (WO, A 1)

国際公開第 0 0 / 0 4 3 3 8 3 (WO, A 1)

国際公開第 0 0 / 0 7 8 7 4 8 (WO, A 1)

国際公開第 0 2 / 0 0 8 2 2 4 (WO, A 1)

国際公開第 0 2 / 0 5 6 8 8 2 (WO, A 1)

特開平 0 7 - 1 9 6 6 4 9 (JP, A)

C. G. WERMUTH 編, 長瀬博 監訳, 最新 創薬化学 上巻, 株式会社テクノミック発行, 1 9 9 8 年 8 月 1 5 日, 第 1 版, 第 2 4 0 - 2 4 2 頁

長倉三郎 他 編, 岩波 理化学辞典 第 5 版, 株式会社岩波書店発行, 1 9 9 8 年 2 月 2 0 日, 第 1289-1290 頁, 「芳香族性」の項

(58)調査した分野(Int.Cl., DB 名)

C07D 417/14

C07D 513/04

C07D 519/00

A61K 31/4545

A61K 31/4709
CA/REGISTRY(STN)