

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4977684号
(P4977684)

(45) 発行日 平成24年7月18日 (2012. 7. 18)

(24) 登録日 平成24年4月20日 (2012. 4. 20)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/04 (2006. 01)

C O 7 D 401/04 C S P

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 1 4 A

A 6 1 K 31/4375 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4375

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

A 6 1 K 31/4709

C O 7 D 401/14 (2006. 01)

C O 7 D 401/14

請求項の数 13 (全 108 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-502985 (P2008-502985)
(86) (22) 出願日 平成18年2月2日 (2006. 2. 2)
(65) 公表番号 特表2008-538110 (P2008-538110A)
(43) 公表日 平成20年10月9日 (2008. 10. 9)
(86) 国際出願番号 PCT/US2006/003657
(87) 国際公開番号 W02006/101603
(87) 国際公開日 平成18年9月28日 (2006. 9. 28)
審査請求日 平成21年1月19日 (2009. 1. 19)
(31) 優先権主張番号 11/084, 987
(32) 優先日 平成17年3月21日 (2005. 3. 21)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 390033008
ジャンセン・ファーマシューチカ・ナーム
ローゼ・フェンノートシャツプ
JANSSEN PHARMACEUTI
CA NAAMLOZE VENNOOT
SCHAP
ベルギー・ビー-2340-ビールセ・ト
ウルンホウトセベーク30
(74) 代理人 110000741
特許業務法人小田島特許事務所
(72) 発明者 グラント, ユージーン・ビ, ザサード
アメリカ合衆国ニュージャージー州088
22フレミントン・チャペルビユードライ
ブ12

最終頁に続く

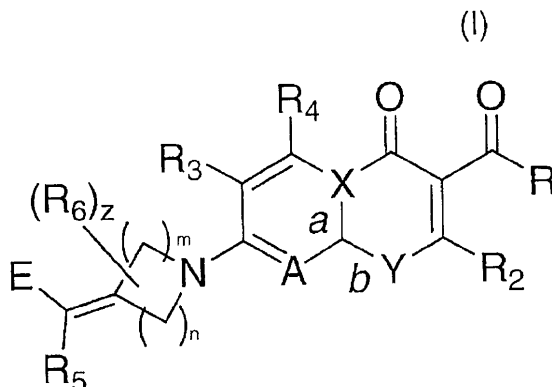
(54) 【発明の名称】 7-アミノアルキリデニル-複素環式キノロン類およびナフチリドン類

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



[式中、

n は 1 ~ 3 の整数であり ;

m は 1 ~ 3 の整数であり ;

z は 0 ~ 3 の整数であり ;

R は水素、ヒドロキシ、およびアルコキシから選択され ;

R_2 は水素であり；

R_3 および R_4 は水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキル、アルケニルおよびアルキニルから独立して選択され；

R_5 は水素、ヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、アリール、アルコキシ、シアノ、 CO_2R_{13} 、およびアルキルチオから選択され；

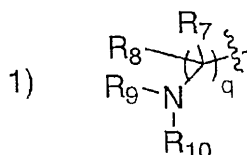
R_6 はアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシイミノ、およびハロゲンから独立して選択され；

R_{13} は水素、アルキル、アリール、またはカルボン酸保護基であり；

E は：

【化 2】

10



(ここで、

q は 1 であり；

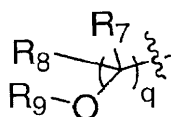
R_7 および R_8 は水素およびアルキルから各々独立して選択され、或いは R_7 または R_8 のいずれかは独立して R_9 または R_{10} のいずれかと一緒になって R_9 または R_{10} が結合される窒素原子を含有する複素環式環を形成し、ここで

20

R_9 および R_{10} は水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、アシル、アルコキシカルボニル、またはスルホニルから各々独立して選択され、或いは R_9 および R_{10} は一緒になってそれらが結合される窒素原子を含有する複素環式環を形成する)；

【化 3】

2)



(ここで、

30

q は以上で定義された通りであり；

R_7 および R_8 は水素およびアルキルから各々独立して選択され、そして R_9 は水素、アルキル、アシル、アルコキシカルボニル、またはスルホニルから選択される)、並びに

3) アルケニル

よりなる群から選択され；

A は N および C (R_{11}) から選択され、ここで R_{11} は水素、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、およびシアノから選択され；

X は C および N から選択され、ここで X が C である場合には、a は二重結合であり且つ b は単結合であり、そして X が N である場合には、a は単結合であり且つ b は二重結合であり；そして

40

Y は N (R_1) および C (R_1) から選択され、但し、Y が N (R_1) である場合には X は C であり、そして Y が C (R_1) である場合には X は N であり、ここで R_1 は C3 ~ C6 シクロアルキル、C4 ~ C6 ヘテロシクロアルキル、アルキル、アルケン、6 - 員のアリールおよび 6 - 員のヘテロアリールから選択され；但し、

A が C (R_{11}) であり、X が C であり且つ Y が N (R_1) である場合には、 R_{11} および R_1 は一緒になって場合により対応する水素原子が 1 個もしくはそれ以上のアルキル基により置換されていてもよい 6 - 員の複素環式環を形成することができ；

A が C (R_{11}) であり、X が C であり且つ Y が N (R_1) である場合には、 R_2 および R_1 は一緒になって場合により対応する水素原子が 1 個もしくはそれ以上のアルキル基により置換されていてもよい単環式もしくは二環式の複素環式環を形成することができ；或いは

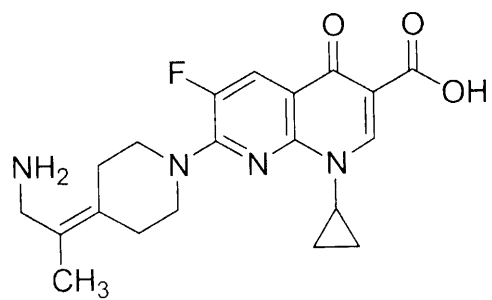
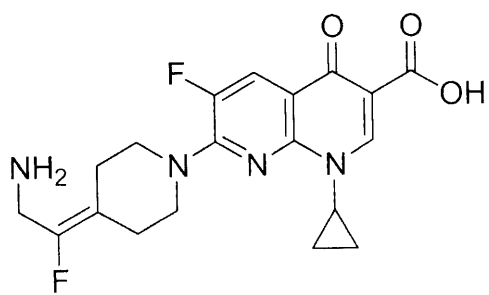
50

A が C (R₁₁) であり、X が C であり且つ Y が N (R₁) である場合には、R₂ および R は一緒になって場合により対応する水素原子が 1 個もしくはそれ以上のアルキル基により置換されていてもよい 5 - 員の複素環式環を形成することができる]

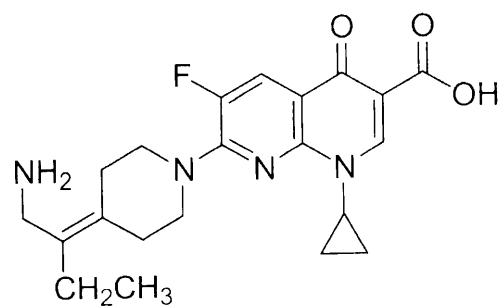
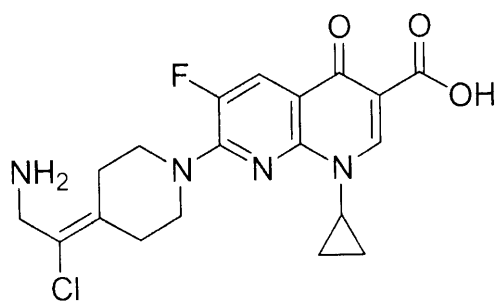
で示される 構造を有する化合物、

但し

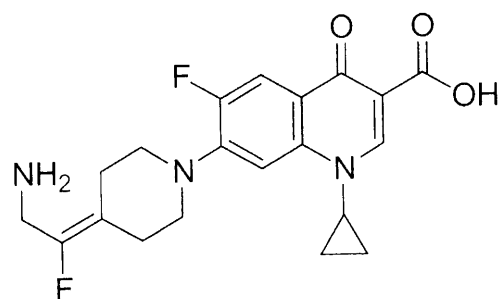
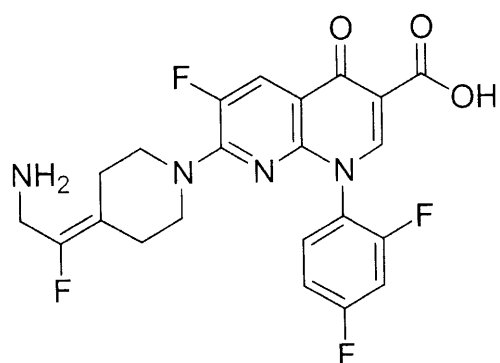
【化 4】



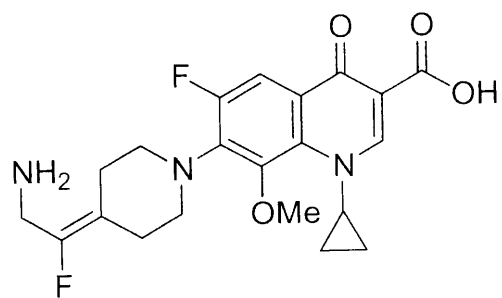
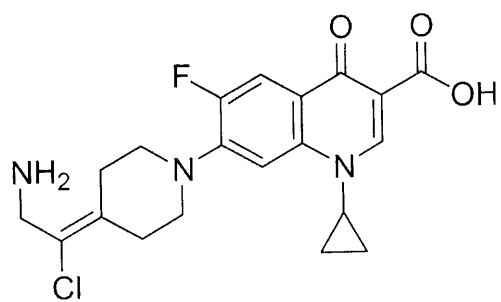
10



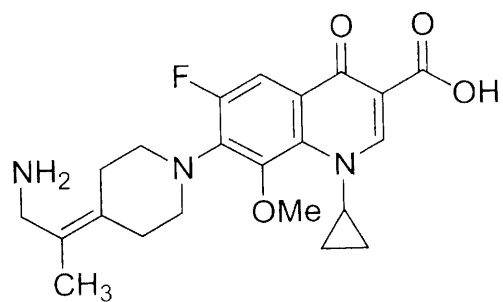
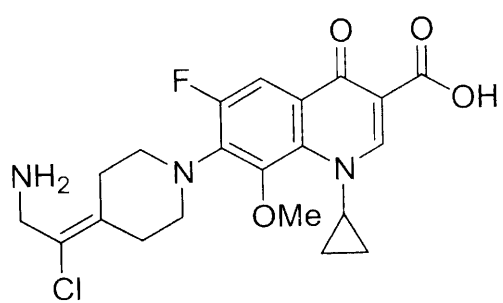
20



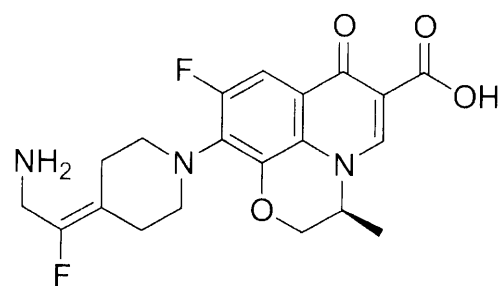
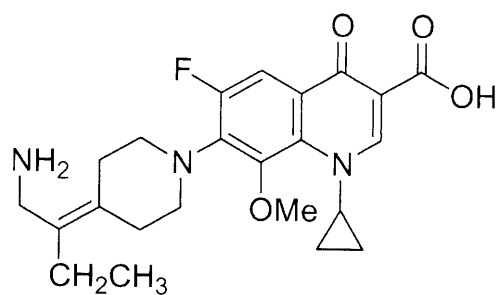
30



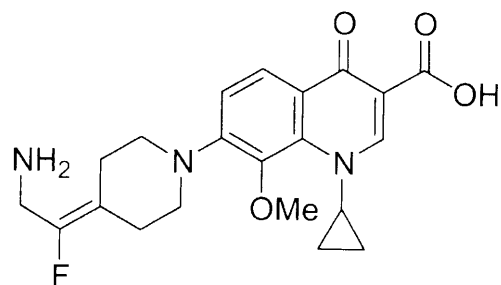
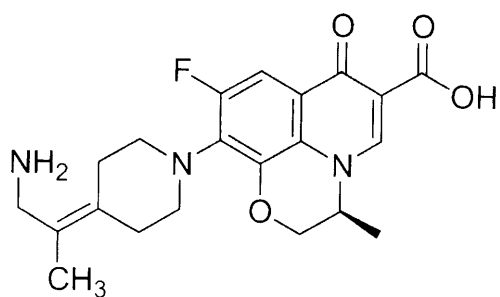
40



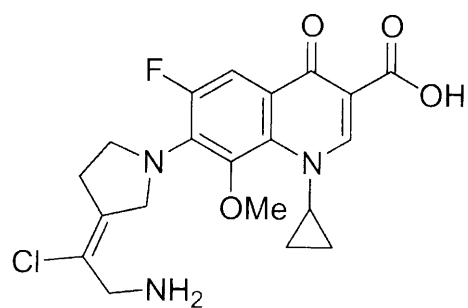
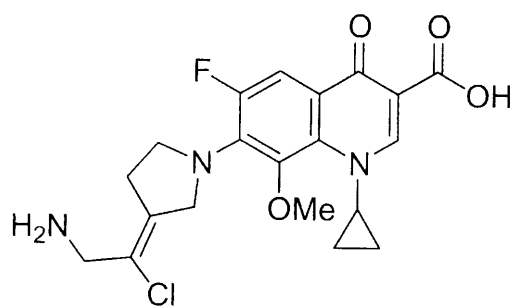
【化 5】



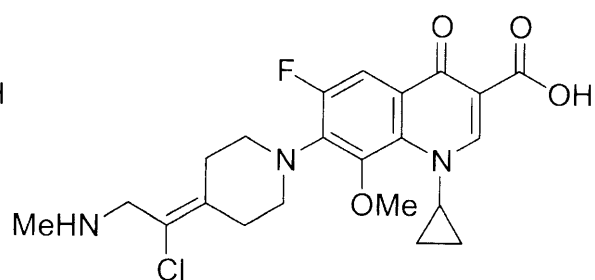
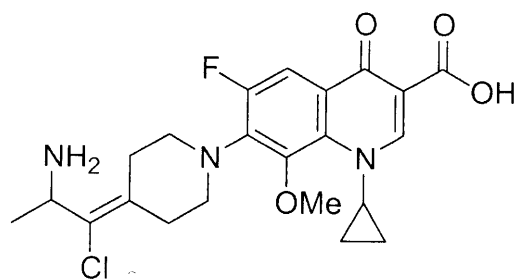
10



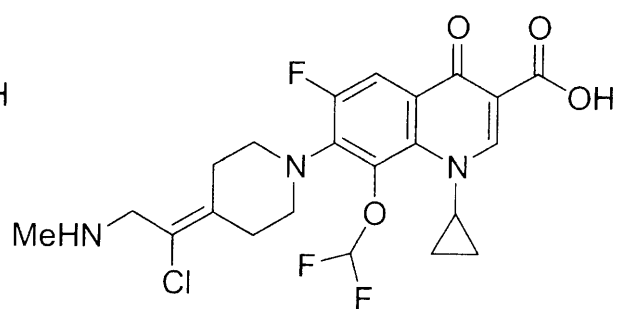
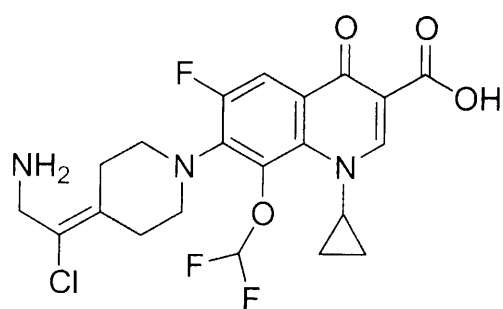
20



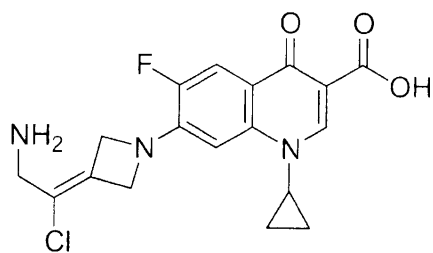
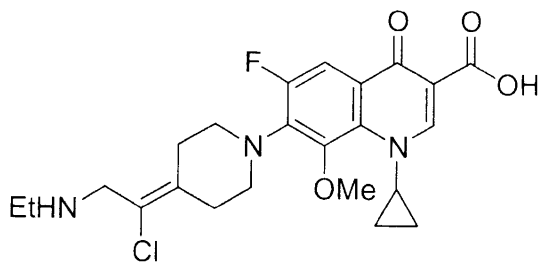
30



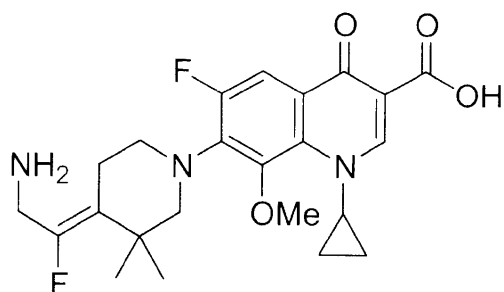
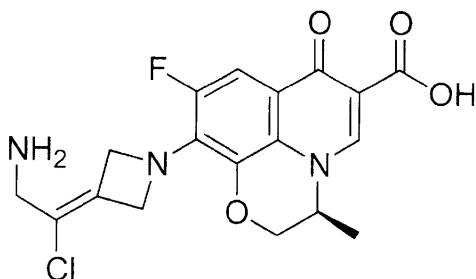
40



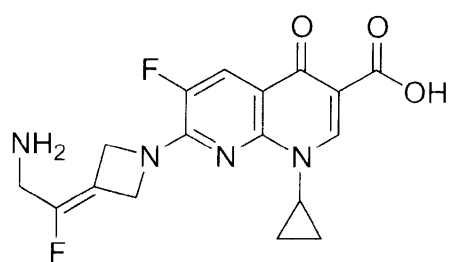
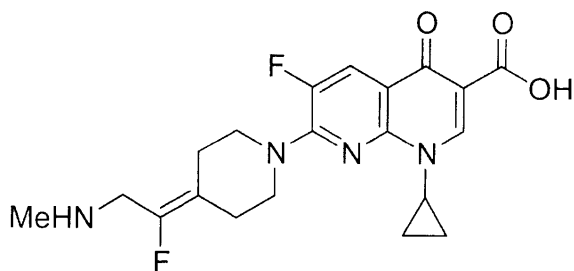
【化 6】



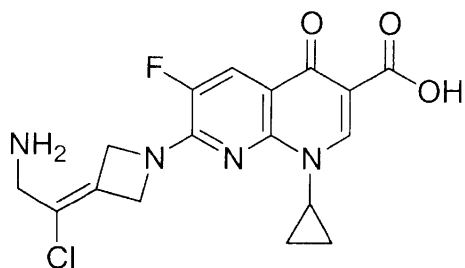
10



20



30



を除く、

またはその光学的異性体、ジアステレオマーもしくはエナンチオマー、その製薬学的に許容可能な塩、もしくは水和物。

【請求項 2】

40

A が $C(OCH_3)$ 、 $C(OCHF_2)$ 、 CH 、 CCl 、または N である請求項 1 の化合物。

【請求項 3】

A が $C(R_{11})$ であり、X が C であり、Y が $N(R_1)$ でありそして R_{11} および R_1 が一緒になって場合により対応する水素原子に関して 1 個もしくはそれ以上のアルキル基により置換されていてもよい 6 - 員の複素環式環を形成することができる請求項 1 の化合物。

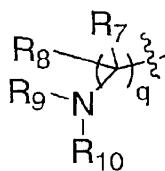
【請求項 4】

Y が $N(R_1)$ でありそして R_1 が $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルまたは 6 - 員の複素環式環から選択される請求項 1 の化合物。

【請求項 5】

50

E が
【化 7】



である請求項 1 の化合物。

【請求項 6】

10

m が 1 であり且つ n が 1 であるか、m が 2 であり且つ n が 2 であるか、または m が 1 であり且つ n が 3 である請求項 1 の化合物。

【請求項 7】

z が 0 であるかまたは R₆ がメチルであり且つ z が 1 である請求項 1 の化合物。

【請求項 8】

R₇ および R₈ が水素である請求項 4 の化合物。

【請求項 9】

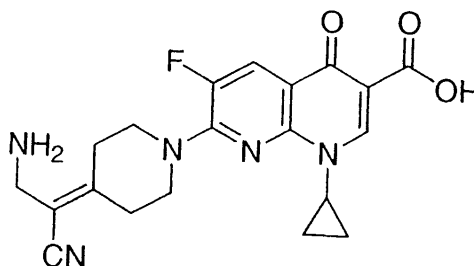
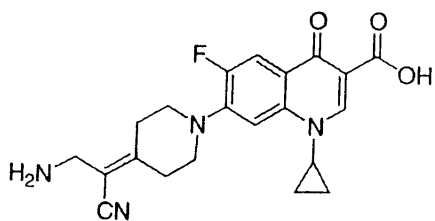
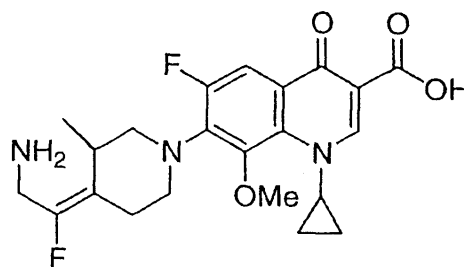
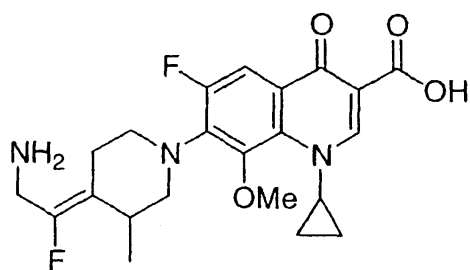
R₉ が水素、メチル、またはエチルであり且つ R₁₀ が水素である請求項 8 の化合物。

【請求項 10】

式：

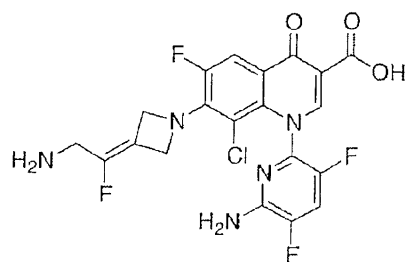
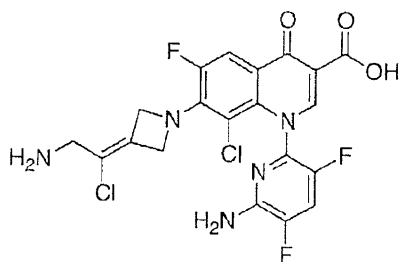
20

【化 8】

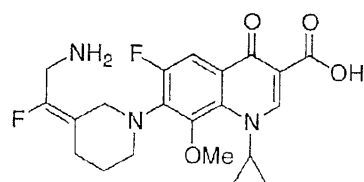
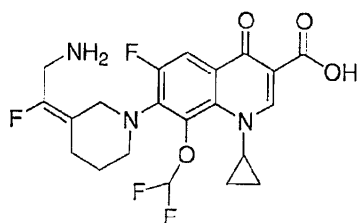
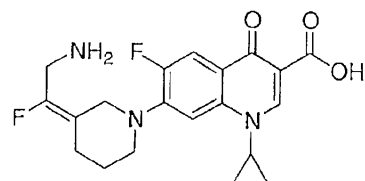
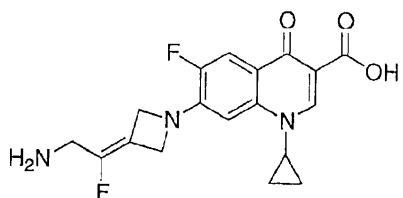


30

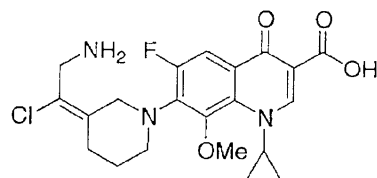
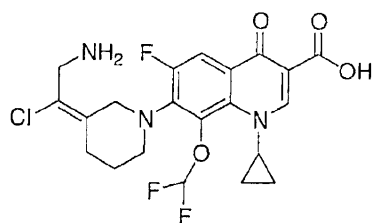
【化 9】



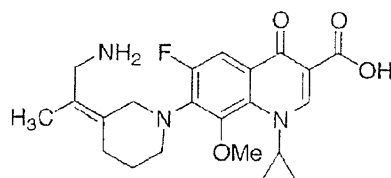
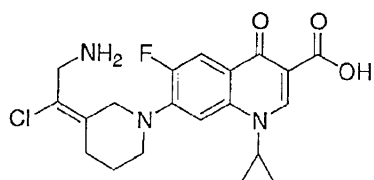
10



20



30



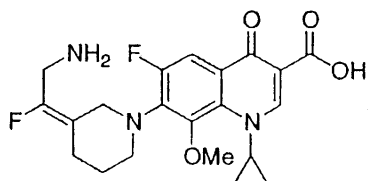
よりなる群から選択される請求項 1 の化合物。

【請求項 1 1】

式：

【化 1 0】

40



を有する請求項 1 の化合物。

【請求項 1 2】

請求項 1 に記載の化合物を含み、哺乳動物に治療的に有効な量の請求項 1 に記載の化合

50

物を投与して細菌感染により引き起こされるかまたはそれに起因する患者の症状を処置するための製剤。

【請求項 1 3】

請求項 1 に記載の化合物を含み、患者に治療的に有効な量の請求項 1 に記載の化合物を投与して細菌感染により引き起こされるかまたはそれに起因する患者の症状を予防するための製剤。

【発明の詳細な説明】

【関連出願のクロス - リファレンス】

【0001】

本出願は 2004 年 9 月 9 日に出願された出願番号 10 / 937238 の一部継続出願である。 10

【技術分野】

【0002】

発明の分野

本発明は新規な抗微生物性化合物、それらの組成物およびそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0003】

背景

化学および医学文献は、抗微生物性である、すなわち、例えば細菌の如き微生物の成長もしくは再生を阻止または抑制しうる、と言われる化合物を記載している。例えば、そのような抗細菌剤は非特許文献 1、非特許文献 2、非特許文献 3、非特許文献 4、および非特許文献 5 に記載されている。 20

【0004】

これらの抗細菌剤の作用の機構は様々である。しかしながら、それらは一般的に 1 つもしくはそれ以上の方法で、すなわち細胞壁合成または補修を抑制することにより、細胞壁透過性を変えることにより、蛋白質合成を抑制することにより、または核酸類の合成を抑制することにより、機能することが信じられている。例えば、ベータ - ラクタム抗細菌剤は細胞壁合成に寄与する細菌内の必須ペニシリン結合蛋白質 (PBP 類) を抑制することにより作用する。別の例として、キノロン類は、少なくとも一部では、DNA の合成を抑制してその結果として細胞の複製を防止することにより作用する。 30

【0005】

抗微生物剤の薬理学的特徴およびいずれかの指定された臨床用途に関するそれらの適合性は様々である。例えば、抗微生物剤の種類 (および種類内の構成員) は 1) 種々のタイプの微生物に対するそれらの相対的な効果、2) 微生物耐性の発生に対するそれらの感受性並びに 3) 例えばバイオアベイラビリティおよび生分布の如きそれらの薬理学的特徴において様々でありうる。従って、いずれかの指定された臨床状況における適切な抗微生物剤の選択は、関係する微生物のタイプ、所望される投与方法、処置しようとする感染症の部位および他の考察を包含する多くの因子の分析を必要とする。

【0006】

しかしながら、改良された抗微生物剤を製造するための多くのそのような試みは疑わしい結果を生ずる。実際に、それらの抗微生物活性のスペクトル、微生物耐性の回避、および薬理学に関して真に臨床的に許容可能な抗微生物剤は製造されていない。それ故、耐性微生物に対して有効である広いスペクトルの抗微生物剤に関する絶えざる要望がある。 40

【0007】

ある種の 1, 4 - ジヒドロキノロン、ナフチリジンまたは関連する複素環式部分が抗微生物活性を有することが当該技術で既知でありそして下記の文献に記載されている: 非特許文献 6、非特許文献 7、非特許文献 8、非特許文献 9、非特許文献 10、非特許文献 11、非特許文献 12、非特許文献 13、非特許文献 14、非特許文献 15、特許文献 1、非特許文献 16、非特許文献 17、非特許文献 18、特許文献 2、特許文献 3、特許文献 4、特許文献 5、特許文献 6、特許文献 7、特許文献 8、特許文献 9、特許文献 10、特 50

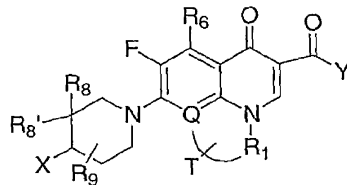
許文献 1 1、特許文献 1 2、特許文献 1 3、特許文献 1 4、特許文献 1 5、特許文献 1 6、特許文献 1 7、特許文献 1 8、特許文献 9、特許文献 7、特許文献 1 9、特許文献 2 0、特許文献 2 1、特許文献 2 2、特許文献 2 3、特許文献 2 4、特許文献 2 5、特許文献 2 6、特許文献 2 7、特許文献 2 8、特許文献 2 9、特許文献 3 0、特許文献 3 1、特許文献 3 2、および特許文献 3 3。

【 0 0 0 8 】

特許文献 3 4 は一連のジヒドロキノロン、ナフチリジンおよび関連する複素環式抗細菌剤を記載している。式

【 0 0 0 9 】

【 化 1 】



【 0 0 1 0 】

[式中、 R_8 および R_9 は水素、アルキル、置換されたアルキル、アルキルアミノ、またはアリールアルキルであり、 R_9 は水素、アルキル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリール、アリールアルキル、またはトリハロアルキルであり、そして X はヒドロキシ、アルコキシ、アシルオキシ、アミノまたは置換されたアミノである]

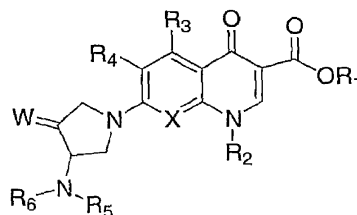
の化合物の開示が特に興味ある。

【 0 0 1 1 】

特許文献 1 1 は、式

【 0 0 1 2 】

【 化 2 】



【 0 0 1 3 】

[式中、W は C 1 - 3 アルキリデンでありそして R_5 および R_6 は水素またはアルキルである]

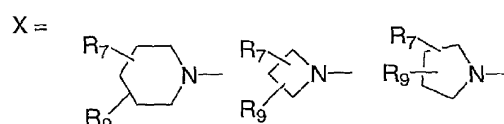
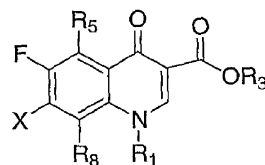
の 1 , 4 - ジヒドロキノロンおよびナフチリジン抗細菌剤を開示している。

【 0 0 1 4 】

特許文献 5 および特許文献 1 は、式

【 0 0 1 5 】

【 化 3 】



【 0 0 1 6 】

10

20

30

40

50

の C_7 - ピペリジニル、 C_7 - アゼチジニル、または C_7 - ピロリジニル置換基を有するキノロン抗細菌剤を開示している。

【0017】

R_7 がアミノ、アミノアルキル、または置換されたアミノアルキルでありそして R_9 が水素、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、または $C_3 - C_6$ 縮合もしくはスピロ環式アルキル環である化合物が特に興味ある。キノロンカルボン酸の 7 - 位置に置換されたピペリジンを有する化合物に関しては、とりわけ好ましい置換基は 3 - アミノ - 4 - メチル、3 - アミノ - 4, 4 - ジメチル、3 - アミノ - 4 - スピロシクロプロピル、3 - アミノ - 6 - シクロプロピル、3 - アミノメチル、4 - アミノメチルおよび 3 - メチルアミノである。キノロンカルボン酸核の 7 - 位置に置換されたピロリジンを有する化合物に関しては、好ましい置換基は 3 - (1 - アミノエチル)、3 - アミノメチル、4 - (1 - アミノエチル) - 2, 2 - ジメチル、および 2 - アミノメチルを包含する。キノロンカルボン酸の 7 - 位置に置換されたアゼチジン置換基を有する化合物に関しては、置換基である 3 - アミノ、3 - アミノメチルおよび 3 - (1 - アミノ - 1 - メチル) エチルを有する化合物が好ましい例に包含される。

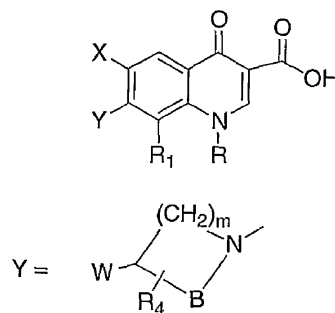
10

【0018】

特許文献 35 は、式

【0019】

【化 4】



20

【0020】

[式中、B は - CH_2 - 、- (CH_2) $_2$ - 、または - (CH_2) $_3$ - であり、 R_4 は水素、 $C_1 - C_3$ アルキル、ヒドロキシ、または $C_1 - C_3$ アルコキシであり、W はヒドロキシ、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、または式 $R_5 R_6 N - (CH_2)_n -$ の基であり、ここで n は 0 または 1 でありそして R_5 および R_6 は同一もしくは相異なりそしてそれぞれが水素原子、 $C_1 - C_3$ アルキル基またはアリールアルキル基を表わし、そして m は 1 または 2 である]

30

の化合物を開示している。各々の記号は上記文献の明細書で定義された通りである。キノロンカルボン酸の 7 - 位置にあるピペリジン置換基に関しては、4 - アミノ - 3 - メチル、4 - メチルアミノ - 3 - メチル、4 - ヒドロキシ - 3 - メチルの置換基を有する化合物がここで好ましい例に包含される。

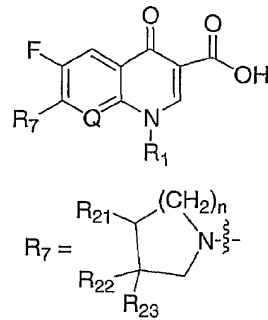
【0021】

特許文献 36 は、式

【0022】

40

【化5】



10

【0023】

[式中、R₂₁、R₂₂およびR₂₃は各々独立して水素原子、ハロゲン原子、アミノ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₈アルコキシ、またはアミノC₁-C₈アルキルでありそしてそれらの2つは互いに組み合わされてスピロ環を形成することができ、そしてnは1または2である]

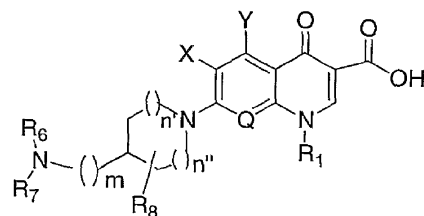
の抗-ウイルス性化合物を開示している。

【0024】

特許文献37は、式

【0025】

【化6】



20

【0026】

[式中、R₆およびR₇は同一もしくは相異なることができそして各々が水素原子または低級アルキル基を表わし、mは0または1であり、n'は1または2であり、n''は1、2、3または4であり、そしてR₈は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基または低級アルコキシ基である]

30

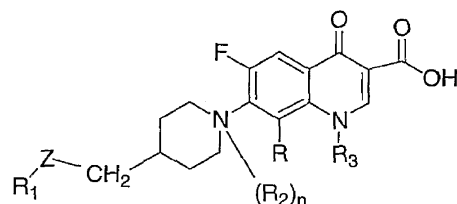
の抗-ウイルス性化合物を開示している。

【0027】

特許文献38は、式

【0028】

【化7】



40

【0029】

[式中、Zはアミノ基であり、R₁は水素、(場合によりヒドロキシル化されていてもよい低級アルキル)基、カルボン酸、アルキル炭酸もしくはアリアルスルホン酸から誘導されるアシル基またはアリアルアミノカルボニル基であり、R₂は酸素原子であり、そしてnは0または1である]

の化合物を開示している。

【0030】

抗生物質療法に耐性である細菌感染症の例が過去に報告されており、現在ではそれらは

50

発達した世界における公衆衛生に対する脅威である。(多分長期間にわたる抗細菌剤の極端な使用の結果としての)微生物耐性の発生が医学科学における増加しつつある関心事である。「耐性」は、特定の抗微生物剤の作用に対して感受性のより少ない、特定の微生物種の集団内での、有機体の存在として定義することができる。この耐性は、比較的高割合の感染症および抗細菌剤の極端な使用が普遍的な例えば病院および介護ホームの如き環境内で特に関心がもたれている。例えば、非特許文献19を参照のこと。

【0031】

細菌性酵素(例えば、 β -ラクタマス加水分解性ペニシリンおよびセファロスピリン類)による抗生物質の不活性化;流出ポンプを用いる抗生物質の除去;突然変異および遺伝子組み換えによる抗生物質の変異(例えば、淋菌(*Neisseria gonorrhoeae*)におけるペニシリン-耐性);並びに耐性標的を作成するための外部源からの容易に伝達可能な遺伝子の取得(例えば、黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)におけるメチシリン-耐性)を包含する数種の独特な機構により病原性細菌が耐性を取得することが知られている。事実上全ての市販の抗生物質に耐性なある種のグラム-陽性病原体、例えばバンコマイシン-耐性エンテロコッカス・ファエシウム(*Enterococcus faecium*)、がある。

【0032】

【特許文献1】米国特許第6329391号明細書

【特許文献2】特開06263754号公報

【特許文献3】欧州特許出願公開第487030号明細書

【特許文献4】国際公開第0248138号パンフレット

【特許文献5】国際公開第9914214号パンフレット

【特許文献6】米国特許出願公開第2002/0049192号明細書

【特許文献7】国際公開第02085886号パンフレット

【特許文献8】欧州特許出願公開第572259号明細書

【特許文献9】国際公開第0136408号パンフレット

【特許文献10】米国特許出願公開第5677456号明細書

【特許文献11】欧州特許出願公開第362759号明細書

【特許文献12】米国特許出願公開第5688791号明細書

【特許文献13】米国特許出願公開第4894458号明細書

【特許文献14】欧州特許出願公開第677522号明細書

【特許文献15】米国特許出願公開第4822801号明細書

【特許文献16】米国特許出願公開第5256662号明細書

【特許文献17】米国特許出願公開第5017581号明細書

【特許文献18】欧州特許出願公開第304087号明細書

【特許文献19】特開01090184号公報

【特許文献20】国際公開第9209579号パンフレット

【特許文献21】国際公開第0185728号パンフレット

【特許文献22】欧州特許出願公開第343524号明細書

【特許文献23】特開10130241号公報

【特許文献24】欧州特許出願公開第413455号明細書

【特許文献25】国際公開第0209758号パンフレット

【特許文献26】国際公開第0350107号パンフレット

【特許文献27】国際公開第9415933号パンフレット

【特許文献28】国際公開第9222550号パンフレット

【特許文献29】特開07300472号公報

【特許文献30】国際公開第0314108号パンフレット

【特許文献31】国際公開第0071541号パンフレット

【特許文献32】国際公開第0031062号パンフレット

【特許文献33】米国特許第5869670号明細書

10

20

30

40

50

- 【特許文献34】国際公開第03050107号パンフレット
- 【特許文献35】欧州特許出願公開第241206A2号明細書
- 【特許文献36】欧州特許出願公開第0394553B1号明細書
- 【特許文献37】欧州特許出願公開第0572259A1号明細書
- 【特許文献38】国際公開第9324479号パンフレット
- 【非特許文献1】Antibiotics, Chemotherapeutics, and Antibacterial Agents for Disease Control (M. Greyson, editor, 1982), E. Gale et al.
- 【非特許文献2】The Molecular Basis of Antibiotic Action 2d edition (1981) 10
- 【非特許文献3】Recent Research Developments in Antimicrobial Agents & Chemotherapy (S. G. Pandalai, Editor, 2001)
- 【非特許文献4】Quinolone Antimicrobial Agents (John S. Wolfson., David C. Hooper, Editors, 1989)
- 【非特許文献5】F. O'Grady, H. P. Lambert, R. G. Finch, D. Greenwood, Martin Dedicoat, "Antibiotic and Chemotherapy, 7th edn." (1997)
- 【非特許文献6】R. Albrecht Prog. Drug Research, Vol. 21, p. 9 (1977) 20
- 【非特許文献7】J. Wolfson et al., "The Fluoroquinolones: Structures, Mechanisms of Action and Resistance, and Spectra of Activity In Vitro", Antimicrob. Agents and Chemother., Vol. 28, p. 581 (1985)
- 【非特許文献8】G. Klopman et al. Antimicrob. Agents and Chemother., Vol. 31, p. 1831 (1987)
- 【非特許文献9】M. P. Wentland et al., Ann. Rep. Med. Chem., Vol. 20, p. 145 (1986) J 30
- 【非特許文献10】J. B. Cornett et al., Ann. Rep. Med. Chem., Vol. 21, p. 139 (1986)
- 【非特許文献11】P. B. Fernandes et al. Ann. Rep. Med. Chem., Vol. 22, p. 117 (1987)
- 【非特許文献12】A. Koga, et al. "Structure - Activity Relationships of Antibacterial 6,7- and 7,8-Disubstituted 1-alkyl-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic Acids" J. Med. Chem. Vol. 23, pp. 1358-1363 (1980)
- 【非特許文献13】J. M. Domagala et al., J. Med. Chem. Vol. 31, p. 991 (1988) 40
- 【非特許文献14】T. Rosen et al., J. Med. Chem. Vol. 31, p. 1598 (1988)
- 【非特許文献15】B. Ledoussal et al., "Non 6-Fluoro Substituted Quinolone Antibacterials: Structure and Activity", J. Med. Chem. Vol. 35, p. 198-200 (1992)
- 【非特許文献16】A. M. Emerson et al., "The quinolones: Decades of development and use", J. Antimicrob. Chemother., Vol. 51, pp. 13-20 (2003) 50

3) J

【非特許文献17】J. Ruiz, "Mechanisms of resistance to quinolones: target alterations, decreased accumulation and DNA gyrase protection" J. Antimicrob. Chemother. Vol. 51, pp 1109 - 1117 (2003)

【非特許文献18】Y. Kuramoto et al., "A Novel Antibacterial 8-Chloroquinolone with a Distorted Orientation of the N1-(5-Amino-2,4-difluorophenyl) Group" J. Med. Chem. Vol. 46, p 1905 - 1917 (2003)

【非特許文献19】W. Sanders, Jr. et al., "Inducible Beta-lactamases: Clinical and Epidemiologic Implications for the Use of Newer Cephalosporins", Review of Infectious Diseases, p. 830 (1988)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0033】

従って、現存する抗細菌剤は耐性の脅威を克服する際に限定された能力を有する。それ故、耐性微生物に対して使用できる新規な抗細菌剤を提供することが有利であろう。

【課題を解決するための手段】

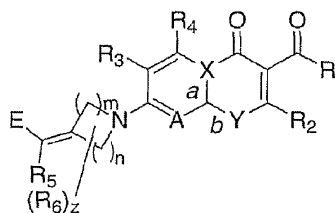
【0034】

発明の要旨

出願人は耐性微生物に対して有効である新規な一連のキノロン類および関連化合物を見出し、そして当該技術より有意な活性利点を与える。特に、本発明は式(I)

【0035】

【化8】



式 I

【0036】

[式中、

nは1～3の整数であり；

mは1～3の整数であり；

zは0～3の整数であり；

Rは水素、ヒドロキシ、およびアルコキシから選択され；

R₂は水素であり；

R₃およびR₄は水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキル、アルケニルおよびアルキニルから独立して選択され；

R₅は水素、ハロゲン、アルキル、アリール、アルコキシ、およびアルキルチオから選択され；

R₆はアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルケニル、アルキニル、アリール、アルコキシイミノ、およびハロゲンから独立して選択され；或いはR₅およびR₆は一緒になって4～7員の炭素環式環を形成し、ここで環の各炭素原子は場合によ

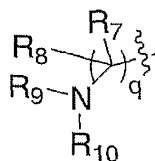
り R_{12} で置換されていてもよく、ここで R_{12} はハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、アルコキシイミノおよびヒドロキシイミノよりなる群から選択され；

E は：

【 0 0 3 7 】

【 化 9 】

1)



10

【 0 0 3 8 】

(ここで、

q は 1 ~ 3 の整数であり；

R_7 および R_8 は水素およびアルキルから各々独立して選択され、或いは R_7 および R_8 は一緒になって 3 - ~ 6 - 員の炭素環式環を形成し、或いは R_7 または R_8 のいずれかが独立して R_9 または R_{10} のいずれかと一緒になって R_9 または R_{10} が結合される窒素原子を含有する複素環式環を形成し、ここで

R_9 および R_{10} は水素、アルキル、アシル、アルコシカルボニル、またはスルホニルから各々独立して選択され、或いは R_9 および R_{10} は一緒になってそれらが結合される窒素原子を含有する複素環式環を形成する)；

20

【 0 0 3 9 】

【 化 1 0 】

2)



【 0 0 4 0 】

(ここで、

q は以上で定義された通りであり；

30

R_7 および R_8 は水素およびアルキルから各々独立して選択され、或いは R_7 および R_8 は一緒になって 3 - ~ 6 - 員の炭素環式環を形成し、そして R_9 は水素、アルキル、アシル、アルコシカルボニル、またはスルホニルから選択される)、並びに

3) アルケニル

よりなる群から選択され；

A は N および C (R_{11}) から選択され、ここで R_{11} は水素、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、およびシアノから選択され；

X は C および N から選択され、ここで X が C である場合には、 a は二重結合であり且つ b は単結合であり、そして X が N である場合には、 a は単結合であり且つ b は二重結合であり；そして

40

Y は N (R_1) および C (R_1) から選択され、但し条件として、Y が N (R_1) である場合には X は C であり、そして Y が C (R_1) である場合には X は N であり、ここで R_1 は C 3 ~ C 6 シクロアルキル、C 4 ~ C 6 ヘテロシクロアルキル、アルキル、アルケン、6 - 員のアリーールおよび 6 - 員のヘテロアリーールから選択され；但し条件として、

A が C (R_{11}) であり、X が C であり且つ Y が N (R_1) である場合には、 R_{11} および R_1 は一緒になって 6 - 員の複素環式環を形成することができ；

A が C (R_{11}) であり、X が C であり且つ Y が N (R_1) である場合には、 R_2 および R_1 は一緒になって単環式もしくは二環式の複素環式環を形成することができ；或いは

A が C (R_{11}) であり、X が C であり且つ Y が N (R_1) である場合には、 R_2 および R は一緒になって 5 - 員の複素環式環を形成することができる]

50

に従う構造を有する化合物、またはその光学的異性体、ジアステレオマーもしくはエナンチオマー、その製薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくはプロドラッグに関する。

【 0 0 4 1 】

さらに、出発物質として本発明の化合物を使用する方法も本発明で意図される。

【 0 0 4 2 】

本発明の化合物およびこれらの化合物を含有する組成物は広範囲の病原性微生物に対して有効な抗微生物剤であり、耐性微生物に対する活性の利点を有することが見出された。

【 0 0 4 3 】

従って、本発明は哺乳動物に治療的に有効な量の式 I の化合物を投与することを含んでなる細菌感染により引き起こされるかまたはそれに起因する症状を有する患者の処置方法

10

【 0 0 4 4 】

本発明はさらに患者に予防的に有効な量の式 I の化合物を投与することを含んでなる細菌感染により引き起こされるかまたはそれに起因する症状に罹っている患者の予防方法にも関する。

【 0 0 4 5 】

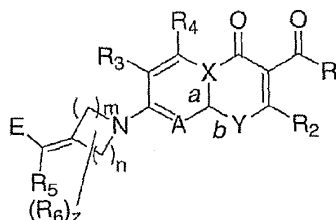
詳細な記述

本発明は、式 (I)

【 0 0 4 6 】

【 化 1 1 】

20



式 I

【 0 0 4 7 】

[式中、a、b、n、m、z、R、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、A、E、XおよびYは上記の本発明の要旨の部分で定義された通りである]
の化合物を提供する。

【 0 0 4 8 】

以上の記述に関連して、ある種の定義が以下の通りに適用される。

【 0 0 4 9 】

断らない限り、この開示を通じて使用される標準的な命名法では、指示された側鎖の末端部分が最初に記載され、その後に結合点に向かって隣接官能基が続く。

【 0 0 5 0 】

断らない限り、用語「アルキル」、「アルケニル」、および「アルキニル」は、単独でまたは置換基の一部として使用されるかどうかにかかわらず、炭素数 1 ~ 8 の直鎖状および分枝鎖状の連鎖またはこの範囲内のいずれかの構成員を包含する。用語「アルキル」は、直鎖状もしくは分枝鎖状の炭化水素類をさす。「アルケニル」は、少なくとも 1 個の炭素 - 炭素二重結合を有する直鎖状もしくは分枝鎖状の炭化水素をさす。「アルキニル」は、少なくとも 1 個の炭素 - 炭素三重結合を有する直鎖状もしくは分枝鎖状の炭化水素をさす。例えば、アルキル基はメチル、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、t - ブチル、n - ペンチル、3 - (2 - メチル) ブチル、2 - ペンチル、2 - メチルブチル、ネオペンチル、n - ヘキシル、2 - ヘキシルおよび 2 - メチルペンチルを包含する。「アルコキシ」基は、前記の直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基から製造される酸素エーテル類である。「シクロアルキル」は、3 ~ 8 個の環炭

30

40

50

素そして好ましくは 5 ~ 7 個の環炭素を含有する。アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル基およびアルコキシ基は、ヒドロキシイミノ、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルコキシ、オキソ、アルコキシイミノアリアル、ヘテロアリアル、ヘテロシクロ、CN、ニトロ、 $-OCOR_{13}$ 、 $-OR_{13}$ 、 $-SR_{13}$ 、 $-SOR_{13}$ 、 $-SO_2R_{13}$ 、 $-COOR_{13}$ 、 $-NR_{13}R_{14}$ 、 $-CONR_{13}R_{14}$ 、 $-OCONR_{13}R_{14}$ 、 $-NHCOR_{13}$ 、 $-NHCOOR_{13}$ 、および $-NHCONR_{13}R_{14}$ を包含するがそれらに限定されない群の 1 個もしくはそれ以上の構成員で独立して置換されていてよく、ここで R_{13} および R_{14} は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロシクロ、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、およびヘテロシクロアルキルから独立して選択され、或いは R_{14} および R_{15} は一緒になってそれらが結合される窒素原子を含有する複素環式環を形成できる。

10

【0051】

ここで使用される用語「アシル」は、単独でまたは置換基の一部として使用されるかどうかにかかわらず、ヒドロキシル基の除去により有機酸から誘導される炭素数 2 ~ 6 の（直鎖状もしくは分枝鎖状の）有機基を意味する。ここで使用される用語「Ac」は、単独でまたは置換基の一部として使用されるかどうかにかかわらず、アセチルを意味する。

【0052】

用語「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを意味する。（モノ -、ジ -、トリ -、およびペル -）ハロ - アルキルはその上の水素原子のハロゲンによる独立した置換により置換されたアルキル基である。

20

【0053】

「アリアル」または「Ar」は、単独でまたは置換基の一部として使用されるかどうかにかかわらず、フェニル、1 - もしくは 2 - ナフチルなどを包含するがそれらに限定されない炭素環式芳香族基である。炭素環式芳香族基はその上の 1 ~ 3 個の水素原子のアリアル、ヘテロアリアル、ハロゲン、OH、CN、メルカプト、ニトロ、アミノ、 $C_1 - C_8$ - アルキル、 $C_2 - C_8$ - アルケニル、 $C_1 - C_8$ - アルコキシル、 $C_1 - C_8$ - アルキルチオ、 $C_1 - C_8$ - アルキル - アミノ、ジ（ $C_1 - C_8$ - アルキル）アミノ、（モノ -、ジ -、トリ -、およびペル -）ハロ - アルキル、ホルミル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_8$ - アルキル - CO - O -、 $C_1 - C_8$ - アルキル - CO - NH -、またはカルボキサミドによる独立した置換により置換されていてよい。例示のアリアル基は、例えば、フェニル、ナフチル、ピフェニル、フルオロフェニル、ジフルオロフェニル、ベンジル、ベンゾイルオキシフェニル、カルボエトキシフェニル、アセチルフェニル、エトキシフェニル、フェノキシフェニル、ヒドロキシフェニル、カルボキシフェニル、トリフルオロメチルフェニル、メトキシエチルフェニル、アセトアミドフェニル、トリル、キシリル、ジメチルカルバミルフェニルなどを包含する。「Ph」または「PH」はフェニルを示す。「Bz」はベンゾイルを示す。

30

【0054】

単独でまたは置換基の一部として使用されるかどうかにかかわらず、「ヘテロアリアル」は、1 個の環原子が S、O、および N から選択され、0 - 2 個の環原子が S、O、および N から独立して選択される追加のヘテロ原子であり、そして残りの環原子が炭素である 5 ~ 10 個の環原子を有する環式の完全不飽和の基をさす。基が分子の残部と環原子のいずれかを介して結合されていてよい。例示のヘテロアリアル基は、例えば、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、トリアジニル、オキサジアゾリル、チエニル、フラニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、イソチアゾリル、N - オキソ - ピリジニル、1,1 - ジオキソチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル - N - オキシド、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラニル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾジアジニル、ベンゾフラザニル、インダゾリル、インドリジニル、ベンゾフリル、シンノリニル、キ

40

50

ノキサリニル、ピロロピリジニル、フロピリジニル（例えばフロ[2, 3 - c]ピリジニル、フロ[3, 2 - b]ピリジニル、またはフロ[2, 3 - b]ピリジニル）、イミダゾピリジニル（例えばイミダゾ[4, 5 - b]ピリジニルまたはイミダゾ[4, 5 - c]ピリジニル）、ナフチリジニル、フタラジニル、プリニル、ピリドピリジニル、キナゾリニル、チエノフリル、チエノピリジニル、およびチエノチエニルを包含する。ヘテロアリール基はその上の1～3個の水素原子のアリール、ヘテロアリール、ハロゲン、OH、CN、メルカプト、ニトロ、アミノ、 $C_1 - C_8$ -アルキル、 $C_1 - C_8$ -アルコキシル、 $C_1 - C_8$ -アルキルチオ、 $C_1 - C_8$ -アルキル-アミノ、ジ($C_1 - C_8$ -アルキル)アミノ、(モノ-、ジ-、トリ-、およびペル-)ハロ-アルキル、ホルミル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_8$ -アルキル-CO-O-、 $C_1 - C_8$ -アルキル-CO-NH-、またはカルボキサミドによる独立した置換により置換されていてもよい。

【0055】

ヘテロアリールはモノ-オキソで置換されて例えば4-オキソ-1H-キノリンを与えることができる。

【0056】

用語「複素環」、「複素環式」および「ヘテロシクロ」は、例えば4～7員の単環式、7～11員の二環式、または10～15員の三環式環系であり、少なくとも1個の炭素原子を含有する環内に少なくとも1個のヘテロ原子を有する、場合により置換されていてもよい、完全に飽和された、部分的に飽和された、または非-芳香族性の環式基である。ヘテロ原子を含有する複素環式基の各環は、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子から選択される1、2、または3個のヘテロ原子を有することができ、ここで窒素および硫黄ヘテロ原子は場合により酸化されていてもよい。窒素原子は場合により第四級化されていてもよい。複素環式基はいずれかのヘテロ原子または炭素原子のところで結合されていてもよい。複素環式基は、その上の1～3個の水素原子のアリール、ヘテロアリール、ハロゲン、OH、CN、メルカプト、ニトロ、アミノ、 $C_1 - C_8$ -アルキル、 $C_1 - C_8$ -アルコキシル、 $C_1 - C_8$ -アルキルチオ、 $C_1 - C_8$ -アルキル-アミノ、ジ($C_1 - C_8$ -アルキル)アミノ、(モノ-、ジ-、トリ-、およびペル-)ハロ-アルキル、ホルミル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_8$ -アルキル-CO-O-、 $C_1 - C_8$ -アルキル-CO-NH-、またはカルボキサミドによる独立した置換により置換されていてもよい。

【0057】

例示の単環式の複素環式基は、ピロリジニル、オキセタニル、ピラゾリニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、テトラヒドロフリル、ピペリジニル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、4-ピペリドニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロチオピラニルスルホン、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニルスルホキシド、チオモルホリニルスルホン、1,3-ジオキサラン、ジオキサニル、チエタニル、チエラニル、2-オキサゼピニル、アゼピニルなどを包含する。例示の二環式の複素環式基は、キヌクリジニル、テトラヒドロイソキノリニル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロキナゾリニル（例えば3,4-ジヒドロ-4-オキソ-キナゾリニル）；ジヒドロベンゾフリル、ジヒドロベンゾチエニル、ベンゾチオピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニルスルホン、ベンゾピラニル、ジヒドロベンゾピラニル、インドリニル、クロモニル、クマリニル、イソクロマニル、イソインドリル、ピペロニル、テトラヒドロキノリニルなどを包含する。

【0058】

用語「炭素環式」は、炭素数3～7の飽和もしくは不飽和の非-芳香族性の単環式炭化水素環をさす。

【0059】

置換されたアリール、置換されたヘテロアリール、および置換された複素環が第二の置

10

20

30

40

50

換されたアリール、第二の置換されたヘテロアリール、および第二の置換された複素環で置換されて、例えば、4 - ピラゾール - 1 - イル - フェニルまたは4 - ピリジン - 2 - イル - フェニルを与えることができる。

【0060】

炭素原子の指定された数（例えば、 $C_1 - C_8$ または C_{1-8} ）はアルキルもしくはシクロアルキル中の炭素原子の数またはアルキルがその接頭辞根として現れる比較的大きい置換基のアルキル部分を独立してさす。

【0061】

断らない限り、分子内の特定位置におけるいずれかの置換基または可変部分の定義はその分子内のどこか他のところのその定義と独立することが意図される。本発明の化合物上の置換基および置換パターンが当業者により選択されて化学的に安定性であり且つ当業者に既知の技術並びにここに示された方法により容易に合成できる化合物を与えうことは理解される。

【0062】

用語「ヒドロキシ保護基」は、そのような目的のための当該技術で既知の基をさす。一般的に使用されるヒドロキシ保護基は、例えば、引用することにより本発明の内容となる T. H. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd edition, John Wiley & Sons, New York (1991) に開示されている。例示のヒドロキシ保護基は、テトラヒドロプラニル、ベンジル、メチルチオメチル、エチルチオメチル、ピバロイル、フェニルスルホニル、トリフェニルメチル、トリ置換されたシリル、例えばトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリブチルシリル、トリ - イソプロピルシリル、*t* - ブチルジメチルシリル、トリ - *t* - ブチルシリル、メチルジフェニルシリル、エチルジフェニルシリル、*t* - ブチルジフェニルシリル；アシルおよびアロキシ、例えばアセチル、ベンゾイル、ピバロイルベンゾイル、4 - メトキシベンゾイル、4 - ニトロベンジルおよびアリールアシルを包含するが、それらに限定されない。

【0063】

本発明に従う化合物が少なくとも1個のステレオジェン中心を有する場合には、それらはその結果としてエナンチオマーとして存在しうる。化合物が2個もしくはそれ以上のステレオジェン中心を有する場合には、それらはさらにジアステレオマーとしても存在しうる。さらに、化合物に関する結晶性形態のあるものは多形として存在することができそしてそのまま本発明に包含されることが意図される。さらに、化合物のあるものは水との溶媒和物（すなわち、水和物）または普遍的な有機溶媒との溶媒和物を形成することができ、そしてそのまま本発明の範囲内に包括されることが意図される。

【0064】

本発明の化合物のあるものはトランスおよびシス異性体を有することができる。さらに、本発明に従う化合物の製造方法が立体異性体の混合物をもたらす場合には、これらの異性体を例えば分取クロマトグラフィーの如き一般的技術により分離することができる。化合物は単一の立体異性体としてまたは数種の可能な立体異性体の混合物としてのラセミ形態で製造することができる。非 - ラセミ形態は合成または分解のいずれかで得られうる。化合物は、例えば、塩生成によるジアステレオマー対の生成の如き標準的な技術によりそれらの成分であるエナンチオマーに分解することができる。化合物はまた、キラル助剤に対する共有結合、その後のクロマトグラフィー分離および/または結晶学的分離、並びにキラル助剤の除去により分解することもできる。或いは、化合物をキラルクロマトグラフィーを用いて分解することができる。

【0065】

句「製薬学的に許容可能な塩」は、適宜遊離塩基または遊離酸の所望する薬理学的活性を有し且つ生物学的にまたはその他の点で望ましくない1種もしくはそれ以上の塩を示す。これらの塩類は無機または有機酸から誘導されうる。無機酸の例は塩酸、硝酸、臭化水素酸、硫酸、または燐酸である。有機酸の例は酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、乳酸

10

20

30

40

50

、ピルビン酸、マロン酸、琥珀酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、サリチル酸などである。適する塩はさらに無機または有機塩基、例えば KOH 、 NaOH 、 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 、 $\text{Al}(\text{OH})_3$ 、ピペリジン、モルホリン、エチルアミン、トリエチルアミンなど、のものである。

【0066】

種々の量の水を含有する化合物の水和形態、例えば水和物、半水和物、および1.5水和物形態が本発明の範囲内に包含される。本発明は本発明の化合物のプロドラッグもその範囲内に包含し、そのようなプロドラッグはインビボで要求される化合物に容易に転化可能な化合物の官能的誘導体であろう。それ故、本発明の処置方法において、用語「投与する」は、具体的に開示される化合物または具体的に開示されていないが患者への投与後にインビボで具体的な化合物に転化する化合物を用いる記載された種々の疾患の処置を包括するであろう。適するプロドラッグ誘導体の選択および合成に関する一般的な工程は、例えば、“Design of Prodrugs”、ed. H. Bundgaard、Elsevier、1985に記載されている。

10

【0067】

用語「患者」はいずれかの動物または人工的に変更された動物を包含するが、それらに限定されない。用語「薬品 - 耐性の」または「薬品 - 耐性」は、例えば抗生物質の如き最近の入手可能な抗微生物剤のその日常的な有効濃度での存在下で生存する微細物の特徴をさす。

20

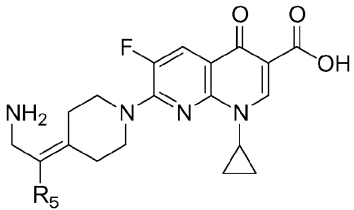
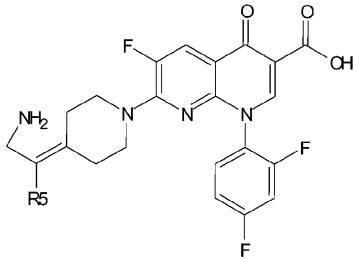
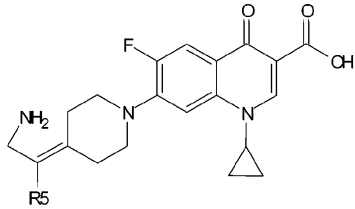
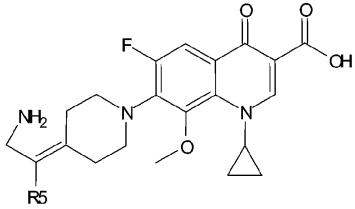
【0068】

表1は式Iの好ましい化合物の非限定的リストを含有する。

【0069】

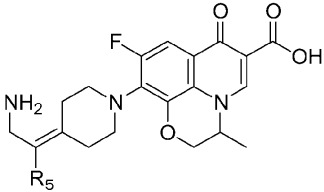
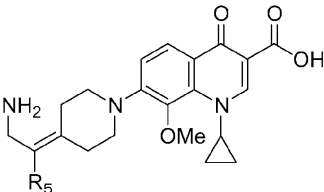
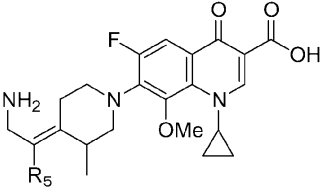
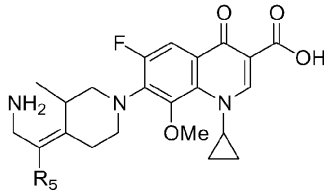
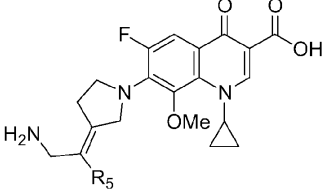
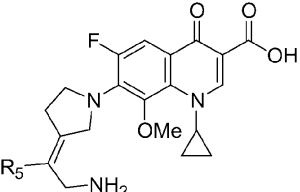
【表 1】

表 1

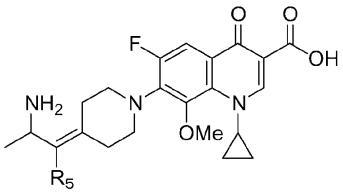
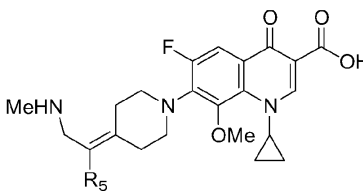
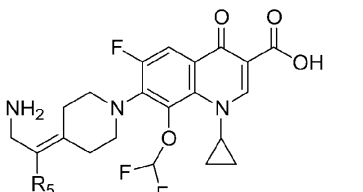
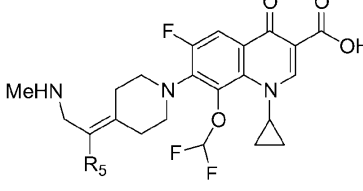
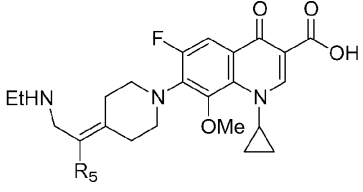
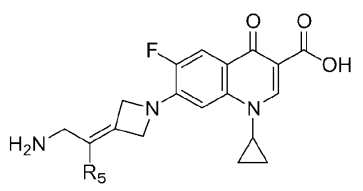
構造	R5 置換基	化合物番号
	F	1
	CH ₃	2
	Cl	3
	CH ₃ CH ₂	69
	F	4
	F	5
	Cl	65
	F	6
	Cl	7
	CH ₃	70
	CH ₃ CH ₂	71

【 0 0 7 0 】

【表 2】

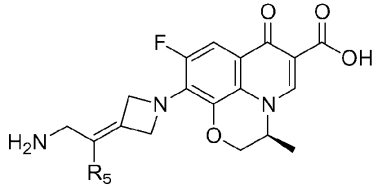
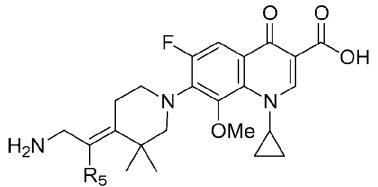
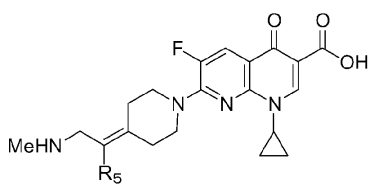
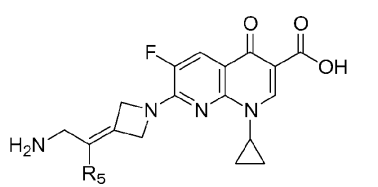
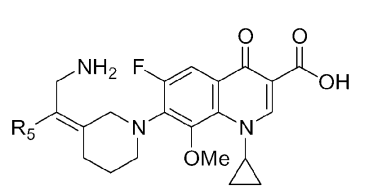
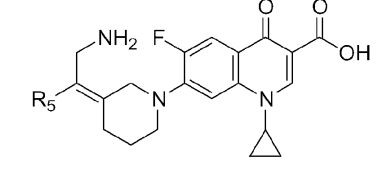
	F	8
	CH ₃	9
	F	10
	F	11
	F	12
	Cl	13
	Cl	14

【表 3】

	Cl	15
	Cl	72
	Cl	73
	Cl	74
	Cl	75
	Cl	76

【 0 0 7 2 】

【表 4】

	Cl	77
	F	78
	F	79
	F	80
	Cl	81
	F	303
	Cl	261
	CH ₃	302
	Cl	257

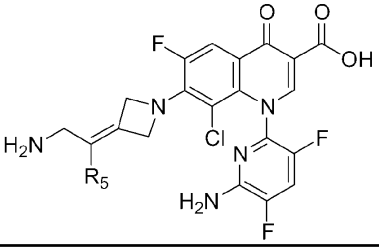
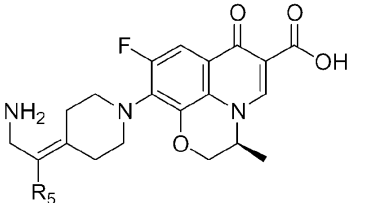
10

20

30

40

【表 5】

	F	269
	Cl	268
	Cl	277

10

【0074】

化合物製造に関する一般的な反応スキーム

本発明の化合物の製造において、所望する生成物の収率を高めるために合成段階の順序を変えることができる。さらに、熟練技術者は、反応、溶媒、および温度の賢明な選択が成功を収める合成における重要な要素であることも認識するであろう。最適な条件などの決定は日常的であるが、種々の化合物を以下のスキームの指針を用いて同様な方式で製造しうるとは理解されよう。

20

【0075】

本発明の化合物の製造で使用される出発物質は既知であるか、発表された合成方法により製造されるかまたは商業的な供給業者から入手可能である。

【0076】

有機化学技術の熟練技術者はさらなる指示なしに有機化合物の標準的な処理を容易に行えること、すなわち、そのような処理を行うことは全く熟練技術者の範囲および実施内であること、が認識されている。これらはカルボニル化合物からそれらの対応するアルコール類への還元、酸化、アシル化、芳香族置換、求電子性および求核性の両者のエーテル化、エステル化および鹼化などを包含するが、それらに限定されない。これらの処理の例は例えば March、Advanced Organic Chemistry (Wiley)、Carey and Sundberg、Advanced Organic Chemistry (Vol. 2)、Feiser & Feiser、Reagents for Organic Synthesis (16 volumes)、L. Paquette、Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis (8 volumes)、Frost & Fleming、Comprehensive Organic Synthesis (9 volumes) などの如き標準的な文献で論じられている。

30

40

【0077】

熟練技術者は、分子内で他の官能基を遮蔽または保護して望ましくない副反応を回避しおよび/または反応の収率を高める時にある種の反応が最良に実施されることを容易に認識するであろう。しばしば熟練技術者は保護基を使用してそのような高められた収率を達成しまたは望ましくない反応を回避する。これらの処理の例は例えば T. Greene、Protecting Groups in Organic Synthesis に見られる。

【0078】

本発明の化合物の製造において有用な複素環式核を製造するための一般的な工程は引用することにより本発明の内容となる以下の参考文献（参考文献の中に引用される論文を包

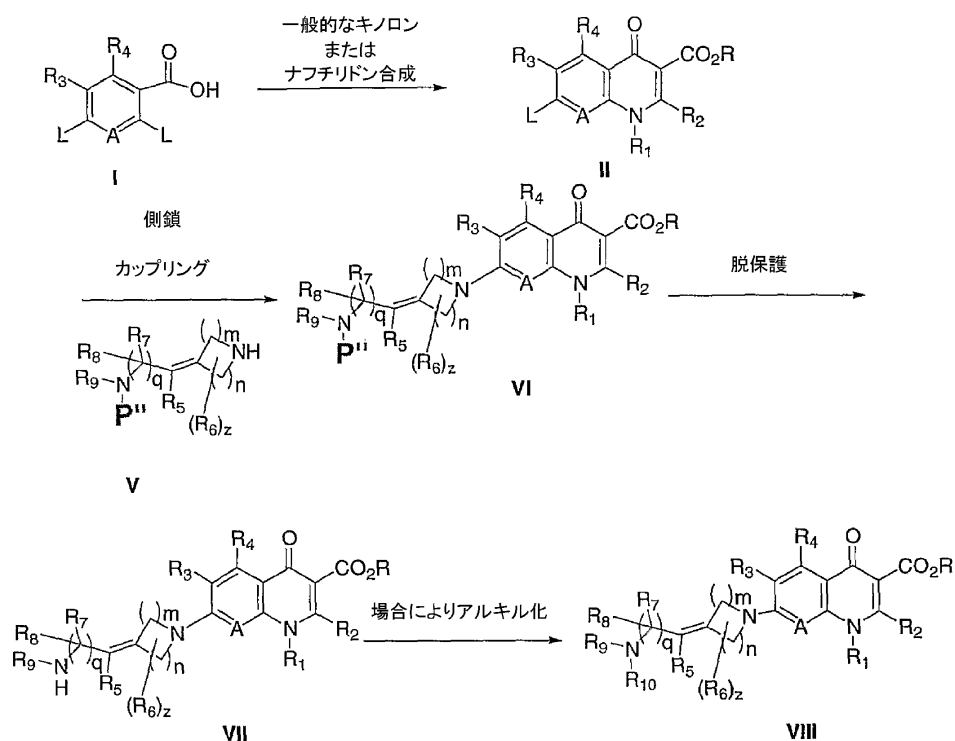
50

ば *t*-ブトキシカルボニル (Boc)、ベンジロキシカルボニル (Cbz)、ベンジル (Bn)、9-フルオレニルメトキシカルボニル (Fmoc)、アリロキシカルボニル (Alloc)、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル (Teoc)、*N*-ホルミル、*N*-アセチル、*N*-ベンゾイル、またはフタルイミド、を使用して末端アミンを遮蔽することができる。側鎖カップリング後に、保護基を当業者に既知である標準的な条件下で除去して所望する生成物 **VII** を得ることができる。**VII** を例えばアルキル化によりさらに処理して本発明の他の化合物 **VIII** にすることができる。

【0084】

【化14】

スキーム II



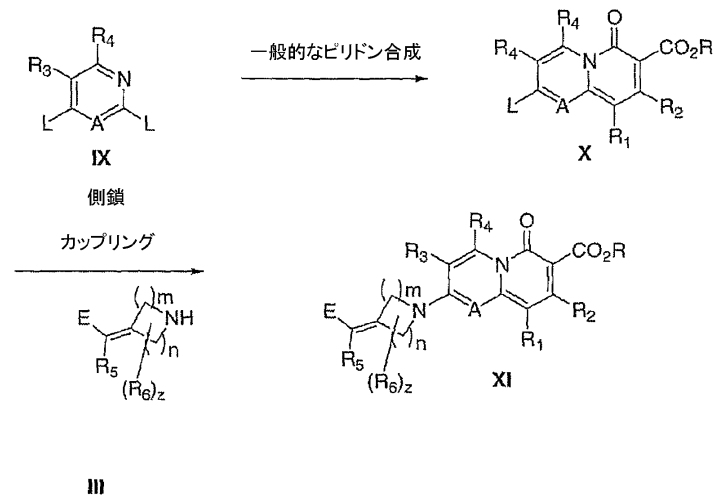
【0085】

XがNであり且つYがC(R₁)である本発明の化合物を与える方法は以下のスキーム **III** に示されている：

【0086】

【化 1 5】

スキーム III



10

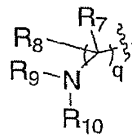
【 0 0 8 7】

以上のように、E が

【 0 0 8 8】

【化 1 6】

20



【 0 0 8 9】

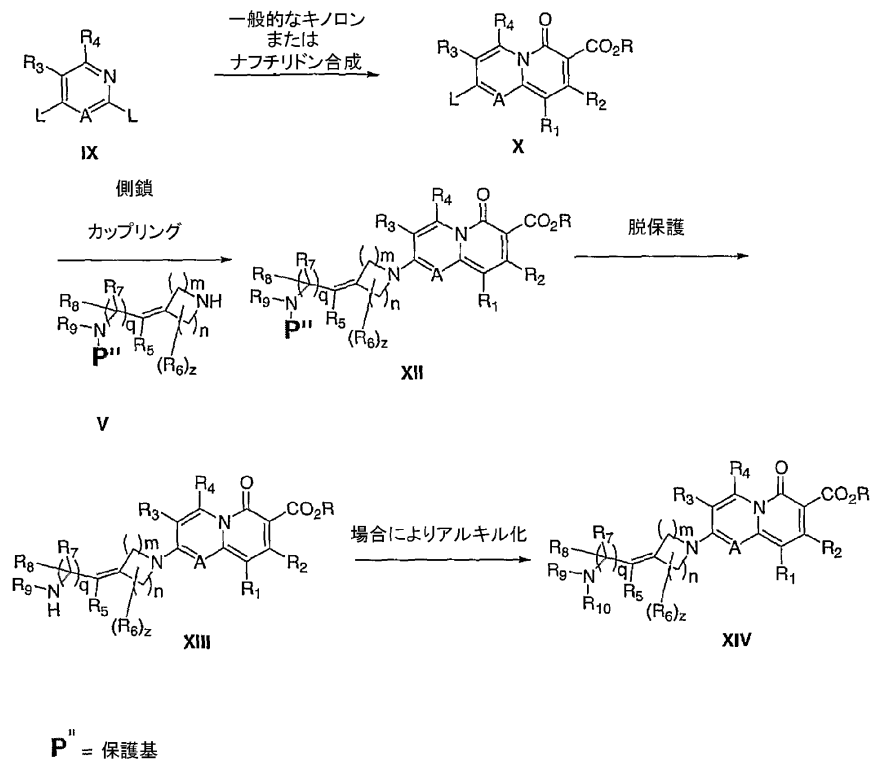
であり且つ R_9 および R_{10} の少なくとも一方が水素である場合には、所望する生成物への選択的な転化を行うために末端窒素を保護することが必要でありうる（スキーム IV）。そのような場合には、化合物 V 中のように、当業者に既知である標準的な保護基、例えば *t*-ブトキシカルボニル（Boc）、ベンジルオキシカルボニル（Cbz）、ベンジル（Bn）、9-フルオレニルメトキシカルボニル（Fmoc）、アリルオキシカルボニル（Alloc）、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル（Teoc）、*N*-ホルミル、*N*-アセチル、*N*-ベンゾイル、またはフタルイミド、を使用して末端アミンを遮蔽することができる。側鎖カップリング後に、保護基を当業者に既知である標準的な条件下で除去して所望する生成物 XI II を得ることができる。XI II を例えばアルキル化によりさらに処理して本発明の他の化合物 XI V にすることができる。

30

【 0 0 9 0】

【化 17】

スキーム IV



10

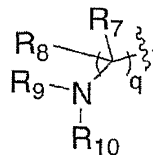
20

【0091】

E が

【0092】

【化 18】



30

【0093】

であり且つ R_9 および R_{10} の両者が水素である場合には、LXI の側鎖アミンの選択的アルキル化を当業者に明白な試薬および条件を用いる例えば Boc の如き標準的な保護基でのアミンの保護により行って LXII を与えることができる（スキーム XXXVI）。保護されたアミン（LXII）を次に例えばジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフランの如き溶媒中で過剰（ > 2 当量）の例えば水素化ナトリウムの如くであるがそれに限定されない塩基で、引き続き適当なアルキル化剤 R_9X で処理して boc-保護された第二級アミンを対応するエステル LXIII として生ずる。典型的には、反応はアルキル化剤の反応性によって $-20 \sim 60$ の範囲にわたる温度において $1 \sim 48$ 時間にわたり行われる。典型的なアルキル化剤はヨウ化アルキル類（例えばヨウ化メチル）、臭化アルキル類およびスルホン酸アルキル類を包含する。エステル LXIII を塩基性条件下で加水分解して対応するカルボン酸 LXIV を与えることができる。エステル加水分解は当業者に一般的な方法により、特に、適当な溶媒、例えば水、メタノール、または水性アルコール混合物、の中で $20 \sim 100$ の範囲にわたる温度において $1 \sim 48$ 時間にわたり例えば塩基、例えばアルカリ金属水酸化物（例えば、水酸化ナトリウム）またはアルカリ金属炭酸塩を使用することにより、行うことができる。当業者に明白な条件下でのアミン-保護基の除去が第二級アミン LXV を与える。保護基が、例えば、Boc である場合に

40

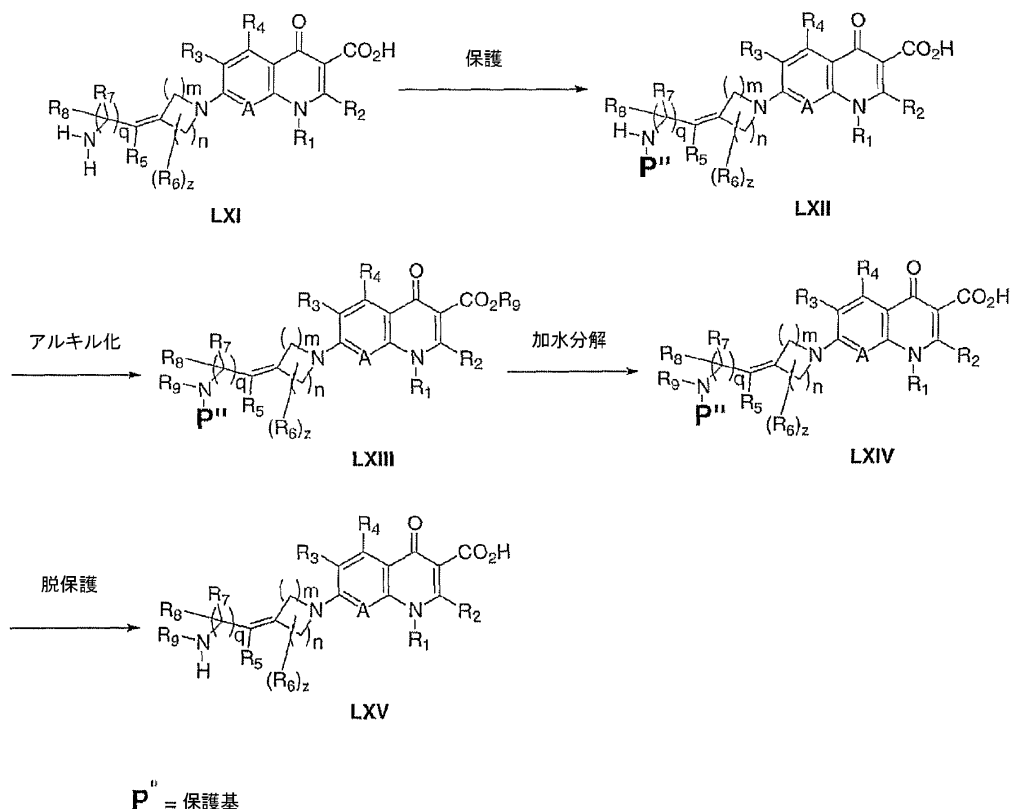
50

は、場合により共 - 溶媒としての塩化メチレンと一緒に例えばトリフルオロ酢酸の如き試薬またはジオキサン中の塩酸を脱保護用に使用することができる。

【 0 0 9 4 】

【 化 1 9 】

スキーム XXXVI



【 0 0 9 5 】

場合により、特に A が C (R₁₁) であり、ここで R₁₁ がアルコキシである時には、側鎖アミン類はスキーム I - IV に示された条件下で複素環式核 (II または X) に効果的に加えるには不十分な反応性である。例えば三弗化ホウ素、ホウ酸トリアセトキシ、および塩化リチウムの如くであるがそれらに限定されないルイス酸の添加により核を求核性攻撃に対して活性化させることができる。好ましい活性化方法は米国特許第 5, 157, 117 号明細書に記載されている。キノロン核を例えば酢酸またはプロピオン酸の如くであるがそれらに限定されない溶媒中でその場で製造されるホウ酸トリアセトキシで処理しそして 1 ~ 24 時間にわたり 60 ~ 120 の間の温度において加熱する。溶媒の除去後に濾過によりキノリニルホウ酸ジアシル (XV) が単離される。スキーム V はこの好ましい活性化方法を示す。

【 0 0 9 6 】

10

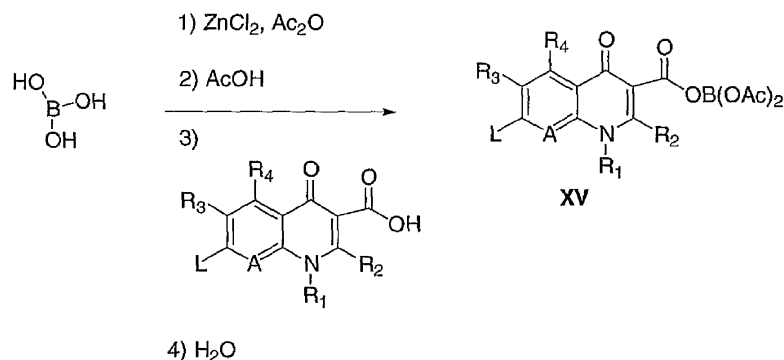
20

30

40

【化 20】

スキーム V



10

【0097】

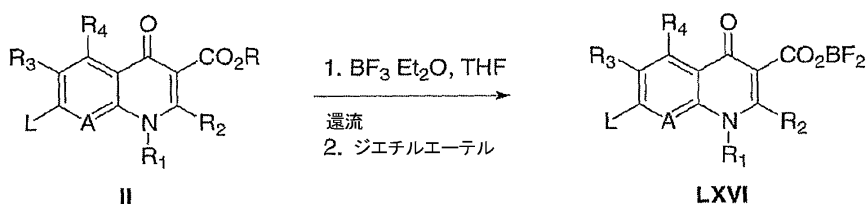
複素環式核を求核性攻撃に対して活性化させる別の好ましい方法はスキーム XXXV I に示される。この方法では、キノロンカルボン酸またはエステル誘導体（すなわち、R が水素または低級アルキルであり且つ L が脱離基である化合物 II）を、好ましくは例えば THF の如き適当な溶媒中で 1 時間～48 時間にわたり 0 ～ 60 の範囲にわたる温度において三弗化ホウ素エーテレートで処理する。冷却後に、例えばジエチルエーテルの如き適当な溶媒の添加により生成物 LXVI を反応混合物から沈殿させることができ、そして生じる固体の濾過によりキレートを手離することができる。

20

【0098】

【化 21】

スキーム XXXVII



30

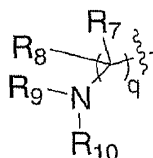
【0099】

前駆体製造 - 側鎖アミン III

スキーム VI は、E が

【0100】

【化 22】



40

【0101】

であり、 R_7 および R_8 が水素であり且つ q が 1 である側鎖アミン III を示す。トリ置換されたまたはテトラ置換されたアルキリデン類 XX は、例えばテトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、または塩化メチレンの如くであるがそれらに限定されない溶媒中での 1～24 時間にわたる -78 ～ 120 の間の温度における例えば n -ブチルリチウム、水素化ナトリウムまたは炭酸カリウムの如くであるがそれらに限定されない塩基の存在下における適当に置換されたケトン (XVI) のピーターソン (Peterson)、ウィティッヒ (Wittig) またはワズウォース - ホルナー - エモンズ (Wadsworth)

50

r t h - H o r n e r - E m m o n s) ・ オレフィン化により、製造することができる。

【 0 1 0 2 】

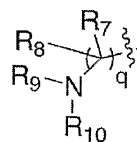
生じたエステル (X V I I) を、例えばトルエン、塩化メチレン、またはテトラヒドロフランの如くであるがそれらに限定されない溶媒中で 1 ~ 2 4 時間にわたり 0 ~ 1 2 0

の間の温度において、例えば水素化アルミニウムジイソブチル、ホウ水素化トリエチルリチウムまたはホウ水素化ナトリウムの如くであるがそれらに限定されない還元剤を用いて還元して $q = 1$ である対応するアルコール X V I I I を与えることができる。標準的な条件下でのアルコール X V I I I から例えば塩化物、臭化物、メシレートまたはトシレートの如くであるがそれらに限定されない脱離基 X I X への転化並びにジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、またはテトラヒドロフランの如くであるがそれらに限定されない溶媒中での 1 ~ 2 4 時間にわたる 0 ~ 1 2 0 の間の温度における適当に置換されたアミンを用いる脱離基の置換がアルコール X V I I I をアミン X X に転化させる。当業者に既知である標準的な条件下での保護基、P、の除去が、E が

10

【 0 1 0 3 】

【 化 2 3 】



【 0 1 0 4 】

であり、 R_7 および R_8 が水素であり、且つ q が 1 であるアミン I I I を与える。或いは、アルコール X V I I I の直接的な置換をフタルイミドおよびアゾジカルボン酸ジアルキルを用いるミツノブ (M i t s u n o b u) 反応により行って X X I を与えることができる。例えばメタノールまたはエタノールの如き溶媒中でのヒドラジンを用いるフタルイミド (X X I) の脱保護が、 R_9 および R_{10} が水素であるアミン (X X) を与える。脱保護の別の方法はメタノール中でのメチルアミンまたは 6 N 塩酸を用いる処理を包含する。保護基、P、を X X I から当業者に既知である標準的な条件下で除去して、 R_7 および R_8 が水素であり且つ R_9 および P " がそれらが結合される窒素と一緒にあってフタルイミド基を形成するアミン V を与えることができる。

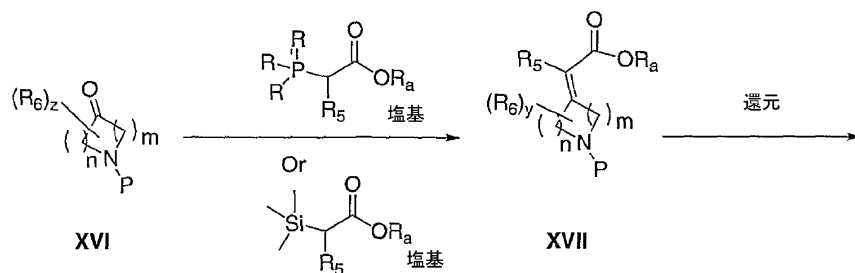
20

【 0 1 0 5 】

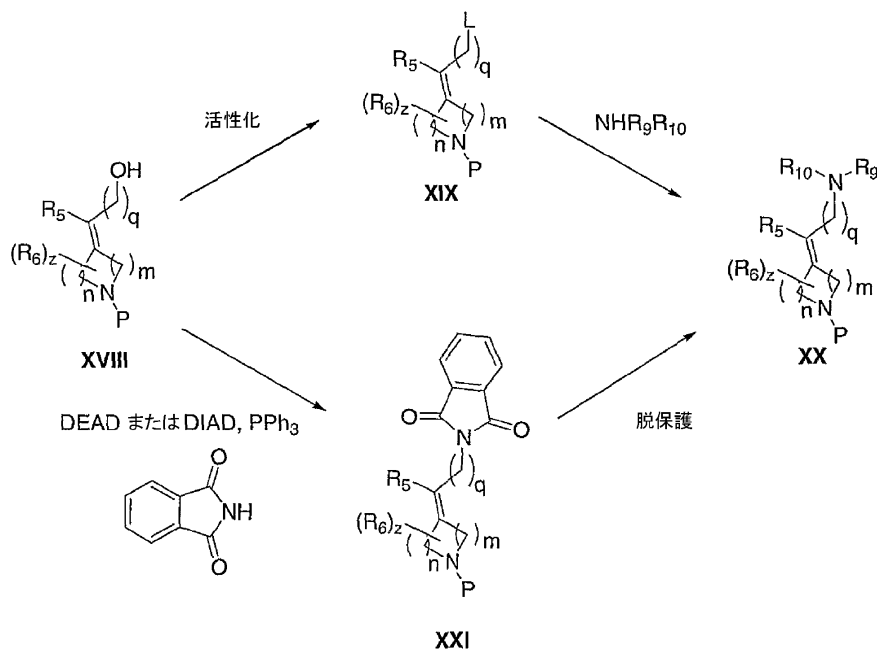
30

【化 2 4】

スキーム VI



10



20

L は脱離基である
P は保護基である

30

【0106】

特にXVIが非対称性である（すなわち、mの値がnと同じでない）場合には、ケトンXVIからオレフィンXVIIへの転化が幾何学的異性体をもたらしうる（スキームVI）。そのような場合には、幾何学的異性体を選択的再結晶化、フラッシュクロマトグラフィー、高性能液体クロマトグラフィーなどを包含する当業者に既知である多くの方法により分離することができる。中間体XVII、XVIII、XIX、もしくはXXI、または最終生成物段階XXを包含する合成方法の種々の段階において分離を行えることも明白であろう。

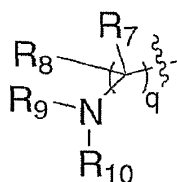
【0107】

スキームXXXVIIは、Eが

40

【0108】

【化 2 5】



【0109】

であり、R5がシアノであり、R7およびR8が水素であり、且つqが1である側鎖アミンLXXの合成を示す。テトラ置換されたアルキリデン類LXXは、例えばテトラヒ

50

ドロフラン、ジメチルスルホキシド、または塩化メチレンの如くであるがそれらに限定されない溶媒中での1～24時間にわたる-78～120の間の温度における例えばn-ブチリチウム、水素化ナトリウムまたは炭酸カリウムの如くであるがそれらに限定されない塩基の存在下における適当に置換されたケトン(XVI)のワズウォース-ホルナー-エモンズ・オレフィン化により、製造することができる。シアノ-置換された臭化アルケニル類は例えばTHFの如き不活性溶媒中での-78～-20の範囲にわたる温度におけるi-PrMgBrとの臭素-マグネシウム交換を受けることができる。生じた有機マグネシウム種を、例えばTHFの如き適当な溶媒中溶液状で、例えば塩化メチレンの如き適当な溶媒中で1～24時間にわたり-20～37の範囲にわたる温度において、場合によりメチルアルミニウムビス(2,6-ジフェニルフェノキシド)で安定化さ

10

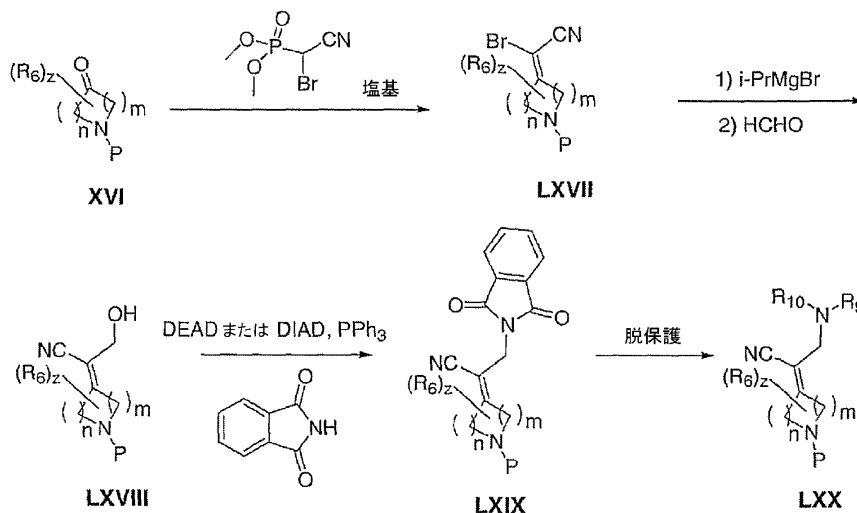
れている例えはホルムアルデヒドの如き求電子剤で処理してアルコールLXVIIを与えることができる。アルコールLXVIIの直接的な置換をフタルイミドおよびアゾジカルボン酸ジアルキルを用いるミツノブ反応により行ってLXIXを与えることができる。例えばメタノールまたはエタノールの如き溶媒中でのヒドラジンを用いるフタルイミド(LXIX)の脱保護が、R₉およびR₁₀が水素であるアミン(LXX)を与える。脱保護の別の方法はメタノール中でのメチルアミンまたは6N塩酸を用いる処理を包含する。保護基、P、をLXXから当業者に既知である標準的な条件下で除去して、R₅がシアノであり、R₇およびR₈が水素であり且つR₉およびPがそれらが結合される窒素と一緒になってフタルイミドを形成するアミンVを与えることができる。

【0110】

【化26】

20

スキーム XXXVIII



Pは保護基である

30

【0111】

化合物LXIXのシアノ基を別の官能基、例えばカルボキシまたはアルコキシカルボニル、に転化させてアミン類LXXIまたはLXXIIを与えることもできる(スキームXXXIX)。例えば、例えば水、メタノール、エタノール、または水性アルコール混合物の如き適当な溶媒中での20～100の範囲にわたる温度における1～48時間にわたる例えば水酸化ナトリウムの如きアルカリ金属水酸化物を用いるニトリルLXIXの塩基性加水分解、その後の60～100の範囲にわたる温度における1～48時間にわたる例えば6N塩酸を用いるフタルアミド基の酸加水分解が、R₉およびR₁₀が水素である対応するアミノ酸誘導体LXXIを与える。或いは、場合によるマイクロ波照射下における、アルコールの存在下における20～200の範囲にわたる温度における30分間～48時間にわたる鉍酸を用いるニトリルLXIXの酸加水分解が、R₉およびR₁₀が水素である対応するアミノエステル誘導LXXIIを与える。適する鉍酸類は硫酸を

40

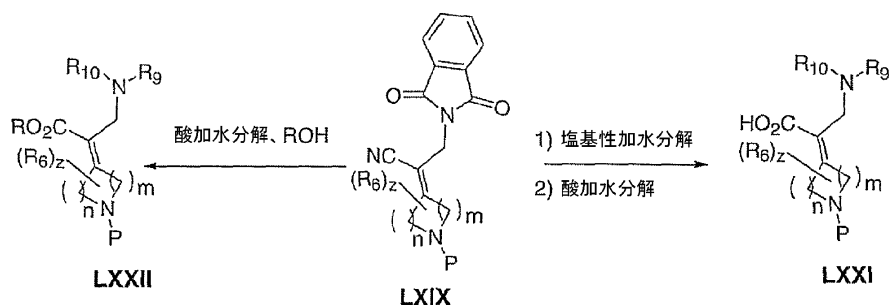
50

包含するが、それに限定されない。適するアルコールはエタノールを包含するが、それに限定されない。スキーム XXXIX は、上記の転換を行いながら、ニトリル LXXIX からの保護基に結合された環を有するアミノ酸誘導体 LXXII およびアミノエステル誘導体 LXXI への転化を示し、環窒素は化合物 VIIII 中のようにキノロンまたはナフチリジン核に結合されていてもよい。

【0112】

【化27】

スキーム XXXIX



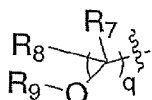
P は保護基である

【0113】

スキーム XXXII は、E がアルケニルである式 X V I I I のアルコール (L V I I I) からの式 I I I の化合物への転化を示す。さらに、このスキームは E が

【0114】

【化28】

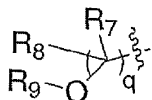


【0115】

であり、R₇ および R₈ が水素であり且つ R₉ がアシル、アルコキシカルボニル、またはスルホニルである式 I I I の化合物 (L X) の合成も示す。例えばデス - マーチン (D e s s - M a r t i n) ペリオジナン、コレイ - キム (C o r e y - K i m) 試薬、またはスワーン (S w e r n) 試薬の如き多くの適当な酸化剤のいずれかを用いるアルコール X V I I I の酸化が対応するアルデヒド (L V I) を与える。アルデヒドを例えばウィティッヒ反応の如くであるがそれに限定されない塩基で促進されるオレフィン化反応にかけて R_c が水素またはアルキルである L V I I を与えることができる。当業者に既知である標準的な条件下での L V I I からの保護基、P の除去が、E がアルケニルであるアミン I I I (L V I I I) を与える。スキーム X X も、式 X V I I I のアルコールからの E が

【0116】

【化29】



【0117】

であり、R₇ および R₈ が水素であり、そして R₉ がアシル、アルコキシカルボニル、またはスルホニルである式 I I I の化合物 (L X) への転化を示す。例えばピリジンの如きアミン塩基の存在下における、例えばジクロロメタン、テトラヒドロフランまたはトルエンの如き不活性溶媒中での - 2 0 ~ 6 0 の範囲にわたる温度における 1 - 4 8 時間にわたるアルコール X V I I I とアシル化剤との反応が、E が

【0118】

【化 3 0】



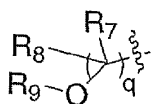
【 0 1 1 9】

であり、 R_7 および R_8 が水素であり且つ R_9 がアシルである式 I I I の化合物 (L I X) を与える。アシル化剤は、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、E D C I、B O P - C l、B O P、P y B O P、などの如き活性化剤の存在下における酸ハライド、酸無水物、および酸を包含する。式 X V I I I のアルコールを、例えばピリジンの如きアミン塩基の存在下における例えばジクロロメタン、テトラヒドロフランまたはトルエンの如き不活性溶媒中での - 2 0 ~ 6 0 の範囲にわたる温度における 1 - 4 8 時間にわたるカルボニル化剤との反応により、E が

10

【 0 1 2 0】

【化 3 1】



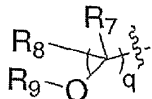
【 0 1 2 1】

であり、 R_7 および R_8 が水素でありそして R_9 がアルコキシカルボニルである式 I I I の化合物 (L I X) に転化させることができる。カルボニル化剤はクロロ蟻酸エステル、フルオロ蟻酸エステル、アジド蟻酸エステル、およびピロ炭酸エステルを包含する。式 X V I I I のアルコールを、例えばピリジンの如きアミン塩基の存在下における例えばジクロロメタン、テトラヒドロフランまたはトルエンの如き不活性溶媒中での - 2 0 ~ 6 0 の範囲にわたる温度における 1 - 4 8 時間にわたる塩化スルホニルまたは無水スルホン酸との反応により、E が

20

【 0 1 2 2】

【化 3 2】



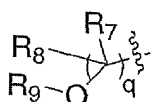
【 0 1 2 3】

であり、 R_7 および R_8 が水素であり且つ R_9 がスルホニルである式 I I I の化合物 (L I X) に転化させることができる。当業者に既知である条件下での L I X からの保護基、P、の除去が、E が

30

【 0 1 2 4】

【化 3 3】



【 0 1 2 5】

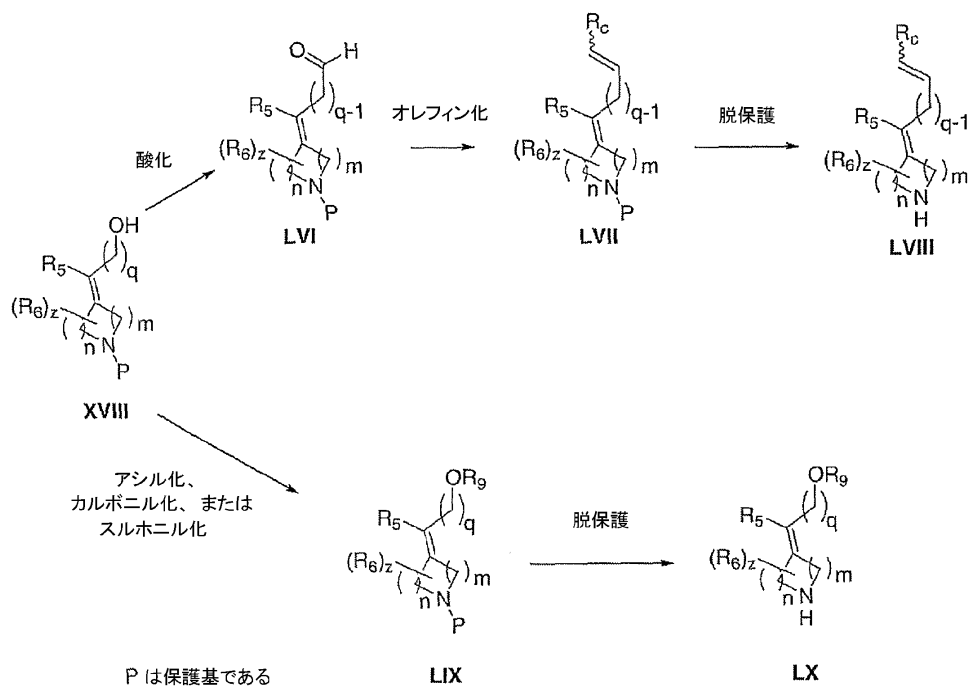
であり、 R_7 および R_8 が水素であり、そして R_9 がアシル、アルコキシカルボニル、またはスルホニルであるアミン I I I (L X) を与える。

40

【 0 1 2 6】

【化 3 4】

スキーム XXII



10

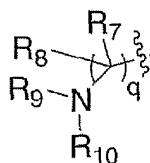
20

【 0 1 2 7】

スキーム V I I は例えばウィティッヒ、ワズウォース - ホルナー - エモンズまたはピーターソン・オレフィン化工程の如くであるがそれらに限定されない塩基で促進されるオレフィン化反応を用いるケトン X V I からオレフィン X X への直接的な転化を示す。或いは、適当に置換されたアミン X X I I I を用いて末端オレフィン X X I I からオレフィン・メタセシルによりアミン X X を製造することができる。当業者に既知である標準的な条件下での X X からの保護基、P の除去が、E が

【 0 1 2 8】

【化 3 5】



30

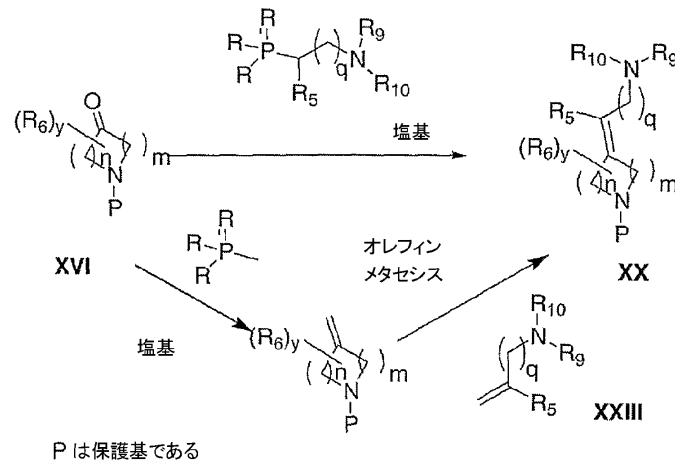
【 0 1 2 9】

であり、且つ R₇ および R₈ が水素であるアミン I I I を与える。

【 0 1 3 0】

【化 3 6】

スキーム VII



P は保護基である

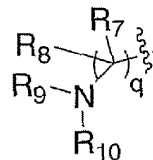
XXII

【 0 1 3 1 】

スキームⅤⅠⅠⅠは、アリル系アルコールⅩⅩⅤを与えるための二酸化セレンを用いるⅩⅩⅠⅤのヒドロキシル化を示す。転換は例えば塩化メチレン、トルエンまたはテトラヒドロフランの如くであるがそれらに限定されない溶媒中で25 ~ 150 の間の温度において、場合により例えばヒドロ過酸化tert-ブチルの如き共溶媒の存在下で行われる。当業者に既知である標準的な条件下でのⅩⅩⅤからの保護基、Pの除去が、Eが

【 0 1 3 2 】

【化 3 7】



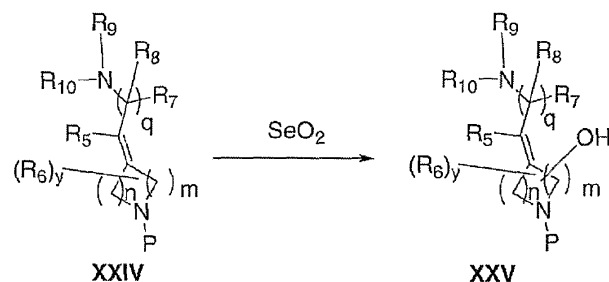
【 0 1 3 3 】

であり、且つ R_6 の 1 個がヒドロキシであるアミン III を与える。

【 0 1 3 4 】

【化 3 8】

スキーム VIII



P は保護基である

【 0 1 3 5 】

スキーム I X は、例えばテトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、または塩化メチレンの如くであるがそれらに限定されない溶媒中での 1 ~ 2 4 時間にわたる - 78 ~ 120 の間の温度における例えば n - ブチルリチウム、水素化ナトリウムまたは炭酸カリウムの如くであるがそれらに限定されない塩基の存在下における適当に置換されたケトン

10

20

30

40

50

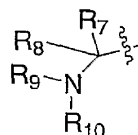
(XVI)のピーターソン、ウィティッヒまたはワズウース - ホルナー - エモンズ・オレフィン化工程を用いる R_7 が以上で定義された通りである α , β -不飽和カルボニルXXVIの製造を示す。生じるカルボニル化合物(XXVI)を例えばトルエン、塩化メチレン、またはテトラヒドロフランの如くであるがそれらに限定されない溶媒中で1~24時間にわたり0 ~ 120 の間の温度において例えば水素化アルミニウムジイソブチル、ホウ水素化トリエチルリチウムまたはホウ水素化ナトリウムの如くであるがそれらに限定されない還元剤を用いて還元して対応するアルコールXXVIIを与えることができる。或いは、カルボニル化合物が例えば有機リチウム種またはグリニヤール試薬の如き適当に置換された有機金属剤(R_8M 、ここでMは金属である)を用いる求核性付加を受けて、 R_8 がアルキルである対応するアルコールXXVIIを与えることができる。後者の転換に適する溶媒は、-78 ~ 20 の範囲にわたる温度における30分間~48時間にわたる、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、またはトルエンを包含する。 R_7 または R_8 の一方が水素である場合には、標準的な条件下でのXXVII中のアルコール官能基からXXVII中のような臭化物、メシレートまたはトシレートの如くであるがそれらに限定されない脱離基への転化並びに例えばジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、またはテトラヒドロフランの如くであるがそれらに限定されない溶媒中での1~24時間にわたる0 ~ 120 の間の温度における適当に置換されたアミンによる脱離基の置換がアルコールXXVIIをアミンXXXに転化させる。当業者に既知である標準的な条件下でのXXXからの保護基、Pの除去が、Eが

10

【0136】

20

【化39】



【0137】

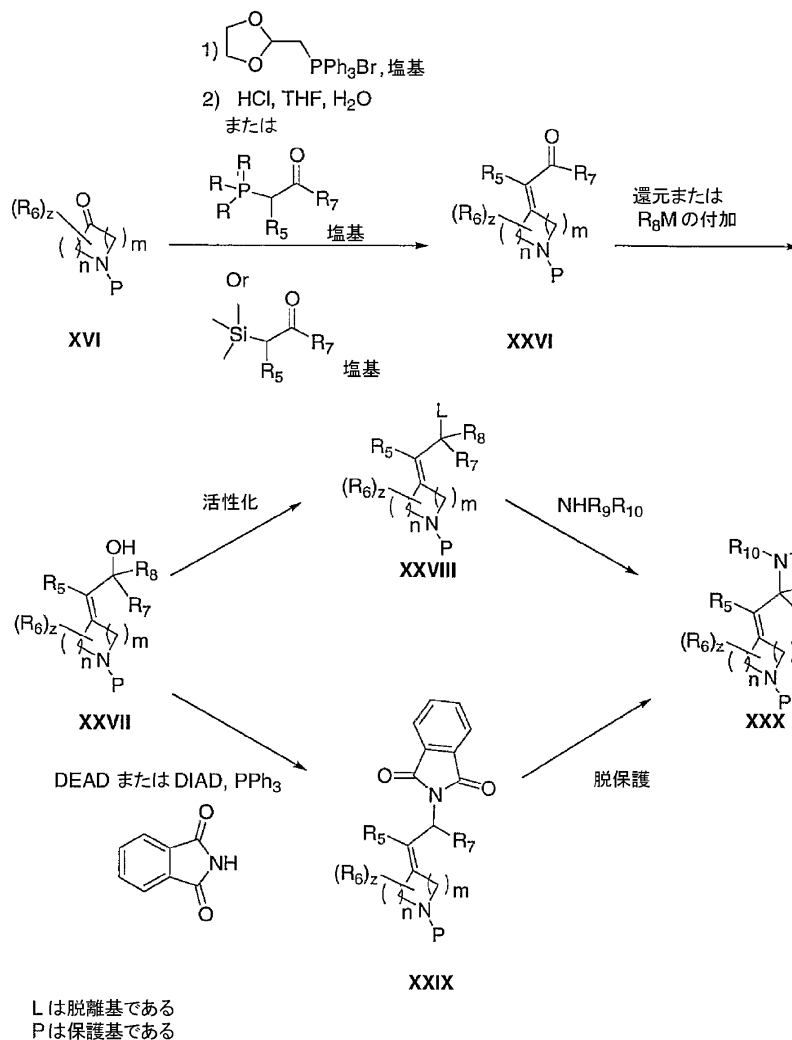
であり、且つ R_7 および R_8 の一方が水素であるアミンIIIを与える。或いは、 R_7 または R_8 の一方が水素である場合には、アルコールXXVIIの直接的な置換をフタルイミドおよびアゾジカルボン酸ジアルキルを用いるミツノブ反応により行い、引き続き例えばメタノールまたはエタノールの如き溶媒中でのヒドラジンを用いるフタルイミドの脱保護がアミンXXXを与えることができる。保護基、P、をXXIXから当業者に既知である標準的な条件下で除去して、 R_8 が水素であり且つ R_9 およびP"がそれらが結合される窒素と一緒にあってフタルイミドを形成するアミンVを与えることができる。

30

【0138】

【化 40】

スキーム IX



10

20

30

【0139】

スキーム X は、R₅ がハロゲンである XXXVI の製造を記述する。R₅ が水素であるアルキリデン類 XXXI を例えば 1 - ブロモ - 2, 5 - ピロリジンジオン、1, 1, 1 - トリス (アセチルオキシ) - 1, 1 - ジヒドロ - 2 - ベンズヨードキソール - 3 (1H) - オンおよび臭化テトラアルキルアンモニウム、または塩化チオニルの如くであるがそれらに限定されない適当なハロゲン化剤を用いてハロゲン化して XXXII を与えることができる。アルキリデン XXXII を例えばトルエン、塩化メチレン、またはテトラヒドロフランの如くであるがそれらに限定されない溶媒中で 1 ~ 24 時間にわたり 0 ~ 120

の間の温度において例えば水素化アルミニウムジイソブチル、ホウ水素化トリエチルリチウムまたはホウ水素化ナトリウムの如くであるがそれらに限定されない還元剤を用いて還元して対応するアルコール XXXIII を与えることができる。或いは、カルボニル化合物が例えば有機リチウム種またはグリニヤール試薬の如き適当に置換された有機金属剤を用いる求核性付加を受けて、R₈ がアルキルである対応するアルコール XXXIII を与えることができる。後者の転換に適する溶媒は、-78 ~ 20 の範囲にわたる温度における 30 分間 ~ 48 時間にわたる、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、またはトルエンを包含する。R₇ または R₈ の一方が水素である場合には、標準的な条件下での XXXIII 中のアルコール官能基から XXXIV 中のような臭化物、メシレートまたはトシレートの如くであるがそれらに限定されない脱離基への転換並びに例えばジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、またはテトラヒドロフランの如くであるがそれらに

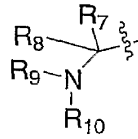
40

50

限定されない溶媒中での 1 ~ 24 時間にわたる 0 ~ 120 の間の温度における適当に置換されたアミンによる脱離基の置換が XXXIV をアミン XXXVI に転化させる。当業者に既知である標準的な条件下での XXXVI からの保護基、P の除去が、E が

【0140】

【化41】



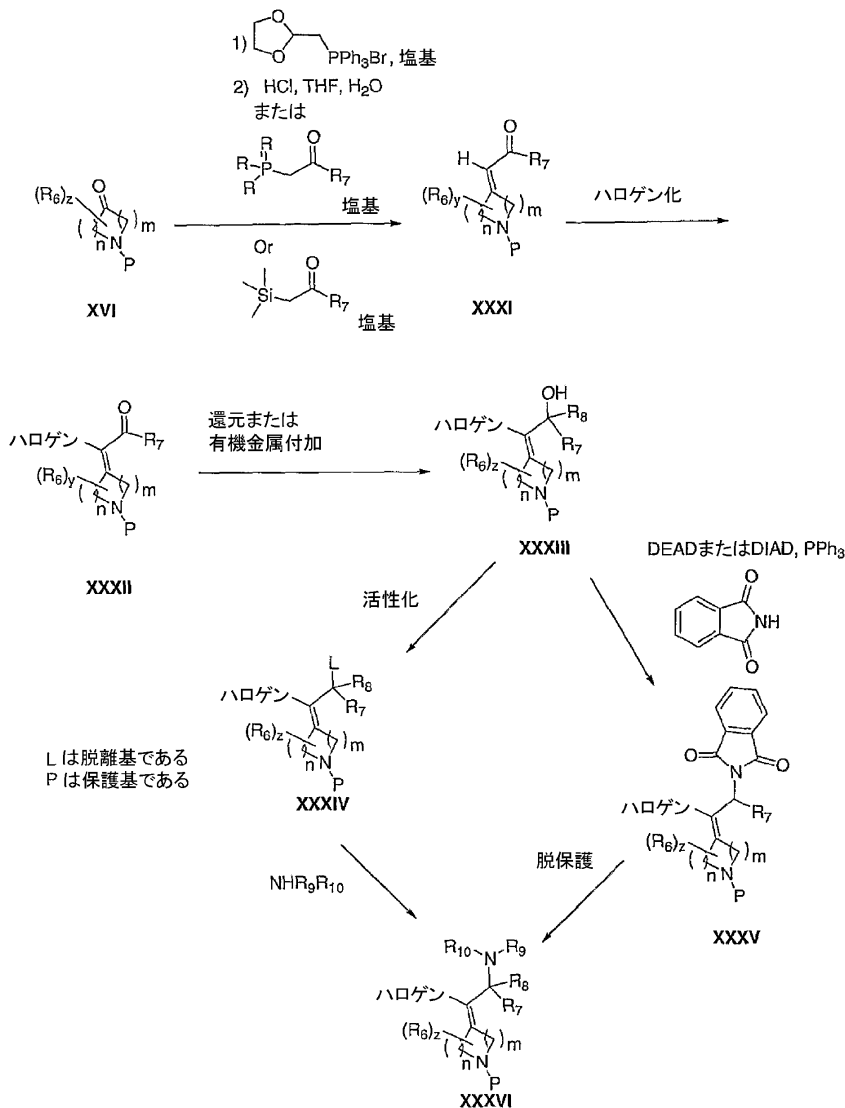
【0141】

であり、且つ R₇ および R₈ の一方が水素であるアミン III を与える。或いは、R₇ または R₈ の一方が水素である場合には、アルコール XXXIII の直接的な置換をフタルイミドおよびアゾジカルボン酸ジアルキルを用いるミツノブ反応により行い、引き続き例えばメタノールまたはエタノールの如き溶媒中でのヒドラジンを用いるフタルイミドの脱保護がアミン XXXVI を与えることができる。保護基、P、を XXXV から当業者に既知である標準的な条件下で除去して、R₈ が水素であり且つ R₉ および P がそれらが結合される窒素と一緒にあってフタルイミドを形成するアミン V を与えることができる。

【0142】

【化42】

スキーム X

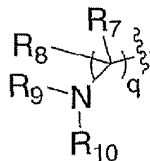


【 0 1 4 3 】

スキーム X I は、E が

【 0 1 4 4 】

【 化 4 3 】



【 0 1 4 5 】

であり、 R_7 および R_8 が水素であり且つ R_5 が置換されたまたは分枝鎖状のアルキルである側鎖アミン I I I の合成を示す。スキーム X I において、ハロゲン化されたカルボニル化合物 X X X I I と同様な方法で R_a が水素またはアルキルであるハロゲン化されたカルボニル化合物 X X X V I I を製造することができる。 R_a が水素またはアルキルであるカルボニル化合物 X X X V I I を例えばトルエン、塩化メチレンまたはテトラヒドロフランの如くであるがそれらに限定されない溶媒中で 1 ~ 2 4 時間にわたり 0 ~ 1 2 0 の温度において例えば水素化アルミニウムジイソブチル、ホウ水素化トリエチルリチウムまたはホウ水素化ナトリウムの如くであるがそれらに限定されない還元剤を用いて還元して、 R_a が水素またはアルキルであり、 R_b の一方が水素であり、且つ他方の R_b がヒドロキシである対応するアルコール X X X V I I I を与えることができる。或いは、 R_a がアルキルであるカルボニル化合物 X X X V I I が例えば有機リチウム種またはグリニヤール試薬の如き適当に置換された有機金属剤を用いる求核性付加を受けて、 R_8 がアルキルであり、 R_b の一方が水素であり、且つ他方の R_b がヒドロキシである対応するアルコール X X X V I I I を与えることができる。最後に、 R_a が水素またはアルキルであるカルボニル化合物 X X X V I I、または R_a が水素またはアルキルであり、 R_b の一方が水素であり、且つ他方の R_b がヒドロキシであるアルコール X X X V I I I を例えば塩化メチレンの如くであるがそれらに限定されない溶媒中で 1 ~ 2 4 時間にわたり 0 ~ 6 0 の間の温度において例えば (N - エチルエタナミナト) トリフルオロ硫黄 (D A S T) または三弗化ビス (2 - メトキシエチル) アミノ硫黄 (デキオキソフルオル (D e o x o f l u o r)) の如くであるがそれらに限定されない求核性弗素化試薬を用いて弗素化して X X X V I I I を与えることができ、ここで基質としてのカルボニル化合物 X X X V I I の場合には、 R_a は水素またはアルキルであり且つ R_b は弗素であり、そして基質としてのアルコール X X X V I I I の場合には、 R_a は水素またはアルキルであり、 R_b の一方は水素であり、且つ他方の R_b は弗素である。ハロゲン化されたアルキリデン X X X V I I I を例えば酢酸パラジウム、ジカルボニルビス (トリフェニルホスフィン) ニッケル、またはテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウムの如くであるがそれらに限定されない遷移金属触媒の存在下で、一酸化炭素の雰囲気下で、場合により溶媒としての例えばメタノールの如き第二の添加剤の存在下で、または例えばジメチルスルホキシドもしくはテトラヒドロフランの如くであるがそれらに限定されない溶媒中で、1 ~ 2 4 時間にわたり 0 ~ 1 2 0 の間の温度においてカルボニル化してエステル X X X I X を与えることができる。X X X I X を例えばトルエン、塩化メチレン、またはテトラヒドロフランの如くであるがそれらに限定されない溶媒中で 1 ~ 2 4 時間にわたり 0 ~ 1 2 0 の間の温度において例えば水素化アルミニウムジイソブチル、ホウ水素化トリエチルリチウムまたはホウ水素化ナトリウムの如くであるがそれらに限定されない還元剤を用いて還元して、 $q = 1$ である対応するアルコール X L を与えることができる。標準的な条件下でのアルコール X L からの例えば臭化物、メシレートまたはトシレートの如くであるがそれらに限定されない脱離基 X L I への転化並びに例えばジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、またはテトラヒドロフランの如くであるがそれらに限定されない溶媒中での 1 ~ 2 4 時間にわたる 0 ~ 1 2 0 の間の温度における適当に置換されたアミンによる脱離基の置換がアルコール X L をアミン X L I I I に転化させる。当業者に既知である標準的な条件

10

20

30

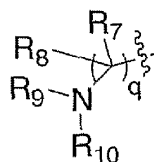
40

50

下での X L I I I からの保護基、P の除去が、E が

【 0 1 4 6 】

【 化 4 4 】



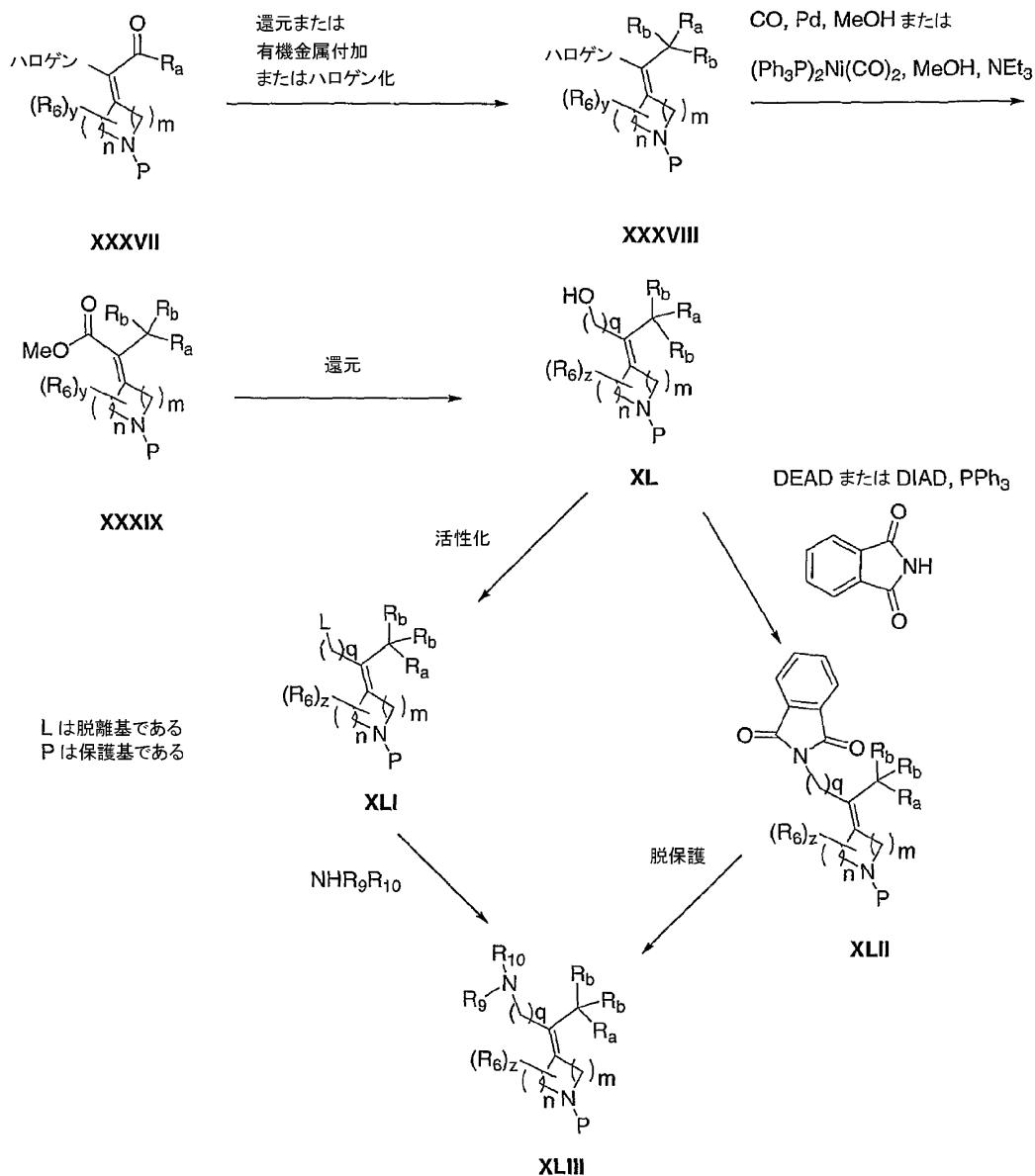
【 0 1 4 7 】

であり、 R_7 および R_8 が水素であり且つ R_5 が $C R_a R_a R_b$ であるアミン I I I を与える。或いは、アルコール X L の直接的な置換をフタルイミドおよびアゾジカルボン酸ジアルキルを用いるミツノブ反応により行って X L I I I を与えることができる。例えばメタノールまたはエタノールの如き溶媒中でのヒドラジンを用いるフタルイミド X L I I I の脱保護が、アミン X L I I I を与える。保護基、P を X L I I I から当業者に既知である標準的な条件下で除去して、 R_7 および R_8 が水素であり、 R_9 および P " がそれらが結合される窒素と一緒になってフタルイミドを形成し且つ R_5 が $C R_a R_a R_b$ であるアミン V を与えることができる。

【 0 1 4 8 】

【化 4 5】

スキーム XI

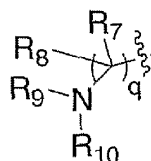


【0149】

スキーム X I I は、E が

【0150】

【化 4 6】



【0151】

であり、 R_7 または R_8 の一方が水素であり且つ他方がアルキルであり、 R_5 が置換されたもしくは分枝鎖状のアルキルであり、そして q が 1 である側鎖アミン I I I の合成を示す。上記の通りにして製造された化合物 X X X V I I I を例えば酢酸パラジウム、ジカルボニルビス(トリフェニルホスフィン)ニッケル、またはテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムの如くであるがそれらに限定されない遷移金属触媒の存在下で、一酸

10

20

30

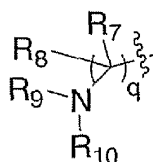
40

50

化炭素の雰囲気下で、有機金属試薬 R_7M (ここで R_7 は以上で定義されておりそして例えば三水素化トリブチルまたはアルキルインジウム剤 (Organic Letters 2003、5(7)、1103-1106) を包含する) の存在下で、例えばメタノール、ジメチルスルホキシドもしくはテトラヒドロフランの如くであるがそれらに限定されない溶媒中で、1~24時間にわたり 0 ~ 120 °C の間の温度においてカルボニル化して R_7 が以上で定義されている通りである $XLIV$ を与えることができる。カルボニル化合物 $XXXIX$ を例えばトルエン、塩化メチレン、またはテトラヒドロフランの如くであるがそれらに限定されない溶媒中で 1~24時間にわたり 0 ~ 120 °C の間の温度において例えば水素化アルミニウムジイソブチル、ホウ水素化トリエチルリチウムまたはホウ水素化ナトリウムの如くであるがそれらに限定されない還元剤を用いて還元して、対応するアルコール XLV を与えることができる。或いは、カルボニル化合物が例えば有機リチウム種またはグリニヤール試薬の如き適当に置換された有機金属試薬を用いる求核性付加を受けて、 R_8 がアルキルである対応するアルコール XLV を与えることができる。後者の転換に適する溶媒は、-78 ~ 20 °C の範囲にわたる温度における30分間~48時間にわたる、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、またはトルエンを包含する。 R_7 または R_8 の一方が水素である場合には、標準的な条件下での XLV 中のアルコール官能基から $XLVI$ 中のような臭化物、メシレートまたはトシレートの如くであるがそれらに限定されない脱離基への転化並びに例えばジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、またはテトラヒドロフランの如くであるがそれらに限定されない溶媒中での 1~24時間にわたる 0 ~ 120 °C の間の温度における適当に置換されたアミンによる脱離基の置換がアルコール XLV をアミン $XLVII$ に転化させる。当業者に既知である標準的な条件下での $XLVII$ からの保護基、 P の除去が、 E が

【0152】

【化47】



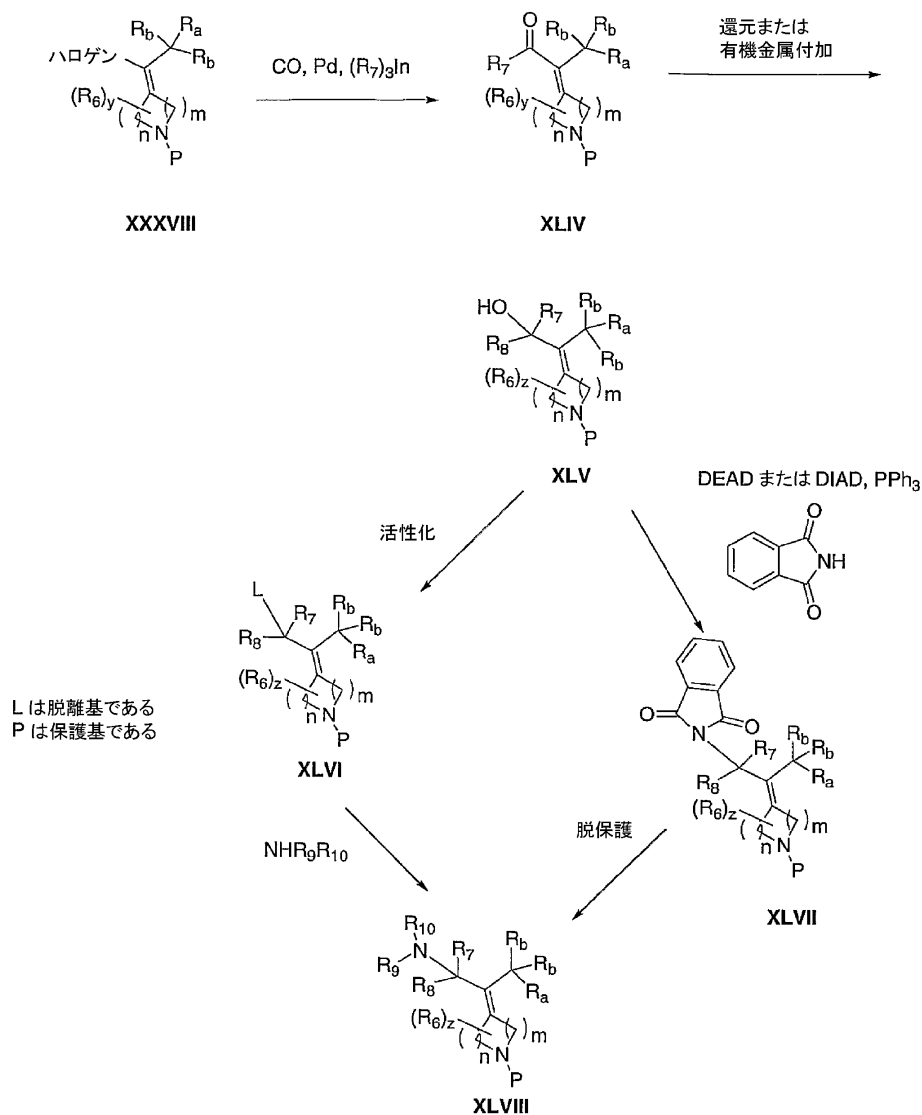
【0153】

であり、 R_7 および R_8 の一方が水素であり且つ他方がアルキルであり、 R_5 が置換されたもしくは分枝鎖状のアルキルであり、そして R_5 が q が 1 であるアミン $IIII$ を与える。或いは、 R_7 および R_8 の一方が水素である場合には、アルコール XLV の直接的な置換をフタルイミドおよびアゾジカルボン酸ジアルキルを用いるミツノブ反応により行い、引き続き例えばメタノールまたはエタノールの如くであるがそれらに限定されない溶媒中でのヒドラジンを用いるフタルイミドの脱保護がアミン $XLVII$ を与えることができる。保護基、 P 、を $XLVII$ から当業者に既知である標準的な条件下で除去して、 R_7 および R_8 の一方が水素であり且つ他方がアルキルであり、 R_9 および P がそれらが結合される窒素と一緒になってフタルイミドを形成し、 R_5 が置換されたもしくは分枝鎖状のアルキルであり、そして q が 1 であるアミン V を与えることができる。

【0154】

【化 48】

スキーム XII



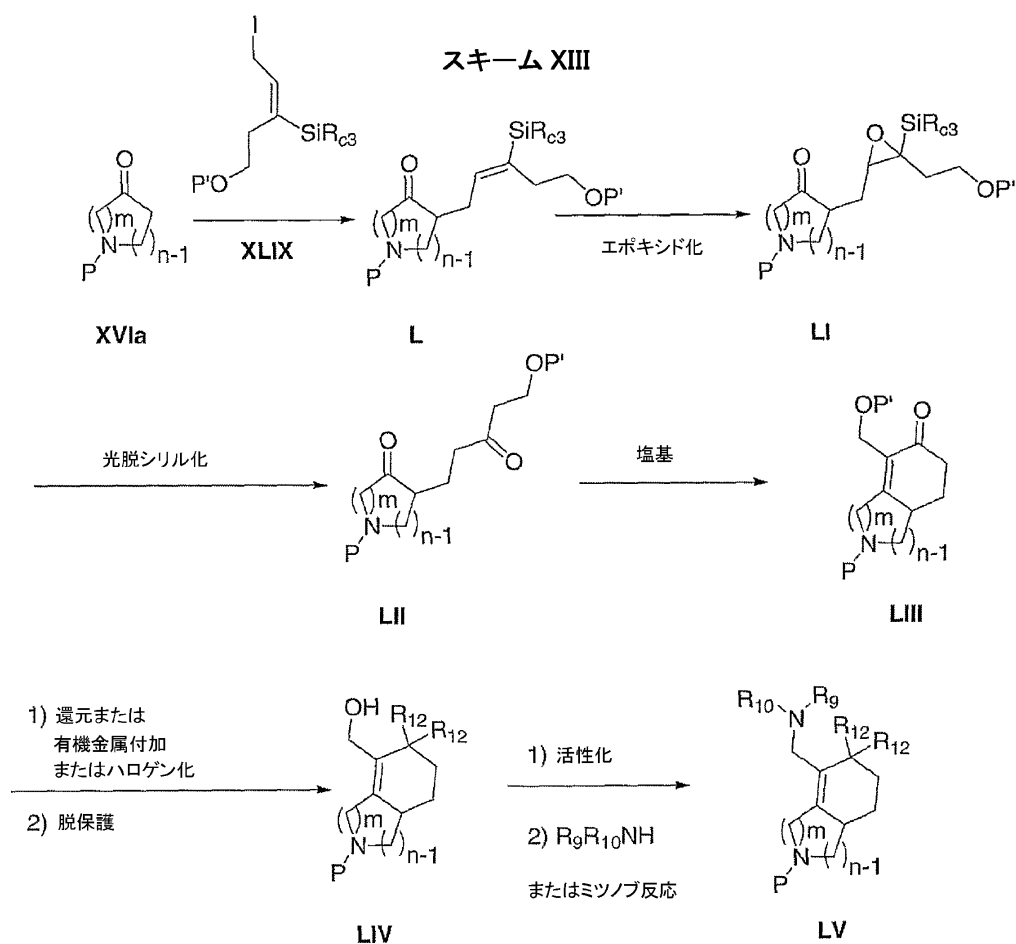
【0155】

スキーム XII は塩基で促進させるストーク・ユング (Stork-Jung) ・ビニルシラン・ロビンソン (Robinson) 環付加実験記録 (Tetrahedron Letters、2001、42、9123) を用いるケトン X V I a からオレフィン L I I I への転化を示す。ケトン X V I a と R_c がアルキル基であり且つ P' がヒドロキシ保護基であるヨウ化アリル X L I X との縮合 (Tetrahedron Letters、2001、42、9123) がアルキル化されたケトン L を与える。例えばジメチルジオキシランまたは *m*-クロロ過安息香酸の如くであるがそれらに限定されないエポキシド化剤を用いるケトン L のエポキシド化がオキシラン L I を与える。例えば弗化テトラ *n*-ブチルアンモニウムまたはピリジニウムポリ (弗化水素) の如くであるがそれらに限定されない剤を用いる L I の光脱シリル化と同時のエポキシド開環とがケトン L I I を与える。L I I の環付加を例えばナトリウムメトキシドの如くであるがそれらに限定されない塩基を用いる L I I の処理により行って L I I I を与えることができる。 α , β -不飽和ケトン L I I I を例えばトルエン、塩化メチレン、またはテトラヒドロフランの如くであるがそれらに限定されない溶媒中で 1 ~ 24 時間にわたり 0 ~ 120 の間の温度において例えば水素化アルミニウムジイソブチル、ホウ水素化トリエチルリチウムまたはホウ水素化ナトリウムの如くであるがそれらに限定されない還元剤を用いて還元して、ヒドロ

キシ保護基の除去後に、 R_{12} の一方が水素であり且つ他方の R_{12} がヒドロキシである対応するアルコール L I V を与えることができる。或いは、L I I I が例えば有機リチウム種またはグリニヤール試薬の如き適当に置換された有機金属試薬を用いる求核性付加を受けて、ヒドロキシ保護基の除去後に、 R_{12} の一方がアルキルであり且つ他方の R_{12} がヒドロキシである対応するアルコール L I V を与えることができる。後者の転換に適する溶媒は、 $-78 \sim 20$ の範囲にわたる温度における 30 分間 ~ 48 時間にわたる、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、またはトルエンを包含する。最後に、カルボニル化合物 L I I I を例えば塩化メチレンの如くであるがそれに限定されない溶媒中で 1 ~ 24 時間にわたり $0 \sim 60$ の間の温度において例えば (N - エチルエタナミナト) トリフルオロ硫黄 (D A S T) または三弗化ビス (2 - メトキシエチル) アミノ硫黄 (デキオキソフルオル) の如くであるがそれらに限定されない求核性弗素化試薬を用いて弗素化して、ヒドロキシ保護基の除去後に、 R_{12} が弗素である L I V を与えることができる。

【 0 1 5 6 】

【 化 4 9 】

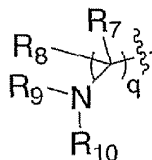


【 0 1 5 7 】

アルコール L I V を標準的な条件下で例えば臭化物、メシレートまたはトシレートの如くであるがそれらに限定されない脱離基に転化させることができる。例えばジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、またはテトラヒドロフランの如くであるがそれらに限定されない溶媒中での 1 ~ 24 時間にわたる $0 \sim 120$ の間の温度における適当に置換されたアミンによる脱離基の置換が L I V をアミン L V に転化させる。当業者に既知である標準的な条件下での L V からの保護基、P の除去が、E が

【 0 1 5 8 】

【化 5 0】



【 0 1 5 9】

であり、 R_7 および R_8 が水素であり、且つ R_5 および R_6 が一緒になって 6 - 員の炭素環式環を形成し、そして q が 1 である対応する第二級アミン I I I を与える。或いは、アルコール L I V の直接的な置換をフタルイミドおよびアゾジカルボン酸ジアルキルを用いるミツノブ反応により行い、引き続き例えばメタノールまたはエタノールの如き溶媒中でのヒドラジンをを用いるフタルイミドの脱保護が R_9 および R_{10} が水素であるアミン L V を与えることができる。

10

【実施例】

【 0 1 6 0】

実験の部

前駆体製造 - 複素環式核

全ての複素環式核、例えば 1 - シクロプロピル - 1, 4 - ジヒドロ - 6, 7 - ジフルオロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - キノリン - 3 - カルボン酸、7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - ナフトピリジン - 3 - カルボン酸、9, 10 - ジフルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - メチル - 7 - オキソ - 7 H - ピリド [1, 2, 3 - d e] - 1, 4 - ベンゾキサジン - 6 - カルボン酸、1 - シクロプロピル - 1, 4 - ジヒドロ - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - キノリン - 3 - カルボン酸、7 - クロロ - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - ナフチリジン - 3 - カルボン酸、1 - シクロプロピル - 1, 4 - ジヒドロ - 6, 7 - ジフルオロ - 5 - メチル - 4 - オキソ - キノリンカルボン酸、1 - [(1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1, 4 - ジヒドロ - 6, 7 - ジフルオロ - 5 - メチル - 4 - オキソ - キノリンカルボン酸、1 - (6 - アミノ - 3, 5 - ジフルオロ - 2 - ピリジニル) - 8 - クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - キノリン - 3 - カルボン酸および 1 - シクロプロピル - 1, 4 - ジヒドロ - 7 - フルオロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - キノリン - 3 - カルボン酸は文献の方法 (複素環式核の一般的な製造工程に関する上記論議参照) に従い製造されたかまたは商業源から購入された。

20

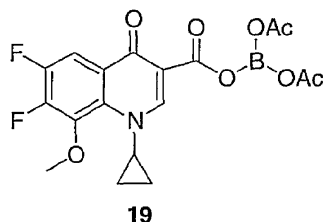
30

【 0 1 6 1】

前駆体製造 A - ホウ酸ジアシルキノリニル類の製造

【 0 1 6 2】

【化 5 1】



19

40

【 0 1 6 3】

化合物 19 (式 X V : $L = F$ 、 $A = C - OMe$ 、 $R_1 = \text{シクロプロピル}$ 、 $R_2 = H$ 、 $R_3 = F$ 、 $R_4 = H$)

ホウ酸ジアシルキノリニル類を米国特許第 5, 157, 117 号明細書に報告された工程により製造した。ホウ酸 (2.4 g、38.7 ミリモル)、無水酢酸 (13.8 mL、146 ミリモル) および塩化亜鉛 (52 mg、0.38 ミリモル) の混合物を 110 に 1.5 時間にわたり暖め、酢酸 (51 mL) で処理しそしてそのままさらに 1 時間にわた

50

り 110 において攪拌した。生じた混合物を 60 に放冷し、1-シクロプロピル-1,4-ジヒドロ-6,7-ジフルオロ-8-メトキシ-4-オキソ-キノリン-3-カルボン酸(18)(7.3g、25.9ミリモル)および酢酸(26mL)で処理した。生じた溶液を 60 に5時間にわたり暖め、室温に冷却し、そして真空中で濃縮した。残渣を水(50mL)で処理しそして固体を濾過により集めた。生じた固体を水(3×50mL)で洗浄し、そして乾燥して標記化合物を白色固体として与え、それをそのまま次の反応で使用した。

【0164】

上記と同じ工程を用いて表2に挙げられた各複素環式カルボン酸類の各々を対応するホウ酸ジアシル誘導体(17、21、23、および83)に転化した。

【0165】

【表6】

表2

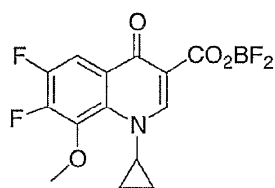
化合物	キノロン	化合物	ホウ酸ジアシルキノリル
16		17	
20		21	
22		23	
82		83	

【0166】

前駆体製造C - ホウ酸ジフルオロキノリル類の製造

【0167】

【化52】



223

【0168】

1-シクロプロピル-1,4-ジヒドロ-6,7-ジフルオロ-8-メトキシ-4-オキソ-キノリン-3-カルボン酸ジフルオロホウ酸エステル(223)。

【0169】

1-シクロプロピル-1,4-ジヒドロ-6,7-ジフルオロ-8-メトキシ-4-オ

10

20

30

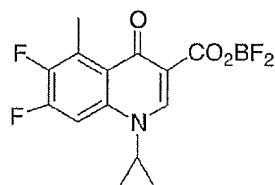
40

50

キソ - キノリン - 3 - カルボン酸 (1 8) (1 0 . 0 8 g ; 3 4 . 1 4 ミリモル) および無水 T H F (1 5 0 m L) 中の三弗化ホウ素エーテレート (3 0 m L ; 2 3 6 ミリモル) を還流温度で窒素雰囲気下で 3 6 時間にわたり加熱した。冷却後に、エーテル (2 5 0 m L) を加えた。生じた白色固体を濾過により集め、エーテルで洗浄しそして乾燥して 1 - シクロプロピル - 1 , 4 - ジヒドロ - 6 , 7 - ジフルオロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - キノリン - 3 - カルボン酸ジフルオロホウ酸エステル (2 2 3) (7 . 2 9 g ; 6 3 % 収率) を白色固体として与えた。M S 3 4 4 (M + H) 。

【 0 1 7 0 】

【 化 5 3 】



224

10

【 0 1 7 1 】

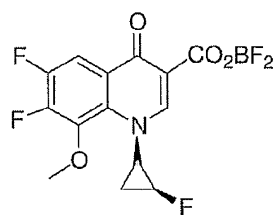
1 - シクロプロピル - 1 , 4 - ジヒドロ - 6 , 7 - ジフルオロ - 5 - メチル - 4 - オキソ - キノリンカルボン酸ジフルオロホウ酸エステル (2 2 4) 。

【 0 1 7 2 】

これは 1 - シクロプロピル - 1 , 4 - ジヒドロ - 6 , 7 - ジフルオロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - キノリン - 3 - カルボン酸ジフルオロホウ酸エステル (2 2 3) と同様な方法で製造されたが 1 - シクロプロピル - 1 , 4 - ジヒドロ - 6 , 7 - ジフルオロ - 5 - メチル - 4 - オキソ - キノリンカルボン酸 (B i o o r g a n i c a n d M e d i c i n a l C h e m i s t r y 1 9 9 5 、 3 、 1 6 9 9 に記載された通りにして製造される) で出発して (2 2 4) (5 8 %) を白色粉末として与えた。M S 3 2 8 (M + H) 。

【 0 1 7 3 】

【 化 5 4 】



225

30

【 0 1 7 4 】

1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 6 , 7 - ジフルオロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - キノリン - 3 - カルボン酸ジフルオロホウ酸エステル (2 2 5) 。

【 0 1 7 5 】

これは 1 - シクロプロピル - 1 , 4 - ジヒドロ - 6 , 7 - ジフルオロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - キノリン - 3 - カルボン酸ジフルオロホウ酸エステル (2 2 3) と同様な方法で製造されたが 1 - [(1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1 , 4 - ジヒドロ - 6 , 7 - ジフルオロ - 5 - メチル - 4 - オキソ - キノリンカルボン酸 (国際公開第 0 1 / 0 7 2 7 3 8 号パンフレットに記載された通りにして製造される) で出発して (2 2 5) (4 9 %) を灰色固体として与えた。M S 3 6 2 (M + H) 。

【 0 1 7 6 】

前駆体製造 B - 側鎖 I I I

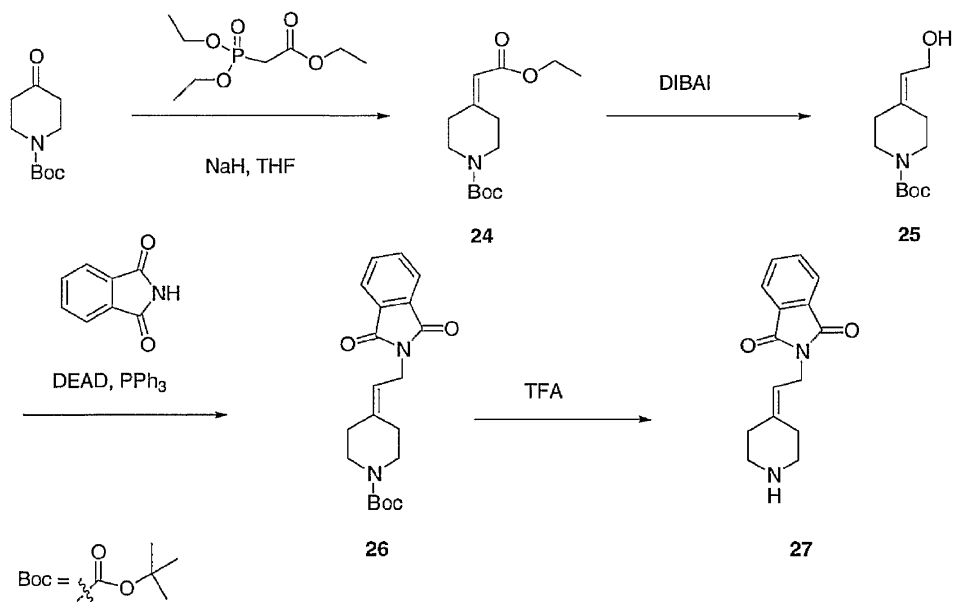
【 0 1 7 7 】

40

50

【化 5 5】

スキーム XIV



10

【 0 1 7 8 】

20

スキーム X I V の化合物 2 7 :

4 - (2 - エトキシ - 2 - オキソエチリデン) ピペリジニル - 1 - カルボン酸 t - ブチル (2 4) は S a t o e t a l . H e t e r o c y c l e s 、 2 0 0 1 、 5 4 、 7 4 7 に記載された工程に従い製造された。

4 - (2 - ヒドロキソエチリデン) ピペリジニル - 1 - カルボン酸 t - ブチル (2 5) は S a t o e t . a l H e t e r o c y c l e s 、 2 0 0 1 、 5 4 、 7 4 7 に記載された工程に従い製造された。

【 0 1 7 9 】

30

4 - [2 - (1 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ジオキソ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) エチリデン] - ピペリジニル - 1 - カルボン酸 t - ブチル (2 6) は S y n t h e s i s 1 9 9 5 、 7 5 6 から応用された工程により製造された。25 (2 5 0 m g 、 1 . 1 0 ミリモル) 、 フタルイミド (2 0 8 m g 、 1 . 4 0 ミリモル) 、 およびトリフェニルホスフィン (3 6 6 m g 、 1 . 4 0 ミリモル) の乾燥 T H F (1 0 m L) 中溶液を注射器を介して加えられたアゾジカルボン酸ジエチル (0 . 2 5 m L 、 1 . 4 0 ミリモル) で暗所で窒素下で処理した。5 時間後に、反応混合物を水 (1 0 m L) で処理し、酢酸エチル (5 0 m L) で希釈し、1 0 % 水性炭酸水素ナトリウム (2 x 2 5 m L) で洗浄し、そして乾燥した (M g S O ₄) 。フラッシュクロマトグラフィーによる精製 (0 - 3 0 % 酢酸エチル / ヘキサン類) が標記化合物 (3 8 9 m g 、 7 8 %) を白色フォームとして与えた。M S 3 5 7 (M + H) 。

【 0 1 8 0 】

40

4 - [2 - (1 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ジオキソ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) エチリデン] - 1 - ピペリジントリフルオロ酢酸塩 (2 7) 。 2 6 (3 8 0 m g 、 1 . 0 3 ミリモル) の溶液を C H ₂ C l ₂ (5 0 m L) の中に溶解させそしてトリフルオロ酢酸 (1 m L) で室温において処理した。1 時間後に、反応混合物を真空中で濃縮して標記化合物 2 7 (3 6 3 m g 、 1 0 0 %) を油として与えた。M S 2 5 7 (M + H) 。

【 0 1 8 1 】

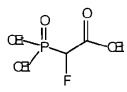
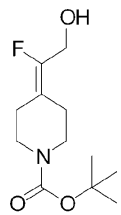
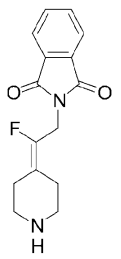
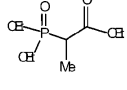
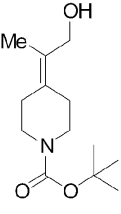
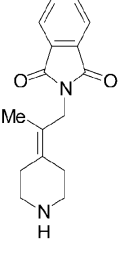
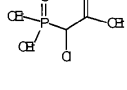
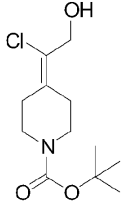
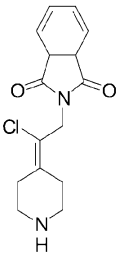
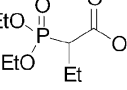
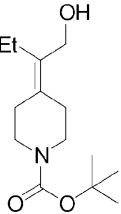
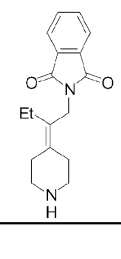
1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 4 - ピペリジノンを表 3 に挙げられた各ホスホノアセテート類の各々と反応させ、そして生成物を 2 7 の合成におけるものと同様な工程にかけて、対応するアルコール類 (2 8 - 3 0 、 8 4) および誘導されたアミン類 (3 1 - 3 3 、 8 5) を製造した。

50

【 0 1 8 2 】

【 表 7 】

表 3

ホスホノアセテート	化合物	アルコール	(M+H)	化合物	アミン	(M+H)
	28		246	31		275
	29		242	32		271
	30		262	33		291
	84		256	85		285

【 0 1 8 3 】

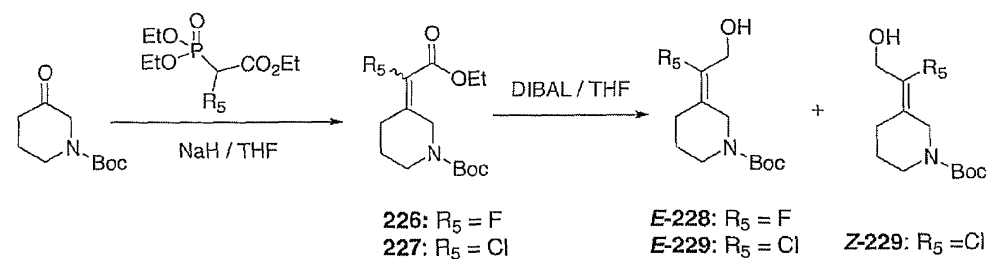
10

20

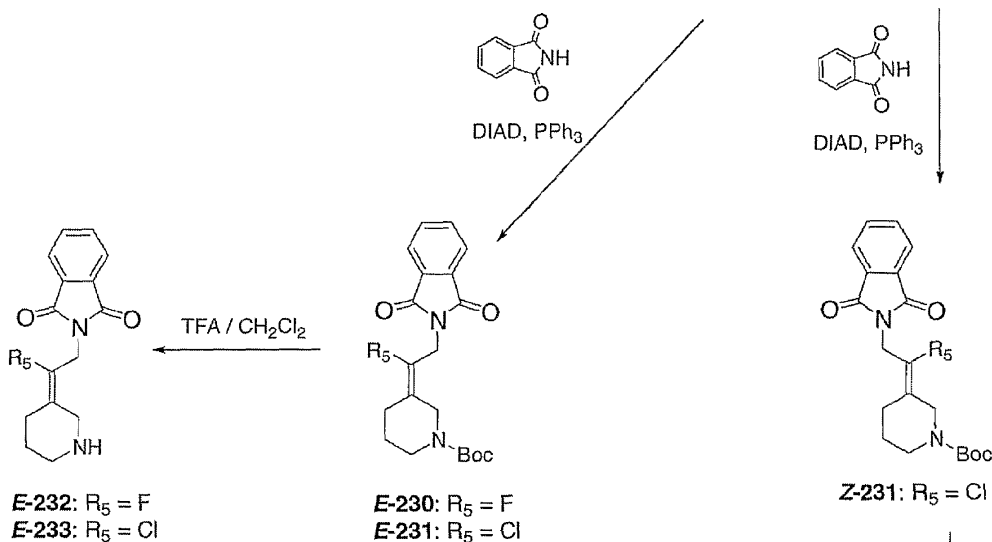
30

【化 5 6】

スキーム XL

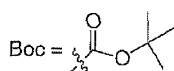


10



20

30



【0184】

スキーム XL 化合物の E - 232、E - 233、および Z - 233 :

(E / Z) - 3 - (1 - フルオロ - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチリデン) - ピペリジニル - 1 - カルボン酸 t - ブチル (226 ; $R_5 = F$)。

40

これは、1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - ピペリジノンの代わりに 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - ピペリジノンを使用しそして 2 - クロロホスホノ酢酸トリエチルの代わりに 2 - フルオロホスホノ酢酸トリエチルを使用したこと以外は、24の合成におけるものと同じ工程により製造された。MS 310 ($M + Na$)。

【0185】

(E / Z) - 3 - (1 - クロロ - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチリデン) - ピペリジニル - 1 - カルボン酸 t - ブチル (227 ; $R_5 = Cl$)。

これは、1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - ピペリジノンの代わりに 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - ピペリジノンを使用したこと以外は、24の合成

50

におけるものと同じ工程により製造された。MS 326 (M + Na)。

【0186】

(E/Z) - 3 - (1 - クロロ - 2 - ヒドロキシエチリデン) - ピペリジニル - 1 - カルボン酸 t - ブチル (E - 229 および Z - 229; R₅ = Cl)。

DIBAL - H のトルエン中 1.0 M 溶液 (8.2 mL、8.23 ミリモル) を 227 (1.0 g、3.29 ミリモル) のテトラヒドロフラン (10 mL) 中溶液に - 78 において窒素下で加えそして混合物を同じ温度において 5 時間にわたり攪拌し、次に室温に暖めそして一晩にわたり攪拌した。0.5 M ロシェ塩溶液 (40 mL) および EtOAc (80 mL) を反応に 0 において加えた。生じた混合物を室温において 3 時間にわたり攪拌した。相分離後に有機層を濃縮した。E/Z 異性体をフラッシュクロマトグラフィー (0 - 40% 酢酸エチル/ヘキサン類) により分離して E - 229 [200 mg、23%、MS 284 (M + Na)] を黄色油としてそして Z - 229 [250 mg、29%、MS 284 (M + Na)] を白色固体として与えた。

10

【0187】

(E) - 3 - (1 - フルオロ - 2 - ヒドロキシエチリデン) - ピペリジニル - 1 - カルボン酸 t - ブチル (E - 228; R₅ = F)。

これは、227 の代わりに 226 を使用したこと以外は、上記の工程と同様な方法で製造された。MS 268 (M + Na)。Z - 228 は粗製反応混合物中に存在したが、それはフラッシュクロマトグラフィーにより純粋形態で単離されなかった。

20

【0188】

(E) - 3 - [1 - フルオロ - 2 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) - エチリデン] - ピペリジニル - 1 - カルボン酸 t - ブチル (E - 230; R₅ = F)。

これは、25 の代わりに E - 228 を使用したこと以外は、26 の合成と同様な工程により製造された。MS 397 (M + Na)。

【0189】

(E) - 3 - [1 - クロロ - 2 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) - エチリデン] - ピペリジニル - 1 - カルボン酸 t - ブチル (E - 231; R₅ = Cl)。

これは、25 の代わりに E - 229 を使用したこと以外は、26 の合成と同様な工程により製造された。MS 413 (M + Na)。

30

【0190】

(Z) - 3 - [1 - クロロ - 2 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) - エチリデン] - ピペリジニル - 1 - カルボン酸 t - ブチル (Z - 231; R₅ = Cl)。

これは、25 の代わりに Z - 229 を使用したこと以外は、26 の合成と同様な工程により製造された。MS 413 (M + Na)。

【0191】

(E) - 3 - [1 - フルオロ - 2 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) - エチリデン] - ピペリジントリフルオロ酢酸塩 (E - 232; R₅ = F)。

40

これは、133 の代わりに E - 230 を使用したこと以外は、135 の合成におけるものと同じ工程により製造された。MS 275 (M + H)。

【0192】

(E) - 3 - [1 - クロロ - 2 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) - エチリデン] - ピペリジントリフルオロ酢酸塩 (E - 233; R₅ = Cl)。

これは、133 の代わりに E - 231 を使用したこと以外は、135 の合成におけるものと同じ工程により製造された。MS 291 (M + H)。

【0193】

50

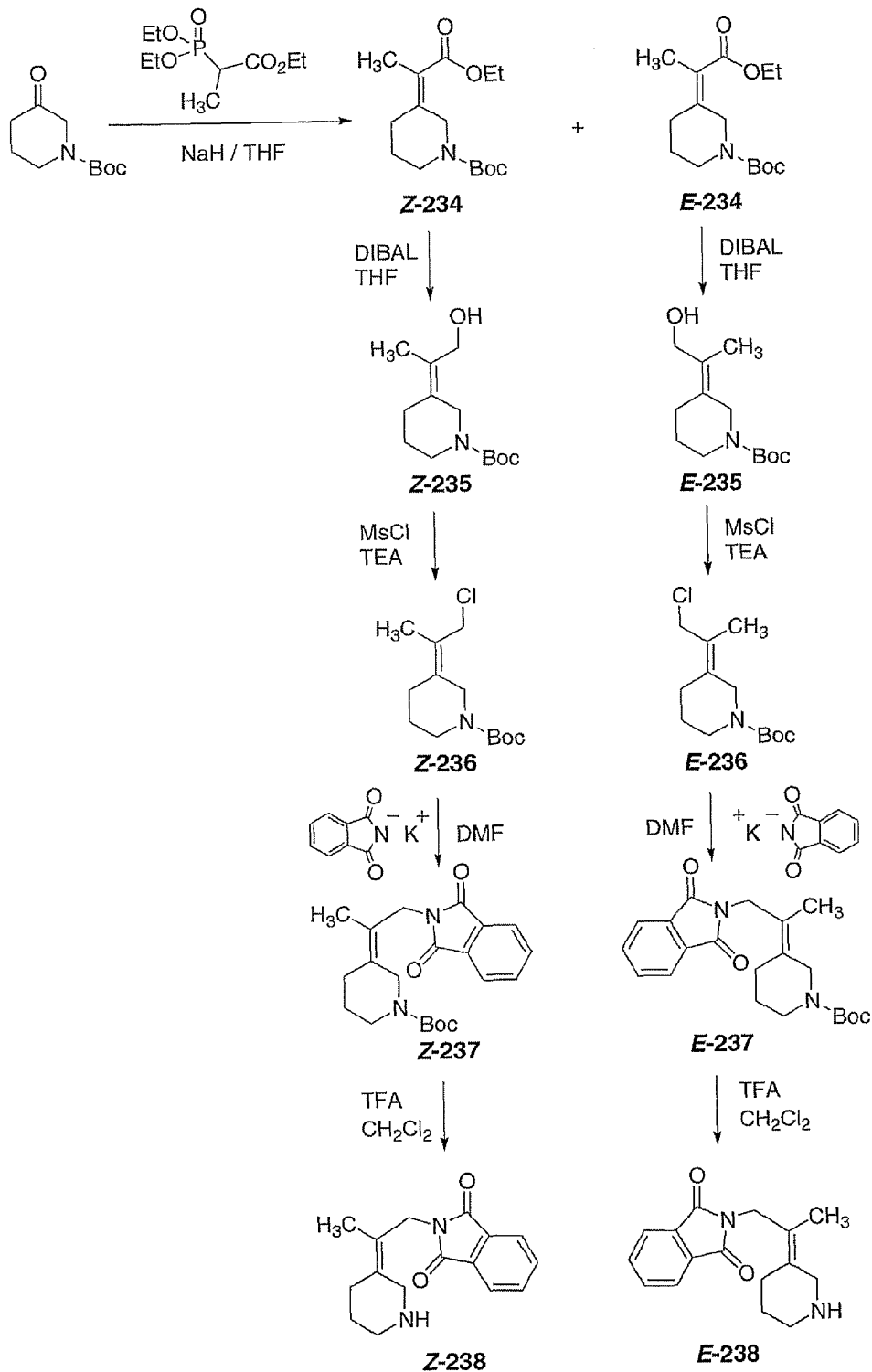
(Z) - 3 - [1 - クロロ - 2 - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) - エチリデン] - ピペリジントリフルオロ酢酸塩 (Z - 233 ; $R_5 = C1$) 。

これは、133の代わりにZ-231を使用したこと以外は、135の合成におけるものと同じ工程により製造された。MS 291 (M + H) 。

【 0 1 9 4 】

【 化 5 7 】

スキーム XLI



【 0 1 9 5 】

(スキーム X L I の化合物 Z - 238 および E - 238 :

10

20

30

40

50

(Z) - 3 - (1 - エトキシ - 1 - オキソ - 2 - プロピリデン) - ピペリジニル - 1 - カルボン酸 t - ブチル (Z - 234) および (E) - 3 - (1 - エトキシ - 1 - オキソ - 2 - プロピリデン) - ピペリジニル - 1 - カルボン酸 t - ブチル (E - 234)。

テトラヒドロフラン (50 mL) 中の水素化ナトリウム (1.10 g、ミリモル) (60% 油中) に 0 において 2 - ホスホノプロピオン酸トリエチル (7.00 mL、32.0 ミリモル) を加えそして生じた混合物を 20 分間にわたり攪拌し、そこで 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - ピペリジノンカルボン酸 (5.00 g、ミリモル) を加えそしてさらに 5 時間にわたり室温において攪拌した。混合物を濃縮し、半飽和水性 NaHCO₃ (200 mL) で希釈しそして酢酸エチル (6 X 40 mL) で抽出した。有機抽出物を Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮しそしてシリカゲル上で 10% 酢酸エチル/ヘキサン類を溶離剤として用いるクロマトグラフィーにかけた。幾何学的異性体を透明油として単離した。反応は 1.66 g (23%) のより高い R_f の E - 異性体および 3.71 g (50%) のより低い R_f の Z - 異性体を与えた。両者: MS 284 (M + H)。

【0196】

(Z) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 - プロピリデン) - ピペリジニル - 1 - カルボン酸 t - ブチル (Z - 235)。

テトラヒドロフラン (6 mL) 中の上記反応からの Z - 234 (0.4982 g、1.758 ミリモル) に - 78 において DIBAL (4.0 mL、1.0 M トルエン中) を加えた。混合物を 5 時間にわたり - 78 においてそして次に 30 分間にわたり室温において攪拌した。濃縮しそして 0 に冷却した後に、0.5 M 水性ロシェ塩 (50 mL) および酢酸エチル (20 mL) を加えそして混合物を 3 時間にわたり攪拌した。混合物を酢酸エチル (5 X 20 mL) で抽出し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮しそしてシリカゲル上で 30% 酢酸エチル/ヘキサン類を溶離剤として用いるクロマトグラフィーにかけた。生成物 (0.3163 g、74% 収率) が透明な油として得られた。MS 242 (M + H)。

【0197】

(Z) - 3 - (1 - クロロ - 2 - プロピリデン) - ピペリジニル - 1 - カルボン酸 t - ブチル (Z - 236)。

CH₂Cl₂ (3 mL) 中の上記反応からの Z - 235 (0.1607 g、0.6658 ミリモル) に トリエチルアミン (0.28 mL、2.0 ミリモル) そして次に塩化メタンスルホニル (0.08 mL、1.0 ミリモル) を加え、そして生じた混合物を 2 時間にわたり攪拌した。この混合物を飽和水性 NH₄Cl で処理し、CH₂Cl₂ (4 X 7 mL) で抽出し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮し、そしてシリカゲル上でクロマトグラフィー (溶離剤として 0 - 100% 酢酸エチル/ヘキサン類勾配) にかけて 0.1118 g (65%) の透明油を与えた。MS 260 (M + H)。

【0198】

(Z) - 3 - [1 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) - 2 - プロピリデン] - ピペリジニル - 1 - カルボン酸 t - ブチル (Z - 237)。

ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の上記反応からの Z - 236 (0.0859 g、0.331 ミリモル) に カリウムフタリイミド (0.075 g、4.0 ミリモル) を加えた。混合物を 3 日間にわたり 50 において攪拌した。水 (10 mL) および食塩水 (10 mL) を加えそして混合物を CH₂Cl₂ (4 X 8 mL) で抽出し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮し、そしてシリカゲル上でクロマトグラフィー (溶離剤として 0 - 40% 酢酸エチル/ヘキサン類勾配) にかけて Z - 237 (0.0459 g、38%) を白色固体として与えた。MS 371 (M + H)。

【0199】

(Z) - 3 - [1 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) - 2 - プロピリデン] - ピペリジニル - 1 - カルボン酸エステル (Z - 238)

これは、133の代わりにZ-237を使用したこと以外は、135の合成におけるものと同じ工程により製造された。MS 271 (M + H)。

【0200】

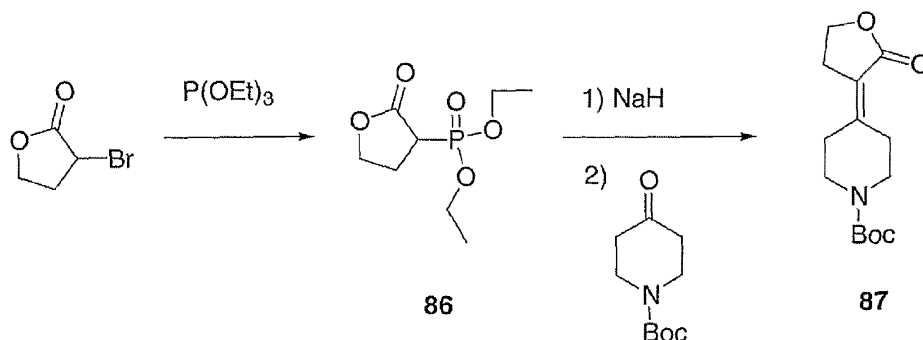
(E)-3-[1-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-2-プロピリデン]-ピペリジニル-1-カルボン酸エステル(E-238)

この幾何学的異性体はZ-234からZ-238への転化に関するものと同様な反応系列によりE-234から製造された。MS 271 (M + H)。

【0201】

【化58】

スキーム XXIII



【0202】

(2-オキソ-テトラヒドロ-フラン-3-イル)-ホスホン酸ジエチルエステル(86;スキームXXIII)はMurphy et al. Chemical Communications 1996、6、737-8に記載された工程に従い製造された。

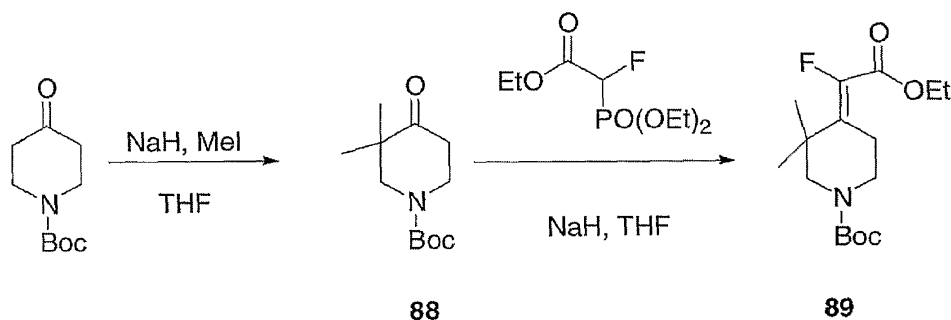
【0203】

4-(2-オキソ-ジヒドロフラン-3-イリデン)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(87;スキームXXIII)はSato et al. Heterocycles、2001、54、747に記載されたものと同様な工程により製造された; MS = 267 (M + H)。

【0204】

【化59】

スキーム XXIV



【0205】

3,3-ジメチル-4-オキソ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(88;スキームXXIV)はVice et al. J. Org. Chem. 2001、66、2487-2492に記載された工程に従い製造された。

【0206】

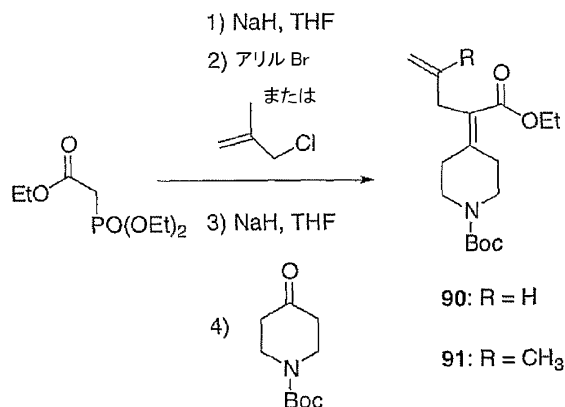
4-(2-エトキシ-1-フルオロ-2-オキソエチリデン)-3,3-ジメチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(89;スキームXXIV)はSato

et al. Heterocycles, 2001, 54, 747に記載されたものと
同様な工程により製造された。

【0207】

【化60】

スキーム XXV



10

【0208】

4 - (1 - エトキシカルボニル - ブト - 3 - エニリデン) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (90 ; スキーム XXV)。水素化ナトリウム (1.50 g、37.6 ミリモル) の THF (100 mL) 中スラリーを 0 において窒素下で注意深くホスホノ酢酸トリエチル (8.12 mL、37.6 ミリモル) で注射器を介して処理した。30 分後に、反応混合物を臭化アリル (3.3 mL、37.6 ミリモル) で処理しそして生じた混合物をそのまま 25 に 12 時間にわたり暖めた。生じた混合物を 0 に再冷却し、水素化ナトリウム (1.50 g、37.6 ミリモル) で処理し、そして生じたスラリーをそのまま 30 分間にわたり 0 において撹拌した。1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - ピペリジノン (5.0 g、25 ミリモル) の THF (50 mL) 中溶液をカニューレを介して 10 分間にわたり加えそして生じた溶液をそのまま 25 に 12 時間にわたり暖めた。15 % 水性炭酸水素ナトリウム (50 mL) の添加により反応をクエンチしそして生じた混合物を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、15 % 水性炭酸水素ナトリウム (2 x 100 mL) で洗浄し、そして真空中で濃縮した。クロマトグラフィー (0 - 50 % EtOAc / ヘキサン類) による精製が標記化合物 (1.93 g、25 %) を黄色油として与えた：MS (M + H) = 310。

20

30

【0209】

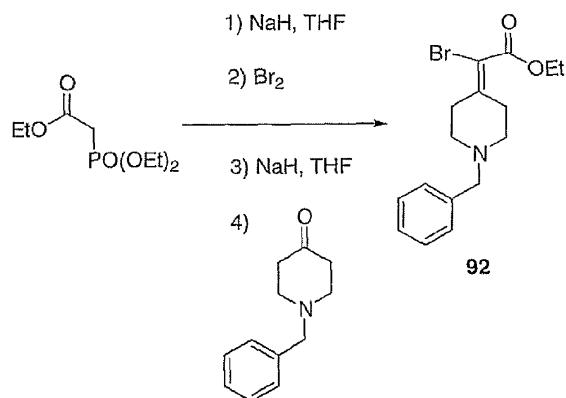
4 - (1 - エトキシカルボニル - 3 - メチル - ブト - 3 - エニリデン) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (91 ; スキーム XXV) は、臭化アリルの代わりに塩化メチルアリルを使用したこと以外は、90 に関して記載された工程に従い製造された。

【0210】

40

【化 6 1】

スキーム XXVI



10

【0211】

(1-ベンジル-ピペリジン-4-イリデン)プロモ酢酸エチルエステル(92;スキームXXXVI)。水素化ナトリウム(1.50g、37.6ミリモル)のTHF(100mL)中スラリーを0において窒素下で注意深くホスホノ酢酸トリエチル(8.12mL、37.6ミリモル)で注射器を介して処理した。30分後に、反応混合物を臭素(1.95mL、37.6ミリモル)で滴下漏斗を介して10分間にわたり処理しそして生じた混合物をそのまま3時間にわたり攪拌した。反応混合物を水素化ナトリウム(1.50g、37.6ミリモル)で処理しそして生じたスラリーをそのまま30分間にわたり0において攪拌した。1-ベンジルピペリジン-4-オン(5.0g、25ミリモル)のTHF(50mL)中溶液をカニューレを介して10分間にわたり加えそして生じた溶液をそのまま25に12時間にわたり暖めた。15%水性炭酸水素ナトリウム(50mL)の添加により反応をクエンチしそして生じた混合物を酢酸エチル(100mL)で希釈し、15%水性炭酸水素ナトリウム(2×100mL)で洗浄し、そして真空中で濃縮した。クロマトグラフィー(0-50%EtOAc/ヘキサン類)による精製が標記化合物(6.35g、74%)を赤褐色油として与えた：MS(M⁺=H)=339。

20

【0212】

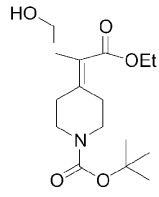
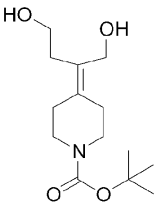
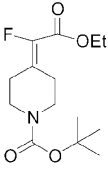
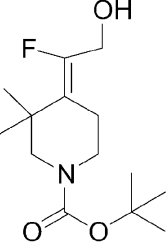
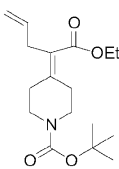
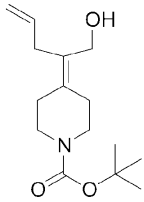
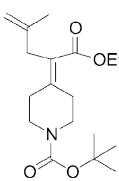
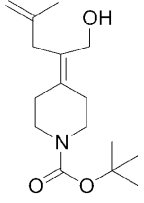
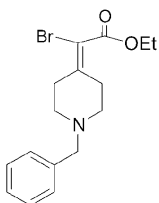
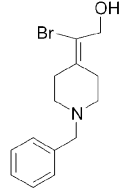
表6に挙げられたアルコール類は、t-ブチル4-(2-エトキシ-2-オキシエチリデン)ピペリジニル-1-カルボン酸(24)の代わりに対応するエチリデンカルボン酸を使用したこと以外は、4-(2-ヒドロキシエチリデン)ピペリジニル-1-カルボン酸t-ブチル(25)に関して記載されたものと同様な方法で製造された。

30

【0213】

【表 8】

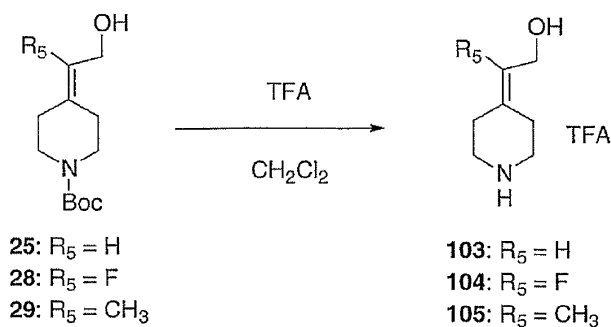
表6

エチリジンカルボン酸	アルコール	化合物	(M+H)
 93		94	272
 95		96	274
 97		98	268
 99		100	282
 101		102	297

【 0 2 1 4 】

【化 6 2】

スキーム XXVII



10

【0 2 1 5】

2 - ピペリジン - 4 - イリデン - エタノールトリフルオロ酢酸塩 (103; スキーム XXVII)。 $25 (191 \text{ mg}, 0.5 \text{ mmol})$ の溶液を $\text{CH}_2\text{Cl}_2 (10 \text{ mL})$ の中に溶解させ、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) で室温において処理した。1 時間後に、反応混合物を真空中で濃縮して標記化合物 ($64 \text{ mg}, 100\%$) を油として与えた。MS $129 (M + H)$ 。

【0 2 1 6】

2 - ピペリジン - 4 - イリデン - プロパン - 1 - オールトリフルオロ酢酸塩 (105; スキーム XXVII) は、29 を使用したこと以外は、103 に関して記載された工程に従い製造された。MS $142 (M + H)$ 。

20

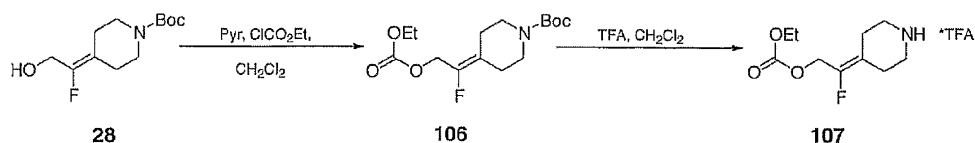
【0 2 1 7】

2 - フルオロ - 2 - ピペリジン - 4 - イリデン - エタノールトリフルオロ酢酸塩 (104; スキーム XXVII) は、28 を使用したこと以外は、103 に関して記載された工程に従い製造された。MS $146 (M + H)$ 。

【0 2 1 8】

【化 6 3】

スキーム XXVIII



30

【0 2 1 9】

4 - (2 - エトキシカルボニルオキシ - 1 - フルオロエチリデン) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル (106; スキーム XXVIII)。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 (10 \text{ mL})$ 中のアルコール 28 ($0.5064 \text{ g}, 2.064 \text{ mmol}$) に室温においてピリジン ($0.23 \text{ mL}, 2.8 \text{ mmol}$) をそして次にクロロ酢酸エチル ($0.22 \text{ mL}, 2.2 \text{ mmol}$) を加えた。一晩にわたり攪拌した後に、飽和水性 $\text{NH}_4\text{Cl} (10 \text{ mL})$ を加え、混合物を $\text{CH}_2\text{Cl}_2 (5 \times 10 \text{ mL})$ で抽出し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮し、シリカ上でクロマトグラフィー (溶離剤として $20\% \text{ EtOAc} / \text{ヘキサン}$) にかけて標記化合物 106 ($0.4546 \text{ g}, 69\%$) を透明な油として与えた。MS $318 (M + H)$ 。

40

【0 2 2 0】

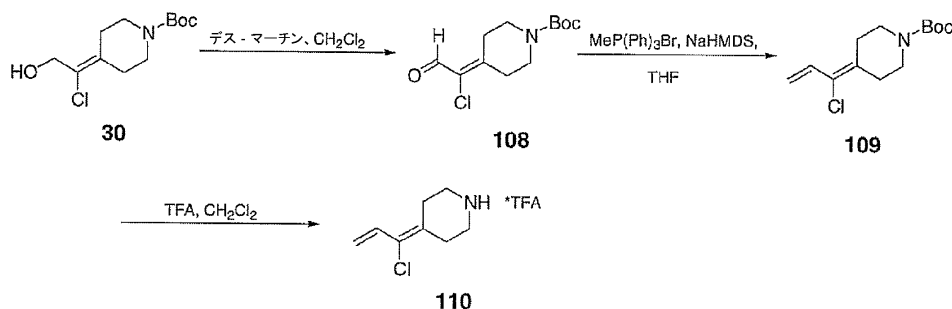
4 - (2 - エトキシカルボニルオキシ - 1 - フルオロ - エチリデン) - ピペリジン (107; スキーム XXVIII)。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 (3 \text{ mL})$ 中の化合物 106 ($0.1787 \text{ g}, 0.5631 \text{ mmol}$) に TFA ($0.56 \text{ mL}, 7.3 \text{ mmol}$) を加え、混合物を 3 時間にわたり攪拌し、そこで全ての揮発性物質を真空中で除去して粗製標記化合物を与え、それをさらなる精製なしに使用した。MS $218 (M + H)$ 。

50

【 0 2 2 1 】

【 化 6 4 】

スキーム XXIX



10

【 0 2 2 2 】

4 - (1 - クロロ - 2 - オキシエチリデン) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル (1 0 8 ; スキーム X X I X) 。 CH_2Cl_2 中のアルコール 3 0 (6 . 0 1 g 、 2 3 . 0 ミリモル) に室温においてそして空気に開放してデス - マーチン試薬 (2 1 . 1 7 g 、 4 9 . 9 ミリモル) を加えそして反応混合物を一晩にわたり攪拌し、そこで混合物を飽和水性 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (6 0 mL) および飽和水性 NaHCO_3 (3 X 3 0 mL) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮しそしてシリカ上でクロマトグラフィー (溶離剤として 2 5 % EtOAc / ヘキサン) にかけて標記化合物 1 0 8 (5 . 2 2 g 、 8 8 %) を白色結晶性固体として与えた。MS 2 6 0 (M + H) 。

20

【 0 2 2 3 】

4 - (1 - クロロ - 2 - プロペニリデン) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチル (1 0 9 ; スキーム X X I X) 。 THF (4 0 mL) 中の臭化メチルトリフェニルホスホニウム (5 . 5 1 g 、 1 5 . 4 ミリモル) を 0 ° C においてナトリウムビス (トリメチルシリル) アミド (1 5 . 4 mL 、 1 . 0 M 中の THF) で処理しそして 2 0 分間にわたり攪拌し、そこで THF (1 5 mL) 中の化合物 1 0 8 (2 . 0 5 g 、 7 . 8 9 ミリモル) をカニユレを介して加えそして混合物を室温に暖めながら 3 時間にわたり攪拌した。飽和水性 NH_4Cl (2 0 mL) を加えることにより混合物をクエンチしそして水層を EtOAc (6 X 2 0 mL) で抽出した。一緒にした有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮しそしてシリカ上でクロマトグラフィー (0 - 1 0 % MeOH / CH_2Cl_2 勾配で溶離する) にかけて標記化合物 1 0 9 (1 . 9 4 g 、 9 6 %) を白色結晶性固体として与えた。MS 2 5 8 (M + H) 。

30

【 0 2 2 4 】

4 - (1 - クロロ - 2 - プロペニリデン) ピペリジン TFA 塩 (1 1 0 ; スキーム X X I X) 。 CH_2Cl_2 (5 mL) 中の化合物 1 0 9 (0 . 1 4 1 5 g 、 0 . 5 4 8 9 ミリモル) に TFA (0 . 5 5 mL 、 7 . 1 ミリモル) を加えそして混合物を 3 時間にわたり攪拌し、そこで全ての揮発性物質を真空中で除去した。このようにして得られた粗製標記化合物をさらなる精製なしに使用した。MS 1 5 8 (M + H) 。

40

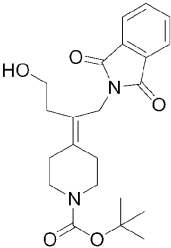
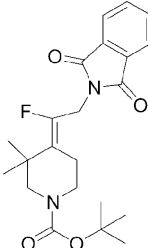
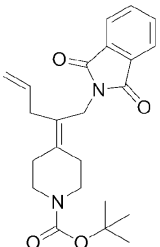
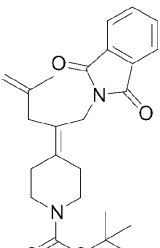
【 0 2 2 5 】

表 7 に挙げられた保護されたアミン類は、4 - (2 - ヒドロキシエチリデン) ピペリジニル - 1 - カルボン酸 t - ブチル (2 5) の代わりに対応するアルコールを使用したこと以外は 4 - [2 - (1 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ジオキソ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) エチリデン] - ピペリジニル - 1 - カルボン酸 t - ブチル (2 6) に関して記載されたものと同様な方法で製造された。

【 0 2 2 6 】

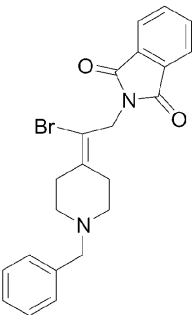
【表 9】

表 7

アルコール	保護されたアミン	化合物	(M+H)
94		111	401
96		112	403
98		113	397
100		114	411

【 0 2 2 7 】

【表 1 0】

102		115	426
-----	---	-----	-----

10

20

30

40

50

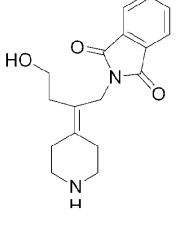
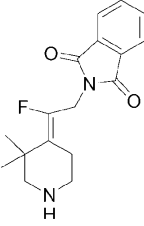
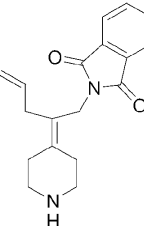
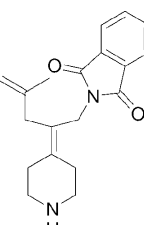
【 0 2 2 8 】

表 8 に挙げられたアミン類は、4 - [2 - (1 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ジオキソ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) エチリデン] - ピペリジニル - 1 - カルボン酸 t - ブチル (2 6) の代わりに対応する保護されたアミンを使用したこと以外は、4 - [2 - (1 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ジオキソ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) エチリデン] - 1 - ピペリジントリフルオロ酢酸塩 (2 7) に関して記載されたものと同様な方法で製造された。

【 0 2 2 9 】

【 表 1 1 】

表 8

保護されたアミン	アミン	化合物	(M+H)
111		116	301
112		117	303
113		118	297
114		119	311

【 0 2 3 0 】

10

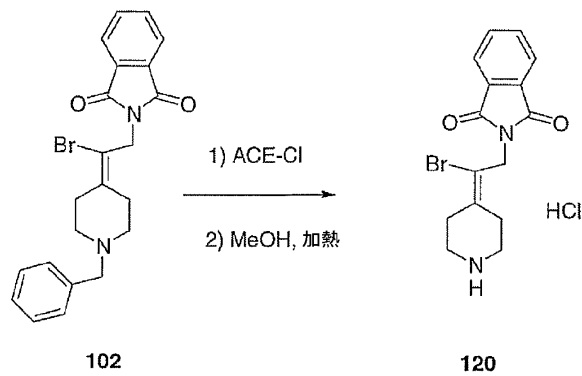
20

30

40

【化 6 5】

スキーム XXX



10

【 0 2 3 1】

2 - (2 - ブロモ - 2 - ピペリジン - 4 - イリデニルエチル) イソインドール - 1 , 3 - ジオン塩酸塩 (1 2 0 : スキーム X X X) 。 1 0 2 (0 . 5 0 g 、 1 . 1 7 ミリモル) および 1 - クロロクロロ蟻酸エチル (0 . 7 m L 、 6 . 2 ミリモル) のジクロロエタン (1 0 m L) 中混合物を還流温度に 2 時間にわたり暖めた。生じた溶液を室温に放冷しそして真空中で濃縮した。残渣をメタノール (5 0 m L) の中に溶解させそして還流温度に 2 時間にわたり暖めた。反応混合物を室温に放冷しそして真空中で濃縮して白色固体を与えた。残渣をジエチルエーテル (2 x) で洗浄しそして乾燥して標記化合物 (4 3 2 m g 、 1 0 0 %) を橙色油として与えた。MS 3 3 6 (M + H) 。

20

【 0 2 3 2】

スキーム X V の化合物 Z - 3 7 および E - 3 7 :

(E / Z) - クロロ (1 - ベンジル - 3 - ピロリジニリデン) 酢酸エチル (3 4) 。 1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 4 - ピペリジノンの代わりに 1 - ベンジル - ピロリジン - 3 - オンを使用しそしてホスホノ酢酸トリエチルの代わりに 2 - クロロホスホノ酢酸トリエチルを使用したこと以外は、2 4 の合成と同じ工程により製造された。MS 2 8 0 (M + H) 。

【 0 2 3 3】

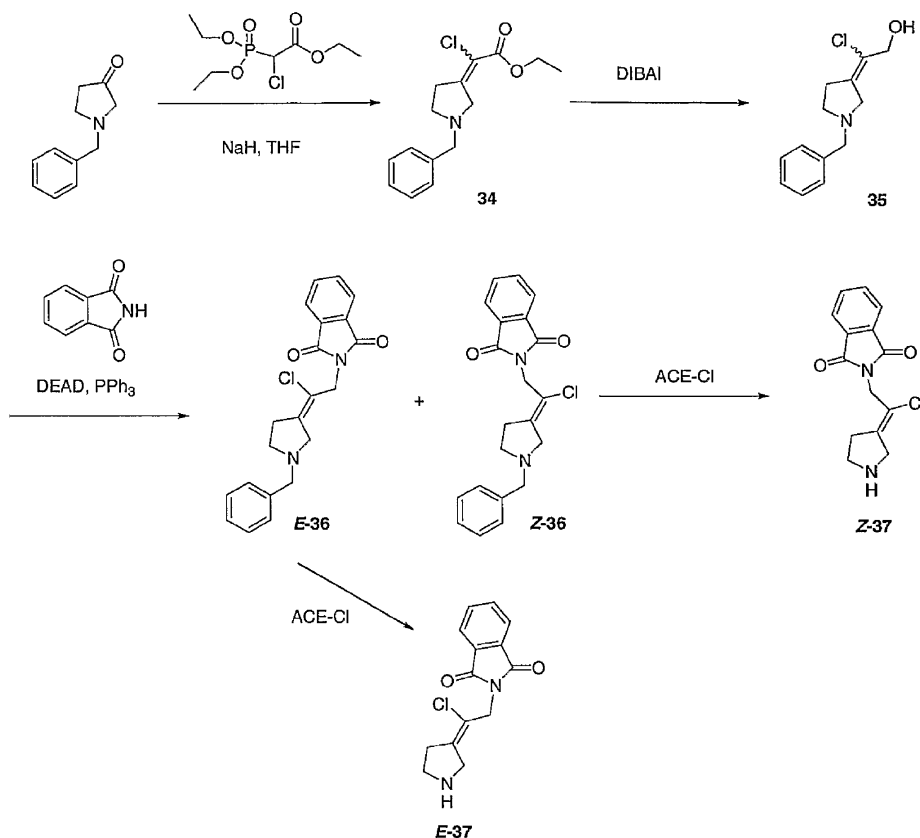
(E / Z) - 2 - (1 - ベンジル - 3 - ピロリジニリデン) - 2 - クロロエタノール (3 5) 。 2 4 の代わりに 3 4 を使用したこと以外は、2 5 の合成と同じ工程により製造された。MS 2 8 3 (M + H) 。

30

【 0 2 3 4】

【化 6 6】

スキーム XV



【 0 2 3 5】

(E / Z) - 2 - [2 - (1 - ベンジル - 3 - ピロリジニリデン) - 2 - クロロエチル] - 1 H - イソインドール - 1 , 3 (2 H) - ジオン (E - 3 6 および Z - 3 6)。25 の代わりに 35 (1 . 58 g) を使用したこと以外は、26 の合成と同じ工程により製造された。E / Z 異性体を MPLC (0 - 45 % 酢酸エチル / ヘキサン類) により分離して Z - 36 (430 mg、MS 367 (M + H)) を赤味がかった油としてそして E - 36 (420 mg、MS 367 (M + H)) を赤味がかった油として与えた。

【 0 2 3 6】

(E) - 2 - [2 - クロロ - 2 - (3 - ピロリジニリデン) エチル] - 1 H - イソインドール - 1 , 3 (2 H) - ジオン塩酸塩 (E - 3 7)。E - 36 (0 . 430 g、1 . 45 ミリモル) および 1 - クロロクロロ蟻酸エチル (0 . 7 mL、6 . 2 ミリモル) のジクロロエタン (10 mL) 中混合物を還流温度に 2 時間にわたり暖めた。生じた溶液を室温に放冷し、そして真空中で濃縮した。残渣をメタノール (50 mL) の中に溶解させそして還流温度に 2 時間にわたり暖めた。反応混合物を室温に放冷しそして真空中で濃縮して白色固体を与えた。残渣をジエチルエーテル (2 x) で洗浄しそして乾燥して E - 37 (200 mg、50 %) を褐色油として与えた。MS 277 (M + H)。

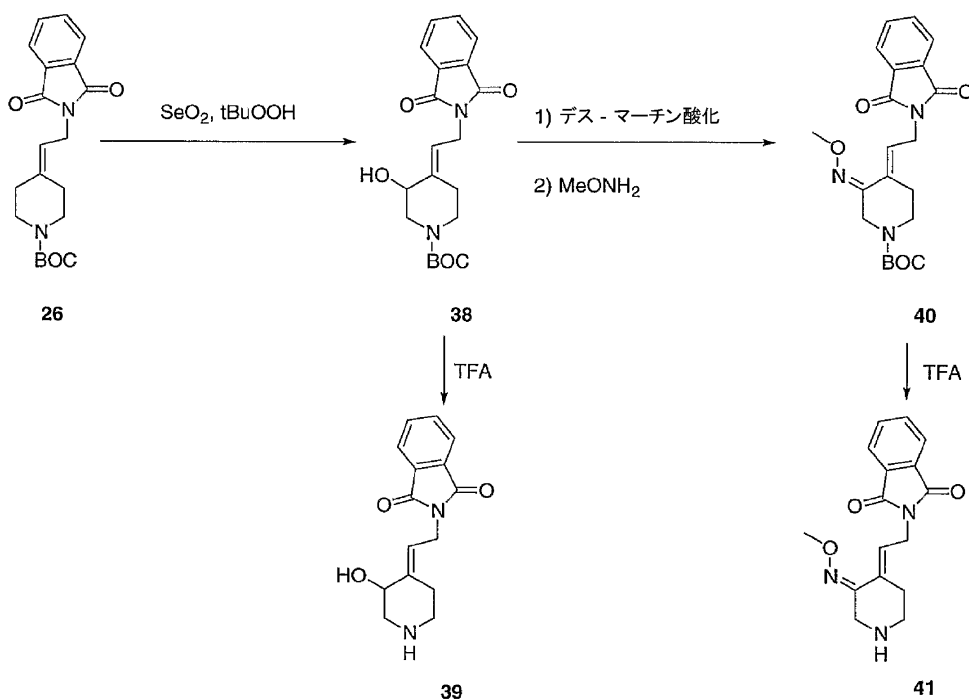
【 0 2 3 7】

(Z) - 2 - [2 - クロロ - 2 - (3 - ピロリジニリデン) エチル] - 1 H - イソインドール - 1 , 3 (2 H) - ジオン塩酸塩 (Z - 3 7)。E - 36 の代わりに Z - 36 を使用したこと以外は E - 37 の合成と同じ工程により製造された。MS 277 (M + H)。

【 0 2 3 8】

【化 67】

スキーム XVI



10

20

【0239】

スキーム X V I の化合物 39 および 41 :

(E) - 4 - [2 - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) エチリデン] - 3 - ヒドロキシ - ピペリジニル - 1 - カルボン酸 t - ブチル (38) 。 SeO_2 (0 . 5 g 、 6 . 06 ミリモル) の CH_2Cl_2 (5 mL) 中スラリーを 0 において過酸化 tert - ブチル (2 . 5 mL 、 9 . 09 ミリモル、 5 - 6 M 、 10 % ウンデカン中) で注射器を介して処理した。 20 分後に、反応混合物をエチリデン 26 (1 . 44 g 、 4 . 04 ミリモル) の CH_2Cl_2 (15 mL) 中溶液で処理しそして生じた混合物をそのまま 12 時間にわたり室温において撹拌した。 15 % 水性チオ硫酸ナトリウム (15 mL) の添加により反応を注意深くクエンチし、そして反応混合物を CH_2Cl_2 (25 mL) で希釈した。層を分離し、そして有機層を 15 % 水性チオ硫酸ナトリウム (15 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO_4) 、濾過しそして真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製 (シリカゲル、 0 - 75 % 酢酸エチル / ヘキサン類) が標記化合物 38 (0 . 51 g 、 33 %) を白色固体として与えた。MS 373 (M + H) 。

30

【0240】

(E) - 4 - [2 - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) エチリデン] - 3 - ヒドロキシピペリジン (39) 。 26 の代わりに 38 を使用したこと以外は、27 の合成と同じ工程により製造された。MS 273 (M + H) 。

40

【0241】

(E) - 4 - [2 - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) エチリデン] - 3 - メトキシイミノ - ピペリジニル - 1 - カルボン酸 t - ブチル (40) 。 38 (0 . 51 g 、 1 . 37 ミリモル) の CH_2Cl_2 (15 mL) 中溶液を 25 においてデス - マーチンペリオジナン (0 . 254 g 、 0 . 60 ミリモル) で処理した。1 時間後に、反応混合物を CH_2Cl_2 (25 mL) で希釈し、10 % 水性 NaHCO_3 (3 x 25 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO_4) 、濾過しそして真空中で濃縮した。残渣をさらなる精製なしに次の段階で使用した。残渣のピリジン (6 mL) 中溶液をメタノール (36 mL) 中で 25 においてメトキシアミン塩酸塩 (0 . 835 g 、 6 .

50

0 ミリモル) で処理した。2 分後に、反応混合物を還流温度に 5 時間にわたり暖め、酢酸エチル (25 mL) で希釈し、10 % 水性 NaHCO_3 (3 x 25 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濾過しそして真空中で濃縮して 40 (230 mg、42 %) を橙色残渣として与えた。残渣をさらなる精製なしに次の段階で使用した。MS 400 (M + H)。

【0242】

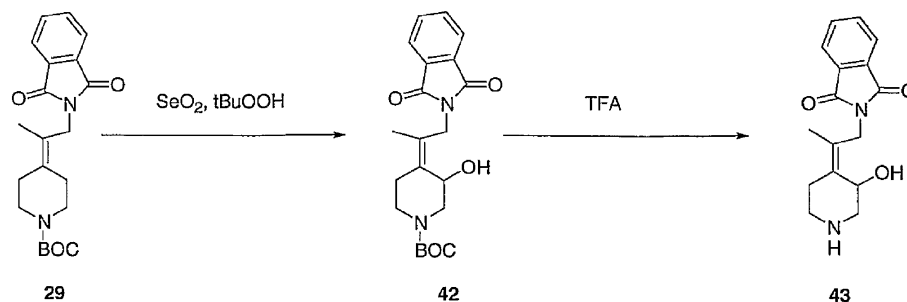
(E) - 4 - [2 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - イソインドール - 2 - イル) エチリデン] - 3 - メトキシイミノ - ピペリジン (41)。26 の代わりに 40 を使用したこと以外は 27 の合成と同じ工程により製造された。MS 300 (M + H)

。

【0243】

【化68】

スキーム XVII



スキーム XVII の化合物 43 :

(Z) - 4 - [2 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - イソインドール - 2 - イル) - 1 - メチルエチリデン] - 3 - ヒドロキシ - ピペリジニル - 1 - カルボン酸 t - ブチル (42)。SeO₂ (1.3 g、11.4 ミリモル) の CH₂Cl₂ (15 mL) 中スラリーを 0 において過酸化 tert - ブチル (4 mL、22 ミリモル、5 - 6 M、ウンデカン中 10 %) で注射器を介して処理した。20 分後に、反応混合物をエチリデン 29 (3.4 g、9.1 ミリモル) の CH₂Cl₂ (15 mL) 中溶液で処理しそして生じた混合物をそのまま 12 時間にわたり室温において攪拌した。15 % 水性チオ硫酸ナトリウム (15 mL) の添加により反応を注意深くクエンチし、そして反応混合物を CH₂Cl₂ (25 mL) で希釈した。層を分離し、そして有機層を 15 % 水性チオ硫酸ナトリウム (15 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濾過しそして真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製 (シリカゲル、0 - 75 % 酢酸エチル / ヘキサン類) が標記化合物 42 (1.2 g、34 %) を白色固体として与えた。MS 387 (M + H)。

【0244】

(Z) - 4 - [2 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - イソインドール - 2 - イル) 1 - メチル - エチリデン] - 3 - ヒドロキシ - ピペリジン (43)。26 の代わりに 42 を使用したこと以外は 27 の合成と同じ工程により製造された。MS 287 (M + H)。

【0245】

10

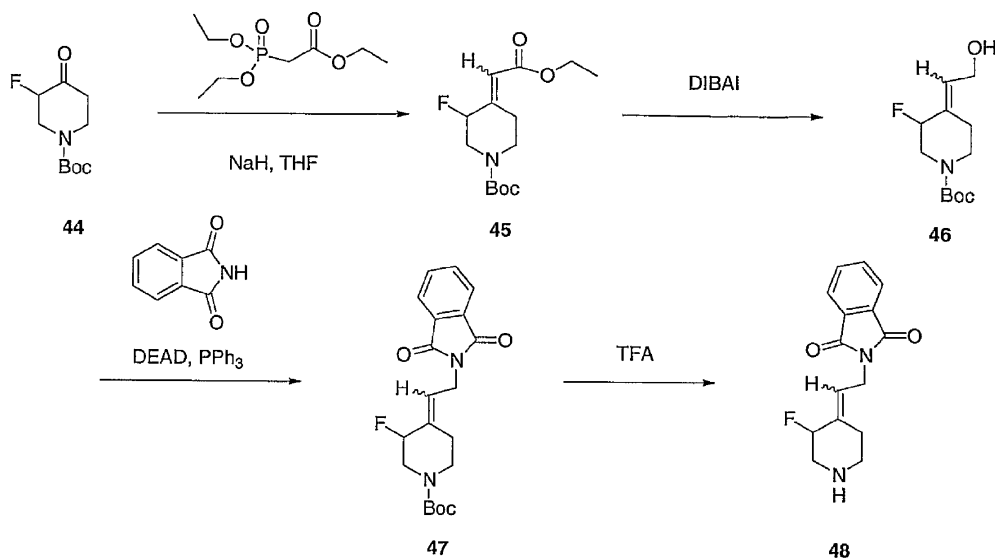
20

30

40

【化 6 9】

スキーム XVIII



10

【 0 2 4 6】

スキーム X V I I I の化合物 4 8 :

20

3 - フルオロ - 4 - オキソピペリジニル - 1 - カルボン酸 t - ブチル (4 4) は米国特許第 5 8 3 7 7 1 5 号明細書に従い製造された。

【 0 2 4 7】

(E / Z) - 4 - (2 - エトキシ - 2 - オキソエチリデン) - 3 - フルオロピペリジニル - 1 - カルボン酸 t - ブチル (4 5)。 1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 4 - ピペリジノンの代わりに 4 4 を使用したこと以外は 2 4 の合成と同じ工程により製造された。 M S 2 8 8 (M + H)。

【 0 2 4 8】

(E / Z) - 4 - (2 - ヒドロキシエチリデン) - 3 - フルオロピペリジニル - 1 - カルボン酸 t - ブチル (4 6)。 2 4 の代わりに 4 5 を使用したこと以外は 2 5 の合成と同じ工程により製造された。 M S 2 4 6 (M + H)。

30

【 0 2 4 9】

(E / Z) - 4 - [2 - (1 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ジオキソ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) エチリデン] - 3 - フルオロ - ピペリジニル - 1 - カルボン酸 t - ブチル (4 7)。 2 5 の代わりに 4 6 を使用したこと以外は 2 6 の合成と同じ工程により製造された。 M S 3 7 5 (M + H)。

【 0 2 5 0】

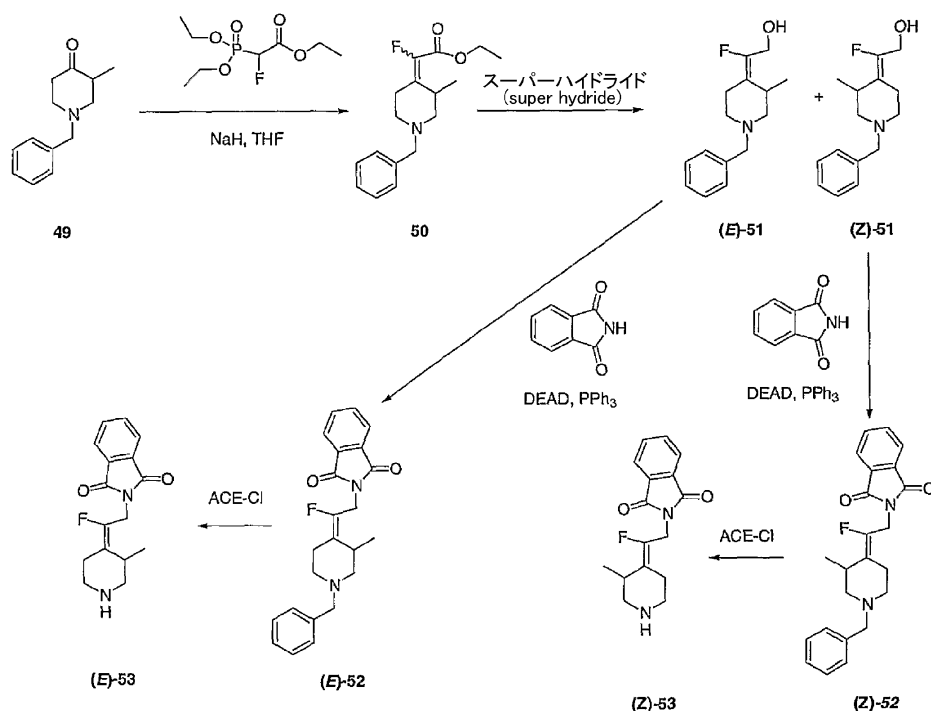
(E / Z) - 4 - [2 - (1 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ジオキソ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) エチリデン] - 3 - フルオロピペリジントリフルオロ酢酸塩 (4 8)。 2 6 の代わりに 4 7 を使用したこと以外は 2 7 の合成と同じ工程により製造された。 M S 2 7 5 (M + H)。

40

【 0 2 5 1】

【化 70】

スキーム XIX



【0252】

スキーム XIX の化合物 Z - 53 および E - 53 :

1 - [3 - メチル - 1 - (フェニルメチル) - 4 - ピペリジニリデニル] - 1 - フルオロ酢酸エチル (50) 。 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - ピペリジノンの代わりに 49 を使用しそしてホスホノ酢酸トリエチルの代わりに 2 - フルオロホスホノ酢酸トリエチルを使用したこと以外は 24 の合成と同じ工程により製造された。MS 292 (M + H) 。

【0253】

2 - [3 - メチル - 1 - (フェニルメチル) - 4 - ピペリジニリデニル] - 2 - フルオロエタノール (E - 51 および Z - 51) 。 50 (2.68 g、9.19 ミリモル) のテトラヒドロフラン (50 mL) 中溶液を 0 においてスーパー - ハイドライド (Super - Hydride)^o の溶液 (23 mL、23 ミリモル、テトラヒドロフラン中 1.0 M、アルドリッチ (Aldrich)) で窒素下で処理した。1 時間後に、反応混合物を注意深くメタノール (10 mL) で処理し、酢酸エチル (50 mL) で希釈し、10 % 水性 NaHCO₃ (3 x 50 mL で洗浄し)、乾燥し (MgSO₄) そして真空中で濃縮した。MPLC による精製 (シリカゲル、0 - 50 % 酢酸エチル / ヘキサン類) が Z - 異性体 51 (0.84 g、37 %) (MS 250 (M + H)) を無色油としてそして E - 異性体 51 (0.97 g、42 %) (MS 250 (M + H)) を無色油として与えた。

【0254】

(Z) - 2 - [2 - (3 - メチル - 1 - (フェニルメチル) - 4 - ピペリジニリデニル) - 2 - フルオロエチル] - 1 H - イソインドール - 1,3 (2 H) - ジオン (Z - 52) 。 25 の代わりに Z - 51 を使用したこと以外は 26 の合成と同じ工程により製造された。MS 379 (M + H) 。

【0255】

(E) - 2 - [2 - (3 - メチル - 1 - (フェニルメチル) - 4 - ピペリジニリデニル) - 2 - フルオロエチル] - 1 H - イソインドール - 1,3 (2 H) - ジオン (E - 52) 。 25 の代わりに E - 51 を使用したこと以外は 26 の合成と同じ工程により製造された。MS 379 (M + H) 。

【 0 2 5 6 】

(Z) - 2 - [2 - フルオロ - 2 - (3 - メチル - 4 - ピペリジニリデニル) - エチル] - 1 H - イソインドール - 1 , 3 (2 H) - ジオン塩酸塩 (Z - 5 3) 。 Z - 5 2 (0 . 5 5 0 g 、 1 . 4 5 ミリモル) および 1 - クロロクロロ蟻酸エチル (0 . 6 3 m L 、 5 . 8 ミリモル) のジクロロエタン (1 5 m L) 中混合物を還流温度に 2 時間にわたり暖めた。生じた溶液を室温に放冷し、そして真空中で濃縮した。残渣をメタノール (5 0 m L) の中に溶解させそして還流温度に 2 時間にわたり暖めた。反応混合物を室温に放冷しそして真空中で濃縮して白色固体を与えた。残渣をジエチルエーテル (2 x) で洗浄しそして乾燥して Z - 5 3 (2 6 0 m g 、 5 5 %) を白色固体として与えた。MS 2 8 9 (M + H) 。

10

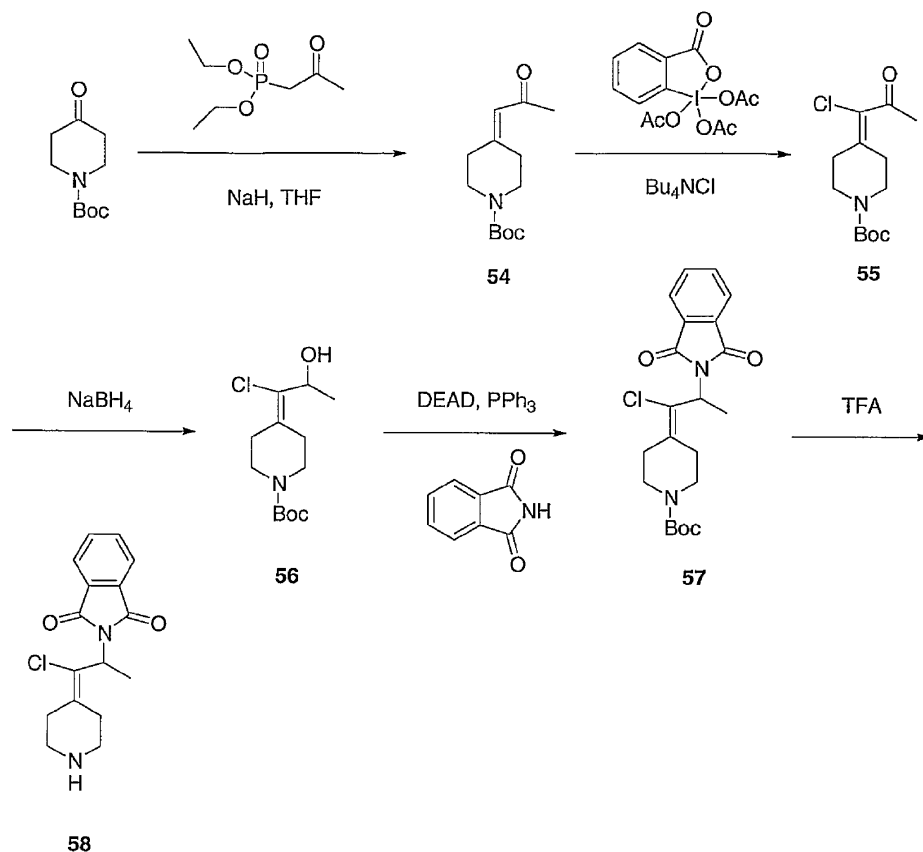
【 0 2 5 7 】

(E) - 2 - [2 - フルオロ - 2 - (3 - メチル - 4 - ピペリジニリデニル) - エチル] - 1 H - イソインドール - 1 , 3 (2 H) - ジオン塩酸塩 (E - 5 3) 。 Z - 5 2 の代わり E - 5 2 にを使用したこと以外は Z - 5 2 の合成と同じ工程により製造された。MS 2 8 9 (M + H) 。

【 0 2 5 8 】

【 化 7 1 】

スキーム XX



20

30

40

【 0 2 5 9 】

4 - (2 - オキシ - プロピリデン) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (5 4) 。国際特許公第開 0 2 8 5 9 0 1 号パンフレットに記載されたものと同じ工程により製造された。

【 0 2 6 0 】

4 - (1 - クロロ - 2 - オキシ - プロピリデン) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (5 5) 。

【 0 2 6 1 】

塩化テトラブチルアンモニウム (1 1 . 1 g 、 4 0 . 1 ミリモル) の C H ₂ C l ₂ (5

50

0 mL) 中スラリーを 25 において 1, 1, 1 - トリス (アセチルオキシ) - 1, 1 - ジヒドロ - 1, 2 - ベンゾードキソール - 3 (1H) - オン (17.0 g、40.1 ミリモル) で処理しそして生じた淡黄色溶液をそのまま 10 分間にわたり攪拌した。反応混合物を 54 の CH_2Cl_2 (50 mL) 中溶液で処理しそして生じた溶液をそのまま 3 時間にわたり攪拌した。淡黄色溶液を注意深く 10% 水溶液炭酸水素ナトリウム (100 mL) の中に注ぎ、 CH_2Cl_2 (50 mL) で希釈し、沈澱を誘発し、濾過し、そして沈澱を廃棄した。生じた透明溶液を 10% 水溶液炭酸水素ナトリウム (1 x 100 mL)、食塩水 (1 x 100 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、そして真空中で濃縮した。MPLC による精製 (0 - 40% 酢酸エチル / ヘキサン類) が 55 (1.24 g、3.4%) を無色油として与えた。MS 274 (M + H)。

10

【0262】

4 - (1 - クロロ - 2 - ヒドロキシプロピリデン) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (56)。

55 (1.24 g、4.53 ミリモル) のエタノール (25 mL) 中溶液をホウ水素化ナトリウム (102 mg、2.72 ミリモル) で 25 において処理した。1 時間後に、反応混合物を真空中で濃縮し、酢酸エチル (40 mL) で希釈し、5% 水性塩酸 (1 x 25 mL) で注意深く処理し、層を分離し、そして乾燥した (MgSO_4)。生じた溶液を真空中で濃縮して 56 (902.1 mg、72%) を無色残渣として与え、それをさらなる精製なしに使用した。MS 298 (M + Na)。

20

【0263】

4 - [1 - クロロ - 2 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - プロピリデン] ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (57)。
25 の代わりに 56 を使用したこと以外は 26 の合成と同じ工程により製造された。MS 427 (M + Na)。

【0264】

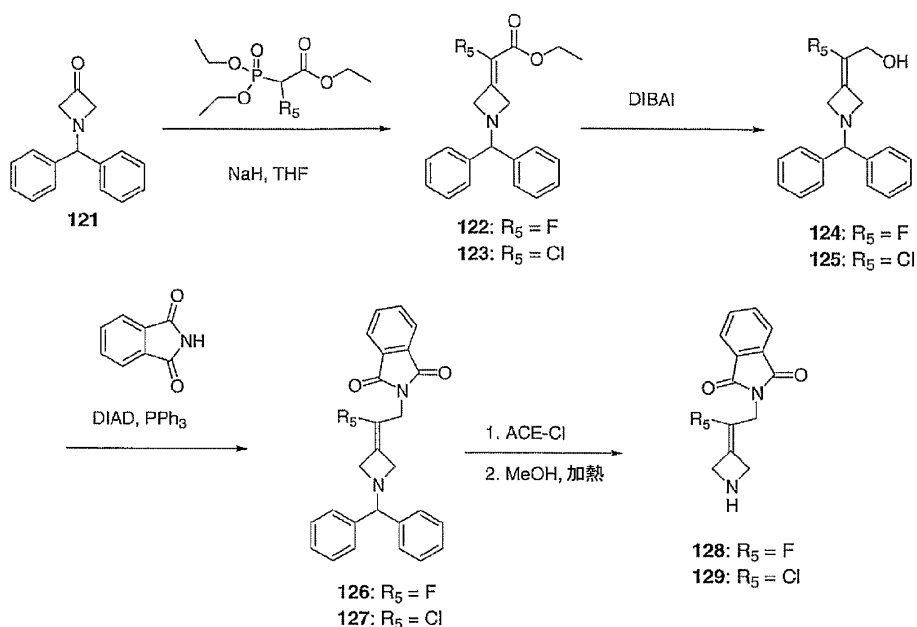
2 - [(2 - クロロ - 1 - メチル - 2 - (4 - ピペリジニリデン) エチル) - 1H - イソインドール - 1, 3 (2H) - ジオン (58)]。26 の代わりに 56 を使用したこと以外は 27 の合成と同じ工程により製造された。MS 305 (M + H)。

【0265】

【化72】

30

スキーム XXXI



40

【0266】

50

1 - ベンズヒドリラゼチジン - 3 - オン (X X) は C l a i b o r n e 他の国際公開第 01 / 01988 号パンフレットに記載された工程に従い製造された。

【0267】

1 - [1 - ジフェニルメチルアゼチジン - 3 - イリデン] - 1 - フルオロ酢酸エチル (122 ; $R_5 = F$) 。 2 - フルオロ - 2 - ホスホノ酢酸トリエチル (0 . 63 mL、3 . 10 ミリモル) を無水 T H F (6 mL) 中の N a H (60 % 油中、115 mg、2 . 87 ミリモル) に 0 において加えた。攪拌した後に、15 分間にわたり、ケトン 121 (562 mg、2 . 37 ミリモル) の無水 T H F (6 mL) 中溶液を加えた。反応物を室温に暖めそして一晩にわたり攪拌した。反応を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、飽和 N a H C O₃ (2 x 100 mL) で洗浄し、乾燥し (M g S O₄) 、濾過しそして真空中で濃縮した。粗製物質をクロマトグラフィー (100 % C H₂ C l₂) にかけてエステル 122 ($R_5 = F$) (392 mg、66 %) を黄色油として与えた。M S 326 (M + H) 。

10

【0268】

1 - [1 - ジフェニルメチルアゼチジン - 3 - イリデン] - 1 - クロロ酢酸エチル (123 ; $R_5 = C l$) 。これは、反応において 2 - フルオロ - 2 - ホスホノ酢酸トリエチルの代わりに 2 - クロロ - 2 - ホスホノ酢酸トリエチルを使用したこと以外は、上記の工程と同様な方法で製造された。エステル 123 ($R_5 = C l$) (77 %) を白色固体として単離した。M S 342、344 (M + H) 。

【0269】

2 - (1 - ジフェニルメチルアゼチジン - 3 - イリデン) - 2 - フルオロエタノール (124 ; $R_5 = F$) 。 D I B A L (トルエン中 1 M、4 . 2 mL、4 . 2 ミリモル) をエステル 122 ($R_5 = F$) (510 mg、1 . 56 ミリモル) のトルエン (8 mL) 中溶液に - 78 において数分間にわたり加えた。反応を 5 時間にわたり攪拌しそして次にメタノールのトルエン中溶液のゆっくりした添加によりクエンチした。反応を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、N a O H (1 N、2 x 50 mL) 、水 (50 mL) で洗浄し、乾燥し (M g S O₄) そして真空中で濃縮して、エーテル / ヘキサン類を用いる粉碎後にアルコール 124 ($R_5 = F$ 、289 mg、65 %) を薄黄色固体として与えた。M S 284 (M + H) 。

20

【0270】

2 - (1 - ジフェニルメチルアゼチジン - 3 - イリデン) - 2 - クロロエタノール (125 ; $R_5 = C l$) 。これは、エステル 122 ($R_5 = F$) の代わりにエステル 123 ($R_5 = C l$) を使用したこと以外は上記の工程と同様な方法で、製造された。クロマトグラフィー (20 % 酢酸エチル / ヘキサン類) によりアルコール 125 ($R_5 = C l$) (53 %) を白色固体として単離した。M S 300、302 (M + H) 。

30

【0271】

2 - [2 - (1 - ジフェニルメチルアゼチジン - 3 - イリデン) - 2 - フルオロエチル] イソインドール - 1 , 3 - ジオン (126 ; $R_5 = F$) 。 D I A D (0 . 89 mL、4 . 489 ミリモル) をアルコール 124 ($R_5 = F$) (1 . 00 g、3 . 533 ミリモル) 、トリフェニルホスフィン (1 . 14 g、4 . 34 ミリモル) およびフタルイミド (0 . 648 g、4 . 527 ミリモル) の無水 T H F (30 mL) 中溶液に 0 において加えた。反応物を室温に暖めそして 36 時間にわたり攪拌した。揮発分を蒸発させそして残渣をシリカゲル上でクロマトグラフィー (5 % 酢酸エチル / ヘキサン類) にかけてフタルイミド 126 ($R_5 = F$) (952 mg、65 %) を白色固体として与えた。M S 413 (M + H) 。

40

【0272】

2 - [2 - (1 - ジフェニルメチルアゼチジン - 3 - イリデン) - 2 - クロロエチル] イソインドール - 1 , 3 - ジオン (127 ; $R_5 = C l$) 。これは、ミツノブ反応においてアルコール 124 ($R_5 = F$) の代わりにアルコール 125 ($R_5 = C l$) を使用したこと以外は上記の工程と同様な方法で、製造された。クロマトグラフィー (15 % 酢酸エチル / ヘキサン類) によりフタルイミド 127 ($R_5 = C l$) (68 %) を白色固体として

50

単離した。MS 429、431 (M + H)。

【0273】

2 - (2 - アゼチジン - 3 - イリデン - 2 - フルオロエチル) イソインドール - 1, 3 - ジオン塩酸塩 (128; R₅ = F)。1, 2 - ジクロロエタン (20 mL) 中のフタルイミド126 (R₅ = F) (350 mg、0.8491ミリモル) および ACE - Cl (0.50 mL、4.65ミリモル) を還流温度で窒素雰囲気下で24時間にわたり加熱した。冷却後に、揮発分を蒸発させそしてメタノール (25 mL) を生じた残渣に加えた。これを還流温度で3時間にわたり加熱し、その後メタノールを蒸発させて128 (R₅ = F) (230 mg、96%) をベージュ色粉末として与えた。MS 247 (M + H)。

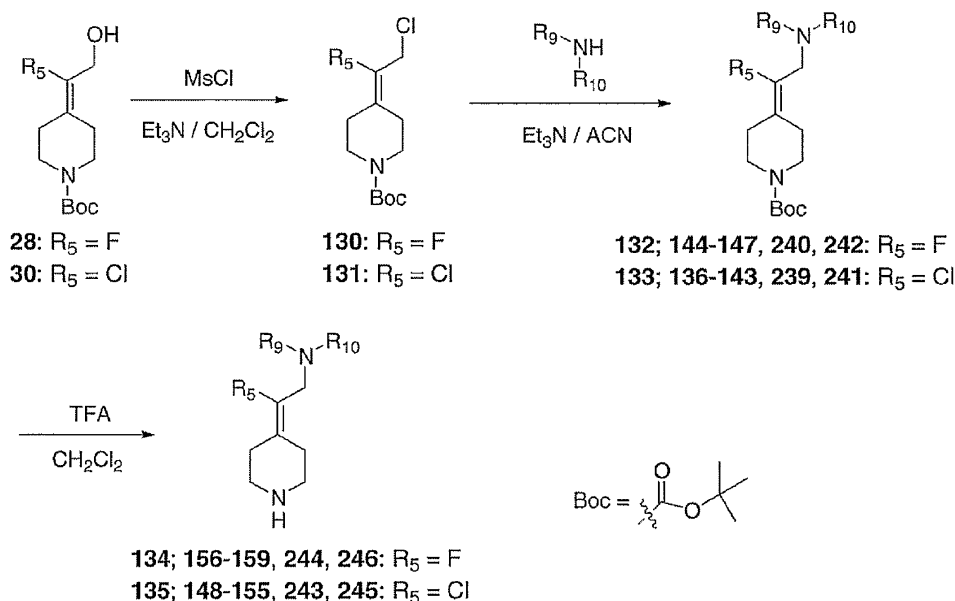
【0274】

2 - (2 - アゼチジン - 3 - イリデン - 2 - クロロエチル) イソインドール - 1, 3 - ジオン塩酸塩 (129; R₅ = Cl)。これは、反応においてフタルイミド126 (R₅ = F) の代わりにフタルイミド127 (R₅ = Cl) を使用したこと以外は上記の工程と同様な方法で、製造された。化合物 (86%) を白色粉末として単離した。MS 263、265 (M + H)。

【0275】

【化73】

スキーム XXXII



【0276】

4 - (1, 2 - ジクロロエチリデン) ピペリジニル - 1 - カルボン酸 t - ブチル (131; R₅ = Cl)。30 (R₅ = Cl) (4.24 g、16.20ミリモル) およびトリエチルアミン (6.8 mL、48.60ミリモル) の CH₂Cl₂ (120 mL) 中溶液を塩化メタンスルホニル (1.9 mL、24.30ミリモル) で0において処理し、次に室温に暖めそして一晩にわたり攪拌した。生じた混合物を飽和水性 NaHCO₃ (100 mL) の添加によりクエンチしそして生成物を CH₂Cl₂ 中で抽出した。フラッシュクロマトグラフィー (0 - 20% 酢酸エチル / ヘキサン類) による精製が標記化合物 (3.1 g、68%) を白色固体として与えた。

【0277】

4 - (2 - クロロ - 1 - フルオロエチリデン) ピペリジニル - 1 - カルボン酸 t - ブチル (130; R₅ = F)。これは、アルコール30 (R₅ = Cl) の代わりにアルコール28 (R₅ = F) を使用したこと以外は上記の工程と同様な方法で、製造された。

【0278】

4 - [2 - (N - ベンジル - N - メチルアミノ) - 1 - クロロエチリデン] ピペリジニル

- 1 - カルボン酸 t - ブチル (1 3 3 ; $R_5 = Cl$; $R_9 =$ メチル ; $R_{10} =$ ベンジル)
 。 1 3 1 ($R_5 = Cl$) (6 0 0 m g , 2 . 1 4 ミリモル)) およびトリエチルアミン (1 . 5 m L , 1 0 . 7 1 ミリモル) のアセトニトリル (1 8 m L) 中溶液を N - ベンジル
 メチルアミン (0 . 4 5 m L , 3 . 4 3 ミリモル) で室温において処理しそして一晩にわ
 たり攪拌した。生じた混合物を真空中で濃縮し、そして残渣を酢酸エチル (2 0 m L) で
 希釈し、水 ($2 \times 1 0$ m L) で洗浄し、そして乾燥した ($MgSO_4$) 。フラッシュクロ
 マトグラフィー (0 - 1 5 % 酢酸エチル / ヘキサン類) による精製が標記化合物 (6 9 0
 m g , 8 8 %) を白色固体として与えた。MS 3 6 5 (M + H) 。

【 0 2 7 9 】

4 - [2 - (N - ベンジル - N - メチルアミノ) - 1 - フルオロエチリデン] ピペリジニ
 ル - 1 - カルボン酸 t - ブチル (1 3 2 ; $R_5 = F$; $R_9 =$ メチル ; $R_{10} =$ ベンジル)
 。これは、塩化物 1 3 1 ($R_5 = Cl$) の代わりに塩化物 1 3 0 ($R_5 = F$) を使用した
 こと以外は上記の工程と同様な方法で、製造された。MS 3 4 9 (M + H) 。

【 0 2 8 0 】

N - ベンジル - N - メチル - (2 - クロロ - 2 - ピペリジン - 4 - イリデン) エチルアミ
 ン (1 3 5 ; $R_5 = Cl$; $R_9 =$ メチル ; $R_{10} =$ ベンジル) 。 1 3 3 ($R_5 = Cl$) (6 9 0 m g , 1 . 8 9 ミリモル) の溶液を CH_2Cl_2 (1 5 m L) の中に溶解させそし
 てトリフルオロ酢酸 (1 . 5 m L) で室温において処理した。5 時間後に、反応混合物を
 真空中で濃縮して標記化合物 (定量的) を油として与え、それをさらなる精製なしに次の
 段階で使用した。MS 2 6 5 (M + H) 。

【 0 2 8 1 】

N - ベンジル - N - メチル - (2 - フルオロ - 2 - ピペリジン - 4 - イリデン) エチルア
 ミン (1 3 4 ; $R_5 = F$; $R_9 =$ メチル ; $R_{10} =$ ベンジル) 。これは、アミン 1 3 3 ($R_5 = Cl$) の代わりにアミン 1 3 2 ($R_5 = F$) を使用したこと以外は上記の工程と同
 様な方法で、製造された。MS 2 4 9 (M + H) 。

【 0 2 8 2 】

表 9 は上記のものと同様な工程により製造される Boc - 保護されたアミン類 (1 3 6
 - 1 4 7) および誘導されたアミン類 (1 4 8 - 1 5 9) を挙げる。2 4 1 の製造におい
 て使用される 2 - (2 - アミノエチル) - 1 H - イソインドール - 1 , 3 (2 H) - ジオ
 ンは Tetrahedron : Asymmetry 2 0 0 0 , 1 1 , 1 9 0 7 に記載され
 れたものと同様な工程により合成された。

【 0 2 8 3 】

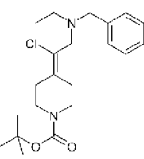
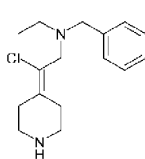
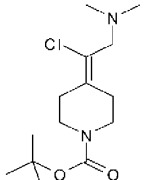
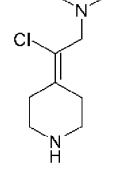
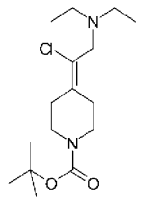
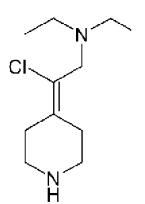
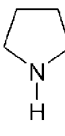
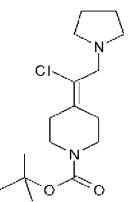
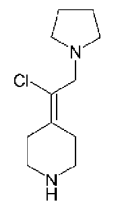
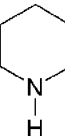
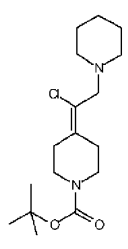
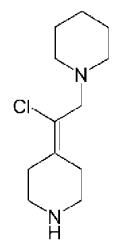
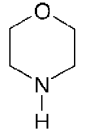
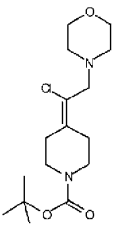
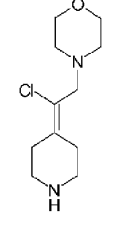
10

20

30

【表 1 2】

表XX

NHR ₉ R ₁₀	化合物 番号	Boc-保護された アミン	(M+H)	化合物 番号	アミン	(M+H)
	136		379	148		279
	137		289	149		189
	138		317	150		217
	139		315	151		215
	140		329	152		229
	141		331	153		231

【 0 2 8 4 】

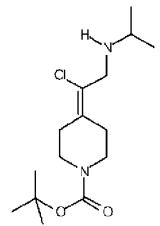
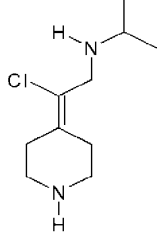
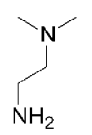
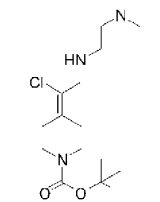
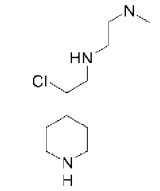
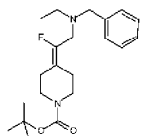
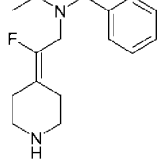
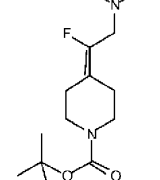
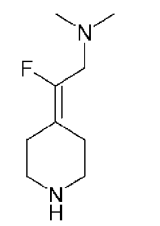
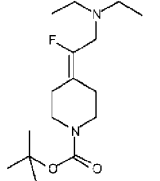
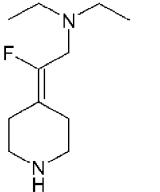
10

20

30

40

【表 1 3】

	142		303	154		203
	143		332	155		232
	144		363	156		263
	145		373	157		273
	146		301	158		201

【 0 2 8 5 】

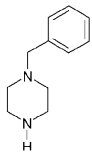
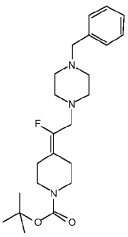
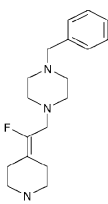
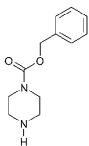
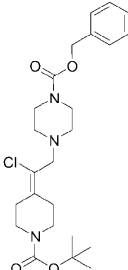
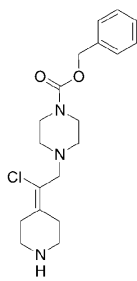
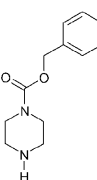
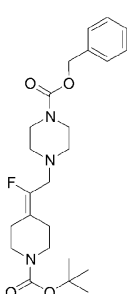
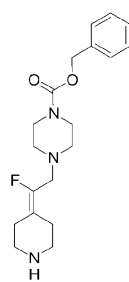
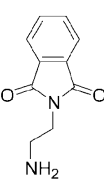
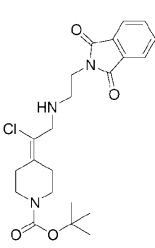
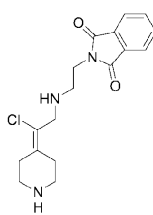
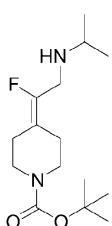
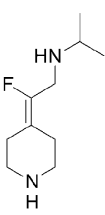
10

20

30

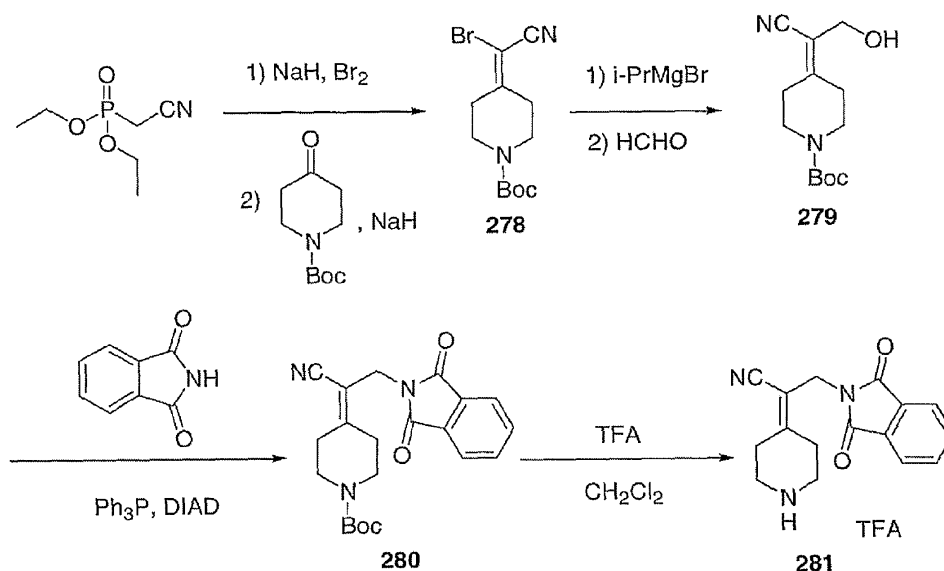
40

【表 1 4】

	147		404	159		304
	239		464	243		364
	240		448	244		348
	241		434	245		334
	242		287	246		187

【化 7 4】

スキーム XLIII



10

【0287】

4 - (ブロモ - シアノ - メチリデン) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (278)。水素化ナトリウム (0.76 g、19.0 ミリモル) の THF (75 mL) 中スラリーを 0 において窒素下で注意深くシアノメチル燐酸ジエチル (3.4 g、19.0 ミリモル) で注射器を介して処理した。気体発生が止んだ後に、反応混合物を臭素 (3.04 g、19.0 ミリモル) で滴下漏斗を介して 10 分間にわたり処理し、そして生じた混合物をそのまま 2 時間にわたり攪拌した。反応混合物を水素化ナトリウム (0.76 g、19.0 ミリモル) で処理しそして生じたスラリーをそのまま 30 分間にわたり 0 において攪拌した。1 - (*tert* - ブトキシカルボニル) - 4 - ピペリジノン (2.52 g、12.7 ミリモル) の THF (10 mL) 中溶液を 10 分間にわたり滴下しそして生じた溶液をそのまま室温において一晩にわたり攪拌した。水 (50 mL) の添加により反応をクエンチしそして生じた混合物を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、飽和 NH₄Cl (100 mL)、食塩水 (100 mL) で洗浄し、そして真空中で濃縮した。クロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン類 = 1 : 4) による精製が標記化合物 (2.8 g、74 %) を白色固体として生じた。MS 301 (M + H)。

20

30

【0288】

4 - (1 - シアノ - 2 - ヒドロキシ - エチリデン) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (279)。2,6 - ジフェニルフェノール (10.5 g、42 ミリモル) の 60 mL の CH₂Cl₂ 中溶液に室温において AlMe₃ (2.0 M 中のヘキサン、10.5 mL、21 ミリモル) を加えた。気体発生が観察されそして混合物を室温において 30 分間にわたり攪拌した。溶液を 0 に冷却しそして 6 mL の CH₂Cl₂ 中の 1,3,5 - トリオキサン (630 mg、7 ミリモル) を滴下しそして溶液を 1 時間にわたり攪拌した。別のフラスコの中で 4 - (ブロモ - シアノ - メチリデン) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (2.1 g、7 ミリモル) を 20 mL の THF の中に - 40 において溶解させそしてこの溶液に臭化イソプロピルマグネシウム (1 M 中の THF、8.4 mL、8.4 ミリモル) を滴下した。混合物を - 40 ~ - 30 において 1.5 時間にわたり攪拌した。上記の製造したでのグリニヤール試薬をホルムアルデヒド溶液に滴下しそして混合物を 0 において 1 時間にわたり攪拌した。水を注意深く加えそして混合物を酢酸エチルで抽出した。クロマトグラフィーによる精製 (EtOAc / ヘキサン類 = 1 : 1) が標記化合物 (800 mg、45 %) を白色固体として生じた。MS 253 (M + H)。

40

【0289】

50

4 - [1 - シアノ - 2 - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - エチリデン] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (2 8 0)。この化合物は、25の代わりに279を使用したこと以外は26の合成と同様な方法で、製造された。MS 382 (M + H)。

【 0 2 9 0 】

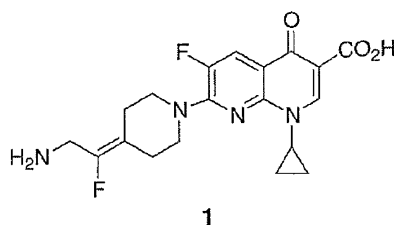
3 - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - 2 - ピペリジン - 4 - イリデン - プロピオニトリル (2 8 1)。この化合物は、26の代わりに280を使用したこと以外は27の合成と同様な方法で、製造された。MS 282 (M + H)。

【 0 2 9 1 】

最終生成物製造

【 0 2 9 2 】

【 化 7 5 】

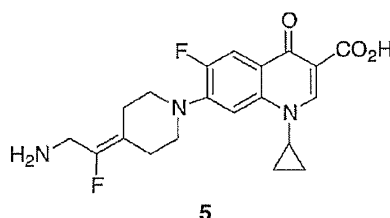


【 0 2 9 3 】

7 - [4 - (2 - アミノ - 1 - フルオロ - エチリデン) ピペリジン - 1 - イル] - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 3 - カルボン酸 (1)。アミン31 (612 mg、1.57ミリモル) およびトリエチルアミン (0.7 mL、5.0ミリモル) のアセトニトリル (4 mL) 中溶液を7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ナフトピリジン - 3 - カルボン酸 (222 mg、0.787ミリモル) で窒素下で処理しそして反応混合物をそのまま12時間にわたり攪拌した。生じた混合物を真空中で濃縮し、そして残渣を水 (3 x 10 mL) で洗浄した。残渣をそのまま15分間にわたり乾燥した。固体を集め、メタノール (5 mL) の中に再懸濁させそして反応混合物をヒドラジン (1 mL) で処理し。5分後に、反応混合物を還流温度に暖めそして生じた混合物をそのまま1時間にわたり攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、水で希釈しそして固体を濾過により集めた。灰白色生成物を水 (3 x 20 mL) で洗浄し、そのまま一晩にわたり乾燥して、標記化合物1 (40.4 mg、13%) を与えた。MS 391 (M + H)。

【 0 2 9 4 】

【 化 7 6 】



【 0 2 9 5 】

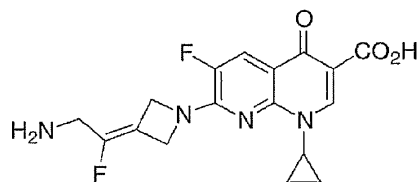
7 - [4 - (2 - アミノ - 1 - フルオロ - エチリデン) ピペリジン - 1 - イル] - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸トリフルオロ酢酸塩 (5)。アミン31 (311 mg、0.80ミリモル) およびトリエチルアミン (0.55 mL、4.0ミリモル) のアセトニトリル (4 mL) 中溶液をホウ酸ジアシルキノリニル17 (300 mg、0.60ミリモル) で窒素下で処理した。5分後に、反応混合物を還流温度に暖めそして反応混合物をそのまま12時間にわたり攪拌した。生じた混合物を室温に放冷し、真空中で濃縮し、そして残渣を水 (3 x 10 mL) で

洗浄した。残渣をテトラヒドロフラン（3 mL）の中に溶解させそして10%水性塩酸（5 mL）で室温において処理した。30分後に、反応混合物を真空中で濃縮し、水（10 mL）で希釈しそして固体を濾過により集めた。固体残渣を水（3 x 5 mL）で洗浄しそしてそのまま15分間にわたり乾燥した。固体を集めそしてメタノール（5 mL）の中に再懸濁させそして反応混合物をヒドラジン（1 mL）で処理した。5分後に、反応混合物を還流温度に暖めそして生じた混合物をそのまま1時間にわたり攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮しそして残渣をHPLC（逆相C-18カラム、0-55%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸を含有する水）により精製して5のトリフルオロ酢酸塩（61.3 mg、20%）を淡黄色固体として与えた。MS 390（M+H）。

【0296】

【化77】

10



80

【0297】

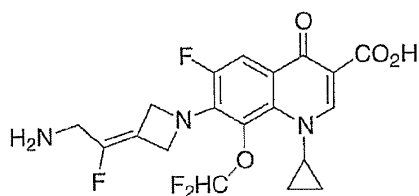
7-[3-(2-アミノ-1-フルオロ-エチリデン)アゼチジン-1-イル]-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-[1,8]ナフチリジン-3-カルボン酸(80)。アセトニトリル(10 mL)中の7-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロナフチリジン-3-カルボン酸(57 mg、0.2016ミリモル)、アミン128(R₅=F)(67 mg、0.2389ミリモル)およびトリエチルアミン(0.5 mL)を還流温度で一晩にわたり加熱した。冷却後に、揮発分を蒸発させそして残渣を水(25 mL)の中に懸濁させた。生じた固体を濾過により集めそして乾燥した。エタノール(5 mL)を、引き続きヒドラジン(0.01 mL、0.3138ミリモル)を、固体に加えた。反応混合物を還流温度において1時間にわたり加熱し、その後に揮発分を蒸発させた。水(15 mL)を残渣に加えそして生じた固体を濾過により集め、追加の水で洗浄しそして乾燥して87(49.1 mg、69%)を灰白色粉末として与えた。MS 363(M+H)。

【0298】

【化78】

20

30



160

40

【0299】

7-[3-(2-アミノ-1-フルオロ-エチリデン)アゼチジン-1-イル]-1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(160)。アミン128(R₅=F)(83 mg、0.2923ミリモル)、ホウ酸ジアシルキノリニル83(111 mg、0.2413ミリモル)およびトリエチルアミン(0.5 mL)のアセトニトリル(10 mL)中溶液を還流温度で一晩にわたり加熱した。揮発分を蒸発させそして次にTHF(5 mL)および10%水性HCl(4 mL)を残渣に加えた。この混合物を約1時間にわたり攪拌した。生じた固体を濾過により集め、水で洗浄しそして乾燥した。エタノール(4 mL)およびヒドラジン(0.01 mL)を固体に加えそして反応物を還流温度で1.5時間にわたり加熱した

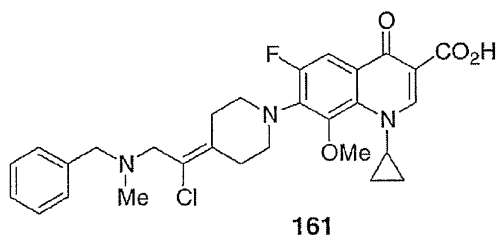
50

。エタノールを真空中で蒸発させそして水（20 mL）を残存する物質に加えた。固体を集めそして乾燥して160（20%）を黄色固体として与えた。MS 428（M+H）

。

【0300】

【化79】



10

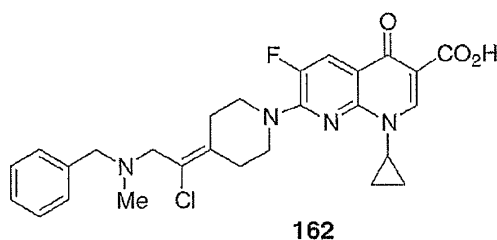
【0301】

7 - { 4 - [2 - (N - ベンジル - N - メチルアミノ) - 1 - クロロエチリデン] ピペリジン - 1 - イル } - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸トリフルオロ酢酸塩 (161) 。アミン135（1.89ミリモル）およびトリエチルアミン（1.2 mL、8.59ミリモル）のアセトニトリル（15 mL）中溶液をハウ酸ジアシルキノリニル19（727 mg、1.72ミリモル）で窒素下で処理した。5分後に、反応混合物を還流温度に暖めそして反応混合物をそのまま24時間にわたり撹拌した。生じた混合物を室温に放冷し、そして次に真空中で濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン（5 mL）の中に溶解させ、10%水性塩酸（5 mL）で室温において処理しそして一晩にわたり撹拌した。生じた混合物を真空中で濃縮しそして残渣をHPLC（逆相C-18カラム、30-90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸を含有する水）により精製して161のトリフルオロ酢酸塩（632 mg、56%）を黄色固体として与えた。MS 540（M+H）。

20

【0302】

【化80】



30

【0303】

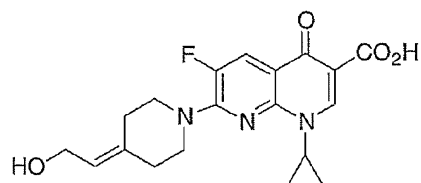
7 - { 4 - [2 - (N - ベンジル - N - メチルアミノ) - 1 - クロロエチリデン] ピペリジン - 1 - イル } - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 3 - カルボン酸 (162) 。アミン135（0.48ミリモル）およびトリエチルアミン（0.28 mL、2.0ミリモル）のアセトニトリル（7 mL）中溶液を7-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-[1,8]ナフチリジン-3-カルボン酸（113 mg、0.40ミリモル）で窒素下で処理した。5分後に、反応混合物を還流温度に暖めそして反応混合物をそのまま24時間にわたり撹拌した。生じた混合物を室温に放冷し、真空中で濃縮しそして残渣を水で希釈した。生成物を濾過により集め、そして次に水および少量のメタノールで洗浄して標記化合物（178 mg、87%）を白色固体として与えた。MS 511（M+H）

40

。

【0304】

【化 8 1】



163

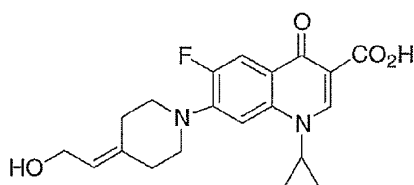
【 0 3 0 5 】

7 - [4 - (2 - ヒドロキシエチリデン) ピペリジン - 1 - イル] - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 3 - カルボン酸 (1 6 3) 。 アミン 1 0 3 (2 5 6 m g 、 1 . 0 6 ミリモル) およびトリエチルアミン (0 . 5 m L 、 3 . 5 5 ミリモル) のアセトニトリル (4 m L) 中溶液を 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 (2 0 0 m g 、 0 . 7 1 ミリモル) で窒素下で処理しそして反応混合物をそのまま 1 6 時間にわたり攪拌した。生じた混合物を真空中で濃縮し、そして残渣を水 (3 × 1 0 m L) で洗浄しそしてそのまま一晩にわたり乾燥して、標記化合物 1 6 3 (1 0 5 m g 、 4 0 %) を与えた。MS 3 7 4 (M + H) 。

10

【 0 3 0 6 】

【化 8 2】



164

20

【 0 3 0 7 】

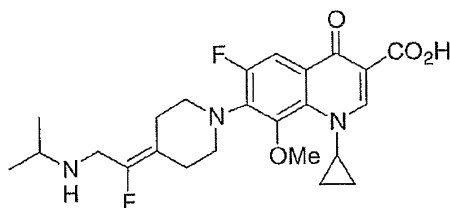
7 - [4 - (ヒドロキシエチリデン) ピペリジン - 1 - イル] - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (1 6 4) 。 アミン 1 0 3 (1 4 6 m g 、 0 . 6 1 ミリモル) およびトリエチルアミン (0 . 5 5 m L 、 4 . 0 ミリモル) のアセトニトリル (4 m L) 中溶液をホウ酸ジアシルキノリニル 1 7 (1 2 5 m g 、 0 . 6 0 ミリモル) で窒素下で処理した。5 分後に、反応混合物を還流温度に暖めそして反応混合物をそのまま 1 2 時間にわたり攪拌した。生じた混合物を室温に放冷し、真空中で濃縮し、そして残渣を水 (3 × 1 0 m L) で洗浄した。残渣をテトラヒドロフラン (3 m L) の中に溶解させそして 1 0 % 水性塩酸 (5 m L) で室温において処理した。3 0 分後に、反応混合物を真空中で濃縮し、水 (1 0 m i n) で希釈しそして固体を濾過により集めた。固体残渣を水 (3 × 5 m L) で洗浄しそしてそのまま 1 5 分間にわたり乾燥した。固体を集めて 1 5 7 (5 . 1 m g 、 2 . 2 %) を淡黄色固体として与えた。MS 3 7 3 (M + H) 。

30

40

【 0 3 0 8 】

【化 8 3】



252

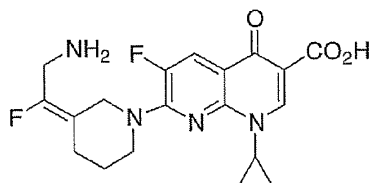
【 0 3 0 9 】

50

1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 7 - [4 - (1 - フルオロ - 2 - イソプロピルアミノ - エチリデン) - ピペリジン - 1 - イル] - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸トリフルオロ酢酸塩 (2 5 2) 。 アミン 2 4 6 (0 . 1 2 ミリモル) 、 ジフルオロホウ酸エステル 2 2 3 (3 4 m g 、 0 . 1 0 ミリモル) 、 およびトリエチルアミン (0 . 0 7 m L) を無水アセトニトリル (2 m L) の中で還流温度に窒素雰囲気下で 2 4 時間にわたり加熱した。冷却後に、揮発分を真空中で蒸発させた。エタノール (5 m L) およびトリエチルアミン (0 . 5 m L) を残渣に加えた。これを還流温度に 1 9 時間にわたり加熱した。揮発分を蒸発させそして残渣を H P L C (逆相 C - 1 8 カラム、3 6 - 5 0 % アセトニトリル / 0 . 1 % トリフルオロ酢酸を含有する水) により精製して 2 5 2 のトリフルオロ酢酸塩 (1 1 . 4 m g 、 2 0 %) を淡黄色固体として与えた。MS 4 6 2 (M + H) 。

【 0 3 1 0 】

【 化 8 4 】



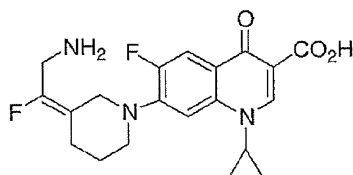
253

【 0 3 1 1 】

(E) - 7 - [3 - (2 - アミノ - 1 - フルオロ - エチリデン) - ピペリジン - 1 - イル] - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 3 - カルボン酸トリフルオロ酢酸塩 (2 5 3) 。 アミン E - 2 3 2 (0 . 2 7 6 ミリモル) およびトリエチルアミン (0 . 1 6 m L 、 1 . 1 5 2 ミリモル) のアセトニトリル (5 m L) 中溶液を 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - [1 , 8] ナフスピリジン - 3 - カルボン酸 (6 5 m g 、 0 . 2 3 0 ミリモル) で窒素下で処理した。5 分後に、反応混合物を還流温度に加熱しそして反応混合物をそのまま 2 4 時間にわたり攪拌した。生じた混合物を室温に放冷しそして真空中で濃縮した。残渣をメタノール (5 m L) の中に再懸濁させそして反応混合物をヒドラジン (1 m L) で処理した。生じた混合物を室温において一晩にわたり攪拌しそして真空中で濃縮した。残渣を H P L C (逆相 C - 1 8 カラム、2 5 - 4 0 % アセトニトリル / 0 . 1 % トリフルオロ酢酸を含有する水) により精製して E - 2 3 2 のトリフルオロ酢酸塩 (9 5 . 6 m g 、 8 2 %) を白色固体として与えた。MS 3 9 1 (M + H) 。

【 0 3 1 2 】

【 化 8 5 】



256

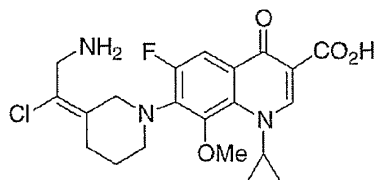
【 0 3 1 3 】

(E) - 7 - [3 - (2 - アミノ - 1 - フルオロ - エチリデン) - ピペリジン - 1 - イル] - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸トリフルオロ酢酸塩 (2 5 6) 。 アミン E - 2 3 2 (0 . 2 6 0 ミリモル) およびトリエチルアミン (0 . 1 5 m L 、 1 . 0 8 5 ミリモル) のアセトニトリル (5 m L) 中溶液をホウ酸ジアシルキノリニル 1 7 (8 5 m g 、 0 . 2 1 7 ミリモル) で窒素下で処理した。5 分後に、反応混合物を還流温度に加熱しそして反応混合物をそのまま 2 4

時間にわたり攪拌した。生じた混合物を室温に放冷しそして真空中で濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン（2 mL）の中に溶解させ、10%水性塩酸（2 mL）で室温において処理し、そして一晩にわたり攪拌した。生じた混合物を真空中で濃縮し、残渣をメタノール（2 mL）の中に再懸濁させそして反応混合物をヒドラジン（0.5 mL）で処理した。生じた混合物を室温において一晩にわたり攪拌しそして真空中で濃縮した。残渣をHPLC（逆相C-18カラム、25-50%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸を含有する水）により精製して256のトリフルオロ酢酸塩（27 mg、25%）を黄色固体として与えた。MS 390（M+H）。

【0314】

【化86】



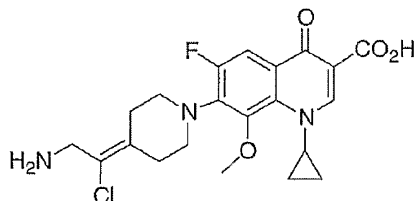
261

【0315】

(E)-7-[3-(2-アミノ-1-クロロエチリデン)-ピペリジン-1-イル]-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸トリフルオロ酢酸塩（261）。アミンE-233（0.256ミリモル）、ジフルオロホウ酸エステル223（73 mg、0.213ミリモル）、およびトリエチルアミン（0.15 mL）を無水アセトニトリル（5 mL）中で還流温度に窒素雰囲気下で24時間にわたり加熱した。冷却後に、揮発分を真空中で蒸発させた。エタノール（5 mL）およびトリエチルアミン（0.5 mL）を残渣に加えた。これを還流温度に19時間にわたり加熱した。揮発分を蒸発させ、残渣をメタノール（2 mL）の中に再懸濁させ、そして反応混合物をヒドラジン（0.5 mL）で処理した。生じた混合物を室温において一晩にわたり攪拌しそして真空中で濃縮した。残渣をHPLC（逆相C-18カラム、35-50%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸を含有する水）により精製して、261のトリフルオロ酢酸塩（26.6 mg、23%）を黄色固体として与えた。MS 436（M+H）。

【0316】

【化87】



7

【0317】

7-[4-(2-アミノ-1-クロロエチリデン)ピペリジン-1-イル]-1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸（7）。アミン33（34.95ミリモル）、ジフルオロホウ酸エステル223（7.29 g；21.25ミリモル）およびトリエチルアミン（35 mL）を無水アセトニトリル（250 mL）中で還流温度に窒素雰囲気下で36時間にわたり加熱した。冷却後に、揮発分を真空中で蒸発させた。エタノール（350 mL）およびトリエチルアミン（30 mL）を残渣に加えた。これを還流温度に38時間にわたり加熱した。揮発分を蒸発させそして水（250 mL）を残渣に加えた。生じた固体を濾過により集め、追加の水で洗浄しそして乾燥した。この固体をエタノール（100 mL）の中に懸濁させそ

10

20

30

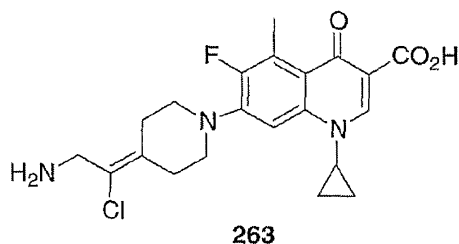
40

50

してヒドラジン（2.5 mL；80ミリモル）を加えた。反応物を60 に窒素雰囲気下で2時間にわたり加熱した。揮発分を蒸発させた。残渣への水の添加後に、固体を集め、水で洗浄しそして乾燥して7を与えた。MS 436（M+H）。

【0318】

【化88】



10

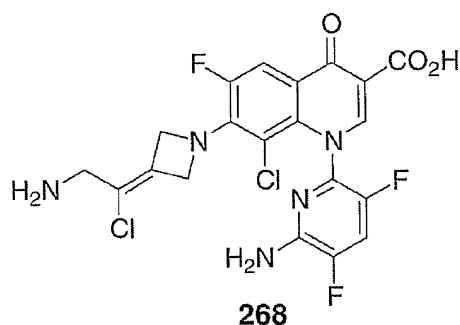
【0319】

7 - [- 4 - (2 - アミノ - 1 - クロロ - エチリデン) ピペリジン - 1 - イル } - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 (263) 。アミン33（1.15ミリモル）、ジフルオロホウ酸エステル224（145 mg；0.4433ミリモル）およびトリエチルアミン（2.5 mL）を無水アセトニトリル（10 mL）中で還流温度に窒素雰囲気下で48時間にわたり加熱した。揮発分を蒸発させた。1,2-ジクロロエタン（10 mL）、エタノール（20 mL）およびトリエチルアミン（2 mL）を加えそして懸濁液を還流温度に36時間にわたり加熱した。揮発分を蒸発させた。水（30 mL）を残渣に加えた。生じた固体を濾過により集め、水で洗浄しそして乾燥してフタルイミド - 保護されたアミン（226 mg、93%）を与えた。メタノール（30 mL）の中に懸濁させたこの固体（220 mg；0.40ミリモル）およびヒドラジン（0.05 mL；1.59ミリモル）を60 に5.5時間にわたり加熱した。揮発分を蒸発させそして水（25 mL）をゴム状残渣に加えた。数分後に、固体が生成した。これを濾過し、水で洗浄しそして乾燥した。263（146 mg；87%）を薄ベージュ色粉末として単離した。MS 420（M+H）。

20

【0320】

【化89】



30

【0321】

7 - [- 3 - (2 - アミノ - 1 - クロロエチリデン) アゼチジン - 1 - イル } - 1 - (6 - アミノ - 3 , 5 - ジフルオロピリジ - 2 - イル) - 8 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 (268) 。
1 - (6 - アミノ - 3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ピリジニル) - 8 - クロロ - 6 , 7 - ジフルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - キノリン - 3 - カルボン酸 (0.412ミリモル) (国際公開第09/11068号パンフレットおよび米国特許第4,885,386号明細書に記載された方法により製造される) 、アミン129（0.455ミリモル）、およびトリエチルアミン（0.3 mL）を無水アセトニトリル（10 mL）中で55 °Cにおいて窒素雰囲気下で1時間にわたり加熱した。冷却後に、揮発分を真空中で蒸発させそして水を残渣に加えた。生じた固体を濾過により集め、追加の水で洗浄しそして乾燥した。この固体をメタノール（10 mL）の中に懸濁させそしてヒドラジン（0.1 mL、

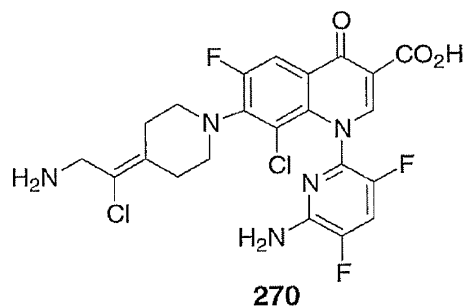
40

50

2.233ミリモル)で処理した。反応物を窒素雰囲気下で6時間にわたり攪拌した。揮発分を蒸発させた。残渣への水の添加後に、固体を集め、メタノールで洗浄しそして乾燥して標記化合物(37%)を与えた。MS 501 (M+H)。

【0322】

【化90】



10

【0323】

7-[4-(2-アミノ-1-クロロエチリデン)ピペリジン-1-イル]-1-(6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジ-2-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸(270)。

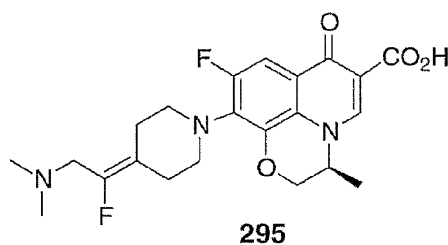
アミン33(1.0ミリモル)、1-(6-アミノ-3,5-ジフルオロ-2-ピリジニル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-キノリン-3-カルボン酸(0.5ミリモル)(国際公開第09/11068号パンフレットおよび米国特許第4,885,386号明細書に記載された方法により製造される)、およびトリエチルアミン(1.0ミリモル)を無水ジメチルスルホキシド(1.5mL)中で70に窒素雰囲気下で1時間にわたって加熱した。次に、エタノール(25mL)を反応に加えそしてそれを90に10分間にわたり加熱した。冷却後に、生じた固体を濾過により集め、追加のエタノールで洗浄しそして乾燥した。この固体をエタノール(10mL)の中に懸濁させそしてメチルアミン(エタノール33%中、0.15mL)を加えた。反応物を窒素雰囲気下で70時間にわたり攪拌した。揮発分を蒸発させた。残渣への水の添加後に、固体を集め、水で洗浄しそして乾燥して、標記化合物(57%)を与えた。MS 529 (M+H)。

20

【0324】

30

【化91】



【0325】

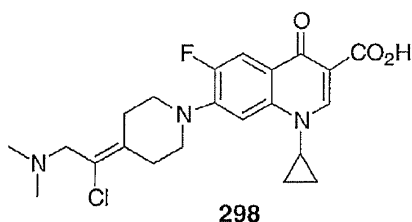
(S)-9-[4-(2-ジメチルアミノ-1-フルオロ-エチリデン)-ピペリジン-1-イル]-8-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-3-メチル-7-オキソ-7H-ピリド[1,2,3-de]-1,4-ベンゾキサジン-6-カルボン酸(295)。157(0.553ミリモル)のアセトニトリル(7mL)中溶液にS-(-)-9,10-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-3-メチル-7-オキソ-7H-ピリド[1,2,3-de]-1,4-ベンゾキサジン-6-カルボン酸(0.0762g、0.271ミリモル)をそして次にトリエチルアミン(0.79mL)を加えた。この混合物を5時間にわたり還流しそして次に溶媒を真空中で除去した。生じた固体をジメチルスルホキシドの中に溶解させそしてHPLC(逆相C-18カラム、10-90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸を含有する水)により精製した。集めた画分を凍結乾燥して0.0052gの黄色固体(3.5%に関する収率TFA塩)を与えた。MS 434 (M+H)。

40

50

【 0 3 2 6 】

【 化 9 2 】



【 0 3 2 7 】

7 - [4 - (1 - クロロ - 2 - ジメチルアミノ - エチリデン) - ピペリジン - 1 - イル]
 - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 -
 カルボン酸トリフルオロ酢酸塩 (2 9 8) 。 アセトニトリル (7 m L) 中の 1 4 9 (0 .
 5 0 6 ミリモル) に 1 - シクロプロピル - 1 , 4 - ジヒドロ - 6 , 7 - ジフルオロ - 4 -
 オキソ - キノリン - 3 - カルボン酸 (0 . 0 6 9 9 g 、 0 . 2 6 4 ミリモル) をそして次
 にトリエチルアミン (0 . 7 6 m L) を加えた。この混合物を 5 時間にわたり還流しそし
 て次に溶媒を真空中で除去した。生じた固体をジメチルスルホキシドの中に溶解させそし
 て H P L C (逆相 C - 1 8 カラム、 1 0 - 9 0 % アセトニトリル / 0 . 1 % トリフルオロ
 酢酸を含有する水) により精製した。集めた画分を凍結乾燥して 0 . 1 0 2 4 g の黄褐色
 固体 (7 1 % に関する収率 T F A 塩) を与えた。 M S 4 3 4 (M + H) 。

10

【 0 3 2 8 】

表 4 は以上で詳述された実験工程により製造される本発明の別の化合物を挙げる。ナフ
 チリジン類 2 - 4 、 5 9 - 6 3 、 6 9 、 および 1 7 3 - 1 7 6 の場合には、化合物 1 に関
 するものと同様な実験工程をそれらの製造において使用した。ナフチリジン類 1 7 1 、 1
 7 2 、 1 8 5 および 2 7 1 に関しては、 1 6 3 に関するものと同様な工程を使用した。ナ
 フチリジン類 8 1 、 1 8 3 および 1 8 4 に関しては、 8 0 に関するものと同様な実験工程
 を使用した。ナフチリジン類 1 6 5 - 1 7 0 、 1 7 7 - 1 8 2 、 1 8 6 、 および 2 4 7 に
 関しては、 1 6 2 に関するものと同様な方法をそれらの製造において使用した。ナフチリ
 ジン類 2 5 4 および 2 5 5 の場合には、化合物 2 5 3 に関するものと同様な実験工程をそ
 れらの製造において使用した。キノロン類 2 6 2 および 2 7 3 は上記の 7 の製造と同様な
 方法で製造された。キノロン類 6 、 8 - 1 5 、 6 4 - 6 6 、 7 0 、 7 1 、 7 3 、 7 8 、 1
 8 7 、 1 8 8 、 2 0 1 - 2 0 4 、 2 0 6 - 2 0 8 、 2 1 0 、 2 7 2 、 および 2 7 4 - 2 7
 7 に関しては、化合物 5 に関するものと同様な実験工程をそれらの製造において使用した
 。上記の方法の他に、キノロン 7 も 5 に関して使用されたものと同様な方法により製造で
 きた。キノロン類 7 6 、 7 7 、 1 8 9 、 2 0 5 、 および 2 0 9 に関しては、 1 6 0 に関す
 るものと同様な工程をそれらの製造において使用した。キノロン類 1 9 0 - 2 0 0 および
 2 4 8 - 2 5 1 に関しては、 1 6 1 に関するものと同様な工程を使用した。キノロン 2 1
 1 に関しては、 1 6 3 に関するものと同様な方法をその製造において使用した。キノロン
 類 2 5 7 - 2 6 0 の場合には、化合物 2 5 6 に関するものと同様な実験工程をそれらの製
 造において使用した。キノロン 2 6 9 はキノロン 2 6 8 キノロン類 2 9 9 および 3 0 0 を
 キノロン 2 9 8 と同様な方法で製造した。キノロン 3 0 1 はキノロン 2 5 6 キノロン類 3
 0 2 および 3 0 3 はキノロン 2 6 1 と同様な方法で製造した。

20

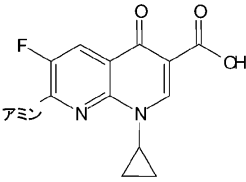
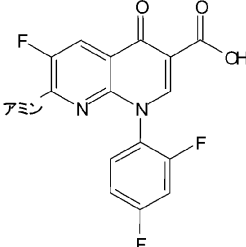
30

40

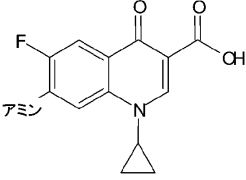
【 0 3 2 9 】

【表 1 5】

表4

構造	アミン	化合物番号
	27	59(M + H)= 373
	32	2(M + H)= 387
	33	3(M + H)= 407
	39	60(M + H)= 389
	41	61(M + H)= 416
	43	62(M + H)= 403
	48	63(M + H)= 391
	129	81(M+H)= 379、381
	148	165(M + H)= 525
	154	166(M + H)= 449
	134	167(M + H)= 495
	156	168(M + H)= 509
	158	169(M + H)= 447
	159	170(M + H)= 550
	105	171(M + H)= 388
	104	172(M + H)= 392
	85	69(M + H)= 401
	118	173(M + H)= 413
	119	174(M + H)= 427
	117	175(M + H)= 419
	120	176(M + H)= 452
	155	177(M + H)= 478
	110	178(M + H)= 404
	107	179(M + H)= 464
	149	180(M + H)= 435
	152	181(M + H)= 475
	157	182(M + H)= 419
	246	247(M + H)= 433
	E-233	254(M + H)= 407
	Z-233	255(M + H)= 407
	31	4(M + H)= 463
	128	183(M + H)= 435
	129	184(M + H)= 451、453
	103	185(M + H)= 446
	157	186(M + H)= 491
	33	271(M + H)= 479

【表 1 6】

	32	64(M + H)= 386
	33	65(M + H)= 406
	129	76(M + H)= 378、380
	135	187(M + H)= 510
	134	188(M + H)= 494
	154	248(M + H)= 448
	246	249(M + H)= 432
	<i>E</i> -233	257(M + H)= 406
	<i>Z</i> -233	258(M + H)= 406
	128	272(M + H)= 362
	157	299(M + H)= 418
	152	300(M + H)= 474
	<i>Z</i> -238	301(M + H)= 386

10

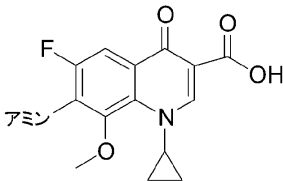
20

30

【 0 3 3 1 】

【表 1 7】

表 4 続き

構造	アミン	化合物番号
	31	6(M + H)= 420
	Z-53	11(M + H)= 434
	E-53	12(M + H)= 434
	Z-37	13(M + H)= 422
	E-37	14(M + H)= 422
	58	15(M + H)= 450
	129	189(M + H)= 408、410
	148	190(M + H)= 554
	149	191(M + H)= 464
	150	192(M + H)= 492
	151	193(M + H)= 490
	152	194(M + H)= 504
	153	195(M + H)= 506
	154	196(M + H)= 478
	134	197(M + H)= 524
	156	198(M + H)= 538
	157	199(M + H)= 448
	158	200(M + H)= 476
	32	70(M + H)= 402
	85	71(M + H)= 430
	116	201(M + H)= 446
	119	202(M + H)= 456
	118	203(M + H)= 442
	117	78(M + H)= 448

10

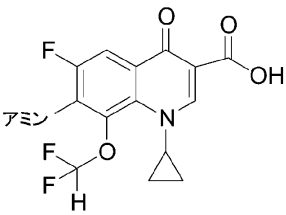
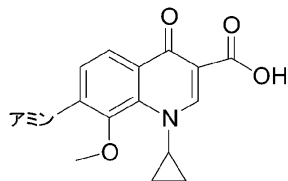
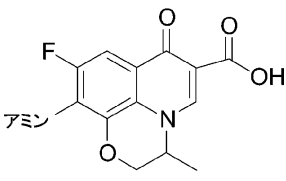
20

30

40

【 0 3 3 2 】

【表 18】

	120	204(M + H)= 481
	27	212(M + H)= 402
	128	273(M + H)= 392
	<i>Z</i> -238	302(M + H)= 416
	<i>E</i> -232	303(M + H)= 420
	129	205(M + H)= 444、446
	135	106(M + H)= 576
	134	207(M + H)= 560
	31	208(M + H)= 456
	33	73(M + H)= 472
	154	250(M + H)= 514
	246	251(M + H)= 498
	<i>E</i> -232	259(M + H)= 456
	<i>E</i> -233	260(M + H)= 472
	31	10(M + H)= 402
	129	209(M + H)= 390、392
	128	274(M + H)= 374
	33	275(M + H)= 418
	31	8(M + H)= 406
	32	9(M + H)= 402
	43	66(M + H)= 418
	39	210(M + H)= 404
	105	211(M + H)= 427

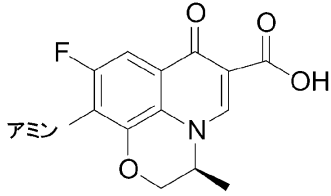
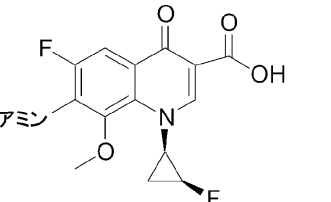
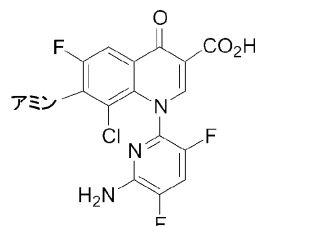
10

20

30

40

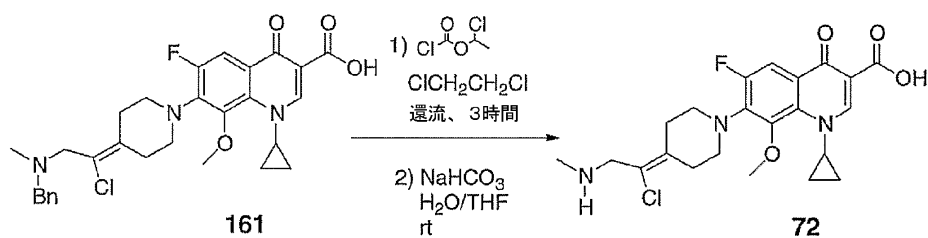
【表 19】

	33	277(M + H)= 422
	128	276(M + H)= 378
	129	77(M + H)= 394、396
	33	262(M + H)= 454
	128	269(M + H)= 484

【0334】

【化93】

スキーム XXXIII



【0335】

7 - [4 - (1 - クロロ - 2 - メチルアミノエチリデン) ピペリジン - 1 - イル] - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸トリフルオロ酢酸塩 (72) 。

【0336】

161 (160 mg、0.24ミリモル) の溶液を 1, 2 - ジクロロエタン (4 mL) の中に溶解させそして 1 - クロロクロロ酢酸エチル (0.8 mL、7.3ミリモル) で窒素下で処理した。5 分後に、反応混合物を還流温度に暖めそして反応混合物をそのまま 3 時間にわたり攪拌した。生じた混合物を室温に放冷し、そして次にそれを真空中で濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン (5 mL) の中に溶解させ、NaHCO₃ および水の添加により室温において pH > 7 に調節しそして一晩にわたり攪拌した。生じた混合物を真空中で濃縮しそして残渣を HPLC (逆相 C - 18 カラム、35 - 90 % アセトニトリル / 0.1 % トリフルオロ酢酸を含有する水) により精製して、72 のトリフルオロ酢酸塩 (37 mg、27 %) を黄色固体として与えた。MS 450 (M + H) 。

【0337】

10

20

30

40

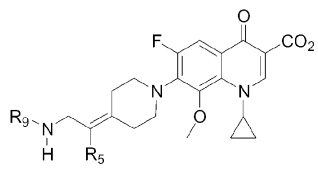
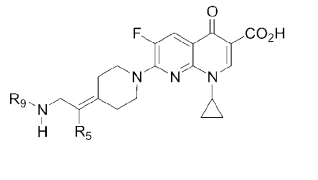
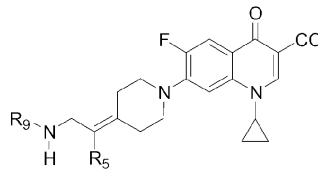
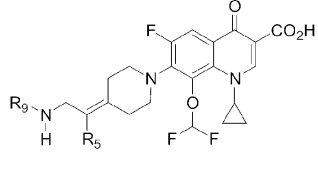
50

表10は上記のものと同様な工程により製造される最終生成物(74、75、79、213-220)を挙げる。

【0338】

【表20】

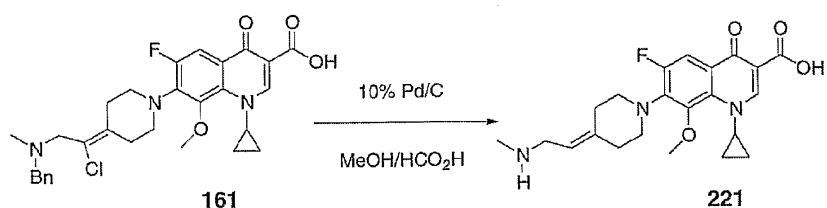
表10

構造	R ₅	R ₉	化合物番号	(M+H)
	Cl	Et	75	464
	F	Me	213	434
		Et	214	448
	Cl	Me	215	421
		Et	216	435
	F	Me	79	405
		Et	217	419
	Cl	Me	218	420
	F	Me	219	404
	Cl	Me	74	486
	F	Me	220	470

【0339】

【化94】

スキーム XXXIV



【0340】

1-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メトキシ-7-[4-(2-メチルアミノエチリデン)ピペリジン-1-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸トリフルオロ酢酸塩(221)。161(70mg、0.11ミリモル)のメタノール/蟻酸(v/v=20/1)(14mL)中溶液を10%Pd/C(35mg、7.3ミリモル)で窒素下で室温において処理しそして3時間にわたり攪拌した。生じた混合物

10

20

30

40

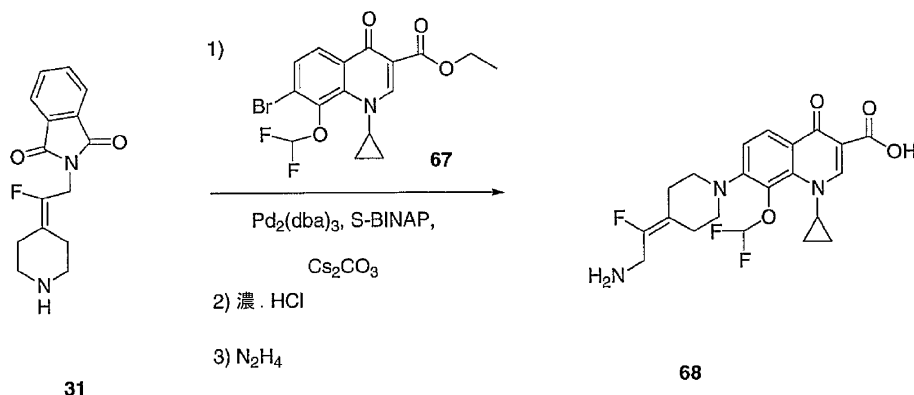
50

を濾過しそして真空中で濃縮した。残渣をHPLC（逆相C-18カラム、35-90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸を含有する水）により精製して、221のトリフルオロ酢酸塩（8.3mg、15%）を黄色固体として与えた。MS 416（M+H）。

【0341】

【化95】

スキーム XXI



10

【0342】

7-[4-(2-アミノ-1-フルオロエチリデン)-ピペリジン-1-イル]-1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸(68)。アミン31(534mg、1.94ミリモル)、キノロン67(587mg、1.46ミリモル)(欧州特許第1031569号明細書に記載された通りにして製造される)、炭酸セシウム(717mg、2.2ミリモル)、(1S)-[1,1'-ビナフタレン]-2,2'-ジイルビス[ジフェニルホスフィン](137mg、0.22ミリモル)のトルエン(75mL)中溶液をPd₂(dba)₃(66mg、0.072ミリモル)で処理しそして反応混合物を還流温度に暖めた。12時間後に、生じた混合物を室温に放冷し、真空中で濃縮し、そして残渣を水(3×10mL)で洗浄した。MPLCによる精製(0-100%酢酸エチル/ヘキサン類)が黄色残渣を与えた。残渣を濃塩酸(5mL)の中に溶解させそして還流温度に暖めた。3時間後に、反応混合物を真空中で濃縮し、水(10min)で希釈しそして固体を濾過により集めた。固体残渣を水(3×5mL)で洗浄しそしてそのまま15分間にわたり乾燥した。固体を集めそしてメタノール(5mL)の中に再懸濁させそして反応混合物をヒドラジン(1mL)で処理した。5分後に、反応混合物を還流温度に暖めそして生じた混合物をそのまま1時間にわたり攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮しそしてHPLC(逆相C-18カラム、0-55%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸を含有する水)により精製して、標記化合物68のトリフルオロ酢酸塩(75mg、12%)を淡黄色固体として与えた。MS 438(M+H)。

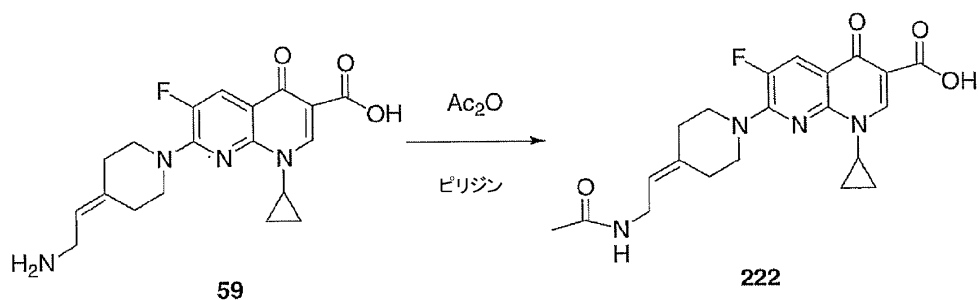
30

【0343】

40

【化 9 6】

スキーム XXXV



10

【 0 3 4 4 】

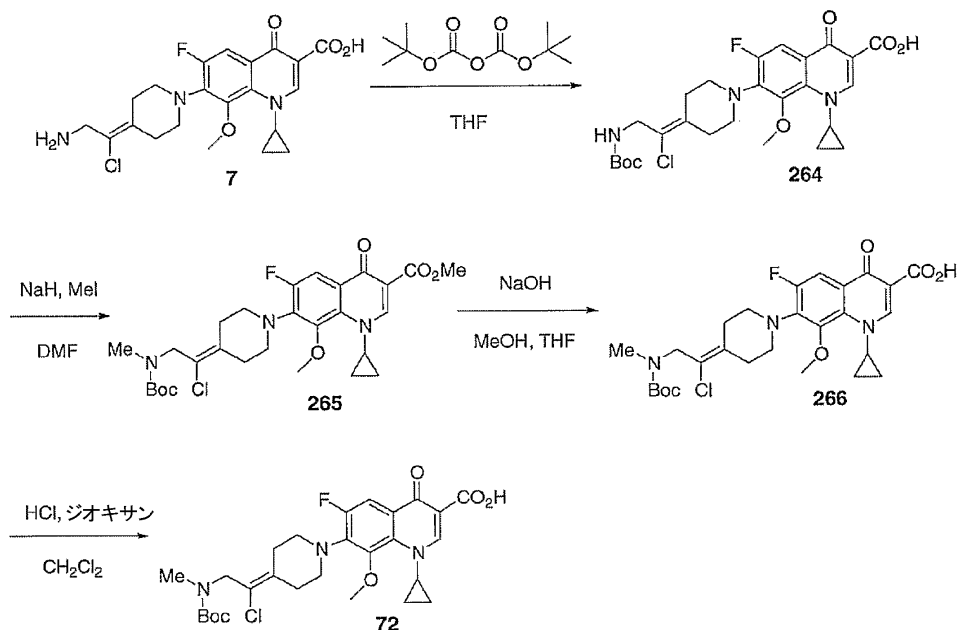
7 - [4 - (2 - アセチルアミノ - エチリデン) - ピペリジン - 1 - イル] - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 3 - カルボン酸 (2 2 2) 。 5 9 (2 5 m g 、 0 . 0 6 7 ミリモル) および無水酢酸 (9 4 μ L 、 0 . 1 0 0 ミリモル) のピリジン (1 m L) 中混合物をそのまま 1 2 時間にわたり 2 5 において攪拌した。生じた混合物を真空中で濃縮し、そして残渣を水 (3 x 1 0 m L) で洗浄しそしてそのまま一晩にわたり乾燥して、標記化合物 2 2 2 (1 5 m g 、 5 4 %) を与えた。MS 4 1 5 (M + H) 。

【 0 3 4 5 】

20

【化 9 7】

スキーム XLII



30

40

【 0 3 4 6 】

7 - [4 - (2 - N - メチルアミノ - 1 - クロロエチリデン) ピペリジン - 1 - イル] - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸塩酸塩塩 (7 2) 。

段階 1 :

無水 THF (1 0 0 m L) 中の 7 - [4 - (2 - アミノ - 1 - クロロエチリデン) ピペリジン - 1 - イル] - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (7) (1 . 9 6 g ; 4 . 4 9 6 ミリモル) に 0 において二炭酸ジ - t - ブチル (1 . 0 9 g ; 4 / 9 9 4 ミリモル) を加えた。氷浴を除去しそして反応物を室温において 3 時間にわたり攪拌した。揮発分を蒸発させて 7

50

- [4 - (2 - N - t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - クロロエチリデン) ピペリジン - 1 - イル] - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (2 6 4) (2 . 3 3 g ; 9 7 %) を黄色フォームとして与えた。MS 536 (M + H) 。

【 0 3 4 7 】

段階 2 :

無水DMF (4 mL) 中のNaH (60 % 油中、191 mg ; 4 . 9 8 ミリモル) に0 において無水DMF (5 mL) 中の段階 1 からの264 (920 mg : 1 . 7 1 9 ミリモル) を滴下した。反応物を15分間にわたり攪拌し、次にヨウ化メチル (0 . 23 mL ; 3 . 6 9 ミリモル) を加えた。反応物を室温に暖めそして24時間にわたり攪拌した。反応物を注意深く水 (150 mL) に攪拌しながら滴下した。固体を濾過により集めそして乾燥してメチル 7 - [4 - (2 - N - t - ブトキシ - N - メチルアミノ - 1 - クロロエチリデン) ピペリジン - 1 - イル] - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (2 6 5) (886 mg ; 9 2 %) をクリーム色粉末として与えた。MS 564 (M + H) 。

【 0 3 4 8 】

段階 3 :

段階 2 からのエステル265 (255 mg ; 0 . 4 5 2 9 ミリモル) および1 N NaOH (1 . 5 mL) を1 : 1 メタノール : THF (合計 10 mL) 中で50 に30分間にわたり窒素雰囲気下で加熱した。冷却後に、1 N HCl を用いてpHをpH = 4 に調節した。反応混合物を酢酸エチル (50 mL) で抽出した。有機層を水 (2 x 25 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄) 、濾過しそして蒸発させた。生じたワックス状の半 - 固体を冷たいエーテルと共に粉碎して7 - [4 - (2 - N - t - ブトキシカルボニル - N - メチルアミノ - 1 - クロロエチリデン) ピペリジン - 1 - イル] - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (2 6 6) (212 mg ; 86 %) を薄黄色固体として与えた。MS 550 (M + H) 。

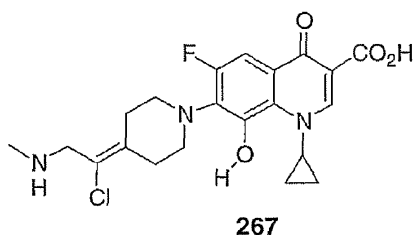
【 0 3 4 9 】

段階 4 :

段階 3 からの7 - [4 - (2 - N - t - ブトキシカルボニル - N - メチルアミノ - 1 - クロロエチリデン) ピペリジン - 1 - イル] - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (2 6 6) (207 mg ; 0 . 3 7 7 0 ミリモル) および塩酸 (4 M ジオキサン中 ; 1 . 5 mL) を塩化メチレン中で室温において一晩にわたり攪拌した。エーテル (5 mL) を加えそして固体を濾過により集め、追加のエーテルで洗浄し、そして乾燥して、標記化合物 (7 2) (183 mg ; 93 %) を黄色固体として与えた。MS 450 (M + H) 。

【 0 3 5 0 】

【 化 9 8 】



【 0 3 5 1 】

7 - [4 - (2 - N - メチルアミノ - 1 - クロロエチリデン) ピペリジン - 1 - イル - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸塩酸塩 (2 6 7) 。

【 0 3 5 2 】

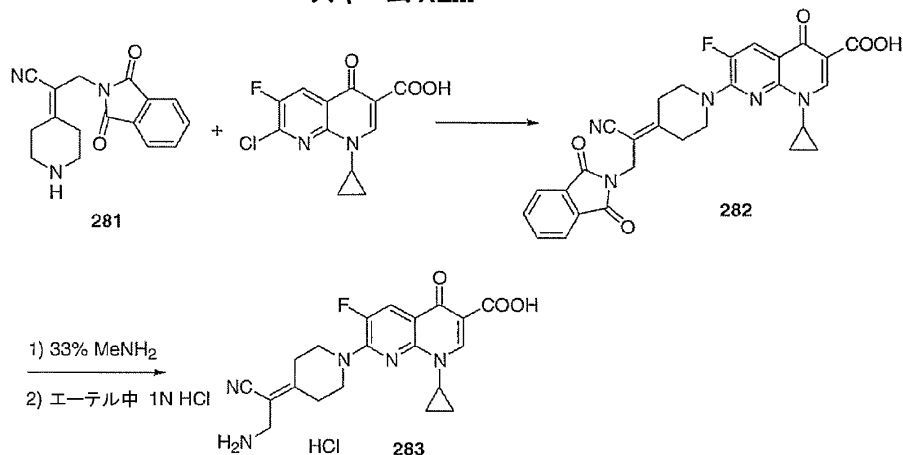
7 - [4 - (2 - N - t - ブトキシカルボニル - N - メチルアミノ - 1 - クロロエチリデン) ピペリジン - 1 - イル] - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル (2 6 4) (2 4 2 m g ; 0 . 4 2 9 8 ミリモル) を濃 H C l (2 m L) 中で 1 0 0 に 1 時間 に わり 加熱 した。反応物を蒸発乾固した。メタノール (5 m L) を残渣に加え、引き続き溶液が曇り始めるまでエーテルを滴下した。これを 3 0 分間にわたり攪拌しそして固体を集め、エーテルで洗浄しそして乾燥して標記化合物 2 6 6 (1 2 5 m g ; 6 2 %) を薄黄色固体として与えた。MS 4 3 6 (M + H) 。

【 0 3 5 3 】

【 化 9 9 】

10

スキーム XLIII



20

【 0 3 5 4 】

7 - [4 - (2 - アミノ - 1 - シアノ - エチリデン) - ピペリジン - 1 - イル] - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 3 - カルボン酸 (2 8 3) 。

段階 1 :

3 - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - 2 - ピペリジン - 4 - イリデン - プロピオニトリル (2 8 1 ; 1 8 0 m g 、 0 . 6 4 ミリモル) およびトリエチルアミン (0 . 6 m L) のアセトニトリル (4 m L) 中溶液を 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ナフトピリジン - 3 - カルボン酸 (1 5 0 m g 、 0 . 5 3 ミリモル) で窒素下で処理しそして反応混合物をそのまま 6 0 度において 1 2 時間 に わり 攪拌 した。生じた混合物を冷却しそして沈殿を濾過し、アセトニトリルで洗浄しそして乾燥して、 α , β - 不飽和ニトリル (2 8 2) (1 7 0 m g 、 6 1 %) を黄色固体として与えた。MS 5 2 8 (M + H) 。

30

【 0 3 5 5 】

段階 2 :

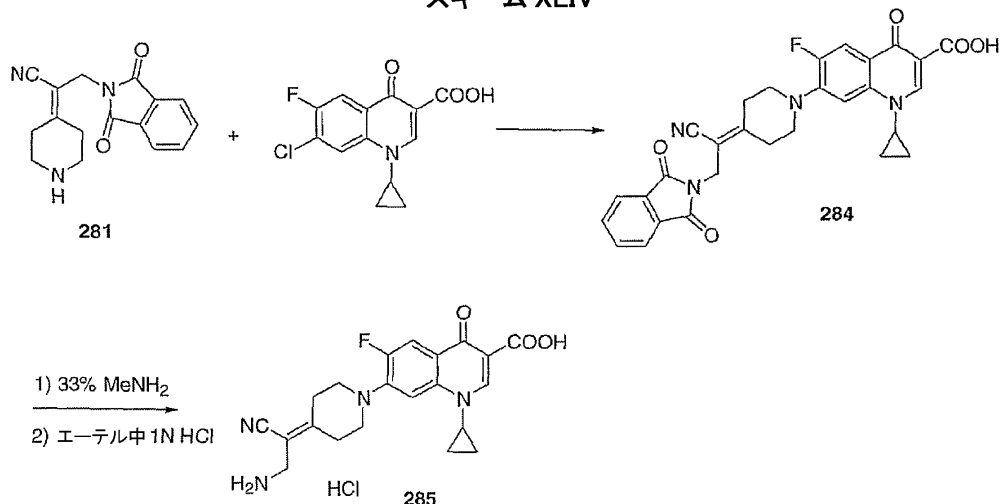
α , β - 不飽和ニトリル 2 8 2 (6 0 m g 、 0 . 1 1 ミリモル) を 3 m L のメタノールの中に溶解させた。この溶液に 6 m L のエタノール中 3 3 % メチルアミンを加えそして混合物を室温において 1 2 時間 に わり 攪拌 した。溶媒を濃縮しそして残渣を C H ₂ C l ₂ (5 m L) の中に溶解させた。この溶液にエチルエーテル中 1 N H C l (0 . 1 5 m L) を加えそして生じた沈殿を集め、エーテルで洗浄しそして乾燥して、7 - [4 - (2 - アミノ - 1 - シアノ - エチリデン) - ピペリジン - 1 - イル] - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 3 - カルボン酸 (2 8 3) (4 0 m g 、 8 0 %) を与えた。MS 3 9 8 (M + H) 。

40

【 0 3 5 6 】

【化 1 0 0】

スキーム XLIV



10

【 0 3 5 7】

7 - [4 - (2 - アミノ - 1 - シアノ - エチリデン) - ピペリジン - 1 - イル] - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 (2 8 5) 。

段階 1 :

α , β - 不飽和ニトリル (2 8 4) を 2 8 2 の合成に関するものと同様な方法で製造した。MS 527 (M + H) 。

【 0 3 5 8】

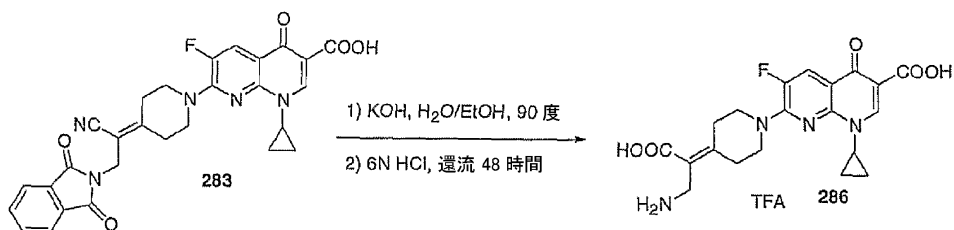
段階 2 :

標記化合物 (2 8 5) を 2 8 3 の合成に関するものと同様な方法で製造した。MS 397 (M + H) 。

【 0 3 5 9】

【化 1 0 1】

スキーム XLV



30

115

【 0 3 6 0】

7 - [4 - (2 - アミノ - 1 - カルボキシ - エチリデン) - ピペリジン - 1 - イル] - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - [1 , 8] ナフチリン - 3 - カルボン酸 (2 8 6) 。

ニトリル 2 8 3 (2 6 m g 、 0 . 0 5 ミリモル) および水酸化カリウム (1 7 m g) をエタノール (1 m L) および水 (1 m L) の中に溶解させた。混合物を 9 0 度に 1 時間にわたり加熱した。溶液を冷却しそして濃縮した。残渣を 1 N H C l で酸性化しそして塩化メチレンで抽出した。有機層を濃縮して淡黄色固体 (3 0 m g) を与えた。上記の固体を 1 0 m L の 6 N H C l の中に溶解させそして還流温度に 4 8 時間にわたり加熱した。混合物を冷却しそして H P L C (逆相 C - 1 8 カラム、1 0 - 5 0 % アセトニトリル / 0 . 1 % トリフルオロ酢酸を含有する水) により精製して、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (4 . 0 m g 、 1 5 %) を与えた。MS 417 (M + H) 。

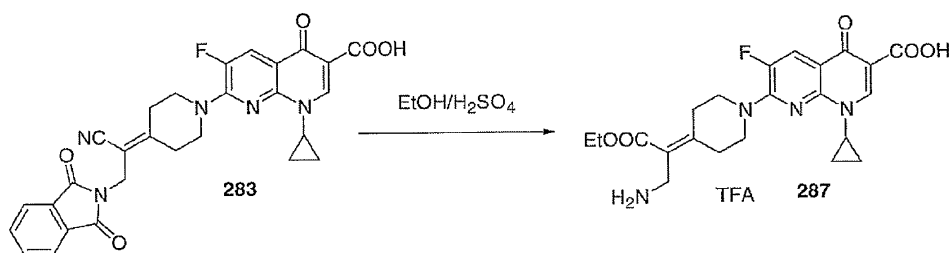
40

【 0 3 6 1】

50

【化 102】

スキーム XLVI



10

【0362】

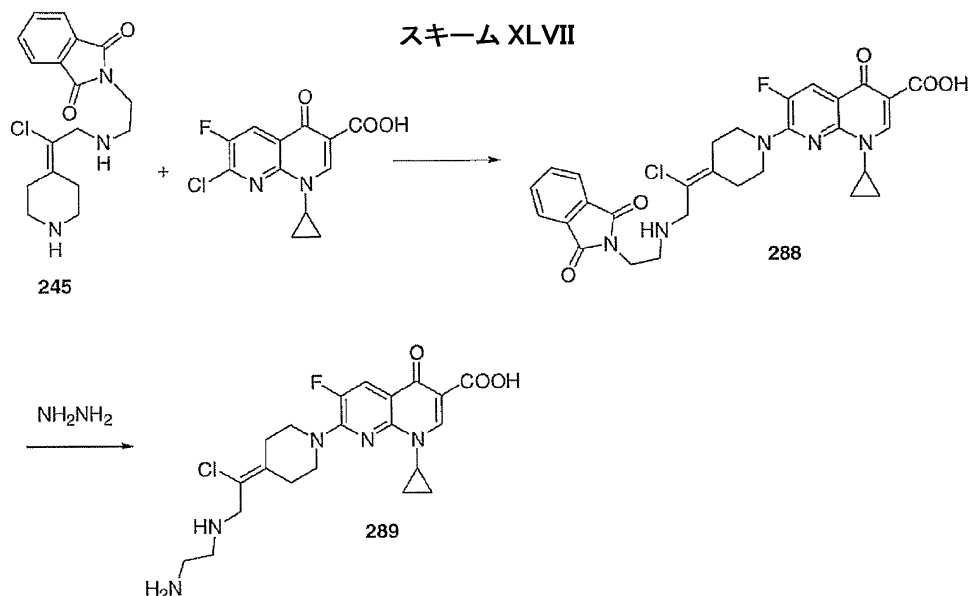
7 - [4 - (2 - アミノ - 1 - エトキシカルボニル - エチリデン) - ピペリジン - 1 - イル] - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 3 - カルボン酸 (287) 。 ニトリル 283 (40 mg 、 0 . 08 ミリモル) を 10 mL のエタノールの中に溶解させそしてこの混合物に 0 . 5 mL の濃硫酸を加えた。反応物を 160 に 1 時間にわたりマイクロ波照射下で加熱した。混合物を冷却しそして HPLC (逆相 C - 18 カラム、10 - 90 % アセトニトリル / 0 . 1 % トリフルオロ酢酸を含有する水) により精製して、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (3 . 0 mg 、 7 %) を与えた。MS 445 (M + H) 。

【0363】

20

【化 103】

スキーム XLVII



30

【0364】

7 - { 4 - [2 - (2 - (1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 3 - ジオキソ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) - エチルアミノ) - 1 - クロロ - 1 - エチリデン] - ピペリジン - 1 - イル } - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 3 - カルボン酸トリフルオロ酢酸塩 (288) 。

40

段階 1 :

アミン 245 と 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ナフチリジン - 3 - カルボン酸とのカップリングを 162 の製造に関するものと同様な方法で行った。MS 581 (M + H) 。

【0365】

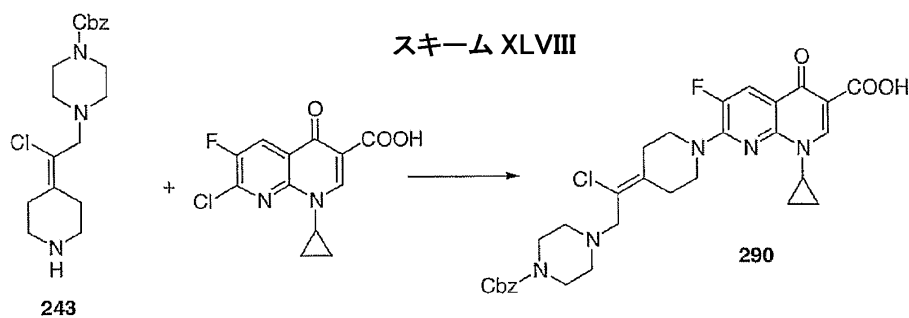
段階 2 :

標記化合物 289 を与えるためのフタルイミド 288 のヒドラジン分解を 68 の製造に関するものと同様な方法で行った。MS 450 (M + H) 。

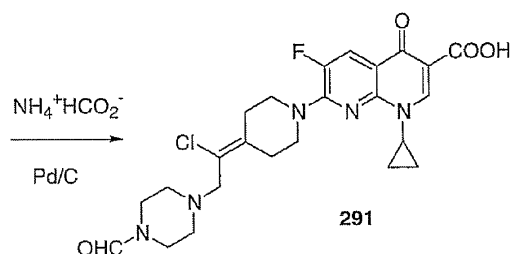
50

【 0 3 6 6 】

【 化 1 0 4 】



10



【 0 3 6 7 】

20

7 - { 4 - [1 - クロロ - 2 - (4 - ホルミル) - ピペラジン - 1 - イル - エチリデン]
- ピペリジン - 1 - イル } - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 -
ジヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 3 - カルボン酸トリフルオロ酢酸塩 (2 9 1) 。

段階 1 :

アミン 2 4 3 と 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 -
ジヒドロ - ナフチリジン - 3 - カルボン酸とのカップリングを 1 6 2 の製造に関するも
のと同様な方法で行った。MS 611 (M + H) 。

【 0 3 6 8 】

段階 2 :

テトラヒドロフラン (3 m L) 、メタノール (6 m L) 、およびジメチルホルムアミド
(4 m L) 中の C b z - 保護されたピペラジン誘導 2 9 0 (0 . 0 5 0 5 g 、 0 . 0 7 0
ミリモル) を蟻酸アンモニウム (0 . 1 6 g 、 2 . 6 ミリモル) で処理しそして木炭上 1
0 % パラジウム (0 . 0 1 9 5 g 、 0 . 0 1 8 ミリモル) を三部分で 1 1 日間にわたり加
えた。混合物をセライトを通して濾過しそしてメタノールで溶離した。混合物を濃縮し、
ジメチルスルホキシドの中に加えそして H P L C (逆相 C - 1 8 カラム、1 0 - 9 0 % ア
セトニトリル / 0 . 1 % トリフルオロ酢酸を含有する水) により精製した。集めた画分を
凍結乾燥して 0 . 0 0 8 1 g の標記化合物 (2 9 1) (1 9 % 収率) を白色固体として与
えた。MS 504 (M + H) 。

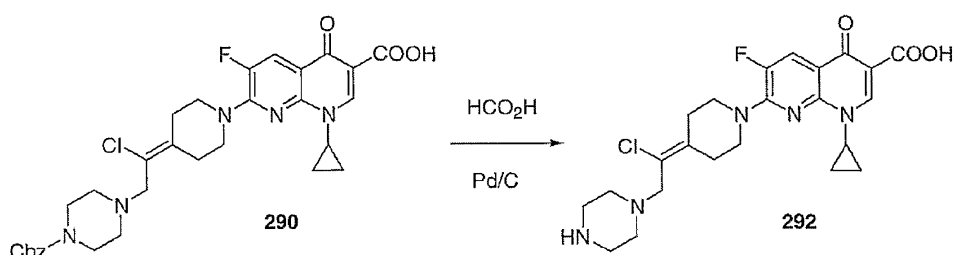
30

【 0 3 6 9 】

【 化 1 0 5 】

40

スキーム XLIX



【 0 3 7 0 】

50

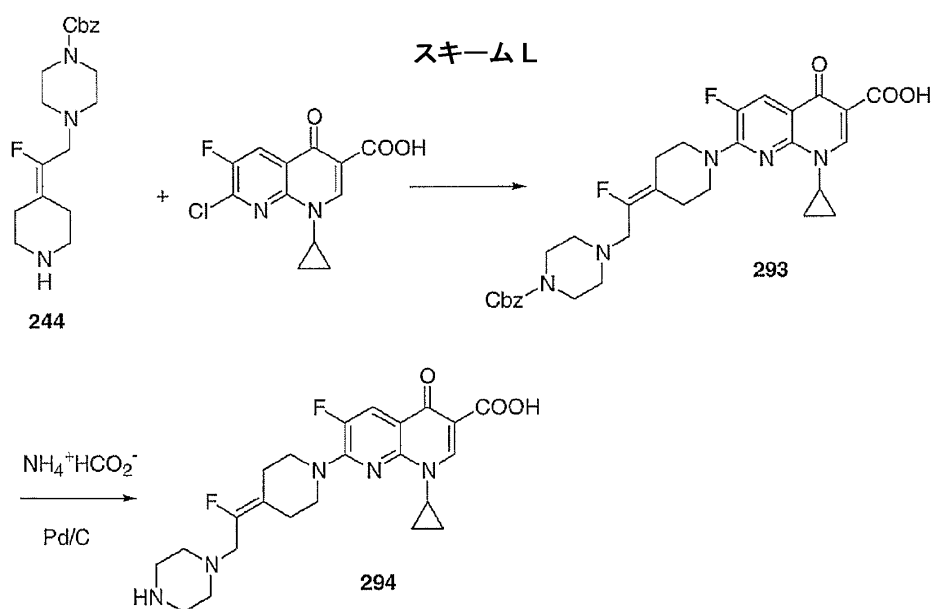
7 - [4 - (1 - クロロ - 2 - ピペラジン - 1 - イル - エチリデン) - ピペリジン - 1 - イル] - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 3 - カルボン酸トリフルオロ酢酸塩 (2 9 2) 。

【 0 3 7 1 】

化合物 2 9 0 (0 . 0 4 7 5 g 、 0 . 0 6 6 ミリモル) のメタノール (9 m L) 中溶液に蟻酸 (0 . 5 m L 、 1 3 . 2 ミリモル) および木炭上 1 0 % パラジウム (0 . 0 1 4 9 g 、 0 . 0 1 4 ミリモル) を加え、そして混合物を一晩にわたり攪拌した。混合物をセライトを通して濾過しそしてメタノールで溶離した。混合物を濃縮し、ジメチルスルホキシドの中に加えそして H P L C (逆相 C - 1 8 カラム、 1 0 - 9 0 % アセトニトリル / 0 . 1 % トリフルオロ酢酸を含有する水) により精製した。集めた画分を凍結乾燥して 0 . 0 1 7 3 g の標記化合物 (2 9 2) (4 5 %) を橙色固体として与えた。M S 4 7 6 (M + H) 。

【 0 3 7 2 】

【 化 1 0 6 】



【 0 3 7 3 】

7 - [4 - (1 - フルオロ - 2 - ピペラジン - 1 - イル - エチリデン) - ピペリジン - 1 - イル] - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 3 - カルボン酸トリフルオロ酢酸塩 (2 9 4) 。

段階 1 :

アミン 2 4 4 と 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ナフトピリジン - 3 - カルボン酸とのカップリングを 1 6 2 の製造に関するものと同様な方法で行った。M S 5 9 4 (M + H) 。

【 0 3 7 4 】

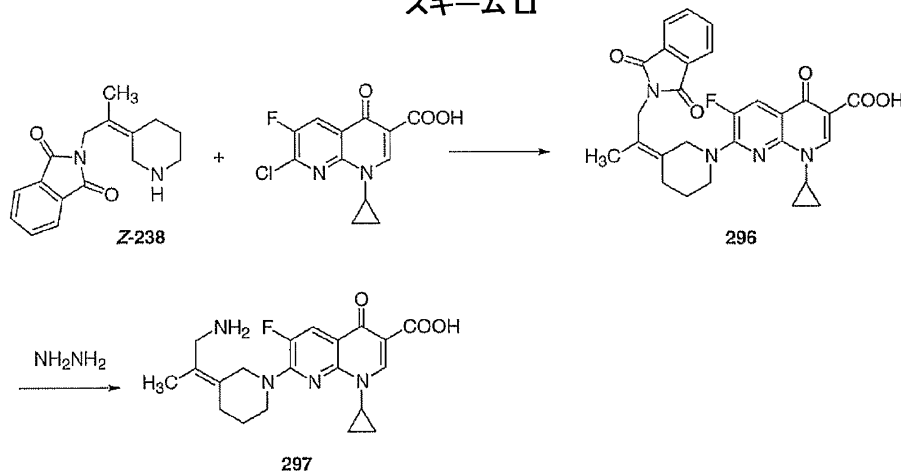
段階 2 :

テトラヒドロフラン (1 m L) およびメタノール (3 m L) 中の C b z - 保護されたピペラジン誘導 2 9 3 (0 . 0 7 3 3 g 、 0 . 1 0 4 ミリモル) を蟻酸アンモニウム (0 . 0 3 7 7 g 、 0 . 6 0 ミリモル) および木炭上 1 0 % パラジウム (0 . 0 0 5 g 、 0 . 0 0 5 ミリモル) で処理しそして一晩にわたり攪拌した。混合物をセライトを通して濾過しそしてメタノールで溶離した。混合物を濃縮し、ジメチルスルホキシドの中に加えそして H P L C (逆相 C - 1 8 カラム、 1 0 - 9 0 % アセトニトリル / 0 . 1 % トリフルオロ酢酸を含有する水) により精製した。集めた画分を凍結乾燥して 0 . 0 3 2 1 g の標記化合物 (2 9 4) (5 4 %) を白色固体として与えた。M S 4 6 0 (M + H) 。

【 0 3 7 5 】

【化 107】

スキーム II



10

【0376】

(Z) - 7 - [3 - (1 - アミノ - 2 - プロピリデン) - ピペリジン - 1 - イル] - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 3 - カルボン酸トリフルオロ酢酸塩 (297) 。

段階 1 :

アミン Z - 238 と 7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - ナフトピリジン - 3 - カルボン酸とのカップリングを 162 の製造に関するものと同様な方法で行った。MS 517 (M + H) 。

20

【0377】

段階 2 :

標記化合物 (297) を与えるためのフタルイミド 296 のヒドラジン分解を 68 の製造に関するものと同様な方法で行った。MS 387 (M + H) 。

【0378】

生物学的活性

本発明に記載された化合物はそれらの新規な構造により抗細菌活性を有しており、そして人間および動物における細菌感染症の処置のための抗細菌剤として有用である。

30

【0379】

最少抑制濃度 (MIC) は当該技術で広く使用されているインビトロ抗細菌活性の指標であった。化合物のインビトロ抗微生物活性は、National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) からの試験方法に従う微細希釈ブロス方法により測定された。この方法は、引用することにより本発明の内容となる NCCLS Document M7 - A4、Vol. 17、No. 2、" Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria that grow Aerobically - - Fourth Edition " に記載されている。

40

【0380】

この方法では、カチオン調節されたミュラー - ヒントン (Mueller - Hinton) 内の薬品の 2 倍順次希釈物を微細希釈トレイ内のウエルに加える。活発に成長するブロス培養物の懸濁度を調節してそれをウエルに加えた後の試験有機体の最終濃度が約 5×10^4 CFU / ウエルになるようにすることにより、試験有機体を製造する。

【0381】

微細希釈トレイの接種後に、トレイを 35 °C において 16 - 20 時間にわたりインキュベートしそして次に読み取った。MIC は、試験有機体の成長を完全に抑制する試験化合物の最低濃度である。試験化合物を含有するウエル内の成長量を、各トレイで使用される成長 - 対照ウエル (試験化合物なし) 内の成長量と比較する。表 5 に示されているように

50

、本発明の化合物を種々の病原性細菌に対して試験すると、試験した有機体によってある範囲の活性を生じた。

【 0 3 8 2 】

【 表 2 1 】

表 5. 本発明のいくつかの化合物のMIC値 ($\mu\text{g/mL}$)

(A: 黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)DC4172;菌株B、C、およびD はQRDR 領域中のアミノ酸置換の異なる配列を含有する肺炎連鎖球菌(*Streptococcus pneumoniae*)のフルオロキノロン耐性の臨床単離体である;

E: 肺炎連鎖球菌(*Streptococcus pneumoniae*)ATCC 49619)

化合物/有機体	MIC ($\mu\text{g/mL}$)				
	A	B	C	D	E
1	0.03	2	0.5	1	0.12
2	0.06	0.25	1	1	0.12
3	0.06	1	0.25	1	0.12
4	0.06	ND*	1	2	0.25
5	0.03	ND	1	ND	0.06
6	0.03	ND	0.5	ND	0.06
7	0.015	0.06	0.12	0.12	0.06
8	0.25	2	8	8	0.5
9	0.5	4	>16	>16	1
10	0.03	ND	0.5	1	0.12
11	0.03	ND	0.5	1	0.12
12	0.12	2	4	4	0.5
189	<0.12	4	2	4	2
76	0.03	2	1	2	0.25
77	0.12	8	16	16	1
80	0.06	0.5	2	1	0.12
205	0.25	2	8	4	0.5
81	0.06	1	2	2	0.25
160	0.06	2	2	1	0.12
183	0.12	ND	2	2	0.25
182	0.06	ND	1	2	0.25
209	0.12	ND	8	16	2
166	0.5	ND	4	4	1
191	0.25	8	8	2	0.5
193	0.12	8	8	2	0.5
194	0.12	2	4	1	0.5
195	0.12	8	8	2	1
196	0.12	ND	4	2	0.5
199	0.06	1	2	1	0.25
206	1	ND	4	4	4
207	1	8	8	2	4
72	0.03	0.25	0.5	0.25	0.12
75	0.12	1	1	1	0.25

【 0 3 8 3 】

10

20

30

40

【表 2 2】

213	0.12	ND	2	2	0.5
214	0.06	ND	1	1	0.25
215	0.25	2	2	2	0.25
216	0.06	0.12	2	1	0.25
79	0.06	ND	2	1	0.25
217	0.25	ND	2	2	0.25
218	0.12	ND	2	2	0.25
219	0.5	8	8	4	0.5
74	0.06	ND	1	0.25	0.12
220	0.12	2	4	0.5	0.5
221	0.12	2	4	4	0.5
201	0.12	ND	2	8	0.5
208	0.06	0.25	2	0.25	0.25
73	0.06	0.5	1	0.25	0.12
202	0.5	16	16	8	2
173	0.5	8	16	8	1
70	0.03	ND	0.25	0.25	0.12
69	0.06	ND	1	2	0.25
71	0.03	ND	0.25	0.5	0.12
65	0.03	ND	0.5	1	0.12
14	0.03	2	1	1	0.25
64	0.12	8	2	8	1
163	0.12	4	4	ND	1
185	0.12	16	16	ND	1
59	0.06	8	8	ND	0.5
164	0.12	32	>32	ND	2
172	0.06	32	16	ND	1
211	0.03	4	4	ND	0.5
60	2	ND	16	ND	16
61	0.12	ND	16	ND	1
210	8	16	16	ND	>16
62	2	>16	>16	ND	8
204	0.25	0.5	0.5	0.5	0.12
176	0.25	0.5	1	1	0.12
175	0.5	2	2	1	0.25
78	1	2	1	ND	0.25
173	0.06	1	2	2	0.25
203	0.06	0.06	1	0.5	0.12
212	0.06	1	2	2	0.12
177	1	8	>16	>16	4
178	0.5	1	8	4	4
179	0.5	>16	>16	>16	2
180	0.5	ND	8	2	0.5
181	1	ND	>16	8	2

10

20

30

40

【表 2 3】

247	0.5	ND	8	2	0.5
248	0.5	ND	16	4	2
249	1	ND	16	4	2
252	0.5	ND	8	4	1
250	0.25	ND	8	0.5	0.5
251	0.5	ND	16	>2	1
253	0.06	4	>16	4	0.5
254	0.06	ND	4	4	0.25
255	0.5	2	4	16	4
256	0.03	1	1	1	0.06
257	0.03	0.5	0.5	0.5	0.06
258	≤4	8	>16	>16	8
261	≤0.015	0.06	0.06	0.06	≤0.015
259	0.03	0.5	1	0.12	0.06
260	0.03	ND	0.5	0.06	0.06
262	≤0.015	ND	1	1	0.25
263	0.03	0.5	1	0.5	0.12
267	0.12	2	2	2	0.5
268	≤0.015	0.06	0.12	0.12	0.03
269	≤0.015	0.25	0.06	ND	0.03
270	0.06	ND	4	2	0.5
271	≤0.015	1	1	1	0.12
272	≤0.015	4	0.5	ND	0.5
273	0.03	4	0.5	ND	4
274	0.06	4	1	ND	1
275	0.03	1	1	1	0.12
276	≤0.015	0.5	2	4	0.25
277	≤0.015	0.25	0.25	0.5	0.03
283	0.25	2	4	8	0.5
285	0.25	ND	8	>16	1
286	4	ND	>16	>16	16
289	0.5	ND	1	2	0.25
291	2	ND	>16	8	8
292	1	ND	>16	16	4
294	2	>16	>16	>16	8
295	0.5	16	16	8	2
297	0.25	16	16	16	1
298	0.25	16	16	8	1
299	0.5	16	>16	2	1
300	0.5	>16	>16	2	2
301	0.12	8	8	8	0.25
302	≤0.03	1	≤0.5	1	≤0.12
303	≤0.015	0.25	0.12	0.25	0.03

*ND = 測定されなかった

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/5383 (2006.01)		A 6 1 K 31/5383
A 6 1 P 31/04 (2006.01)		A 6 1 P 31/04
C 0 7 D 498/06 (2006.01)		C 0 7 D 498/06

(72)発明者 マシーラグ, マーク・ジエイ
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 7 6 ブランチバーグ・セネカトレイル 8

(72)発明者 パジエット, ステイブン・デイビッド
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 4 4 ヒルズボロ・カムデンロード 2

(72)発明者 ウエイドナー - ウエルス, ミシエル・アン
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 4 4 ヒルズボロ・ノーズドライブ 1 2

(72)発明者 スー, シアオキング
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 5 3 6 ブレインズボロ・ドッグウツドドライブ 2 2

(72)発明者 スー, シアオドン
アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 8 9 0 1 ドイルスタウン・サマーヒルドライブ 4 5 6 4

審査官 植原 克典

(56)参考文献 特表 2 0 0 7 - 5 2 2 0 9 3 (J P , A)
特開平 0 2 - 0 6 2 8 7 5 (J P , A)
特表平 0 9 - 5 0 3 7 8 3 (J P , A)
米国特許第 0 5 5 8 0 8 7 2 (U S , A)
特表平 1 1 - 5 1 0 4 7 8 (J P , A)
特開平 0 7 - 3 0 0 4 7 2 (J P , A)
長瀬博, 最新創薬化学, 株式会社テクノミック, 1 9 9 8 年, 上巻, p.369

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)
C07D 401/04-498/06
CA/REGISTRY(STN)