

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-528137

(P2012-528137A)

(43) 公表日 平成24年11月12日(2012.11.12)

(51) Int.Cl.

C07D 471/04 (2006.01)
 A61K 31/4545 (2006.01)
 A61K 31/444 (2006.01)
 A61K 31/69 (2006.01)
 A61K 31/5377 (2006.01)

F 1

C07D 471/04
 A61K 31/4545
 A61K 31/444
 A61K 31/69
 A61K 31/5377

テーマコード(参考)

4C065
 4C086
 4H050

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 169 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-512460 (P2012-512460)
 (86) (22) 出願日 平成22年5月28日 (2010.5.28)
 (85) 翻訳文提出日 平成24年1月26日 (2012.1.26)
 (86) 國際出願番号 PCT/GB2010/050908
 (87) 國際公開番号 WO2010/136817
 (87) 國際公開日 平成22年12月2日 (2010.12.2)
 (31) 優先権主張番号 61/182,373
 (32) 優先日 平成21年5月29日 (2009.5.29)
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 61/285,017
 (32) 優先日 平成21年12月9日 (2009.12.9)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

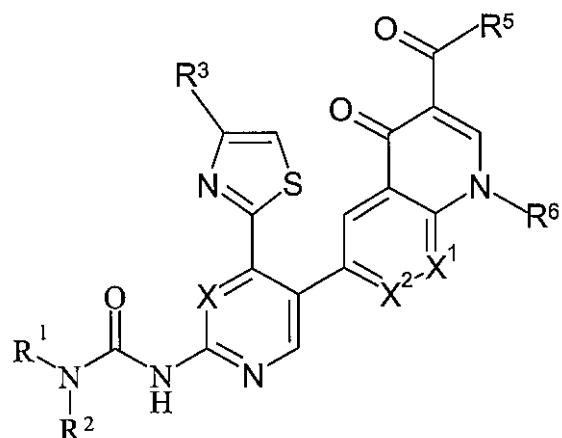
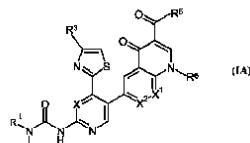
(71) 出願人 300022641
 アストラゼネカ アクチボラグ
 スウェーデン国 151 85 セーデル
 テルイエ(無番地)
 (74) 代理人 100140109
 弁理士 小野 新次郎
 (74) 代理人 100075270
 弁理士 小林 泰
 (74) 代理人 100080137
 弁理士 千葉 昭男
 (74) 代理人 100098013
 弁理士 富田 博行
 (74) 代理人 100133765
 弁理士 中田 尚志

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】複素環式尿素誘導体およびそれらの使用方法

(57) 【要約】

式(I A)を有する化合物およびそれらの薬学的に許容しうる塩を記載する。それらの製造方法、それらを含有する医薬組成物、薬剤としてのそれらの使用、および細菌感染の処置におけるそれらの使用も記載する。



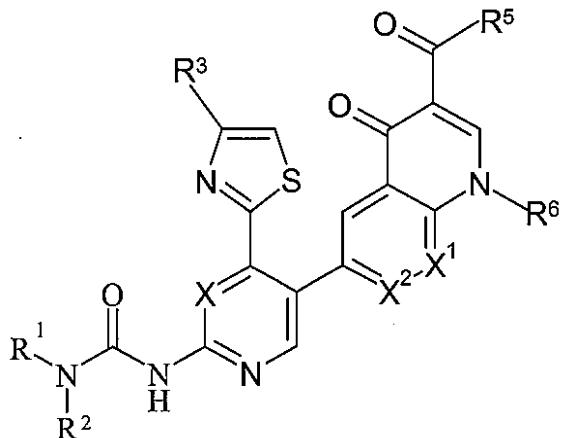
(IA)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (IA) :

【化 1】



(IA)

10

20

30

40

50

〔式中、Xは、NまたはCHであり；

X¹は、NまたはCHであり；X²は、NまたはCR²～⁴であり、ここにおいて、X¹およびX²の一方だけがNであり、もう一方はNではなく；R¹は、C₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニルまたはC₃～₆シクロアルキルより選択され；ここにおいて、R¹は、炭素上に一つまたはそれを超えるR⁷で置換されていてもよく；R²は、水素またはC₁～₆アルキルより選択され；ここにおいて、該C₁～₆アルキルは、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロおよびアミノより独立して選択される一つまたはそれを超える基で置換されていてもよく；またはR¹およびR²は、それらが結合している窒素と一緒に、ヘテロシクリルを形成し；ここにおいて、該ヘテロシクリルは、一つまたはそれを超える炭素原子上に、一つまたはそれを超えるR⁸で置換されていてもよく；そしてここにおいて、該ヘテロシクリルが=N-または-S-部分を含有する場合、その窒素は、一つのオキソ基で置換されていてもよく、そしてその硫黄は、一つまたは二つのオキソ基で置換されていてもよく；そしてここにおいて、該ヘテロシクリルが-NH-部分を含有する場合、その窒素は、R⁹より選択される基で置換されていてもよく；R³は、C₁～₆アルキル、4～7員ヘテロシクリルまたはC₃～₁～₄カルボシクリルであり；ここにおいて、該アルキルまたはカルボシクリルは、一つまたはそれを超える炭素原子上に、一つまたはそれを超えるR¹⁰で置換されていてもよく；R⁵は、-OH、-NH₂、C₁～₆アルコキシ、N-(C₁～₆アルキル)アミノまたはN,N-(C₁～₆アルキル)₂アミノであり；ここにおいて、C₁～₆アルコキシ、N-(C₁～₆アルキル)アミノまたはN,N-(C₁～₆アルキル)₂アミノは、一つまたはそれを超える炭素原子上に、独立して選択される一つまたはそれを超えるR¹¹で置換されていてもよく；R⁶は、水素、C₁～₆アルキル、C₃～₁～₄カルボシクリル-L-またはヘテロシクリル-L-であり；ここにおいて、R⁶は、一つまたはそれを超える炭素原子上に、一つまたはそれを超えるR¹²で置換されていてよく；そしてここにおいて、該ヘテロシクリルが=N-または-S-部分を含有する場合、その窒素は、一つのオキソ基で置換されていてもよく、そしてその硫黄は、一つまたは二つのオキソ基で置換されていてもよく；そしてここにおいて、該ヘテロシクリルが-NH-部分を含有する場合、その窒素は、R¹³

⁷ より選択される基で置換されていてもよく；

R⁷、R⁸およびR¹⁰は、炭素上の置換基であって、各々の存在について、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C₁~₆アルキル、C₂~₆アルケニル、C₂~₆アルキニル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆アルカノイル、C₁~₆アルカノイルオキシ、N-(C₁~₆アルキル)アミノ、N,N-(C₁~₆アルキル)₂アミノ、C₁~₆アルカノイルアミノ、N-(C₁~₆アルキル)カルバモイル、N,N-(C₁~₆アルキル)₂カルバモイル、C₁~₆アルキルS(O)_a-(式中、aは、0、1または2である)、C₁~₆アルコキシカルボニル、C₁~₆アルコキシカルボニルアミノ、N-(C₁~₆アルキル)スルファモイル、N,N-(C₁~₆アルキル)₂スルファモイル、C₁~₆アルキルスルホニルアミノ、C₃~₆カルボシクリルまたはヘテロシクリルより独立して選択されるものであり；ここにおいて、R⁷、R⁸およびR¹⁰は、互いに独立して、一つまたはそれを超える炭素上に、一つまたはそれを超えるR¹⁹で置換されていてもよく；そしてここにおいて、該ヘテロシクリルが-NH-部分を含有する場合、その窒素は、R²⁰より選択される基で置換されていてもよく；そしてここにおいて、該ヘテロシクリルが=N-または-S-部分を含有する場合、その窒素は、一つのオキソ基で置換されていてもよく、そしてその硫黄は、一つまたは二つのオキソ基で置換されていてもよく；

R¹⁴およびR¹⁶は、炭素上の置換基であって、各々の存在について、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C₁~₆アルキル、C₂~₆アルケニル、C₂~₆アルキニル、C₁~₆アルコキシ、C₁~₆アルカノイル、C₁~₆アルカノイルオキシ、N-(C₁~₆アルキル)アミノ、N,N-(C₁~₆アルキル)₂アミノ、C₁~₆アルカノイルアミノ、N-(C₁~₆アルキル)カルバモイル、N,N-(C₁~₆アルキル)₂カルバモイル、C₁~₆アルキルS(O)_a-(式中、aは、0、1または2である)、C₁~₆アルコキシカルボニル、C₁~₆アルコキシカルボニルアミノ、N-(C₁~₆アルキル)スルファモイル、N,N-(C₁~₆アルキル)₂スルファモイル、C₁~₆アルキルスルホニルアミノ、C₃~₆カルボシクリル、ヘテロシクリルまたは-O P(=O)(OR^a)₂(式中、R^aは、各々の存在について独立して、HまたはC₁~₆アルキルである)より独立して選択されるものであり；ここにおいて、R¹⁴およびR¹⁶は、互いに独立して、一つまたはそれを超える炭素上に、一つまたはそれを超えるR¹⁹で置換されていてもよく；そしてここにおいて、該ヘテロシクリルが-NH-部分を含有する場合、その窒素は、R²⁰より選択される基で置換されていてもよく；そしてここにおいて、該ヘテロシクリルが=N-または-S-部分を含有する場合、その窒素は、一つのオキソ基で置換されていてもよく、そしてその硫黄は、一つまたは二つのオキソ基で置換されていてもよく；

R⁹、R¹⁷およびR²⁰は、各々の存在について、C₁~₆アルキル、C₃~₆シクロアルキル、C₁~₆アルカノイル、C₁~₆アルキルスルホニル、C₁~₆アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-(C₁~₆アルキル)カルバモイル、N,N-(C₁~₆アルキル)カルバモイル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル、ベンゾイルおよびフェニルスルホニルより独立して選択され；ここにおいて、R⁹、R¹⁷およびR²⁰は、互いに独立して、炭素上に一つまたはそれを超えるR²³で置換されていてもよく；

R¹⁹およびR²³は、各々の存在について、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、フェニル、モルホリニル、ピペラジニル、ペリジニル、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ、アセチルアミノ、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N,N-ジメチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイル、N-メチル-N-エチルカルバモイル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、N-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N,N-ジメチルスルファモイル、N,N-ジエチルスルファ

モイルまたはN-メチル-N-エチルスルファモイルより独立して選択され；

R²⁻⁴は、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ヘテロシリル、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆アルコキシ、N-(C₁₋₆アルキル)アミノ、N,N-(C₁₋₆アルキル)₂アミノおよびC₁₋₆アルキルスルファニルから成る群より選択され；ここにおいて、R²⁻⁴は、一つまたはそれを超える炭素上に、一つまたはそれを超えるR²⁻⁵で置換されていてもよく；ここにおいて、該ヘテロシリルが-NH-部分を含有する場合、その窒素は、C₁₋₆アルキルで置換されていてもよく；

R²⁻⁵は、炭素上の置換基であって、各々の存在について、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルカノイル、C₁₋₆アルカノイルオキシ、N-(C₁₋₆アルキル)アミノ、N,N-(C₁₋₆アルキル)₂アミノ、C₁₋₆アルカノイルアミノ、N-(C₁₋₆アルキル)カルバモイル、N,N-(C₁₋₆アルキル)₂カルバモイル、C₁₋₆アルキルS(O)_a-(式中、aは、0、1または2である)、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルコキシカルボニルアミノ、N-(C₁₋₆アルキル)スルファモイル、N,N-(C₁₋₆アルキル)₂スルファモイル、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、C₃₋₆カルボシクリルまたはヘテロシリルより独立して選択され；ここにおいて、R²⁻⁵は、一つまたはそれを超える炭素上に、一つまたはそれを超えるR²⁻⁶で置換されていてもよく；そしてここにおいて、該ヘテロシリルが-NH-部分を含有する場合、その窒素は、R²⁻⁷より選択される基で置換されていてもよく；そしてここにおいて、該ヘテロシリルが=N-または-S-部分を含有する場合、その窒素は、一つのオキソ基で置換されていてもよく、そしてその硫黄は、一つまたは二つのオキソ基で置換されていてもよく；

R²⁻⁶およびR²⁻⁸は、各々の存在について、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ、アセチルアミノ、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N,N-ジメチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイル、N-メチル-N-エチルカルバモイル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシリル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、N-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N,N-ジメチルスルファモイル、N,N-ジエチルスルファモイルまたはN-メチル-N-エチルスルファモイルより独立して選択され；

R²⁻⁷は、各々の存在について、C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₆アルカノイル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₁₋₆アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-(C₁₋₆アルキル)カルバモイル、N,N-(C₁₋₆アルキル)₂カルバモイル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル、ベンゾイルおよびフェニルスルホニルより独立して選択され；ここにおいて、R²⁻⁷は、炭素上に一つまたはそれを超えるR²⁻⁸で置換されていてもよく；そして

Lは、直接結合またはC₁₋₆アルキレンである]を有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項2】

XがCHである、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項3】

XがNである、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項4】

R¹がC₁₋₆アルキルである、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項5】

R¹がエチルである、請求項4に記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

10

20

30

40

50

【請求項 6】

R^2 が水素である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 7】

R^3 が、エチル、トリフルオロメチルまたはフェニルである、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 8】

R^5 が、-OH、または C_{1-6} アルコキシであって、一つまたはそれを超える炭素原子上に、一つまたはそれを超える R^{1-4} で置換されていてよいものである、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

10

【請求項 9】

R^5 が、-OH、エトキシ、2-ヒドロキシエトキシ、3-ヒドロキシプロポキシ、2-(ホスホノオキシ)エトキシ、3-(ホスホノオキシ)プロポキシまたは2-{[ビス(ベンジルオキシ)ホスホリル]オキシ}エトキシから成る群より選択される、請求項 8 に記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 10】

R^6 が、 C_{1-6} アルキルであって、一つまたはそれを超える炭素原子上に、独立して選択される一つまたはそれを超える R^{1-6} で置換されているものである、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

20

【請求項 11】

R^6 が、2-ヒドロキシエチル、エチル、1,3-ジメトキシプロパン-2-イル、3,3-ジメチルブチル、2-メトキシエチル、1-ヒドロキシ-4-メチルペンタン-2-イル、2-(N,N-ジメチルアミノ)-エチル、1-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブタン-2-イル、2-(ホスホノオキシ)エトキシ、1-(ホスホノオキシ)-4-メチルペンタン-2-イル、2-{[ビス(ベンジルオキシ)ホスホリル]オキシ}エチルまたは1-{[(ベンジルオキシ)(ヒドロキシ)ホスホリル]オキシ}-4-メチルペンタン-2-イルである、請求項 10 に記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 12】

R^6 が、 C_{3-6} シクロアルキルである、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

30

【請求項 13】

R^6 が、ヘテロシクリル-L-であり；ここにおいて、該ヘテロシクリルは、一つまたはそれを超える炭素原子上に、一つまたはそれを超える R^{1-6} で置換されていてよく；そしてここにおいて、該ヘテロシクリルが=N-または-S-部分を含有する場合、その窒素は、一つのオキソ基で置換されていてもよく、そしてその硫黄は、一つまたは二つのオキソ基で置換されていてもよく；そしてここにおいて、該ヘテロシクリルが-NH-部分を含有する場合、その窒素は、 R^{1-7} より選択される基で置換されていてもよい、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 14】

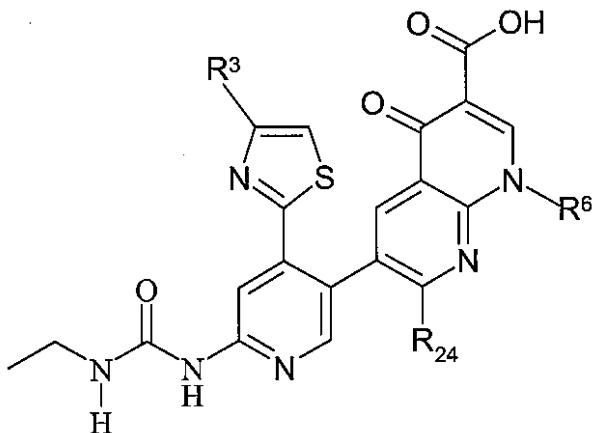
R^6 が、2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-エチル、1-エチルピロリジン-2-イル)メチル、(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル、2-モルホリノプロピル、(2-(ジエチルアミノ)エチル)ピペリジン-3-イル、シクロヘキシリル、1-(2-モルホリノエチル)-ピペリジン-3-イル、1-メチルピペリジン-4-イルメチルまたは1-(tert-ブトキシカルボニル)-ピペリジン-3-イル、またはピペリジン-3-イルである、請求項 13 に記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

40

【請求項 15】

次の式：

【化 2】



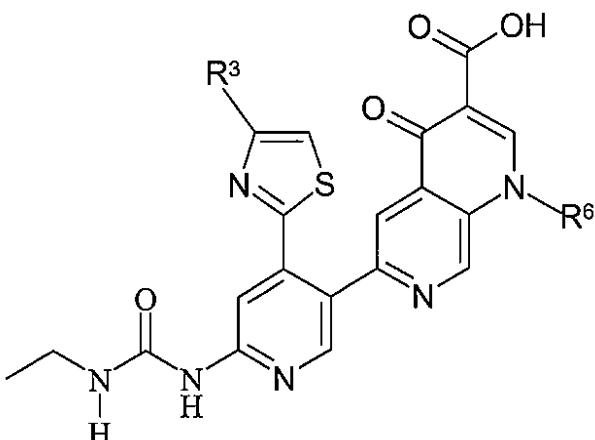
10

で表される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 16】

次の式：

【化 3】



20

で表される、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 17】

医薬組成物であって、請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩、および薬学的に許容しうる賦形剤または担体を含む医薬組成物。

【請求項 18】

細菌DNAジャイレースおよび/または細菌トポイソメラーゼIVを阻害する処置を必要としている温血動物において細菌DNAジャイレースおよび/または細菌トポイソメラーゼIVを阻害する方法であつて、該動物に、有効量の請求項1~16のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を投与することを含む方法。

【請求項 19】

抗細菌作用を生成する処置を必要としている温血動物において抗細菌作用を生成する方法であって、該動物に、有効量の請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を投与することを含む方法。

【請求項 20】

細菌感染を処置することを必要としている温血動物において細菌感染を処置する方法であって、該動物に、有効量の請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を投与することを含む方法。

【請求項 21】

細菌感染が、市中肺炎、院内感染性肺炎、皮膚・皮膚構造感染、慢性気管支炎の急性悪化、急性静脈洞炎、急性中耳炎、カテーテル関連敗血症、熱性好中球減少症、骨髄炎、心内膜炎、尿路感染症、および、ペニシリン耐性肺炎連鎖球菌 (Penicillin-resistant Str

40

50

eprococcus pneumoniae)、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)、メチシリン耐性表皮ブドウ球菌 (*Staphylococcus epidermidis*) およびバンコマイシン耐性腸球菌 (Vancomycin-Resistant Enterococci) などの薬剤耐性細菌による感染、から成る群より選択される、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

温血動物が、ヒトである、請求項 18 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 23】

温血動物における抗細菌作用の生成に用いるための薬剤の製造のための、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩の使用。

【請求項 24】

温血動物における細菌 DNA ジャイレースおよび / またはトポイソメラーゼIVの阻害に用いるための薬剤の製造のための、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩の使用。

10

【請求項 25】

温血動物における細菌感染の処置に用いるための薬剤の製造のための、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩の使用。

【請求項 26】

細菌感染が、市中肺炎、院内感染性肺炎、皮膚・皮膚構造感染、慢性気管支炎の急性悪化、急性静脈洞炎、急性中耳炎、カテーテル関連敗血症、熱性好中球減少症、骨髄炎、心内膜炎、尿路感染症、ペニシリン耐性 *Streptococcus pneumoniae*、メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus*、メチシリン耐性 *Staphylococcus epidermidis* およびバンコマイシン耐性 *Enterococci* から成る群より選択される、請求項 25 に記載の使用。

20

【請求項 27】

温血動物が、ヒトである、請求項 23 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 28】

温血動物における抗細菌作用の生成に用いるための、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 29】

温血動物における細菌 DNA ジャイレースおよび / またはトポイソメラーゼIVの阻害に用いるための、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

30

【請求項 30】

温血動物における細菌感染の処置に用いるための、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 31】

市中肺炎、院内感染性肺炎、皮膚・皮膚構造感染、慢性気管支炎の急性悪化、急性静脈洞炎、急性中耳炎、カテーテル関連敗血症、熱性好中球減少症、骨髄炎、心内膜炎、尿路感染症、ペニシリン耐性 *Streptococcus pneumoniae*、メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus*、メチシリン耐性 *Staphylococcus epidermidis* またはバンコマイシン耐性 *Enterococci* の処置に用いるための、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、抗細菌活性を示す化合物、それらの製造方法、活性成分としてそれらを含有する医薬組成物、ヒトなどの温血動物の細菌感染の処置に用いるための薬剤としてのそれらの使用および薬剤の製造におけるそれらの使用に関する。具体的には、本発明は、ヒトなどの温血動物の細菌感染の処置に有用な化合物、より具体的には、ヒトなどの温血動物の細菌感染の処置に用いるための薬剤の製造におけるこれら化合物の使用に関する。

【背景技術】

50

【0002】

国際微生物学界は、抗生物質耐性の進化が、現在入手可能な抗細菌薬が無効である菌株を生じうるという深刻な問題を発言し続けている。概して、細菌病原体は、グラム陽性かまたはグラム陰性の病原体として分類することができる。グラム陽性およびグラム陰性双方の病原体に対して有効な活性を有する抗生物質化合物は、概して、広域活性を有すると考えられる。本発明の化合物は、グラム陽性病原体に対しても、特定のグラム陰性病原体に対しても有効であると考えられる。

【0003】

グラム陽性病原体、例えば、ブドウ球菌 (*Staphylococci*)、腸球菌 (*Enterococci*)、連鎖球菌 (*Streptococci*) およびミコバクテリアは、いったん定着すると、処置することも難しいし、病院環境から根絶することも難しい耐性菌株の発生ゆえに、特に重要である。このような菌株の例は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (*staphylococcus aureus*) (M R S A)、メチシリン耐性コアグラーゼ陰性ブドウ球菌 (M R C N S)、ペニシリン耐性肺炎連鎖球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) および多剤耐性エンテロコッカス・フェシウム (*Enterococcus faecium*) である。

10

【0004】

このような耐性グラム陽性病原体の最終手段の処置に好ましい臨床的に有効な抗生物質は、バンコマイシンである。バンコマイシンは、糖ペプチドであり、腎毒性を含めた種々の毒性に関連している。更に、そして最も重要なことに、バンコマイシンおよび他の糖ペプチドへの抗細菌耐性も現れている。この耐性は、一定速度で増加していく、グラム陽性病原体の処置においてこれら薬剤をしだいに有効でなくしている。更に、現在、インフルエンザ菌 (*H. influenzae*) および *M. catarrhalis* を含めた特定のグラム陰性菌株によっても引き起こされる上気道感染の処置に用いられる - ラクタム系、キノロン系およびマクロライド系などの物質に対して、ますます耐性が現れている。

20

【0005】

したがって、広範な多剤耐性微生物の脅威を克服するために、新しい抗生物質、具体的には、新規な作用機構を有するか、および / または新しい薬物支持基 (pharmacophoric groups) を含有するものを開発することが継続して要求されている。

【0006】

デオキシリボ核酸 (DNA) ジャイレースは、細胞中のDNAのトポロジー状態を制御するトポイソメラーゼII型ファミリーのメンバーである (Champoux, J. J.; 2001. Ann. Rev. Biochem. 70: 369-413)。II型トポイソメラーゼは、アデノシン三リン酸 (ATP) 加水分解による自由エネルギーを利用して、DNA中に一時的二本鎖切断を導入し、その切断を介する鎖通過を触媒し、そしてDNAを再閉することによって、DNAのトポロジーを変化させる。DNAジャイレースは、細菌中の不可欠な且つ保存された酵素であり、DNA中に負の超コイルを導入するその能力が、トポイソメラーゼの中で独特である。その酵素は、gyrA およびgyrBでエンコードされる二つのサブユニットから成り、A₂B₂四量体複合体を形成している。ジャイレースのAサブユニット (gyrA) は、DNA切断および再閉に関与し、鎖通過中にDNAへの一時的共有結合を形成する保存されたチロシン残基を含有する。Bサブユニット (gyrB) は、ATPの加水分解を触媒し、そしてAサブユニットと相互作用して、加水分解による自由エネルギーを、鎖通過およびDNA再閉を可能にする酵素のコンホメーション変化へと翻訳する。

30

【0007】

トポイソメラーゼIVと称される、細菌中のもう一つの保存された且つ不可欠なII型トポイソメラーゼは、主に、複製において生じる連鎖閉環状細菌染色体を分離することに関与している。この酵素は、DNAジャイレースに密接に関連していて、gyrA およびgyrBに相同的なサブユニットから形成される類似の四量体構造を有する。異なった細菌種におけるジャイレースとトポイソメラーゼIVとの間の全体の配列同一性は高い。したがって、細菌II型トポイソメラーゼを標的とする化合物は、細胞中の二つの標的、すなわち、DNAジャイレースおよびトポイソメラーゼIVを阻害する可能性を有する；既存のキノロン

40

50

抗細菌薬の場合と同様 (Maxwell, A. 1997, *Trends Microbiol.* 5: 102-109)。

【0008】

DNAジャイレースは、キノロン系およびクマリン系を含めた抗細菌薬の十分に妥当な標的である。キノロン系（例えば、シプロフロキサシン）は、DNA切断および酵素の再結合（reunion）活性を阻害する且つDNAと共有結合で複合体形成したGyrAサブユニットを捕捉する広域抗細菌薬である（Drlica, K., and X. Zhao, 1997, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 61: 377-392）。このクラスの抗細菌薬のメンバーは、更に、トポイソメラーゼIVを阻害し、そして結果として、これら化合物の主な標的は、種の中で異なる。キノロン系は、成功した抗細菌薬であるが、標的（DNAジャイレースおよびトポイソメラーゼIV）中の突然変異によって主に生じる耐性は、*S. aureus* および *Streptococcus pneumoniae* を含めたいくつかの微生物においてますます問題になっている（Hooper, D. C., 2002, *The Lancet Infectious Diseases* 2: 530-538）。更に、化学クラスとしてのキノロン系は、小児でのそれらの使用を妨げる関節症を含めた毒性副作用を欠点として持っている（Lipsky, B. A. and Baker, C. A., 1999, *Clin. Infect. Dis.* 28: 352-364）。更に、QTc間隔の延長によって予測される心臓毒性の可能性は、キノロン系の毒性問題として引用された。

10

【0009】

GyrBサブユニットを結合することについてATPと拮抗するDNAジャイレースの天然物阻害剤が、いくつか知られている（Maxwell, A. and Lawson, D.M. 2003, *Curr. Topics in Med. Chem.* 3: 283-303）。クマリン系は、ストレプトミセス属種（*Streptomyces* spp.）より単離された天然産物であり、その例は、ノボビオシン、クロロビオシン（chlorobiocin）およびクメルマイシン（coumermycin）A1である。これら化合物は、効力のあるDNAジャイレース阻害剤であるが、それらの治療的有用性は、真核生物における毒性およびグラム陰性細菌における不十分な浸透ゆえに、限られている（Maxwell, A. 1997, *Trends Microbiol.* 5: 102-109）。GyrBサブユニットを標的とする化合物の別の天然物クラスは、シクロチアリジン系（cyclothialidines）であるが、それらは、ストレプトミセス・フィリベンシス（*Streptomyces filipensis*）より単離される（Watanabe, J. et al 1994, *J. Antibiot.* 47: 32-36）。DNAジャイレースに対して効力のある活性にもかかわらず、シクロチアリジンは、若干の真正細菌種に対してしか活性を示さない不十分な抗細菌薬である（Nakada, N, 1993, *Antimicrob. Agents Chemother.* 37: 2656-2661）。

20

【0010】

DNAジャイレースのBサブユニットおよびトポイソメラーゼIVを標的とする合成阻害剤は、当該技術分野において知られている。例えば、クマリン含有化合物は、特許出願WO 99/35155号に記載され、5,6-二環式ヘテロ芳香族化合物は、特許出願WO 02/060879号に記載され、そしてピラゾール化合物は、特許出願WO 01/52845号（米国特許US 6,608,087号）に記載されている。AstraZenecaは、更に、抗細菌化合物を記載している特定の出願：WO 2005/026149号、WO 2006/087544号、WO 2006/087548号、WO 2006/087543号、WO 2006/092599号、WO 2006/092608号およびWO 2007/071965号を公表した。

30

【発明の概要】

【0011】

本発明者は、DNAジャイレースおよび/またはトポイソメラーゼIVを阻害するのに有用である化合物の新しいクラスを発見した。

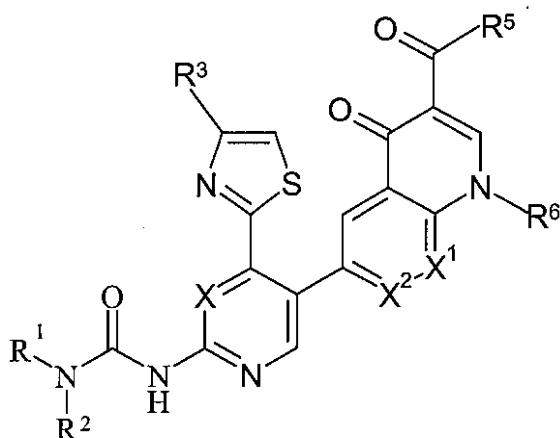
40

【0012】

一つの態様において、本発明により、式（IA）：

【0013】

【化 1 】



10

(IA)

【 0 0 1 4 】

[式中、 X は、 N または C H であり；

X^{-1} は、N または CH であり；

X^2 は、N または $C\mathbb{R}^{2-4}$ であり、ここにおいて、 X^1 および X^2 の一方だけが N であり、もう一方は N ではなく；

R^1 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニルまたは C_{3-6} シクロアルキルより選択され；ここにおいて、 R^1 は、炭素上に一つまたはそれを超える R^7 で置換されていてもよく；

R^2 は、水素または C_{1-6} アルキルより選択され；ここにおいて、この C_{1-6} アルキルは、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロおよびアミノより独立して選択される一つまたはそれを超える基で置換されていてもよく；または

R¹ および R² は、それらが結合している窒素と一緒に、ヘテロシクリルを形成し；ここで、このヘテロシクリルは、一つまたはそれを超える炭素原子上に、一つまたはそれを超える R⁸ で置換されていてもよく；そしてここにおいて、このヘテロシクリルが = N - または - S - 部分を含有する場合、その窒素は、一つのオキソ基で置換されていてもよく、そしてその硫黄は、一つまたは二つのオキソ基で置換されていてもよく；そしてここにおいて、このヘテロシクリルが - NH - 部分を含有する場合、その窒素は、R⁹ より選択される基で置換されていてもよく；

R^3 は、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、4~7員ヘテロシクリルまたは $C_{3\sim 14}$ カルボシクリルであり；ここにおいて、このアルキルまたはカルボシクリルは、一つまたはそれを超える炭素原子上に、一つまたはそれを超える $R^{1\sim 0}$ で置換されていてもよく；

R^5 は、 -OH、 -NH₂、 C₁₋₆アルコキシ、 N-(C₁₋₆アルキル)アミノまたはN,N-(C₁₋₆アルキル)₂アミノであり；ここにおいて、 C₁₋₆アルコキシ、 N-(C₁₋₆アルキル)アミノまたはN,N-(C₁₋₆アルキル)₂アミノは、一つまたはそれを超える炭素原子上に、独立して選択される一つまたはそれを超える R¹⁻⁴ で置換されていてもよく；

R^6 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-14} カルボシクリル - L - またはヘテロシクリル - L - であり；ここにおいて、 R^6 は、一つまたはそれを超える炭素原子上に、一つまたはそれを超える R^{1-6} で置換されていてよく；そしてここにおいて、このヘテロシクリルが = N - または - S - 部分を含有する場合、その窒素は、一つのオキソ基で置換されていてもよく、そしてその硫黄は、一つまたは二つのオキソ基で置換されていてもよく；そしてここにおいて、このヘテロシクリルが - NH - 部分を含有する場合、その窒素は、 R^{1-7} より選択される基で置換されていてもよく；

R⁷、R⁸およびR¹⁰は、炭素上の置換基であつて、各自の存在について、八日、三

20

30

40

50

トロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6アルコキシ、C₁~6アルカノイル、C₁~6アルカノイルオキシ、N-(C₁~6アルキル)アミノ、N,N-(C₁~6アルキル)₂アミノ、C₁~6アルカノイルアミノ、N-(C₁~6アルキル)カルバモイル、N,N-(C₁~6アルキル)₂カルバモイル、C₁~6アルキルS(=O)_a-(式中、aは、0、1または2である)、C₁~6アルコキシカルボニル、C₁~6アルコキシカルボニルアミノ、N-(C₁~6アルキル)スルファモイル、N,N-(C₁~6アルキル)₂スルファモイル、C₁~6アルキルスルホニルアミノ、C₃~6カルボシクリルまたはヘテロシクリルより独立して選択されるものであり；ここにおいて、R⁷、R⁸およびR¹⁰は、互いに独立して、一つまたはそれを超える炭素上に、一つまたはそれを超えるR¹⁹で置換されていてもよく；そしてここにおいて、このヘテロシクリルが-NH-部分を含有する場合、その窒素は、R²⁰より選択される基で置換されていてもよく；そしてここにおいて、このヘテロシクリルが=N-または-S-部分を含有する場合、その窒素は、一つのオキソ基で置換されていてもよく、そしてその硫黄は、一つまたは二つのオキソ基で置換されていてもよく；

R¹⁴およびR¹⁶は、炭素上の置換基であって、各々の存在について、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6アルコキシ、C₁~6アルカノイル、C₁~6アルカノイルオキシ、N-(C₁~6アルキル)アミノ、N,N-(C₁~6アルキル)₂アミノ、C₁~6アルカノイルアミノ、N-(C₁~6アルキル)カルバモイル、N,N-(C₁~6アルキル)₂カルバモイル、C₁~6アルキルS(=O)_a-(式中、aは、0、1または2である)、C₁~6アルコキシカルボニル、C₁~6アルコキシカルボニルアミノ、N-(C₁~6アルキル)スルファモイル、N,N-(C₁~6アルキル)₂スルファモイル、C₁~6アルキルスルホニルアミノ、C₃~6カルボシクリル、ヘテロシクリルまたは-O P(=O)(OR^a)₂(式中、R^aは、各々の存在について独立して、HまたはC₁~6アルキルである)より独立して選択されるものであり；ここにおいて、R¹⁴およびR¹⁶は、互いに独立して、一つまたはそれを超える炭素上に、一つまたはそれを超えるR¹⁹で置換されていてもよく；そしてここにおいて、このヘテロシクリルが-NH-部分を含有する場合、その窒素は、R²⁰より選択される基で置換されていてもよく；そしてここにおいて、このヘテロシクリルが=N-または-S-部分を含有する場合、その窒素は、一つのオキソ基で置換されていてもよく、そしてその硫黄は、一つまたは二つのオキソ基で置換されていてもよく；

R⁹、R¹⁷およびR²⁰は、各々の存在について、C₁~6アルキル、C₃~6シクロアルキル、C₁~6アルカノイル、C₁~6アルキルスルホニル、C₁~6アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-(C₁~6アルキル)カルバモイル、N,N-(C₁~6アルキル)カルバモイル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル、ベンゾイルおよびフェニルスルホニルより独立して選択され；ここにおいて、R⁹、R¹⁷およびR²⁰は、互いに独立して、炭素上に一つまたはそれを超えるR²³で置換されていてもよく；

R¹⁹およびR²³は、各々の存在について、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、フェニル、モルホリニル、ピペラジニル、ペリジニル、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ、アセチルアミノ、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N,N-ジメチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイル、N-メチル-N-エチルカルバモイル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、N-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N,N-ジメチルスルファモイル、N,N-ジエチルスルファモイルまたはN-メチル-N-エチルスルファモイルより独立して選択され；

R²⁴は、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ヘテロシ

10

20

30

40

50

クリル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)アミノ、 $N,N-(C_{1-6}$ アルキル)₂アミノおよび C_{1-6} アルキルスルファニルから成る群より選択され；ここにおいて、 R^{2-4} は、一つまたはそれを超える炭素上に、一つまたはそれを超える R^{2-5} で置換されていてもよく；ここにおいて、このヘテロシクリルが-NH-部分を含有する場合、その窒素は、 C_{1-6} アルキルで置換されていてもよく；

R^{2-5} は、炭素上の置換基であって、各々の存在について、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルカノイル、 C_{1-6} アルカノイルオキシ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)アミノ、 $N,N-(C_{1-6}$ アルキル)₂アミノ、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、 $N,N-(C_{1-6}$ アルキル)₂カルバモイル、 C_{1-6} アルキルS(=O)_a-（式中、aは、0、1または2である）、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)スルファモイル、 $N,N-(C_{1-6}$ アルキル)₂スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{3-6} カルボシクリルまたはヘテロシクリルより独立して選択され；ここにおいて、 R^{2-5} は、一つまたはそれを超える炭素上に、一つまたはそれを超える R^{2-6} で置換されていてもよく；そしてここにおいて、このヘテロシクリルが-NH-部分を含有する場合、その窒素は、 R^{2-7} より選択される基で置換されていてもよく；そしてここにおいて、このヘテロシクリルが=N-または-S-部分を含有する場合、その窒素は、一つのオキソ基で置換されていてもよく、そしてその硫黄は、一つまたは二つのオキソ基で置換されていてもよく；

R^{2-6} および R^{2-8} は、各々の存在について、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、 N -メチル-N-エチルアミノ、アセチルアミノ、 N -メチルカルバモイル、 N -エチルカルバモイル、 N 、 N -ジメチルカルバモイル、 N 、 N -ジエチルカルバモイル、 N -メチル-N-エチルカルバモイル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 N -メチルスルファモイル、 N -エチルスルファモイル、 N 、 N -ジメチルスルファモイル、 N 、 N -ジエチルスルファモイルまたは N -メチル-N-エチルスルファモイルより独立して選択され；

R^{2-7} は、各々の存在について、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルカノイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルバモイル、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、 $N,N-(C_{1-6}$ アルキル)₂カルバモイル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル、ベンゾイルおよびフェニルスルホニルより独立して選択され；ここにおいて、 R^{2-7} は、炭素上に一つまたはそれを超える R^{2-8} で置換されていてもよく；そして

Lは、直接結合または C_{1-6} アルキレンである]
を有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩を提供する。

【0015】

別の態様において、本発明により、式(I)：

【0016】

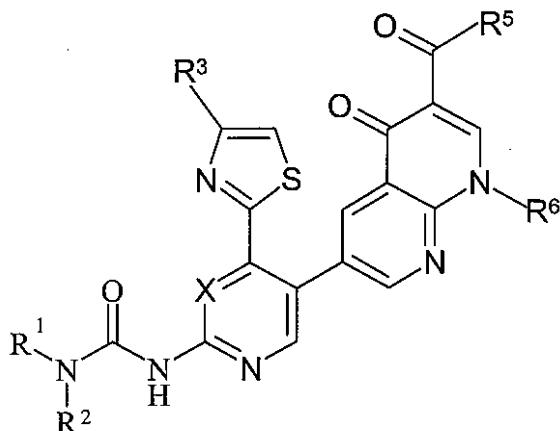
10

20

30

40

【化 2】



10

(1)

【 0 0 1 7 】

[式中、 X は、 N または C H であり；

R^1 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニルまたは C_{3-6} シクロアルキルより選択され；ここにおいて、 R^1 は、炭素上に一つまたはそれを超える R^7 で置換されていてもよく；

R^2 は、水素または C_{1-6} アルキルより選択され；ここにおいて、この C_{1-6} アルキルは、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロおよびアミノより独立して選択される一つまたはそれを超える基で置換されていてもよく；または

R^1 および R^2 は、それらが結合している窒素と一緒に、ヘテロシクリルを形成し；ここにおいて、このヘテロシクリルは、一つまたはそれを超える炭素原子上に、一つまたはそれを超える R^8 で置換されていてもよく；そしてここにおいて、このヘテロシクリルが $= N -$ または $- S -$ 部分を含有する場合、その窒素は、一つのオキソ基で置換されていてもよく、そしてその硫黄は、一つまたは二つのオキソ基で置換されていてもよく；そしてここにおいて、このヘテロシクリルが $- NH -$ 部分を含有する場合、その窒素は、 R^9 より選択される基で置換されていてもよく；

R^3 は、 C_{1-6} アルキルまたは C_{3-14} カルボシクリルであり；ここにおいて、アルキルまたはカルボシクリルは、一つまたはそれを超える炭素原子上に、一つまたはそれを超える R^{1-0} で置換されていてもよく；

R^5 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル) アミノまたは $N,N-(C_{1-6}$ アルキル)₂ アミノであり；ここにおいて、 C_{1-6} アルコキシ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル) アミノまたは $N,N-(C_{1-6}$ アルキル)₂ アミノは、一つまたはそれを超える炭素原子上に、独立して選択される一つまたはそれを超える R^{1-4} で置換されていてもよく；

R^6 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-14} カルボシクリル - L - またはヘテロシクリル - L - であり；ここにおいて、 R^6 は、一つまたはそれを超える炭素原子上に、一つまたはそれを超える R^{1-6} で置換されていてよく；そしてここにおいて、このヘテロシクリルが = N - または - S - 部分を含有する場合、その窒素は、一つのオキソ基で置換されていてもよく、そしてその硫黄は、一つまたは二つのオキソ基で置換されていてもよく；そしてここにおいて、このヘテロシクリルが - NH - 部分を含有する場合、その窒素は、 R^{1-7} より選択される基で置換されていてもよく；

R^7 、 R^8 および R^{10} は、炭素上の置換基であって、各々の存在について、ハロ、二トロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルカノイル、 C_{1-6} アルカノイルオキシ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)

20

30

40

50

アミノ、N,N-(C₁-₆アルキル)₂アミノ、C₁-₆アルカノイルアミノ、N-(C₁-₆アルキル)カルバモイル、N,N-(C₁-₆アルキル)₂カルバモイル、C₁-₆アルキルS(0)_a- (式中、aは、0、1または2である)、C₁-₆アルコキシカルボニル、C₁-₆アルコキシカルボニルアミノ、N-(C₁-₆アルキル)スルファモイル、N,N-(C₁-₆アルキル)₂スルファモイル、C₁-₆アルキルスルホニルアミノ、C₃-₆カルボシクリルまたはヘテロシクリルより独立して選択されるものであり；ここにおいて、R⁷、R⁸およびR¹⁰は、互いに独立して、一つまたはそれを超える炭素上に、一つまたはそれを超えるR¹⁹で置換されていてもよく；そしてここにおいて、このヘテロシクリルが-NH-部分を含有する場合、その窒素は、R²⁰より選択される基で置換されていてもよく；そしてここにおいて、このヘテロシクリルが=N-または-S-部分を含有する場合、その窒素は、一つのオキソ基で置換されていてもよく、そしてその硫黄は、一つまたは二つのオキソ基で置換されていてもよく；

R¹⁴およびR¹⁶は、炭素上の置換基であって、各々の存在について、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C₁-₆アルキル、C₂-₆アルケニル、C₂-₆アルキニル、C₁-₆アルコキシ、C₁-₆アルカノイル、C₁-₆アルカノイルオキシ、N-(C₁-₆アルキル)アミノ、N,N-(C₁-₆アルキル)₂アミノ、C₁-₆アルカノイルアミノ、N-(C₁-₆アルキル)カルバモイル、N,N-(C₁-₆アルキル)₂カルバモイル、C₁-₆アルキルS(0)_a- (式中、aは、0、1または2である)、C₁-₆アルコキシカルボニル、C₁-₆アルコキシカルボニルアミノ、N-(C₁-₆アルキル)スルファモイル、N,N-(C₁-₆アルキル)₂スルファモイル、C₁-₆アルキルスルホニルアミノ、C₃-₆カルボシクリル、ヘテロシクリルまたは-O^a(=O)(OR^a)₂ (式中、R^aは、各々の存在について独立して、HまたはC₁-₆アルキルである)より独立して選択されるものであり；ここにおいて、R¹⁴およびR¹⁶は、互いに独立して、一つまたはそれを超える炭素上に、一つまたはそれを超えるR¹⁹で置換されていてもよく；そしてここにおいて、このヘテロシクリルが-NH-部分を含有する場合、その窒素は、R²⁰より選択される基で置換されていてもよく；そしてここにおいて、このヘテロシクリルが=N-または-S-部分を含有する場合、その窒素は、一つのオキソ基で置換されていてもよく、そしてその硫黄は、一つまたは二つのオキソ基で置換されていてもよく；

R⁹、R¹⁷およびR²⁰は、各々の存在について、C₁-₆アルキル、C₃-₆シクロアルキル、C₁-₆アルカノイル、C₁-₆アルキルスルホニル、C₁-₆アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-(C₁-₆アルキル)カルバモイル、N,N-(C₁-₆アルキル)カルバモイル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル、ベンゾイルおよびフェニルスルホニルより独立して選択され；ここにおいて、R⁹、R¹⁷およびR²⁰は、互いに独立して、炭素上に一つまたはそれを超えるR²³で置換されていてもよく；

R¹⁹およびR²³は、各々の存在について、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、フェニル、モルホリニル、ピペラジニル、ペリジニル、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C₁-₆アルキル、C₁-₆アルコキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ、アセチルアミノ、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N,N-ジメチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイル、N-メチル-N-エチルカルバモイル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシリ、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、N-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N,N-ジメチルスルファモイル、N,N-ジエチルスルファモイルまたはN-メチル-N-エチルスルファモイルより独立して選択され；そして

Lは、直接結合またはC₁-₆アルキレンである]
を有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩を提供する。

【0018】

別の態様において、本発明は、医薬組成物であって、式(I)または式(I A)で表さ

10

20

30

40

50

れる化合物またはその薬学的に許容しうる塩、および薬学的に許容しうる賦形剤または担体を含む医薬組成物を提供する。

【0019】

別の態様において、本発明は、細菌DNAジャイレースおよび/または細菌トポイソメラーゼIVを阻害する処置を必要としている温血動物において細菌DNAジャイレースおよび/または細菌トポイソメラーゼIVを阻害する方法であって、その動物に、有効量の式(I)または式(I A)で表される化合物またはその薬学的に許容しうる塩を投与することを含む方法を提供する。具体的な態様において、温血動物はヒトである。

【0020】

別の態様において、本発明は、抗細菌作用を生成する処置を必要としている温血動物において抗細菌作用を生成する方法であって、その動物に、有効量の式(I)または式(I A)で表される化合物またはその薬学的に許容しうる塩を投与することを含む方法を提供する。具体的な態様において、温血動物はヒトである。

10

【0021】

別の態様において、本発明は、細菌感染を処置することを必要としている温血動物において細菌感染を処置する方法であって、その動物に、有効量の式(I)または式(I A)で表される化合物またはその薬学的に許容しうる塩を投与することを含む方法を提供する。具体的な態様において、温血動物はヒトである。一つの態様において、細菌感染は、市中肺炎、院内感染性肺炎、皮膚・皮膚構造感染、慢性気管支炎の急性悪化、急性静脈洞炎、急性中耳炎、カテーテル関連敗血症、熱性好中球減少症、骨髄炎、心内膜炎、尿路感染症、およびペニシリン耐性肺炎連鎖球菌(*Penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae*)、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)、メチシリン耐性表皮ブドウ球菌(*Staphylococcus epidermidis*)およびバンコマイシン耐性腸球菌(*Vancomycin-Resistant Enterococci*)などの薬剤耐性細菌による感染から成る群より選択される。具体的な態様において、温血動物はヒトである。

20

【0022】

別の態様において、本発明は、温血動物における抗細菌作用の生成に用いるための薬剤の製造のための、式(I)または式(I A)で表される化合物またはその薬学的に許容しうる塩の使用を提供する。具体的な態様において、温血動物はヒトである。

30

【0023】

別の態様において、本発明は、温血動物における細菌DNAジャイレースおよび/またはトポイソメラーゼIVの阻害に用いるための薬剤の製造のための、式(I)または式(I A)で表される化合物またはその薬学的に許容しうる塩の使用を提供する。具体的な態様において、温血動物はヒトである。

【0024】

別の態様において、本発明は、温血動物における細菌感染の処置に用いるための薬剤の製造のための、式(I)または式(I A)で表される化合物またはその薬学的に許容しうる塩の使用を提供する。一つの態様において、細菌感染は、市中肺炎、院内感染性肺炎、皮膚・皮膚構造感染、慢性気管支炎の急性悪化、急性静脈洞炎、急性中耳炎、カテーテル関連敗血症、熱性好中球減少症、骨髄炎、心内膜炎、尿路感染症、ペニシリン耐性 *Streptococcus pneumoniae*、メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus*、メチシリン耐性 *Staphylococcus epidermidis* およびバンコマイシン耐性 *Enterococci* から成る群より選択される。具体的な態様において、温血動物はヒトである。

40

【0025】

別の態様において、本発明は、温血動物における抗細菌作用の生成に用いるための、式(I)または式(I A)で表される化合物またはその薬学的に許容しうる塩を提供する。

【0026】

別の態様において、本発明は、温血動物における細菌DNAジャイレースおよび/またはトポイソメラーゼIVの阻害に用いるための、式(I)または式(I A)で表される化合物またはその薬学的に許容しうる塩を提供する。

50

【0027】

別の態様において、本発明は、温血動物における細菌感染の処置に用いるための、式(I)または式(IA)で表される化合物またはその薬学的に許容しうる塩を提供する。

【0028】

別の態様において、本発明は、市中肺炎、院内感染性肺炎、皮膚・皮膚構造感染、慢性気管支炎の急性悪化、急性静脈洞炎、急性中耳炎、カテーテル関連敗血症、熱性好中球減少症、骨髄炎、心内膜炎、尿路感染症、ペニシリン耐性 *Streptococcus pneumoniae*、メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus*、メチシリン耐性 *Staphylococcus epidermidis* またはバンコマイシン耐性 *Enterococci* の処置に用いるための、式(I)または式(IA)で表される化合物またはその薬学的に許容しうる塩を提供する。

10

【発明を実施するための形態】

【0029】

本明細書中において、アルキルという用語は、直鎖および分枝状双方の飽和炭化水素基を包含する。例えば、「C₁ - 6 アルキル」は、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキルを意味し、そして例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルおよび t - ブチルを包含する。しかしながら、プロピルなどの個々のアルキル基の意味は、特に断らない限り(例えば、イソプロピル)、直鎖型のみを特定する。類似の慣例が、他の包括的用語に当てはまる。

【0030】

本明細書中で用いられる「C₂ - 6 アルケニル」という用語は、2 ~ 6 個の炭素原子を有する且つ一つまたはそれを超える二重結合を有する直鎖または分枝状の炭化水素を意味する。「C₂ - 6 アルケニル」の例は、ビニル、アリルおよび 1 - プロペニルである。

20

【0031】

本明細書中で用いられる「C₂ - 6 アルキニル」という用語は、2 ~ 6 個の炭素原子を有する且つ一つまたはそれを超える三重結合を有する直鎖または分枝状の炭化水素を意味する。「C₂ - 6 アルキニル」の例は、エチニル、1 - プロピニルおよび 2 - プロピニルである。

【0032】

本明細書中で用いられる「ハロ」という用語は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを意味する。

30

【0033】

「ヘテロシクリル」は、少なくとも一つの原子が、窒素、硫黄または酸素より選択される 4 ~ 14 個の原子を含有する飽和、部分飽和または不飽和の単環式または二環式環であって、特に断らない限り、炭素または窒素連結していてよい環であり、ここにおいて、-CH₂- 基は、-C(O)- で置き換えられていることもありうるし、そして環窒素は、N - オキシドを形成するように一つのオキソで置換されていてもよく、そして環硫黄は、一つまたは複数の S - オキシドを形成するように一つまたは二つのオキソ基で置換されていてもよい。本発明の一つの態様において、「ヘテロシクリル」は、少なくとも一つの原子が、窒素、硫黄または酸素より選択される 5 個または 6 個の原子を含有する飽和、部分飽和または不飽和の単環式環であり、それは、特に断らない限り、炭素または窒素連結していてよい。本発明のもう一つの側面において、「ヘテロシクリル」は、少なくとも一つの原子が、窒素、硫黄または酸素より選択される 5 個または 6 個の原子を含有する不飽和の炭素連結した単環式環である。「ヘテロシクリル」という用語の例および適する意味は、モルホリニル、ピペリジル、ピリジニル、ピラニル、ピロリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、インドリル、キノリニル、チエニル、1, 3 - ベンゾジオキソリル、ベンゾチアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピペラジニル、チアゾリジニル、ピロリジニル、チオモルホリノ、ピロリニル、ホモピペラジニル、3, 5 - ジオキサピペリジニル、テトラヒドロピラニル、イミダゾリル、4, 5 - ジヒドロオキサゾリル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、1H - テトラゾリル、1H - トリアゾリル、N - メチルピロリル、4 - ピリドン、キノリン - 4 (1H) - オン、

40

50

ピリジン-2(1H)-オン、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、1-イソキノロン、2-ピロリドン、4-チアゾリドン、キノキサリニル、5,6-ジヒドロ[1,3]チアゾロ[4,5-d]ピリダジニル、ピリジン-N-オキシドおよびキノリン-N-オキシドである。「窒素連結したヘテロシクリル」の適する例は、モルホリノ、ピペラジン-1-イル、ピペリジン-1-イルおよびイミダゾール-1-イルである。本発明のもう一つの側面において、「ヘテロシクリル」は、ヘテロアリールである。「ヘテロアリール」という用語は、不飽和且つ芳香族のヘテロシクリルを意味する。ヘテロアリール基の例および適する意味には、ピリジニル、ピロリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、インドリル、キノリニル、チエニル、ベンゾチアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、1H-テトラゾリル、1H-トリアゾリル、N-メチルピロリル、キノリン-4(1H)-オン、ピリジン-2(1H)-オン、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、1-イソキノロン、キノキサリニル、ピリジン-N-オキシドおよびキノリン-N-オキシドが含まれる。具体的な態様において、ヘテロアリールは、5員または6員のヘテロアリール、例えば、ピリジニル、ピロリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、チエニル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、1H-テトラゾリル、1H-トリアゾリル、N-メチルピロリルおよびピリジン-N-オキシドである。

10

20

30

40

50

【0034】

「カルボシクリル」は、3~14個の原子を含有する飽和、部分飽和または不飽和の単環式、二環式または三環式炭素環であり；ここにおいて、-CH₂-基は、-C(O)-で置き換えられていることもありうる。一つの態様において、「カルボシクリル」は、5個または6個の原子を含有する単環式環、または9個または10個の原子を含有する二環式環である。カルボシクリルの例には、シクロプロピル、シクロブチル、1-オキソシクロペンチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、フェニル、ナフチル、テトラリニル、インダニルまたは1-オキソインダニルが含まれる。カルボシクリルという用語は、シクロアルキル基およびアリール基双方を包含する。シクロアルキルという用語は、完全に飽和しているカルボシクリル、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルを意味する。「アリール」という用語は、完全に不飽和であり且つ芳香族であるカルボシクリルを意味する。C₆-₁₄アリールは、6~14個の原子を含有する芳香族の単環式、二環式または三環式炭素環、例えば、フェニルまたはナフテニルである。

【0035】

本明細書中で用いられる「C₁-₆アルコキシ」は、酸素原子によって別の部分に結合しているC₁-₆アルキルを有する基を意味する。「C₁-₆アルコキシ」の例は、メトキシ、エトキシおよびプロポキシである。

【0036】

本明細書中で用いられる「N-(C₁-₆アルキル)アミノ」は、-NH-によって別の部分に結合しているC₁-₆アルキルを有する基を意味する。「N-(C₁-₆アルキル)アミノ」の例は、メチルアミノおよびエチルアミノである。

【0037】

本明細書中で用いられる「N,N-(C₁-₆アルキル)₂アミノ」は、窒素原子によって別の部分に結合している二つの独立して選択されるC₁-₆アルキルを有する基を意味する。「N,N-(C₁-₆アルキル)₂アミノ」の例は、N,N-ジメチルアミノ、N,N-ジエチルアミノおよびN-エチル-N-メチルアミノである。

【0038】

本明細書中で用いられる「C₁-₆アルカノイルオキシ」は、式-O-C(O)R(式中、Rは、C₁-₆アルキルである)を有する基を意味する。「C₁-₆アルカノイルオキシ」の例は、アセトキシである。

【0039】

本明細書中で用いられる「C₁ - ₆ アルコキシカルボニル」は、式 - C(O)OR(式中、Rは、C₁ - ₆ アルキルである)を有する基を意味する。「C₁ - ₆ アルコキシカルボニル」の例は、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-およびt-ブトキシカルボニルである。

【0040】

本明細書中で用いられる「C₁ - ₆ アルコキシカルボニルアミノ」は、式 - NH₂C(O)OR(式中、Rは、C₁ - ₆ アルキルである)を有する基を意味する。「C₁ - ₆ アルコキシカルボニルアミノ」の例は、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、n-およびt-ブトキシカルボニルアミノである。

【0041】

本明細書中で用いられる「C₁ - ₆ アルカノイルアミノ」は、式 - NH₂C(O)R(式中、Rは、C₁ - ₆ アルキルである)を有する基を意味する。「C₁ - ₆ アルカノイルアミノ」の例は、ホルムアミド、アセトアミドおよびプロピオニルアミノである。

【0042】

本明細書中で用いられる「C₁ - ₆ アルカノイル」は、式 - C(O)R(式中、Rは、C₁ - ₆ アルキルである)を有する基を意味する。「C₁ - ₆ アルカノイル」の例は、プロピオニルおよびアセチルである。

【0043】

本明細書中で用いられる「N - (C₁ - ₆ アルキル)スルファモイル」は、式 - S(O)₂NHR(式中、Rは、C₁ - ₆ アルキルである)を有する基を意味する。「N - (C₁ - ₆ アルキル)スルファモイル」の例は、N - (メチル)スルファモイルおよびN - (エチル)スルファモイルである。

【0044】

本明細書中で用いられる「N, N - (C₁ - ₆ アルキル)₂スルファモイル」は、式 - S(O)₂NR₂(式中、Rは、各々の存在について独立して、C₁ - ₆ アルキルである)を有する基を意味する。「N, N - (C₁ - ₆ アルキル)₂スルファモイル」の例は、N, N - (ジメチル)スルファモイルおよびN - (メチル) - N - (エチル)スルファモイルである。

【0045】

本明細書中で用いられる「N - (C₁ - ₆ アルキル)カルバモイル」は、式 - C(O)NHR(式中、Rは、C₁ - ₆ アルキルである)を有する基を意味する。「N - (C₁ - ₆ アルキル)カルバモイル」の例は、メチルアミノカルボニルおよびエチルアミノカルボニルである。

【0046】

本明細書中で用いられる「N, N - (C₁ - ₆ アルキル)₂カルバモイル」は、式 - C(O)NR₂(式中、Rは、各々の存在について独立して、C₁ - ₆ アルキルである)を有する基を意味する。「N, N - (C₁ - ₆ アルキル)₂カルバモイル」の例は、ジメチルアミノカルボニルおよびメチルエチルアミノカルボニルである。

【0047】

本明細書中で用いられる「C₁ - ₆ アルキルスルホニルアミノ」は、式 - S(O)₂NR(式中、Rは、C₁ - ₆ アルキルである)を有する基を意味する。「C₁ - ₆ アルキルスルホニルアミノ」の例は、メチルスルホニルアミノ、イソプロピルスルホニルアミノおよびt-ブチルスルホニルアミノである。

【0048】

本明細書中で用いられる「C₁ - ₆ アルキルスルホニル」は、式 - S(O)₂R(式中、Rは、C₁ - ₆ アルキルである)を有する基を意味する。「C₁ - ₆ アルキルスルホニル」の例は、メチルスルホニル、イソプロピルスルホニルおよびt-ブチルスルホニルである。

【0049】

「C₁ - ₆ アルキルS(O)_a(式中、aは、0、1または2である)」の例は、メチ

10

20

30

40

50

ルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシルおよびエチルスルホニルである。

【0050】

「式(Ⅰ)または式(ⅠA)」という用語は、特に断らない限り、本明細書中に開示の具体的な例が含まれるがこれに制限されるわけではない式(Ⅰ)または式(ⅠA)のすべての態様を意味する。

【0051】

式(Ⅰ)または式(ⅠA)の化合物は、安定な酸性塩または塩基性塩を形成することができるが、このような場合、塩としての化合物の投与は、適当でありうるし、そして薬学的に許容しうる塩は、下記のものなどの慣用法によって製造することができる。

10

【0052】

適する薬学的に許容しうる塩には、メタンスルホン酸塩、トシリ酸塩、-グリセロリン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩および(あまり好ましくはないが)臭化水素酸塩などの酸付加塩が含まれる。更に適するのは、リン酸および硫酸で形成される塩である。別の側面において、適する塩は、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウム塩；アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウム塩またはマグネシウム塩；有機アミン塩、例えば、トリエチルアミン、モルホリン、N-メチルピペリジン、N-エチルピペリジン、プロカイン、ジベンジルアミン、N,N-ジベンジルエチルアミン、トリス-(2-ヒドロキシエチル)アミン、N-メチルd-グルカミン、およびリシンなどのアミノ酸のような塩基塩である。荷電官能基の数および陽イオンまたは陰イオンの原子価に依存して、二つ以上の陽イオンまたは陰イオンが存在してよい。好ましい薬学的に許容しうる塩は、ナトリウム塩である。

20

【0053】

しかしながら、製造中の塩の単離を容易にするには、選択された溶媒中にあまり可溶性でない塩は、薬学的に許容しうるにせよし得ないにせよ、好適でありうる。

【0054】

本発明中において、式(Ⅰ)または式(ⅠA)の化合物またはその塩は、互変異性の現象を示すことがありうるということ、および本明細書中の化学式図形は、可能性のある互変異性体の内の一つだけを示すことができるということは理解されるはずである。本発明が、DNAジャイレースおよび/またはトポイソメラーゼIVを阻害するいずれの互変異性体も包含し、そして化学式図形中に利用されたいずれか一つの互変異性体だけに制限されるわけではないということは理解されるはずである。本明細書中の化学式図形は、可能性のある互変異性体の内の一つだけを示すことができるので、本明細書が、本明細書中に図式的に示すことが可能であったまさにその形ではなく描かれる化合物の可能性のある互変異性体を全て包含するということは理解されるはずである。同じことが、化合物名に当てはまる。

30

【0055】

式(Ⅰ)または式(ⅠA)を有する特定の化合物が、不斉置換炭素および/または硫黄原子を含有し、したがって、光学活性な且つラセミ体の形で存在することがありうるし且つ単離されることがありうるということは、当業者に理解されるであろう。いくつかの化合物は、多形性を示すことがありうる。本発明が、ラセミ体、光学活性体、多形体または立体異性体の形またはそれらの混合物をいずれも包含し、それら形が、DNAジャイレースおよび/またはトポイソメラーゼIVの阻害に有用な性質を有するということは理解されるはずであり、光学活性な形を(例えば、再結晶法によるラセミ体の分割によって、光学活性出発物質からの合成によって、キラル合成によって、酵素的分割によって、バイオトランスフォーメーションによって、またはキラル固定相を用いたクロマトグラフィー分離によって)製造する方法、およびDNAジャイレースおよび/またはトポイソメラーゼIVの阻害について以下に記載の標準試験によって効力を決定する方法は、当該技術分野において周知である。

40

【0056】

50

明確にするために、本発明の化合物は、式(Ⅰ)または式(ⅠA)および本明細書中に開示されるいずれかの実施例または態様中に存在する原子の同位体をすべて包含した。例えば、H(または水素)は、¹H、²H(D)および³H(T)を含めた水素のいずれかの同位体形であり；Cは、¹²C、¹³Cおよび¹⁴Cを含めた炭素のいずれかの同位体形であり；Oは、¹⁶O、¹⁷Oおよび¹⁸Oを含めた酸素のいずれかの同位体形であり；Nは、¹³N、¹⁴Nおよび¹⁵Nを含めた窒素のいずれかの同位体形であり；Pは、³¹Pおよび³²Pを含めたリンのいずれかの同位体形であり；Sは、³²Sおよび³³Sを含めた硫黄のいずれかの同位体形であり；Fは、¹⁹Fおよび¹⁸Fを含めたフッ素のいずれかの同位体形であり；Clは、³⁵Cl、³⁷Clおよび³⁶Clを含めた塩素のいずれかの同位体形である；等。一つの態様において、式(Ⅰ)または式(ⅠA)で表される化合物は、それらの中の原子の豊富に天然に存在する異性体を含む。しかしながら、特定の状況において、通常はあまり豊富に存在しないと考えられる特定の同位体の一つまたはそれを超える原子を豊富にすることが望まれる。例えば、¹Hは、通常は、99.98%より大で豊富に存在すると考えられる；しかしながら、本発明の化合物は、Hが存在する一つまたはそれを超える位置において²Hまたは³Hを豊富にことができる。式(Ⅰ)または式(ⅠA)の化合物の具体的な態様において、例えば、水素を重水素同位体で豊富にした場合、「D」という記号を用いて、重水素の豊富さを示す。一つの態様において、本発明の化合物を放射性同位体、例えば、³Hおよび¹⁴Cで豊富にした場合、それらは、薬物および/または基質の組織分布検定において有用でありうる。本発明が、DNAジャイレースおよび/またはトポイソメラーゼIVを阻害するこのような同位体形をすべて包含するということは理解されるはずである。

10

20

30

30

40

【0057】

更に、式(Ⅰ)または式(ⅠA)を有する特定の化合物およびそれらの塩は、溶媒和の形で、更には、非溶媒和の形で、例えば、水和した形などで存在しうるということは理解されるはずである。本発明が、DNAジャイレースおよび/またはトポイソメラーゼIVを阻害するこのような溶媒和の形をすべて包含するということは理解されるはずである。

【0058】

本明細書中に挙げられる特定の置換基および基の具体的な且つ適する意味は、次の通りである。これら意味は、本明細書中の前にまたは以下に開示されるいずれかの定義および態様について、適所で用いることができる。疑わしさを免れるために、述べられる種は各々、本発明の具体的な且つ独立した側面である。

【0059】

一つの態様において、本発明は、X¹がNであり、そしてX²がCR²⁴である式(ⅠA)を有する化合物またはそれらの薬学的に許容しうる塩を提供する。特定の態様において、R²⁴は、ハロ、ヘテロシクリル、C₁~₆アルコキシ、N-(C₁~₆アルキル)アミノから成る群より選択され；ここにおいて、R²⁴は、一つまたはそれを超える炭素上に、一つまたはそれを超えるR²⁵で置換されていてもよく；ここにおいて、このヘテロシクリルが-NH-部分を含有する場合、その窒素は、C₁~₆アルキルで置換されていてもよい。具体的な態様において、R²⁵は、N,N-(C₁~₆アルキル)₂アミノである。具体的な態様において、R²⁴は、フルオロ、メトキシ、2-(ジメチルアミノ)エトキシ、2-(ジメチルアミノ)エチルまたは4-メチルピペラジン-1-イルである。

【0060】

別の態様において、本発明は、X²がNであり、そしてX¹がCHである式(ⅠA)を有する化合物またはそれらの薬学的に許容しうる塩を提供する。

【0061】

別の態様において、本発明は、XがCHである式(Ⅰ)または式(ⅠA)を有する化合物またはそれらの薬学的に許容しうる塩を提供する。

【0062】

別の態様において、本発明は、XがNである式(Ⅰ)または式(ⅠA)を有する化合物

50

またはそれらの薬学的に許容しうる塩を提供する。

【0063】

別の態様において、本発明は、 R^1 が C_{1-6} アルキルである式 (I) または式 (IA) を有する化合物またはそれらの薬学的に許容しうる塩を提供する。

【0064】

別の態様において、本発明は、 R^1 がエチルである式 (I) または式 (IA) を有する化合物またはそれらの薬学的に許容しうる塩を提供する。

【0065】

別の態様において、本発明は、 R^2 が水素である式 (I) または式 (IA) を有する化合物またはそれらの薬学的に許容しうる塩を提供する。

10

【0066】

別の態様において、本発明は、 R^3 が、エチル、トリフルオロメチルまたはフェニルである式 (I) または式 (IA) を有する化合物またはそれらの薬学的に許容しうる塩を提供する。

【0067】

別の態様において、本発明は、 R^5 が、-OH、または、一つまたはそれを超える炭素原子上に一つまたはそれを超える R^{1-4} で置換されていてよい C_{1-6} アルコキシ、である式 (I) または式 (IA) を有する化合物またはそれらの薬学的に許容しうる塩を提供する。

20

【0068】

別の態様において、本発明は、 R^5 が、-OH、エトキシ、2-ヒドロキシエトキシ、3-ヒドロキシプロポキシ、2-(ホスホノオキシ)エトキシ、3-(ホスホノオキシ)プロポキシまたは2-{[ビス(ベンジルオキシ)ホスホリル]オキシ}エトキシから成る群より選択される式 (I) または式 (IA) を有する化合物またはそれらの薬学的に許容しうる塩を提供する。

【0069】

別の態様において、本発明は、 R^6 が、一つまたはそれを超える炭素原子上に一つまたはそれを超える独立して選択される R^{1-6} で置換されている C_{1-6} アルキルである式 (I) または式 (IA) を有する化合物またはそれらの薬学的に許容しうる塩を提供する。

30

【0070】

別の態様において、本発明は、 R^6 が、2-ヒドロキシエチル、エチル、1,3-ジメトキシプロパン-2-イル、3,3-ジメチルブチル、2-メトキシエチル、1-ヒドロキシ-4-メチルペンタン-2-イル、2-(N,N-ジメチルアミノ)-エチル、1-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブタン-2-イル、2-(ホスホノオキシ)エトキシ、1-(ホスホノオキシ)-4-メチル-ペンタン-2-イル、2-{[ビス(ベンジルオキシ)ホスホリル]オキシ}エチルまたは1-{[(ベンジルオキシ)(ヒドロキシ)ホスホリル]オキシ}-4-メチルペナン(penan)-2-イルである式 (I) または式 (IA) を有する化合物またはそれらの薬学的に許容しうる塩を提供する。

【0071】

別の態様において、本発明は、 R^6 が、2-ヒドロキシエチル、エチル、1-ヒドロキシ-4-メチルペンタン-2-イル、2-(N,N-ジメチルアミノ)-エチル、1-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブタン-2-イル、2-(ホスホノオキシ)エトキシ、1-(ホスホノオキシ)-4-メチルペンタン-2-イル、2-{[ビス(ベンジルオキシ)ホスホリル]オキシ}エチルまたは1-{[(ベンジルオキシ)(ヒドロキシ)ホスホリル]オキシ}-4-メチルペナン(penan)-2-イルである式 (I) または式 (IA) を有する化合物またはそれらの薬学的に許容しうる塩を提供する。

40

【0072】

別の態様において、本発明は、 R^6 が、 C_{3-6} シクロアルキルである式 (I) または式 (IA) を有する化合物またはそれらの薬学的に許容しうる塩を提供する。

【0073】

50

別の態様において、本発明は、 R^6 が、ヘテロシクリル - L - であり；ここにおいて、このヘテロシクリルは、一つまたはそれを超える炭素原子上に、一つまたはそれを超える R^{16} で置換されていてよく；そしてここにおいて、このヘテロシクリルが = N - または - S - 部分を含有する場合、その窒素は、一つのオキソ基で置換されていてもよく、そしてその硫黄は、一つまたは二つのオキソ基で置換されていてもよく；そしてここにおいて、このヘテロシクリルが - NH - 部分を含有する場合、その窒素は、 R^{17} より選択される基で置換されていてもよい式 (I) または式 (IA) を有する化合物またはそれらの薬学的に許容しうる塩を提供する。

【 0 0 7 4 】

別の態様において、本発明は、R⁶が、2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-エチル、1-エチルピロリジン-2-イル)メチル、(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル、2-モルホリノプロピル、(2-(ジエチルアミノ)エチル)ピペリジン-3-イル、シクロヘキシル、1-(2-モルホリノエチル)-ピペリジン-3-イル、1-メチルピペリジン-4-イルメチル、1-(tert-ブトキシカルボニル)-ピペリジン-3-イル、またはピペリジン-3-イルである式(I)または式(IA)を有する化合物またはそれらの薬学的に許容しうる塩を提供する。

【 0 0 7 5 】

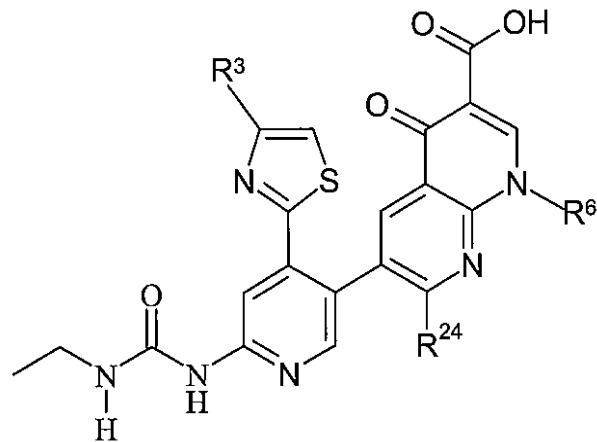
別の態様において、本発明は、R⁶が、2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-エチル、1-(2-モルホリノエチル)-ピペリジン-3-イル、1-メチルピペリジン-4-イルメチル、1-(tert-ブトキシカルボニル)-ピペリジン-3-イル、またはピペリジン-3-イルである式(I)または式(IA)を有する化合物またはそれらの薬学的に許容しうる塩を提供する。

【 0 0 7 6 】

別の態様において、本発明は、次の式：

【 0 0 7 7 】

【化 3】



〔 0 0 7 8 〕

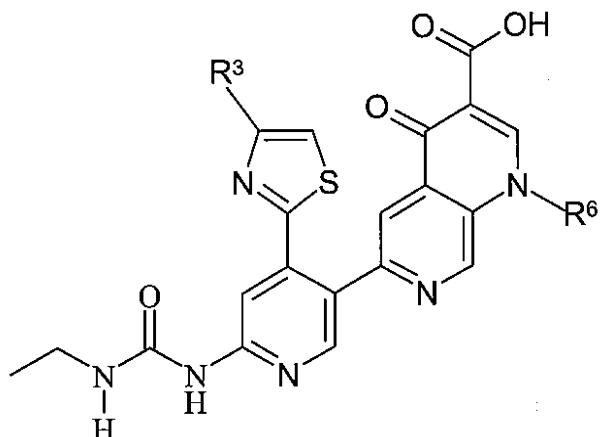
で表される式（ⅠA）を有する化合物またはそれらの薬学的に許容しうる塩を提供する。

【 0 0 7 9 】

別の態様において、本発明は、次の式：

【 0 0 8 0 】

【化4】



10

【0081】

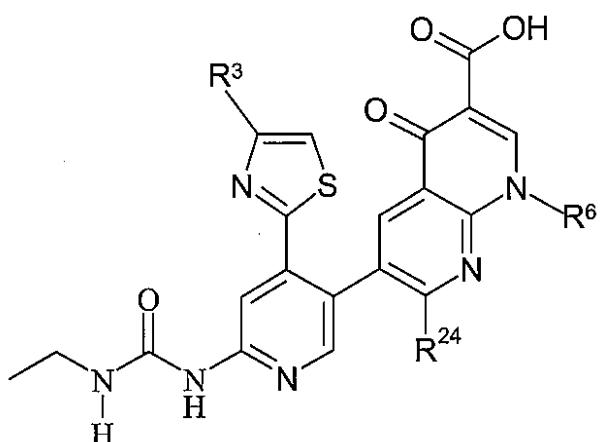
で表される式(I A)を有する化合物またはそれらの薬学的に許容しうる塩を提供する。

【0082】

別の態様において、本発明は、次の式：

【0083】

【化5】



20

30

【0084】

[式中、R³は、CF₃、シクロプロピル、または、ハロゲン(例えば、F)または-OCH₃で置換されていてもよいフェニルであり；

R⁶は、C₁~₆アルキルまたは4~6員ヘテロシクリル-L-であり；ここにおいて、C₁~₆アルキルは、一つまたはそれを超える炭素原子上に、ヒドロキシまたはC₁~₆アルコキシで置換されていてよく；そしてここにおいて、このヘテロシクリルが-NH-部分を含有する場合、その窒素は、C₁~₃アルキルより選択される基で置換されてもよく、ここにおいて、このC₁~₃アルキルは、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、モルホリニルまたはピペラジニル、ピペリジニルで置換されていてもよく；

R²~⁴は、水素、5~6員ヘテロシクリルまたは-NH-(CH₂)₁~₂-R₂~₅から成る群より選択され；ここにおいて、ヘテロシクリルは、一つまたはそれを超える炭素原子上に、アミノまたは-(CH₂)₁~₂-NH₂で置換されていてよく；そしてここにおいて、このヘテロシクリルが-NH-部分を含有する場合、その窒素は、C₁~₃アルキルより選択される基で置換されてもよく、ここにおいて、C₁~₃アルキルは、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、モルホリニルまたはピペラジニル、ピペリジニルで置換されていてもよく；

R²~⁵は、N-(C₁~₆アルキル)アミノまたはN,N-(C₁~₆アルキル)₂アミノ(例えば、ジメチルアミンまたはジエチルアミン)より選択され；

Lは、直接結合またはC₁~₂アルキルである]

40

50

で表される式 (IA) を有する化合物またはそれらの薬学的に許容しうる塩を提供する。特定の態様において、R³ は、CF₃、シクロプロピルまたはフェニルである。具体的な態様において、R³ は、CF₃ である。特定の態様において、R²~⁴ は、N-メチルピペラジニルである。特定の態様において、R²~⁴ は、2-(ジメチルアミノ)エチルアミノである。特定の態様において、R²~⁴ は、水素である。特定の態様において、R⁶ は、エチルである。特定の態様において、R⁶ は、(1-エチルピロリジン-2-イル)メチルである。特定の態様において、R⁶ は、1-(2-モルホリノエチル)ピペリジン-3-イルである。

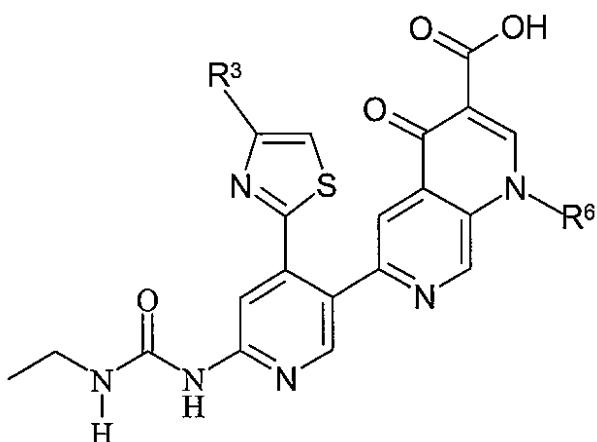
【0085】

別の態様において、本発明は、次の式：

10

【0086】

【化6】



20

【0087】

[式中、R³ は、CF₃、シクロプロピル、または、ハロゲン(例えば、F)または-OCH₃で置換されていてよいフェニルであり；

R⁶ は、C₁~₆アルキルまたは4~6員ヘテロシクリル-L-であり；ここにおいて、C₁~₆アルキルは、一つまたはそれを超える炭素原子上に、ヒドロキシまたはC₁~₆アルコキシで置換されていてよく；そしてここにおいて、このヘテロシクリルが-NH-部分を含有する場合、その窒素は、C₁~₃アルキルより選択される基で置換されていてよく、ここにおいて、このC₁~₃アルキルは、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、モルホリニルまたはピペラジニル、ピペリジニルで置換されていてよく；そして

30

L は、直接結合またはC₁~₂アルキレンである]

で表される式 (IA) を有する化合物またはそれらの薬学的に許容しうる塩を提供する。特定の態様において、R³ は、CF₃、シクロプロピルまたはフェニルである。具体的な態様において、R³ は、CF₃ である。特定の態様において、R⁶ は、エチルである。特定の態様において、R⁶ は、(1-エチルピロリジン-2-イル)メチルである。特定の態様において、R⁶ は、1-(2-モルホリノエチル)ピペリジン-3-イルである。

【0088】

40

具体的な態様において、本発明は、

X が、CH であり；

R¹ が、C₁~₄アルキルであり；

R² が、水素であり；

R³ が、トリフルオロメチルであり；

R⁵ が、-OH、またはC₁~₆アルコキシであって、一つまたはそれを超える炭素原子上に、一つまたはそれを超えるR¹~⁴で置換されていてよいものであり；

R⁶ が、C₁~₆アルキルであって、一つまたはそれを超える炭素原子上に、一つまたはそれを超えるR¹~⁶で置換されていてよいものであり；

R¹~⁴ が、各々の存在について独立して、ヒドロキシ、ホスホノオキシまたは[ビス(

50

ベンジルオキシ)ホスホリル]オキシより選択され；そして

R¹~⁶が、各々の存在について独立して、ヒドロキシ、ホスホノオキシ、[(ベンジルオキシ) (ヒドロキシ) ホスホリル]オキシ、[ビス (ベンジルオキシ) ホスホリル]オキシ、N, N- (C₁~₆アルキル)₂アミノ、1-メチルピペリジニルより選択される、上に示されている構造式 (I) または (IA) を有する化合物またはそれらの薬学的に許容しうる塩を提供する。

【0089】

具体的な態様において、本発明は、

Xが、CHであり；

R¹が、C₁~₄アルキルであり；

10

R²が、水素であり；

R³が、トリフルオロメチルであり；

R⁵が、-OH、またはC₁~₆アルコキシであって、一つまたはそれを超える炭素原子上に、一つまたはそれを超えるR¹~⁴で置換されていてよいものであり；

R⁶が、ヘテロシクリルであって、一つまたはそれを超える炭素原子上に、一つまたはそれを超えるR¹~⁶で置換されていてよいものであり；

R¹~⁴が、各々の存在について独立して、ヒドロキシ、ホスホノオキシまたは [ビス (ベンジルオキシ) ホスホリル]オキシより選択され；そして

R¹~⁶が、各々の存在について独立して、2-モルホリノエチルまたはt-ブトキシカルボニルより選択される、上に示されている構造式 (I) または (IA) を有する化合物またはそれらの薬学的に許容しうる塩を提供する。

20

【0090】

本発明の具体的な化合物は、実施例の化合物およびそれらの薬学的に許容しうる塩であり、それらは各々、本発明のもう一つの独立した側面を提供する。

【0091】

別の態様において、本発明は、医薬組成物であって、薬学的に許容しうる賦形剤または担体と、式 (I) または式 (IA) で表される化合物またはその薬学的に許容しうる塩を含む医薬組成物を提供する。

【0092】

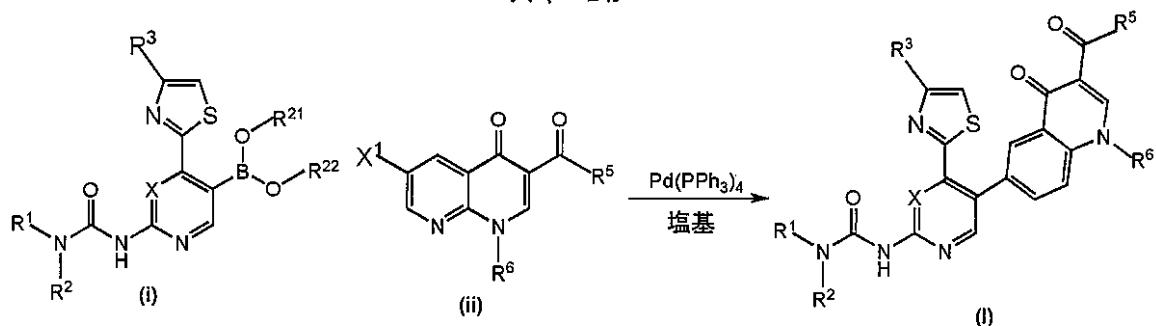
もう一つの側面において、本発明は、式 (I) または式 (IA) の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を製造する方法を提供するが、ここにおいて、下のスキーム中の可変基は、特に断らない限り、式 (I) または式 (IA) に定義の通りである。概して、本発明の化合物は、スキーム I に示されるように、ボロン酸エステルまたはボロン酸誘導体 (i) とハロ誘導体 (ii) との、パラジウムで触媒されるSuzukiカップリング反応によって製造することができる。典型的に、そのカップリング反応は、加熱し、そして C₅~₂CO₃などの塩基の存在下で行う。

30

【0093】

【化7】

スキームI



10

 X^1 はハロである

R^{21} 及び R^{22} は、各々独立して、水素又はアルキル基であるか、または、 R^{21} 及び R^{22} は-O-B-O-と一緒に、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イルなどの環状ボロン酸エステルを形成し得る。

【0094】

ボロン酸およびエステル誘導体は、ハロゲン化アリール誘導体を、グリニヤール試薬で、次にn-ブチルリチウムなどの強塩基で処理後、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)またはホウ素メトキシドなどのホウ素誘導体を加えることによって製造することができる。

20

【0095】

中間体(i)中の R^5 は、典型的に、Suzukiカップリング反応中に概して安定であるアルコキシ基である。 R^5 は、カップリング反応後に、その生成物を、水、アルコール、またはアルコールおよび有機溶媒の混合物(例えば、THF/MeOH)などのプロトン性溶媒中において強塩基で処理することによって、-OH基へ変換することができる。 R^5 は、エステル誘導体をアミノ、N-アルキルアミノまたはN,N-ジアルキルアミノとアルコール中で処理することによって、アミノ、N-アルキルアミノまたはN,N-ジアルキルアミノへ変換することができる。

【0096】

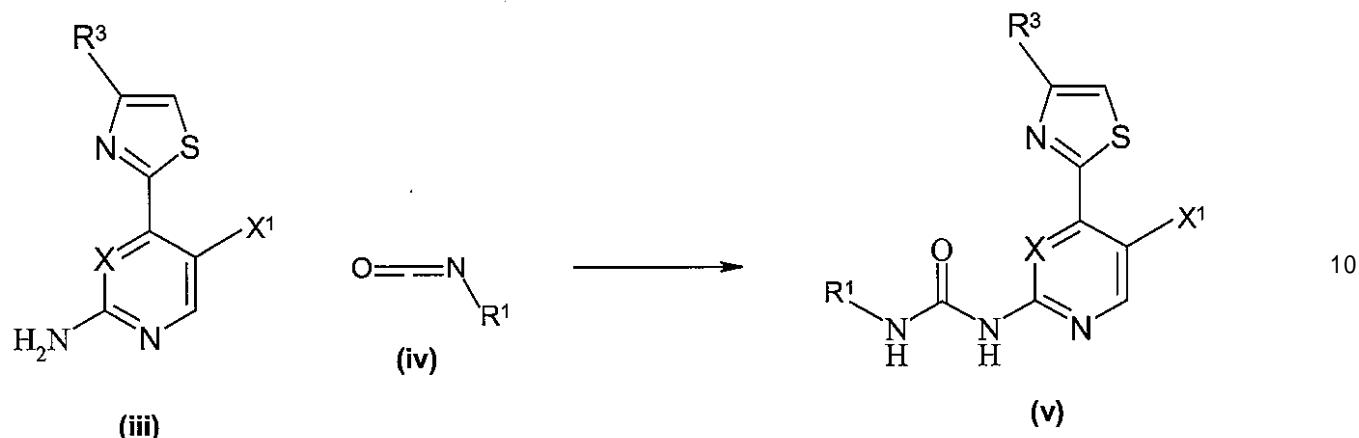
本発明の化合物の尿素部分は、アミン誘導体からのSuzukiカップリング反応の前かまたは後に、イソシアネート誘導体から製造することができる。そのSuzukiカップリング反応を、尿素形成の前に行う場合、そのアミンは、アミン保護基で保護する。尿素誘導体を形成する時は、イソシアネート誘導体(iv)は、典型的に、スキームIIに示されるように、有機溶媒中でアミン誘導体(iii)と一緒にし、そして加熱する。その溶媒は、水性でありうる、有機でありうる、または水性混和性有機溶媒および水の混合物でありうる。

30

【0097】

【化 8】

スキーム II



【0098】

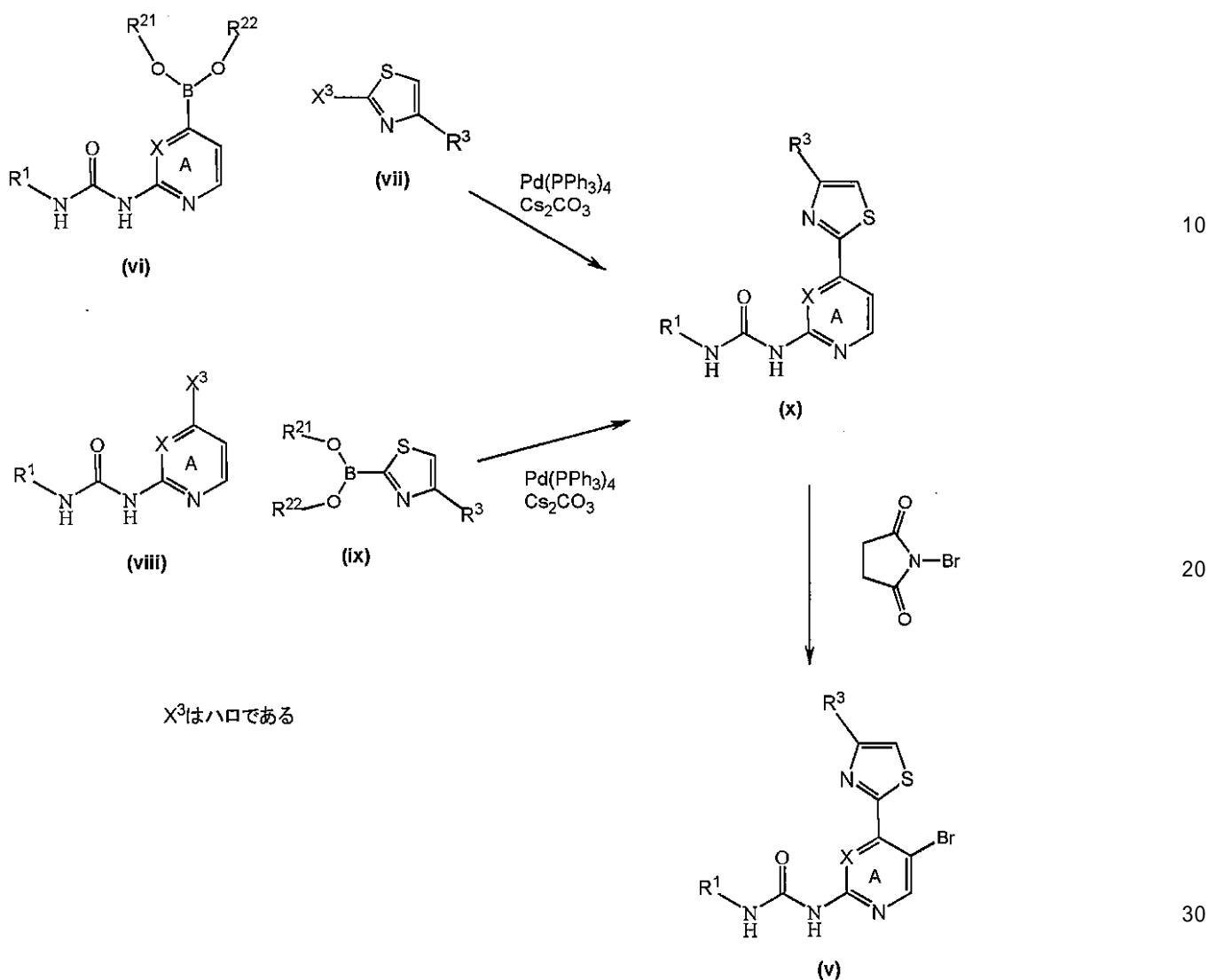
Suzukiカップリング反応は、スキームIIIに示されるように、チアゾール環を環Aへ結合するのに用いることができる。スキームIIIは、環Aを1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン環へ連結するカップリング反応の前に存在するチアゾール環のカップリング反応を示しているが、それら反応は、別の順序で行いうると考えられる。チアゾール基を、1,4-ジヒドロキノリン環を結合するカップリング反応の前に結合する時に、環Aは、それを、1-ブロモピロリジン-2,5-ジオンと一緒に加熱することによって臭素化して、Suzukiカップリング反応のための基質を形成することができる。

【0099】

20

【化9】

スキームIII



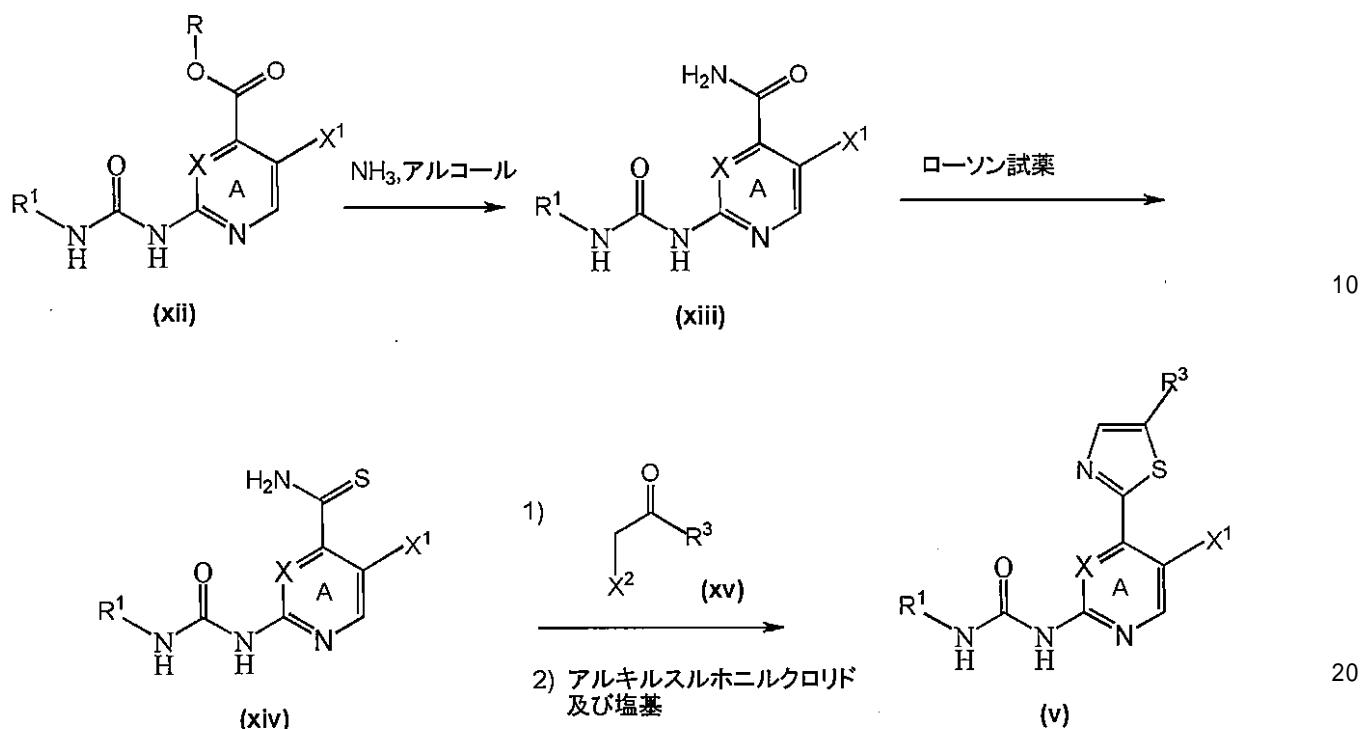
【0100】

或いは、チアゾリル環は、1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン環の環Aへのカップリングの前かまたは後に、エステル誘導体から製造することができる。例えば、エステル誘導体(xii)は、それを、アルコール中のアンモニア溶液で処理することによって、アミド(xiii)へ変換することができる。次に、そのアミド誘導体(xiii)は、そのアミドをローソン(Lawessons)試薬で処理することによって、チオアミド(xiv)へ変換することができる。次に、そのチオアミド(xiv)を、-ハロケトンと一緒に加熱後、アルキルスルホニルクロリドおよび塩基で処理して、チアゾール(v)を形成する(スキームVを参照されたい)。チアゾール環は、スキームVにおいて、1,4-ジヒドロキノリン環を結合するSuzukiカップリング反応の前に製造するが、それは、エステル誘導体の1,4-ジヒドロキノリン環へのカップリング反応後に製造することもできると考えられる。

【0101】

【化10】

スキームV



X^2 はハロである

R^1 はアルキルである

【0102】

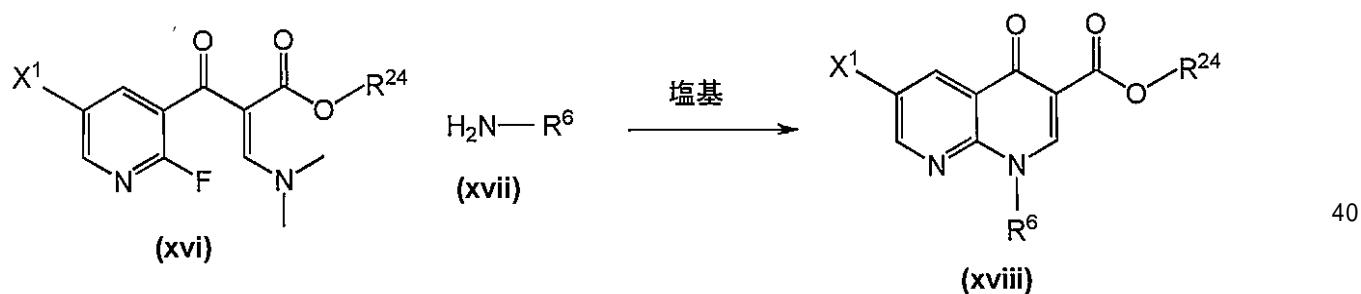
1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン誘導体 (xvi) は、スキームVIに示されるように、2 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロニコチノイル) - 3 - (ジメチルアミノ) アクリル酸アルキルから、それを、第一級アミン (xvii) と一緒に、塩基の存在下において加熱することによって製造することができる。

30

【0103】

【化11】

スキームVI



R^{24} はアルキルである

【0104】

本発明の化合物のヒドロキシ基は、そのヒドロキシ基を、トリフェニルホスフィンおよびアゾジカルボン酸ジイソプロピルなどの酸化体で、次にリン酸水素ジベンジルなどの保護されたリン酸水素で処理することによってホスホノオキシ基へ変換して、[ビス(ベンジルオキシ)ホスホリル]オキシ基を形成することができる。その[ビス(ベンジルオキ

50

シ) ホスホリル] オキシは、例えば、それを、トリメチルシリルハライドで処理することによって脱保護して、ホスホノオキシ基を形成することができる。

【0105】

薬学的に許容しうる塩の形成は、標準的な技法を用いた普通の有機化学者の技術の範囲内である。

【0106】

本発明の化合物中の特定のいろいろな環置換基は、上述の方法の前かまたは直後に、標準的な芳香族置換反応によって導入することができるしまたは慣用的な官能基修飾によって生じることができ、そしてそれ自体、本発明の方法側面に包含されるということは理解されるであろう。このような環置換基を導入するのに用いられる試薬は、商業的に入手可能であるかまたは、当該技術分野において知られている方法によって製造される。

10

【0107】

環中への置換基の導入は、式(I)または式(IA)を有する一つの化合物を、式(I)または式(IA)を有する別の化合物へと変換することができる。このような反応および修飾には、例えば、芳香族置換反応による置換基の導入、置換基の還元、置換基のアルキル化、置換基の酸化、置換基のエステル化、置換基のアミド化、ヘテロアリール環の形成が含まれる。このような手順のための試薬および反応条件は、当化学技術分野において周知である。芳香族置換反応の具体的な例には、アルコキシドの導入、ジアゾ化反応後のチオール基、アルコール基、ハロゲン基の導入が含まれる。修飾の例には、アルキルチオのアルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニルへの酸化が含まれる。

20

【0108】

当有機化学業者は、上の参考文献およびその中にある実施例、そして更には、本明細書中の実施例中に含まれている且つ論じられている情報を用い且つ適応させて、必要な出発物質および生成物を得ることができるであろう。商業的に入手可能でないとしても、上記のものなどの手順に必要な出発物質は、標準的な有機化学技法；既知の構造的に類似の化合物の合成に類似した技法；または上記の手順または実施例中に記載の手順に類似した技法より選択される手順によって製造することができる。上記のような合成方法のための出発物質の多くは、商業的に入手可能であるおよび/または科学文献に広く報告されている、または科学文献に報告された方法の適応を用いて商業的に入手可能な化合物から製造されうるということが注目される。読者は、更に、反応条件および試薬の一般的な指針について、Advanced Organic Chemistry, 4th Edition, by Jerry March, published by John Wiley & Sons 1992 を参照する。

30

【0109】

更に、本明細書中に述べられているいくつかの反応において、化合物中のいずれかの感受性基を保護することが必要でありうる/望まれることがありうるということは理解されるであろう。保護が必要であるまたは望まれる状況は、このような保護に適する方法と同様、当業者に知られている。慣用的な保護基は、標準的な慣例にしたがって用いることができる（詳しい例については、T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991 を参照されたい）。

40

【0110】

ヒドロキシ基に適する保護基の例は、例えば、アシル基、例えば、アセチルなどのアルカノイル基；アロイル基、例えば、ベンゾイル；トリメチルシリルなどのシリル基；またはアリールメチル基、例えば、ベンジルである。上の保護基の脱保護条件は、必然的に、保護基の選択肢で異なるであろう。したがって、例えば、アルカノイル基またはアロイル基などのアシル基は、例えば、アルカリ金属水酸化物などの適する塩基、例えば、水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウムでの加水分解によって除去することができる。或いは、トリメチルシリルなどのシリル基は、例えば、フッ化物でまたは水性酸で除去することができるし；またはベンジル基などのアリールメチル基は、例えば、炭素上パラジウムなどの触媒の存在下における水素化によって除去することができる。

【0111】

50

アミノ基に適する保護基は、例えば、アシリル基、例えば、アセチルなどのアルカノイル基；アルコキシカルボニル基、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基または t -ブトキシカルボニル基；アリールメトキシカルボニル基、例えば、ベンジルオキシカルボニル；またはアロイル基、例えば、ベンゾイルである。上の保護基の脱保護条件は、必然的に、保護基の選択肢で異なる。したがって、例えば、アルカノイル基またはアルコキシカルボニル基またはアロイル基などのアシリル基は、例えば、アルカリ金属水酸化物などの適する塩基、例えば、水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウムでの加水分解によって除去することができる。或いは、 t -ブトキシカルボニル基などのアシリル基は、例えば、塩酸、硫酸またはリン酸、またはトリフルオロ酢酸のような適する酸での処理によって除去することができるし、そしてベンジルオキシカルボニル基などのアリールメトキシカルボニル基は、例えば、炭素上パラジウムなどの触媒上の水素化によって、またはルイス酸、例えば、トリス(トリフルオロ酢酸)ホウ素での処理によって除去することができる。第一級アミノ基に適する別の保護基は、例えば、アルキルアミン、例えば、ジメチルアミノプロピルアミンまたは2-ヒドロキシエチルアミンでの、またはヒドラジンでの処理によって除去することができるフタロイル基である。

10

【0112】

カルボキシ基に適する保護基は、例えば、エステル形成性基、例えば、水酸化ナトリウムなどの塩基での加水分解によって除去することができる、例えば、メチル基またはエチル基；または例えば、酸、例えば、トリフルオロ酢酸などの有機酸での処理によって除去することができる、例えば、 t -ブチル基；または例えば、炭素上パラジウムなどの触媒上の水素化によって除去することができる、例えば、ベンジル基；または例えば、酢酸パラジウムなどのパラジウム触媒の使用によって除去することができる、例えば、アリル基である。

20

【0113】

それら保護基は、当化学技術分野において周知の慣用的な技法を用いた合成におけるいずれか好都合な段階で除去することができるし、またはそれらは、より後の反応工程または処理中に除去することができる。

【0114】

本発明の化合物の光学活性な形が必要とされる場合、それは、上の手順の一つを、(例えば、適する反応工程の不斉誘導によって形成される)光学活性出発物質を用いて行うことによって、または標準法を用いたラセミ体の形の化合物または中間体の分割によって、または(生成時の)ジアステレオ異性体のクロマトグラフィー分離によって得ることができる。酵素的技法も、光学活性な化合物および/または中間体の製造に有用でありうる。

30

【0115】

同様に、本発明の化合物の純粋なレギオ異性体が必要とされる場合、それは、純粋なレギオ異性体を出発物質として用いて上の手順の一つを行うことによって、または標準法を用いたレギオ異性体または中間体の混合物の分割によって得ることができる。

【0116】

酵素効力試験法

E. coli Gy r B ATPアーゼ阻害活性：

40

化合物は、大腸菌(E. coli)Gy r B ATPアーゼ活性の阻害について、モリブデン酸アンモニウム/マラカイトグリーン基剤ホスフェート検出検定(Lanzetta, P. A., L. J. Alvarez, P. S. Reinach, and O. A. Candia, 1979, 100: 95-97)を用いて調べることができる。検定は、マルチウェルプレートにおいて、5.0 mMのHepes緩衝液pH 7.5、7.5 mM酢酸アンモニウム、8.0 mM塩化マグネシウム、0.5 mMエチレンジアミン四酢酸、5%グリセロール、1 mMの1,4-ジチオ-DL-トレイトイール、200 nMウシ血清アルブミン、1.6 μg/mlの剪断済みサケ精子DNA、400 pMのE. coli Gy r A、400 pMのE. coli Gy r B、250 μMのATPおよび化合物をジメチルスルホキシド中に含有する30 μlの反応中で行うことができる。反応は、1.2 mMマラカイトグリーン塩酸塩、8.5 mMモリブデン酸アンモニウム四水和物および

50

1 M 塩酸を含有する 30 μ l のモリブデン酸アンモニウム / マラカイトグリーン検出試薬で停止させることができる。プレートは、吸光度プレートリーダーにおいて 650 nm で読み取ることができ、そして阻害パーセント値は、0 % 阻害対照としてのジメチルスルホキシド (2 %) 含有反応および 100 % 阻害対照としての EDTA 含有 (2.4 μ M) 反応を用いて計算する。各々の化合物についての化合物効力の IC₅₀ 測定値は、10 種類の異なった化合物濃度の存在下で行われる反応から決定することができる。

【0117】

E. coli トポイソメラーゼ I V ATP アーゼ阻害活性：

化合物は、30 μ l 反応が、次の、20 mM の TRIS 緩衝液 pH 8、50 mM 酢酸アンモニウム、8 mM 塩化マグネシウム、5 % グリセロール、5 mM の 1,4-ジチオ-DL-トレイトール、0.005 % Brij-35、5 μ g / ml の剪断済みサケ精子 DNA、500 pM の E. coli ParC、500 pM の E. coli ParE、160 μ M の ATP および化合物をジメチルスルホキシド中に含有することを除いて、E. coli GyrB について上に記載のような E. coli トポイソメラーゼ I V ATP アーゼ活性の阻害について調べることができる。各々の化合物についての化合物効力の IC₅₀ 測定値は、10 種類の異なった化合物濃度の存在下で行われる反応から決定することができる。

【0118】

本発明の化合物の多くを、E. coli GyrB ATP アーゼおよび E. coli トポイソメラーゼ I V ATP アーゼの阻害を測定するための上記の検定と実質的に同様の検定で調べたが、それらは、一方または双方の検定において、< 200 μ M の IC₅₀ 値を有した。

【0119】

S. aureus GyrB ATP アーゼ阻害活性：

化合物は、S. aureus GyrB ATP アーゼ活性の阻害について、モリブデン酸アンモニウム / マラカイトグリーン基剤ホスフェート検出検定 (Lanzetta, P. A., L. J. A. Ivarez, P. S. Reinach, and O. A. Candia, 1979, 100: 95-97) を用いて調べることができる。検定は、マルチウェルプレートにおいて、50 mM Hepes 緩衝液 pH 7.5、7.5 mM 酢酸アンモニウム、8.0 mM 塩化マグネシウム、0.5 mM エチレンジアミン四酢酸、5 % グリセロール、1.0 mM の 1,4-ジチオ-DL-トレイトール、200 nM ウシ血清アルブミン、1.0 μ g / ml の剪断済みサケ精子 DNA、250 pM の E. coli GyrA、250 pM の S. aureus GyrB、250 μ M の ATP および化合物をジメチルスルホキシド中に含有する 30 μ l の反応中で行うことができる。反応は、1.2 mM マラカイトグリーン塩酸塩、8.5 mM モリブデン酸アンモニウム四水和物および 1 M 塩酸を含有する 30 μ l のモリブデン酸アンモニウム / マラカイトグリーン検出試薬で停止させることができる。プレートは、吸光度プレートリーダーにおいて 650 nm で読み取ることができ、そして阻害パーセント値は、0 % 阻害対照としてのジメチルスルホキシド (2 %) 含有反応および 100 % 阻害対照としての EDTA 含有 (2.4 μ M) 反応を用いて計算することができる。各々の化合物についての化合物効力の IC₅₀ 測定値は、10 種類の異なった化合物濃度の存在下で行われる反応から決定することができる。

【0120】

下の表中の化合物を、S. aureus GyrB ATP アーゼの阻害を測定するための上記の検定と実質的に同様の検定で調べたが、それらは、表に示されるような S. aureus GyrB ATP アーゼの阻害パーセントを有することが判明した。

【0121】

10

20

30

40

【表1】

実施例	阻害パーセント (1 μ M)
1	107
2	123
3	データ無し
4	データ無し
5	データ無し
6	データ無し
7	データ無し
8	98
9	96
10	93
11	104
12	104
13	データ無し
14	103
15	データ無し
16	104
17	106
18	108
19	データ無し
20	104
21	データ無し
22	104
23	データ無し
24	データ無し
25	108
26	データ無し
27	データ無し

10

20

30

40

【表2】

28	データ無し
29	105
30	データ無し
31	104
32	103
33	102
34	103
35	102
36	100
37	109
38	101
39	102
40	103
41	102
42	103
43	94
44	102
45	107
46	106
47	98
48	101
49	98
50	99
51	102
52	105
53	103
54	106
55	103
56	101

10

20

30

40

【表3】

57	107
58	104
59	108
60	101
61	103
62	データ無し
63	105
64	100
65	98
66	106
67	93
68	110
69	103
70	102
71	103
72	105
73	108
74	100
75	108
76	109
77	105
78	98

10

20

30

40

【0124】

細菌感受性試験法

化合物の抗微生物活性について、液体培地中の感受性試験によって調べることができる。化合物は、ジメチルスルホキシド中に溶解させ、そして感受性検定において10回の二倍希釈で調べることができる。検定に用いられる微生物は、適する寒天培地上で一晩増殖させた後、その微生物の増殖に適当な液体培地中に懸濁させることができる。その懸濁液は、0.5 McFarlandであるが、更に10分の1希釈を、同液体培地中で作成して、100 μL中の最終微生物懸濁液を調製することができる。プレートは、適当な条件下において37℃で24時間インキュベート後、読み取ることができる。最小阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration) (MIC) は、増殖を80%またはそれを超えて減少させることが可能な最低薬物濃度として決定することができる。

【0125】

50

上に匹敵する検定において、実施例 10 は、*S. aureus*に対して 0.55 μM の MIC を有した。

【0126】

本発明のもう一つの特徴により、療法によるヒトまたは動物体の処置方法に用いるための、式 (I) または式 (IA) の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を提供する。

【0127】

一つの態様において、本発明は、ヒトなどの動物の細菌感染を処置する方法であって、その動物またはヒトに、有効量の式 (I) または式 (IA) のいずれか一つを有する化合物またはその薬学的に許容しうる塩を投与することを含む方法を提供する。

【0128】

本発明者は、本発明の化合物が、細菌 DNA ジャイレースおよび / またはトポイソメラーゼIVを阻害し、したがって、それらの抗細菌作用について興味深いということを発見した。本発明の一つの側面において、本発明の化合物は、細菌 DNA ジャイレースを阻害し、したがって、それらの抗細菌作用について興味深い。本発明の一つの側面において、本発明の化合物は、トポイソメラーゼIVを阻害し、したがって、それらの抗細菌作用について興味深い。本発明の一つの側面において、本発明の化合物は、DNA ジャイレースおよびトポイソメラーゼIV双方を阻害し、したがって、それらの抗細菌作用について興味深い。したがって、本発明の化合物は、細菌感染を処置するまたは予防する場合に有用である。

【0129】

本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、アシネトバクター・バウマンニイ (*Acinetobacter baumanii*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、アシネトバクター・ヘモリティカス (*Acinetobacter haemolyticus*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、アシネトバクター・ジュニイ (*Acinetobacter junii*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、アシネトバクター・ジョンソニイ (*Acinetobacter johnsonii*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、アシネトバクター・ルウォフィ (*Acinetobacter lwoffi*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、バクテロイデス・ビビウス (*Bacteroides bivius*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、バクテロイデス・フラジリス (*Bacteroides fragilis*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、バークホルデリア・セパシア (*Burkholderia cepacia*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、キャンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、クラミジア肺炎病原体 (*Chlamydia pneumoniae*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、クラミジア・ウレアリティカス (*Chlamydia urealyticus*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、クラミドフィラ・ニューモニアエ (*Chlamydophila pneumoniae*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、クロストリジウム・ディフィシレ (*Clostridium difficile*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、エンテロバクター・エアロゲネス (*Enterobacter aerogenes*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、エンテロバクター・クロアカエ (*Enterobacter cloacae*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、エンテロコッカス・フェシウム (*Enterococcus faecium*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、大腸菌 (*Escherichia coli*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、

10

20

30

40

50

「感染」または「細菌感染」は、ガルドネレラ・バギナリス (*Gardnerella vaginalis*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、パラインフルエンザ菌 (*Haemophilus parainfluenzae*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、レジオネラ・ニューモフィラ (*Legionella pneumophila*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、メチシリン感受性 *Staphylococcus aureus* による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、モラクセラ・カタラリス (*Moraxella catarrhalis*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、モルガネラ・モルガニイ (*Morganella morganii*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、肺炎マイコプラズマ (*Mycoplasma pneumoniae*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、淋菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、ペニシリン耐性肺炎連鎖球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、ペニシリン感受性 *Streptococcus pneumoniae* による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、ペプトストレプトコッカス・マグヌス (*Peptostreptococcus magnus*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、ペプトストレプトコッカス・ミクロス (*Peptostreptococcus micros*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、ペプトストレプトコッカス・アナエロビウス (*Peptostreptococcus anaerobius*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、ペプトストレプトコッカス・アサッカロリチカス (*Peptostreptococcus asaccharolyticus*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、ペプトストレプトコッカス・プレボチイ (*Peptostreptococcus prevotii*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、ペプトストレプトコッカス・テトラディウス (*Peptostreptococcus tetradius*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、ペプトストレプトコッカス・バギナリス (*Peptostreptococcus vaginalis*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、プロテウス・ミラビリス (*Proteus mirabilis*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、キノロン耐性 *Staphylococcus aureus* による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、キノロン耐性表皮ブドウ球菌 (*Staphylococcus epidermidis*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、腸チフス菌 (*Salmonella typhi*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、パラチフス菌 (*Salmonella paratyphi*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、腸炎菌 (*Salmonella enteritidis*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、靈菌 (*Serratia marcescens*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、*Staphylococcus aureus* による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、*Staphylococcus*

10

20

30

40

50

ccus epidermidis による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、スタフィロコッカス・サプロフィティカス (*Staphylococcus saprophyticus*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、ストレプトコッカス・アガラクティアエ (*Streptococcus agalactiae*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、*Streptococcus pneumoniae* による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、化膿性連鎖球菌 (*Streptococcus pyogenes*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、ステノトロホモナス・マルトフィリア (*Stenotrophomonas maltophilia*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、ウレアプラズマ・ウレアリティカム (*Ureaplasma urealyticum*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、バンコマイシン耐性 *Enterococcus faecium* による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、バンコマイシン耐性 *Enterococcus faecalis* による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、バンコマイシン耐性 *Staphylococcus aureus* による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、バンコマイシン耐性 *Staphylococcus epidermidis* による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、ヒト結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、ウェルシュ菌 (*Clostridium perfringens*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、クレブシエラ・オキシトカ (*Klebsiella oxytoca*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、フゾバクテリウム属種 (*Fusobacterium spp.*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、ペプトコッカス属種 (*Peptococcus spp.*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、プロテウス・ブルガリス (*Proteus vulgaris*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、コアグラーゼ陰性ブドウ球菌属 (*Coagulase-negative Staphylococcus*) (スタフィロコッカス・ルグドゥネンシス (*Staphylococcus lugdunensis*)、スタフィロコッカス・カピティス (*Staphylococcus capitis*)、スタフィロコッカス・ホミニス (*Staphylococcus hominis*) およびスタフィロコッカス・サプロフィティカス (*Staphylococcus saprophyticus*) を含めた) による感染を意味する。

【 0 1 3 0 】

本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、アシネットバクター属種 (*Acinetobacter spp.*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、バクテロイデス属種 (*Bacteroides spp.*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、バークホルデリア属種 (*Burkholderia spp.*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、キャンピロバクター属種 (*Campylobacter spp.*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、クラミジア属種 (*Chlamydia spp.*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、クラミドフィラ属種 (*Chlamydophila spp.*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、クロストリジウム属種 (*Clostridium spp.*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、エンテロバクター属種 (*Enterobacter spp.*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、エンテロコッカス属種 (*Enterococcus spp.*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、エシェリッキア属種 (*Escherichia spp.*) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、ガルドネレラ属種 (*Gard*

nerella spp.) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、ヘモフィルス属種 (Haemophilus spp.) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、ヘリコバクター属種 (Helicobacter spp.) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、クレブシエラ属種 (Klebsiella spp.) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、レジオネラ属種 (Legionella spp.) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、モラクセラ属種 (Moraxella spp.) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、モルガネラ属種 (Morganella spp.) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、マイコプラズマ属種 (Mycoplasma spp.) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、ナイセリア属種 (Neisseria spp.) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、ペプトストレプトコッカス属種 (Peptostreptococcus spp.) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、プロテウス属種 (Proteus spp.) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、シュードモナス属種 (Pseudomonas spp.) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、サルモネラ属種 (Salmonella spp.) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、セラチア属種 (Serratia spp.) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、ブドウ球菌属種 (Staphylococcus spp.) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、連鎖球菌属種 (Streptococcus spp.) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、ステノトロホモナス属種 (Stenotrophomonas spp.) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、ウレアプラズマ属種 (Ureaplasma spp.) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、好気性菌による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、偏性嫌気性菌による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、通性嫌気性菌による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、グラム陽性細菌による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、グラム陰性細菌による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、グラム不定細菌による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、非定型性呼吸器病原体による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、腸内菌 (Enterics) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、赤痢菌属種 (Shigella spp.) による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、シトロバクター属 (Citrobacter) による感染を意味する。

【0131】

本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、婦人科的感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、気道感染 (R T I) を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、性感染症を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、尿路感染症を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、慢性気管支炎の急性悪化 (A C E B) を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、急性中耳炎を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、急性静脈洞炎を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、薬剤耐性細菌による感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、カテーテル関連敗血症を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、軟性下疳を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、軟性下疳を意味する。

て、「感染」または「細菌感染」は、クラミジアを意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、市中肺炎（C A P）を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、複雑性皮膚・皮膚構造感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、単純性皮膚・皮膚構造感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、心内膜炎を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、熱性好中球減少症を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、淋菌性子宫頸管炎を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、淋菌性尿道炎を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、院内感染性肺炎（H A P）を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、骨髄炎を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、敗血症を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、梅毒を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、人工呼吸器関連肺炎を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、腹腔内感染を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、淋疾を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、髄膜炎を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、破傷風を意味する。本発明の一つの側面において、「感染」または「細菌感染」は、結核を意味する。

10

20

30

40

50

【 0 1 3 2 】

一つの態様において、本発明の化合物は、市中肺炎、院内感染性肺炎、皮膚・皮膚構造感染、慢性気管支炎の急性悪化、急性静脈洞炎、急性中耳炎、カテーテル関連敗血症、熱性好中球減少症、骨髄炎、心内膜炎、尿路感染症、およびペニシリン耐性 *Streptococcus pneumoniae*、メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus*、メチシリン耐性 *Staphylococcus epidermidis* およびバンコマイシン耐性 *Enterococci* などの薬剤耐性細菌による感染が含まれるがこれに制限されるわけではない細菌感染を処置する場合に有用であろうと考えられる。

【 0 1 3 3 】

本発明のもう一つの特徴により、抗細菌作用を生成する処置を必要としているヒトなどの温血動物に抗細菌作用を生成する方法であって、その動物に、有効量の本発明の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を投与することを含む方法を提供する。

【 0 1 3 4 】

本発明のもう一つの特徴により、細菌DNAジャイレースおよび／またはトポイソメラーゼIVの阻害処置を必要としているヒトなどの温血動物の細菌DNAジャイレースおよび／またはトポイソメラーゼIVの阻害方法であって、その動物に、有効量の本明細書中の前に定義の式（I）または式（I A）の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を投与することを含む方法を提供する。

【 0 1 3 5 】

本発明のもう一つの特徴により、細菌感染の処置を必要としているヒトなどの温血動物の細菌感染を処置する方法であって、その動物に、有効量の本明細書中の前に定義の式（I）または式（I A）の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を投与することを含む方法を提供する。

【 0 1 3 6 】

本発明のもう一つの特徴により、市中肺炎、院内感染性肺炎、皮膚・皮膚構造感染、慢性気管支炎の急性悪化、急性静脈洞炎、急性中耳炎、カテーテル関連敗血症、熱性好中球減少症、骨髄炎、心内膜炎、尿路感染症、および、ペニシリン耐性 *Streptococcus pneumoniae*、メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus*、メチシリン耐性 *Staphylococcus epidermidis* およびバンコマイシン耐性 *Enterococci* などの薬剤耐性細菌による感染、より選択される細菌感染の処置を必要としているヒトなどの温血動物のこのような細菌感染を処置する方法であって、その動物に、有効量の本明細書中の前に定義の式（I）または式（

I A) の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を投与することを含む方法を提供する。

【 0 1 3 7 】

本発明のもう一つの特徴は、薬剤として用いるための、式 (I) または式 (I A) の化合物およびその薬学的に許容しうる塩である。好適には、その薬剤は、抗細菌薬である。

【 0 1 3 8 】

本発明のもう一つの側面により、ヒトなどの温血動物での抗細菌作用の生成に用いるための薬剤の製造における、式 (I) または式 (I A) の化合物またはその薬学的に許容しうる塩の使用を提供する。

【 0 1 3 9 】

本発明のもう一つの側面により、ヒトなどの温血動物の細菌DNAジャイレースおよび / またはトボイソメラーゼIVの阻害に用いるための薬剤の製造における、式 (I) または式 (I A) の化合物またはその薬学的に許容しうる塩の使用を提供する。

【 0 1 4 0 】

したがって、本発明のもう一つの側面により、ヒトなどの温血動物の細菌感染の処置に用いるための薬剤の製造における、式 (I) または式 (I A) の化合物またはその薬学的に許容しうる塩の使用を提供する。

【 0 1 4 1 】

したがって、本発明のもう一つの側面により、ヒトなどの温血動物の市中肺炎、院内感染性肺炎、皮膚・皮膚構造感染、慢性気管支炎の急性悪化、急性静脈洞炎、急性中耳炎、カテーテル関連敗血症、熱性好中球減少症、骨髄炎、心内膜炎、尿路感染症、およびペニシリン耐性 *Streptococcus pneumoniae*、メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus*、メチシリン耐性 *Staphylococcus epidermidis* およびバンコマイシン耐性 *Enterococci* などの薬剤耐性細菌による感染より選択される細菌感染の処置に用いるための薬剤の製造における、式 (I) または式 (I A) の化合物またはその薬学的に許容しうる塩の使用を提供する。

【 0 1 4 2 】

本発明のもう一つの側面により、ヒトなどの温血動物での抗細菌作用の生成に用いるための、式 (I) または式 (I A) の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を提供する。

【 0 1 4 3 】

本発明のもう一つの側面により、ヒトなどの温血動物の細菌DNAジャイレースおよび / またはトボイソメラーゼIVの阻害に用いるための、式 (I) または式 (I A) の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を提供する。

【 0 1 4 4 】

したがって、本発明のもう一つの側面により、ヒトなどの温血動物の細菌感染の処置に用いるための、式 (I) または式 (I A) の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を提供する。

【 0 1 4 5 】

したがって、本発明のもう一つの側面により、ヒトなどの温血動物の市中肺炎、院内感染性肺炎、皮膚・皮膚構造感染、慢性気管支炎の急性悪化、急性静脈洞炎、急性中耳炎、カテーテル関連敗血症、熱性好中球減少症、骨髄炎、心内膜炎、尿路感染症、およびペニシリン耐性 *Streptococcus pneumoniae*、メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus*、メチシリン耐性 *Staphylococcus epidermidis* およびバンコマイシン耐性 *Enterococci* などの薬剤耐性細菌による感染より選択される細菌感染の処置に用いるための、式 (I) または式 (I A) の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を提供する。

【 0 1 4 6 】

式 (I) または式 (I A) の化合物またはその薬学的に許容しうる塩 (以下、医薬組成物に関するこの項において「本発明の化合物」) を、ヒトを含めた哺乳動物の治療的 (予防的を含めた) 処置に用いるために、具体的には、感染を処置する場合、それは、通常は、標準的な医薬慣例にしたがって医薬組成物として製剤化される。

【 0 1 4 7 】

10

20

30

40

50

したがって、別の側面において、本発明は、医薬組成物であって、式(I)または式(I A)の化合物またはその薬学的に許容しうる塩と、薬学的に許容しうる希釈剤または担体を含む医薬組成物を提供する。

【0148】

本発明のもう一つの側面により、ヒトなどの温血動物で抗細菌作用を生成する場合に用いるための医薬組成物であって、本明細書中の前に定義の式(I)または式(I A)の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を、薬学的に許容しうる賦形剤または担体と一緒に含む医薬組成物を提供する。

【0149】

本発明のもう一つの側面により、ヒトなどの温血動物の細菌DNAジャイレースおよび/またはトボイソメラーゼIVの阻害に用いるための医薬組成物であって、本明細書中の前に定義の式(I)または式(I A)の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を、薬学的に許容しうる賦形剤または担体と一緒に含む医薬組成物を提供する。

【0150】

本発明のもう一つの側面により、ヒトなどの温血動物の細菌感染の処置に用いるための医薬組成物であって、本明細書中の前に定義の式(I)または式(I A)の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を、薬学的に許容しうる賦形剤または担体と一緒に含む医薬組成物を提供する。

【0151】

本発明のもう一つの側面により、ヒトなどの温血動物の市中肺炎、院内感染性肺炎、皮膚・皮膚構造感染、慢性気管支炎の急性悪化、急性静脈洞炎、急性中耳炎、カテーテル関連敗血症、熱性好中球減少症、骨髄炎、心内膜炎、尿路感染症、および、ペニシリソ耐性 *Streptococcus pneumoniae*、メチシリソ耐性 *Staphylococcus aureus*、メチシリソ耐性 *Staphylococcus epidermidis* およびパンコマイシン耐性 *Enterococci* などの薬剤耐性細菌による感染、より選択される細菌感染の処置に用いるための医薬組成物であって、本明細書中の前に定義の式(I)または式(I A)の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を、薬学的に許容しうる賦形剤または担体と一緒に含む医薬組成物を提供する。

【0152】

本発明のそれら組成物は、経口使用に(例えば、錠剤、ロゼンジ、硬または軟カプセル剤、水性または油状懸濁剤、乳剤、分散性散剤または顆粒剤、シロップ剤またはエリキシル剤として)、局所使用に(例えば、クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、または水性または油状液剤または懸濁剤として)、吸入による投与に(例えば、微粉散剤または液体エアゾル剤として)、吹入による投与に(例えば、微粉散剤として)または非経口投与に(例えば、静脈内、皮下、筋肉内または筋肉内投与用の滅菌水性または油状液剤として、または直腸投与用の坐剤として)適する形であってよい。

【0153】

本発明の組成物は、当該技術分野において周知の慣用的な医薬賦形剤を用いて慣用法によって得ることができる。したがって、経口使用を予定した組成物は、例えば、一つまたはそれを超える着色剤、甘味剤、着香剤および/または保存剤を含有してよい。

【0154】

錠剤製剤に適する薬学的に許容しうる賦形剤には、例えば、ラクトース、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウムまたは炭酸カルシウムなどの不活性希釈剤；トウモロコシデンプンまたはアルゲン酸(algenic acid)などの造粒剤および崩壊剤；デンプンなどの結合剤；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクなどの滑沢剤；p-ヒドロキシ安息香酸エチルまたはp-ヒドロキシ安息香酸プロピルなどの保存剤；およびアスコルビン酸などの酸化防止剤が含まれる。錠剤製剤は、未コーティングであってよいし、または胃腸管内でのそれらの崩壊および引き続きの活性成分の吸収を変更するかまたは、それらの安定性および/または外観を改善するために、どちらの場合も、当該技術分野において周知の慣用的なコーティング剤および手順を用いてコーティングされていてよい。

【0155】

10

20

30

40

50

経口使用のための組成物は、活性成分が、不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合されているゼラチン硬カプセル剤の形であつてよいし、または活性成分が、ラッカセイ油、流動パラフィンまたはオリーブ油などの油または水と混合されているゼラチン軟カプセル剤としてあってよい。

【0156】

水性懸濁剤は、概して、微粉の形の活性成分を、一つまたはそれを超える懸濁化剤であつて、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴムおよびアラビアゴムなどのもの；分散助剤または湿潤剤であつて、レシチン；またはアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンステアレート）；またはエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール；またはポリオキシエチレンソルビトールモノオレアートのような、エチレンオキシドと、脂肪酸およびヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合生成物；またはエチレンオキシドと、脂肪酸および無水ヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合生成物、例えば、ポリエチレンソルビタンモノオレアートなどのものと一緒に含有する。それら水性懸濁剤は、更に、一つまたはそれを超える保存剤（p-ヒドロキシ安息香酸エチルまたはプロピルなど）、酸化防止剤（アスコルビン酸など）、着色剤、着香剤および／または甘味剤（スクロース、サッカリンまたはアスパルテームなど）を含有してよい。

【0157】

油状懸濁剤は、活性成分を、植物油（ラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油またはヤシ油など）中にまたは鉛油（流動パラフィンなど）中に懸濁させることによって製剤化することができる。それら油状懸濁剤は、更に、蜜蝋、硬質パラフィンまたはセチルアルコールなどの増粘剤を含有してよい。上に挙げられたものなどの甘味剤、および着香剤は、風味のよい経口製剤を提供するために加えられてよい。これら組成物は、アスコルビン酸などの酸化防止剤の添加によって保存することができる。

【0158】

水の添加による水性懸濁剤の製造に適する分散性散剤および顆粒剤は、概して、活性成分を、分散助剤または湿潤剤、懸濁化剤および一つまたはそれを超える保存剤と一緒に含有する。適する分散助剤または湿潤剤および懸濁化剤は、上に既述されたものによって代表される。甘味剤、着香剤および着色剤などの追加の賦形剤も、存在してよい。

【0159】

本発明の医薬組成物は、更に、水中油エマルジョンの形であつてよい。油状相は、オリーブ油またはラッカセイ油などの植物油または鉛油、例えば、流動パラフィンなど、またはいずれかこれらの混合物であつてよい。適する乳化剤は、例えば、アラビアゴムまたはトラガカントゴムなどの天然に存在するガム；ダイズ、レシチンなどの天然に存在するホスファチド；脂肪酸および無水ヘキシトールから誘導されるエステルまたは部分エステル（例えば、ソルビタンモノオレアート）；およびポリオキシエチレンソルビタンモノオレアートのような、この部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物であつてよい。それらエマルジョンは、更に、甘味剤、着香剤および保存剤を含有してよい。

【0160】

シロップ剤およびエリキシル剤は、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトル、アスパルテームまたはスクロースなどの甘味剤と一緒に製剤化することができるし、そして更に、粘滑剤、保存剤、着香剤および／または着色剤を含有してよい。

【0161】

それら医薬組成物は、更に、滅菌注射可能水性または油状懸濁液の形であつてよく、それらは、既知の手順にしたがって、上に挙げられた一つまたはそれを超える適当な分散助剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて製剤化することができる。滅菌注射可能製剤は、更に、無毒性の非経口的に許容しうる希釈剤または溶媒中の滅菌注射可能溶液または懸濁液、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液であつてよい。

10

20

30

40

50

【0162】

吸入による投与用の組成物は、活性成分を、微粉固体を含有するエアゾルかまたは液体粒子として分配するように配置された慣用的な加圧エアゾルの形であってよい。揮発性のフッ素化炭化水素または炭化水素などの慣用的なエアゾル噴射剤を用いることができ、そしてエアゾル装置は、好都合には、一定計測量の活性成分を分配するように配置される。

【0163】

製剤についての追加の情報について、読者は、Chapter 25.2 in Volume 5 of Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990を参照されたい。

【0164】

一つまたはそれを超える賦形剤と混合されて单一剤形を生じる活性成分の量は、必然的に、処置される宿主および具体的な投与経路に依存して異なるであろう。例えば、ヒトへの経口投与を予定した製剤は、概して、全組成物の約5～約98重量%であってよい適当且つ好都合な量の賦形剤と配合される、例えば、0.5mg～2gの活性剤を含有するであろう。単位剤形は、概して、約1mg～約500mgの活性成分を含有するであろう。投与経路および投与計画についての追加の情報について、読者は、Chapter 25.3 in Volume 5 of Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990を参照されたい。

【0165】

本明細書中に記載の本発明の化合物は、単独療法として適用することができるし、または本発明の化合物に加えて、一つまたはそれを超える他の物質および/または処置を包含することができる。このような共同処置は、その処置の個々の成分の同時の、逐次的なまたは別々の投与によって達成することができる。投与が逐次的または別々である場合、第二成分を投与する場合の遅れは、その組合せの有益な作用を損なうことがないようにすべきである。適するクラスおよび物質は、次の一つまたはそれを超えるものより選択することができる。

(i) 他の抗細菌薬、例えば、マクロライド系、例えば、エリスロマイシン、アジスロマイシンまたはクラリスロマイシン；キノロン系、例えば、シプロフロキサシンまたはレボフロキサシン (levofloxacin)； - ラクタム系、例えば、ペニシリン類、例えば、アモキシリソルまたはピペラシリン；セファロスボリン類、例えば、セフトリニアキソン (ceftriaxone) またはセフタジジム；カルバペネム類、例えば、メロペネムまたはイミペネム等；アミノグリコシド系、例えば、ゲンタマイシンまたはトプラマイシン；またはオキサゾリジノン類；および/または

(ii) 抗感染薬、例えば、抗真菌性の、例えば、トリアゾール、またはアンホテリシン；および/または

(iii) 生物学的タンパク質治療薬、例えば、抗体、サイトカイン、殺細菌性/透過増進性タンパク質 (permeability-increasing protein) (BPI) 製品；および/または
(iv) 流出ポンプ阻害剤。

【0166】

したがって、本発明のもう一つの側面において、式(I)または式(I A)の化合物またはその薬学的に許容しうる塩と、

(i) 一つまたはそれを超える追加の抗細菌薬；および/または

(ii) 一つまたはそれを超える抗感染薬；および/または

(iii) 生物学的タンパク質治療薬、例えば、抗体、サイトカイン、殺細菌性/透過増進性タンパク質 (BPI) 製品；および/または

(iv) 一つまたはそれを超える流出ポンプ阻害剤

より選択される化学療法薬を提供する。

【0167】

別の態様において、本発明は、ヒトなどの動物の細菌感染を処置する方法であって、その動物に、有効量の式(I)または式(I A)の化合物またはその薬学的に許容しうる塩

10

20

30

40

50

と、

- (i) 一つまたはそれを超える追加の抗細菌薬；および／または
 - (ii) 一つまたはそれを超える抗感染薬；および／または
 - (iii) 生物学的タンパク質治療薬、例えば、抗体、サイトカイン、殺細菌性／透過増進性タンパク質（BPI）製品；および／または
 - (iv) 一つまたはそれを超える流出ポンプ阻害剤
- より選択される化学療法薬を投与することを含む方法に関する。

【0168】

上述のように、特定の疾患状態の治療的または予防的処置に必要とされる用量サイズは、必然的に、処置される宿主、投与経路、処置されている疾患の重症度、そして追加の化学療法薬が本発明の化合物との組合せで投与されるか否かに依存して異なるであろう。好ましくは、1～50mg/kgの範囲内の1日用量を用いる。しかしながら、その1日用量は、必然的に、処置される宿主、具体的な投与経路、処置されている疾患の重症度、そして追加の化学療法薬が本発明の化合物との組合せで投与されるか否かに依存して異なるであろう。したがって、最適投薬量は、いずれか特定の患者を処置している医療の実務家によって決定されてよい。

【0169】

上述のように、本発明の一つの態様は、細菌感染による疾患を処置することまたは予防することに関するが、ここにおいて、細菌は、GyrB ATPアーゼまたはトポイソメラーゼIV ATPアーゼ酵素を含む。「細菌感染による疾患を有する対象を処置すること」には、次の一つまたはそれを超えるもの、すなわち、感染の進行、重症度および／または持続期間の減少または改善；感染の拡散を止めること；感染に関連した臨床症状または指標（組織成分または血清成分など）を改善することまたは向上させること；および感染の再発を予防することを、部分的にまたは実質的に達成することが含まれる。

【0170】

本明細書中で用いられる「細菌感染を予防すること」という用語は、感染を獲得するリスクの減少、または感染の再発の減少または阻止を意味する。好ましい態様において、本発明の化合物は、患者、好ましくは、ヒトへの予防処置として、その患者に外科的処置を行う前に投与して、感染を予防する。

【0171】

本明細書中で用いられる「有効量」という用語は、細菌感染を処置することまたは予防するための本発明の化合物の量が、感染の開始を予防する；感染の重症度、持続期間または進行を減少させるまたは改善する；感染の前進を予防する；感染の退行を引き起こす；感染に関連した症状の再発、発生、開始または進行を予防する；または別の療法の一つまたは複数の予防的または治療的作用を増強するまたは向上させるのに十分な量であることを意味する。

【0172】

治療薬でのその使用に加えて、式(I)または式(IA)の化合物およびそれらの薬学的に許容しうる塩は、新しい治療薬の探求の一部分として、ネコ、イヌ、ウサギ、サル、ラットおよびマウスなどの実験動物でのDNAジャイレースおよび／またはトポイソメラーゼIVの阻害剤の作用の評価のためのin-vitroおよびin-vivo試験システムの開発および規格化における薬理学的手段としても有用である。

【0173】

上の他の医薬組成物、プロセス、方法、使用および薬剤製造の特徴において、本明細書中に記載の本発明の化合物の別の且つ具体的な態様も当てはまる。

【実施例】

【0174】

ここで、本発明を、次の実施例によって詳しく説明するが、これに制限されるわけではなく、ここにおいて、特に断らない限り、

(i) 蒸発は、真空中のロータリーエバボレーションによって行ったし、後処理は、濾過

10

20

30

40

50

による残留固体の除去後に行った；

(ii) 操作は、概して、周囲温度で、すなわち、典型的には、18～26 の範囲内の温度で、そして特に断らない限り、または当業者が不活性雰囲気下でそれ以外に作業しないと考えられる限り、空気を除くことなく行った；

(iii) カラムクロマトグラフィー(フラッシュ法による)は、化合物を精製するのに用い、そして特に断らない限り、Merck Kieselgel シリカ(Art. 9385)上で行った；

(iv) 収率は、単に例示のために与えられ、必ずしも、達成可能な最大値ではない；本発明の最終生成物の構造は、概して、NMR および質量スペクトル法によって確認した；プロトン磁気共鳴スペクトルを引用しているが、それは、概して、特に断らない限り、300 MHz の磁場強度で操作する Bruker DRX-300 スペクトロメーターを用いて、DMSO-d₆ 中で決定した。化学シフトは、内部標準としてのテトラメチルシランより低磁場の百万分率で報告し(スケール)、そしてピーク多重度は、s, 一重線；d, 二重線；AB または dd, 二重の二重線；dt, 二重の三重線；dm, 二重の多重線；t, 三重線；m, 多重線；br, 幅広のように示している；高速原子衝撃(FAB)質量スペクトルデータは、概して、エレクトロスプレーで運転する Platform 質量スペクトロメーター(Micromass)によって供給される)を用いて得、そして適所で、正イオンデータかまたは負イオンデータを集め、または大気圧化学イオン化モードで運転する、Sedex 75 E L S D を装備した Agilent 1100 系列 LC / MSD を用いて得、そして適所で、正イオンデータかまたは負イオンデータを集めた；質量スペクトルは、直接暴露プローブを用いた化学イオン化(CI)モードにおいて 70 電子ボルトの電子エネルギーで行った；指定の場合、イオン化は、電子衝撃法(EI)、高速原子衝撃法(FAB)またはエレクトロスプレー(ES)で行った；m/z の値を与えており、概して、親質量を示すイオンのみを報告している；

(vi) 各々の中間体は、次の段階に必要な基準へと精製し、そして帰属の構造が正しいことを確認するように十分に詳細に特性決定した；純度は、高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィーまたは NMR によって評価し、同定は、適宜、赤外分光法(IR)、質量分光法または NMR 分光法によって決定した；

(vii) 次の略語を用いることができる：

ACN は、アセトニトリルである；

CDCl₃ は、重水素置換クロロホルムである；

DBU は、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンである；

DCM は、ジクロロメタンである；

DIEA は、ジイソプロピルエチルアミンである；

DMF は、N,N-ジメチルホルムアミドである；

DMSO は、ジメチルスルホキシドである；

EDC は、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドである；

EtOAc は、酢酸エチルである；

EtOH は、エタノールである；

HATU は、N-[ジメチルアミノ]-1H, 2, 3-トリアゾロ[4,5-b-]ピリジン-1-イルメチレン]-N-メチルメタナミニウムヘキサフルオロホスフェート N-オキシドである；

HOBt は、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールである；

MeOH は、メタノールである；

MS は、質量分光法である；

RT または rt は、室温である；

SM は、出発物質である；

TFA は、トリフルオロ酢酸である；

TFAA は、無水トリフルオロ酢酸である；

THF は、テトラヒドロフランである；そして

(viii) 温度は、として引用している。

10

20

30

40

50

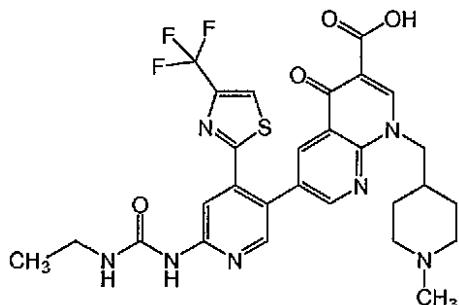
【 0 1 7 5 】

実施例 1

6 - (6 - (3 - エチルウレイド) - 4 - (4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メチル) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸

【 0 1 7 6 】

【化 1 2 】



[0 1 7 7]

1, 4-ジオキサン(7.5 mL)中の6-ヨード-1-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル(中間体1, 952 mg, 2.32 mmol)および6-(3-エチルウレオド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イルボロン酸(中間体9, 834 mg, 2.32 mmol)の溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(268 mg, 0.23 mmol)を加えた後、水(2 mL)中の炭酸セシウム(1.51 g, 4.63 mmol)の溶液を加えた。反応混合物を、100で2時間攪拌した。次に、2M水酸化リチウム(2.32 mL, 4.63 mmol)を加え、その混合物を、100で12時間攪拌した。反応混合物を、水で希釈し、そして沈殿を、水およびヘキサンで洗浄後、乾燥させた。その化合物を、逆相HPLC(C18、0~95%アセトニトリル/水、勾配)によって精製し、減圧下で濃縮して、6-(6-(3-エチルウレオド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸を淡黄色固体(106.1 mg, 7%)として得た。

C₂H₈F₃N₇O₄S [M + H]⁺ の理論値： 616.17。

¹H NMR (d_6 -DMSO) 9.54 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.54 (t, 1H), 4.6-4.55 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.92-1.75 (m, 4H), 1.49-1.3 (m, 5H), 1.11 (t, 3H).

〔 0 1 7 8 〕

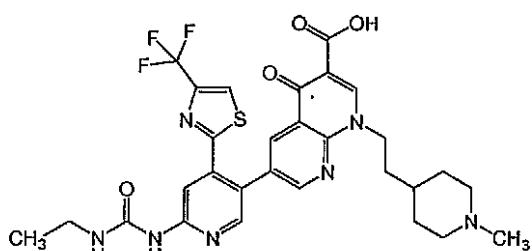
実施例 2

次の実施例は、実施例1について記載の手順にしたがって、指定の出発物質から製造した

【 0 1 7 9 】

【表4】

実施例	化合物	データ	SM
2	6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-(1-メチルピペリジン-4-イル)エチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸	$C_{29}H_{30}F_3N_7O_4S$ $[M + H]^+$ の理論値 : 630.24 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.56 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.7-4.65 (m, 2H), 3.24-3.16 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.18-2.12 (m, 2H), 1.78-1.74 (m, 4H), 1.36-1.27 (m, 5H), 1.11 (d, 3H)	中間体2 および 中間体9 10 20



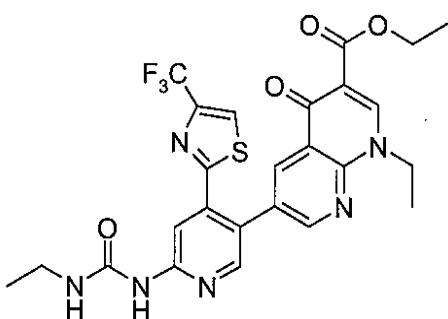
【0180】

実施例3

1-エチル-6-[(エチルカルバモイル)アミノ]-4-[4-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピリジン-3-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル

【0181】

【化13】



【0182】

丸底フラスコ中において、6-ブロモ-1-エチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル(中間体15, 400mg, 1.3mmol)、6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イルボロン酸(中間体9, 700mg, 1.72mmol)および炭酸セシウム(3.78g, 2.46mmol)を一緒にし、10mLのジオキサン:水(8:2)中に懸濁させた。その懸濁液を、アルゴンで15分間バージ後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(140mg, 0.2mmol)を、アルゴン雰囲気下で加え、そして反応混合物を、80~90℃に5時間加熱した。反応完了後、反応混合物を、室温に冷却し、セライトを介して濾過した。濾液を、減圧下で濃縮して、残留物とし、それに、アセトニトリルを加えた。沈澱した固体を濾過し、乾燥させて、150

10

20

30

40

50

m g (25%) の 1 - エチル - 6 - { 6 - [(エチルカルバモイル) アミノ] - 4 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] ピリジン - 3 - イル } - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸エチルを得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.07 - 1.11 (t, 3H), 1.26 - 1.29 (t, 3H), 1.34 - 1.38 (t, 3H), 3.18 - 3.21 (q, 2H), 4.50 (q, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.46 (s, 1H)。 LC - MS : m / z 561.32 (M + H)。

【0183】

実施例4

次の実施例は、実施例3について記載の手順にしたがって、表に指定の出発物質から製造した。

【0184】

【表5】

実施例	化合物	データ	SM
4	6-{6-[(エチルカルバモイル)アミノ]-4-[4-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.09 - 1.13 (t, 3H), 1.27 - 1.30 (t, 3H), 3.18 - 3.21 (m, 2H), 3.73 - 3.77 (q, 2H), 4.22 - 4.27 (q, 2H), 4.53 - 4.56 (t, 2H), 4.99 - 5.02 (t, 1H), 7.57 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.45 - 8.46 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.75 - 8.77 (s, 2H), 9.48 (s, 1H)。</p> <p>LC-MS: m/z 577 (M+H)</p>	中間体17 および 中間体9

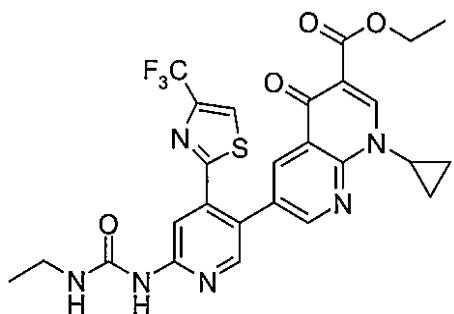
【0185】

実施例5

1 - シクロプロピル - 6 - { 6 - [(エチルカルバモイル) アミノ] - 4 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] ピリジン - 3 - イル } - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸エチル

【0186】

【化14】



10

【0187】

丸底フラスコ中において、6 - プロモ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸エチル（中間体16, 200mg, 0.59mmol）、6 - (3 - エチルウレイド) - 4 - (4 - (トリフルオロメチル)チアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イルボロン酸（中間体9, 367mg, 0.83mmol）および炭酸ナトリウム（125mg, 1.18mmol）を一緒にし、ジメチルホルムアミド（10mL）中に懸濁させた。アルゴンガスを、上の懸濁液中に15分間バージした。この時間の最後に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（68mg, 0.05mM）を、アルゴン雰囲気下で加え、反応混合物を、40℃に6時間加熱した。反応完了後、反応混合物を、室温に冷却し、セライトを介して濾過した。濾液を、水中に注ぎ、30分間攪拌して、固体を得、それを、濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、70mg（20%）の1 - シクロプロピル - 6 - {6 - [(エチルカルバモイル)アミノ] - 4 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] ピリジン - 3 - イル} - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸エチルを得た。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.05 - 1.09 (m, 2H), 1.11 - 1.16 (m, 2H), 1.18 - 1.21 (t, 3H), 1.25 - 1.28 (t, 3H), 3.18 - 3.21 (q, 2H), 3.72 (m, 1H), 4.20 - 4.25 (q, 2H), 7.58 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.37 - 8.40 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.48 (s, 1H)。

30

LC - MS : m / z 573 (M + H)。

【0188】

実施例6～7

次の実施例は、実施例5について記載の手順にしたがって、指定の出発物質から製造した。

【0189】

【表6】

実施例	化合物	データ	SM
6	6-[6-[(エチルカルバモイル)アミノ]-4-[4-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピリジン-3-イル]-1-[(2S)-1-ヒドロキシ-4-メチルペニタン-2-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.87 (t, 6H), 1.16 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 1.28 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 3.13 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 4.25 (q, 2H), 5.16 (br s, 1H), 5.89 (br, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.47 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.69 (m, 1H), 9.51 (d, 1H).</p> <p>LC-MS: m/z 633 (M+H)</p>	中間体 18 および 中間体 9
7	6-[6-[(エチルカルバモイル)アミノ]-4-[4-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピリジン-3-イル]-1-[(2S)-1-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブタン-2-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.98 (s, 9H), 1.15-1.19 (t, 3H), 1.23-1.29 (t, 3H), 3.21 (m, 2H), 4.05 (q, 2H), 4.25 (q, 2H), 5.85 (m, 1H), 7.64 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.57 (s, 1H).</p> <p>LC-MS: m/z 633.29 (M+H)</p>	中間体 9 および 中間体 19

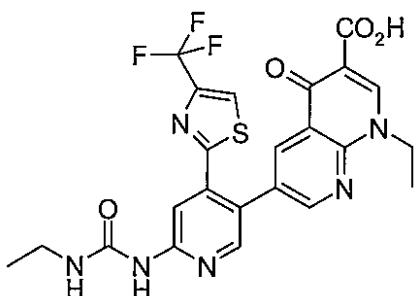
【0190】

実施例 8

1-エチル-6-[6-[(エチルカルバモイル)アミノ]-4-[4-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピリジン-3-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸

【0191】

【化 1 5 】



【 0 1 9 2 】

エタノール(10mL)中の1-エチル-6-[6-[(エチルカルバモイル)アミノ]-4-[4-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピリジン-3-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル(実施例3, 150mg, 0.267mmol)の搅拌懸濁液に、10%水酸化カリウム(0.56mL)を加えた。反応混合物を、90℃に1時間加熱した。反応完了後、反応完了後を、室温に冷却後、減圧下で濃縮して、残留物とした、その残留物を、水で希釈し、そして2NのHClでpH2~3まで酸性にして、固体を得、それを濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、110mg(77%)の1-エチル-6-[6-[(エチルカルバモイル)アミノ]-4-[4-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピリジン-3-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.10 (t, 3H), 1.41 - 1.44 (t, 3H), 3.20 - 3.21 (m, 2H), 4.67 - 4.72 (q, 2H), 7.53 - 7.55 (t, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.66 - 8.67 (d, 1H), 8.93 - 8.94 (d, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.51 (s, 1H).

L C - M S : m / z 533.3 (M + H) 。

〔 0 1 9 3 〕

実施例 9 ~ 12

次の実施例は、実施例8について記載の手順にしたがって、表に指定の出発物質から製造した。

〔 0 1 9 4 〕

【表7】

実施例	化合物	データ	SM
9	1-シクロプロピル-6-[6-[(エチルカルバモイル)アミノ]-4-[4-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピリジン-3-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 1.06 – 1.09 (m, 2H), 1.12 (m, 2H), 1.19 – 1.20 (t, 3H), 3.19 – 3.21 (q, 2H), 3.77 (m, 1H), 8.06 (br s, 1H), 8.38 – 8.40 (s, 2H), 8.53 – 8.59 (s, 2H), 8.68 – 8.78 (s, 2H), 10.01 (br s, 1H).</p> <p>LC-MS: m/z 545 (M+H)</p>	実施例5
10	6-[6-[(エチルカルバモイル)アミノ]-4-[4-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピリジン-3-イル]-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 1.09 – 1.13 (t, 3H), 3.20 – 3.21 (m, 2H), 3.80 (q, 2H), 4.71 – 4.73 (t, 2H), 5.02 – 5.04 (t, 1H), 7.54 – 7.55 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.51 (s, 1H).</p> <p>LC-MS: m/z 549.0 (M+H).</p>	実施例4

【表8】

実施例	化合物	データ	SM
11	6-[6-[(エチルカルバモイル)アミノ]-4-[4-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピリジン-3-イル]-1-[(2S)-1-ヒドロキシ-4-メチルペニタン-2-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.86 (d, 6H), 1.12 (t, 3H), 1.40 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.82 (br, 1H), 3.19 (t, 2H), 3.70 (m, 3H), 5.20 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.52 (s, 1H).</p> <p>LC-MS: m/z 605.3 (M+H).</p>	実施例 6
12	6-[6-[(エチルカルバモイル)アミノ]-4-[4-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピリジン-3-イル]-1-[(2S)-1-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブタン-2-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.98 (s, 9H), 1.15 (t, 3H), 3.22 (m, 2H), 4.02 (q, 2H), 5.09 (t, 1H), 5.96 (m, 1H), 7.53 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 9.52 (s, 1H).</p> <p>LC-MS: m/z 605.4 (M+H).</p>	実施例 7

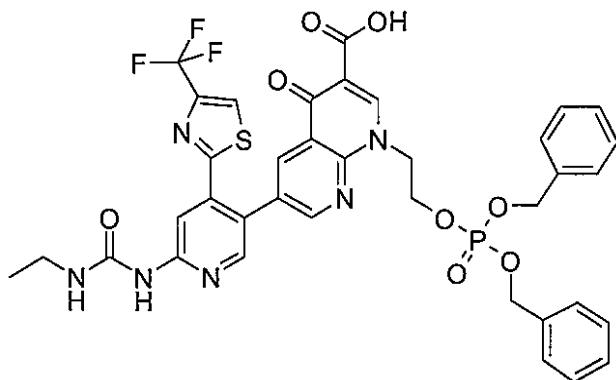
【0196】

実施例 13

1-(2-{[ビス(ベンジルオキシ)ホスホリル]オキシ}エチル)-6-{6-[(エチルカルバモイル)アミノ]-4-[4-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸

【0197】

【化16】



10

【0198】

エタノール(20mL)中の1-(2-{[ビス(ベンジルオキシ)ホスホリル]オキシ}エチル)-6-{6-[エチルカルバモイル]アミノ}-4-[4-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル(実施例30, 210mg, 0.2511mmol)の攪拌懸濁液に、10%水酸化カリウム(0.2mL)を加えた。反応混合物を、60℃に30分間加熱した。反応完了後、反応混合物を、室温に冷却し、減圧下で濃縮して、残留物とした。その残留物を、水で希釈し、そして2N塩酸溶液でpH4へ酸性にして、固体を得、それを濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、150mg(84%)の1-(2-{[ビス(ベンジルオキシ)ホスホリル]オキシ}エチル)-6-{6-[エチルカルバモイル]アミノ}-4-[4-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.14 (t, 3H), 3.21 (q, 2H), 4.41 (t, 2H), 4.88 (t, 2H), 4.93 (m, 4H), 7.15-7.38 (m, 10H), 7.56 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.91 (d, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.54 (s, 1H)。

20

LC-MS: m/z 809 (M+H)。

30

【0199】

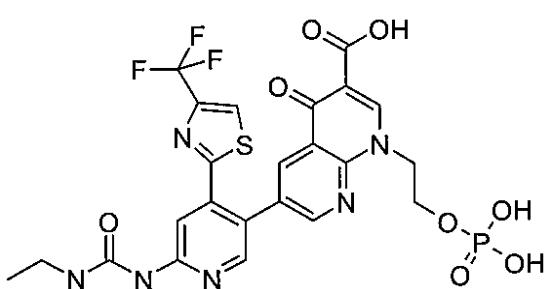
実施例14

6-{6-[エチルカルバモイル]アミノ}-4-[4-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}-4-オキソ-1-[2-(ホスホノオキシ)エチル]-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸

30

【0200】

【化17】



40

【0201】

1-(2-{[ビス(ベンジルオキシ)ホスホリル]オキシ}エチル)-6-{6-[エチルカルバモイル]アミノ}-4-[4-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸(実施例13, 220mg, 0.27mmol)を、乾燥ジクロロメタン(30mL)中に溶解させ、反応混合物を、0℃に冷却した。トリメチルシリ

50

ルブロミド (83.31 mg, 0.54 mmol) を加え、その混合物を、室温で2時間攪拌した。丸底フラスコの壁上に、固体を形成した。溶媒を傾瀉し、その固体を、酢酸エチル (20 mL) で洗浄して、粗製化合物を生じた。その粗製化合物を、メタノール (20 mL) 中に溶解させ、水 (50 mL) を加えて、固体化合物を沈澱させ、それを濾過し、乾燥させて、粗製化合物を生じた。その粗製化合物を、分取HPLCで精製して、45 mg (25.9%) の $6 - \{ 6 - [(\text{エチルカルバモイル}) \text{アミノ}] - 4 - [4 - (\text{トリフルオロメチル}) - 1, 3 - \text{チアゾール} - 2 - \text{イル}] \text{ピリジン} - 3 - \text{イル} \} - 4 - \text{オキソ} - 1 - [2 - (\text{ホスホノオキシ}) \text{エチル}] - 1, 4 - \text{ジヒドロ} - 1, 8 - \text{ナフチリジン} - 3 - \text{カルボン酸}$ を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CH_3COOD): 1.32 (t, 3H), 3.48 (q, 2H), 4.47 (t, 2H), 5.00 (t, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.94 (2s, 1H), 9.28 (s, 1H)
 LC-MS: m/z 629 ($\text{M} + \text{H}$)。

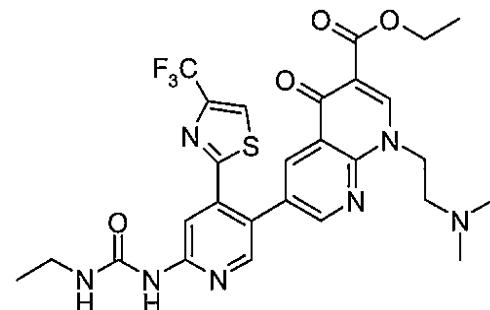
【0202】

実施例15

$1 - [2 - (\text{ジメチルアミノ}) \text{エチル}] - 6 - \{ 6 - [(\text{エチルカルバモイル}) \text{アミノ}] - 4 - [4 - (\text{トリフルオロメチル}) - 1, 3 - \text{チアゾール} - 2 - \text{イル}] \text{ピリジン} - 3 - \text{イル} \} - 4 - \text{オキソ} - 1, 4 - \text{ジヒドロ} - 1, 8 - \text{ナフチリジン} - 3 - \text{カルボン酸エチル}$

【0203】

【化18】



【0204】

丸底フラスコ中において、6 - ブロモ - 1 - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - 4 - オキソ - 1, 4 - デヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸エチル (中間体21, 200 mg, 0.54 mmol)、6 - (3 - エチルウレイド) - 4 - (4 - (トリフルオロメチル)チアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イルボロン酸 (中間体9, 288 mg, 0.65 mmol) および炭酸ナトリウム (115 mg, 1.08 mmol) を一緒にし、ジメチルホルムアミド (10 mL) 中に懸濁させ、そしてアルゴンガスで10分間バージした。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (62 mg, 0.05 mmol) を、アルゴン雰囲気下で加え、反応混合物を、90 ℃に2時間加熱した。反応完了後、反応混合物を、室温に冷却し、セライトを介して濾過した。濾液を、水中に注ぎ、20分間攪拌した。得られた固体を、濾過し、水で洗浄後、乾燥させて、110 mg (33%) の $1 - [2 - (\text{ジメチルアミノ}) \text{エチル}] - 6 - \{ 6 - [(\text{エチルカルバモイル}) \text{アミノ}] - 4 - [4 - (\text{トリフルオロメチル}) - 1, 3 - \text{チアゾール} - 2 - \text{イル}] \text{ピリジン} - 3 - \text{イル} \} - 4 - \text{オキソ} - 1, 4 - \text{ジヒドロ} - 1, 8 - \text{ナフチリジン} - 3 - \text{カルボン酸エチル}$ を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 1.09 (t, 3H), 1.27 (t, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.68 (s, 2H), 3.23 (t, 2H), 4.23 (q, 2H), 4.62 (q, 2H), 7.57 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.41 - 8.44 (s, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.50 (s, 1H)。

LC-MS: m/z 604 ($\text{M} + \text{H}$)。

【0205】

実施例16

10

20

30

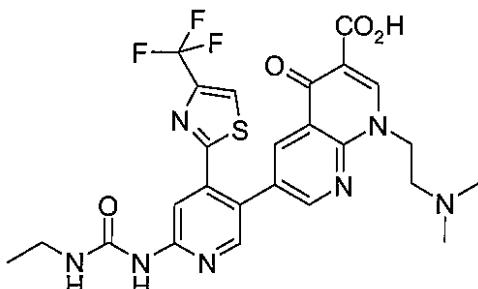
40

50

1 - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - 6 - { 6 - [(エチルカルバモイル)アミノ] - 4 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] ピリジン - 3 - イル } - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸

【 0 2 0 6 】

【化 1 9】



(0 2 0 7)

エタノール(10mL)中の1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-6-[エチルカルバモイル]アミノ]-4-[4-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル(実施例15,100mg,0.16mmol)の攪拌懸濁液に、10%水酸化カリウム(0.3mL)を加えた。反応混合物を、90℃に1時間加熱した。反応完了後、反応混合物を、室温に冷却後、減圧下で濃縮して、残留物とした。その残留物を、水で希釈し、そして2NHC1でpH2~3へ酸性にして、固体を得、それを濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、50mgの粗生成物を得た。これを、分取HPLCで精製して、15mg(15%)の1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-6-[エチルカルバモイル]アミノ]-4-[4-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.09 (t, 3H), 2.51 (s, 6H), 2.68 (t, 2H), 3.20 (t, 2H), 4.77 (q, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.54 (s, 1H).

L C - M S : m / z 5 7 6 . 2 (M + H) .

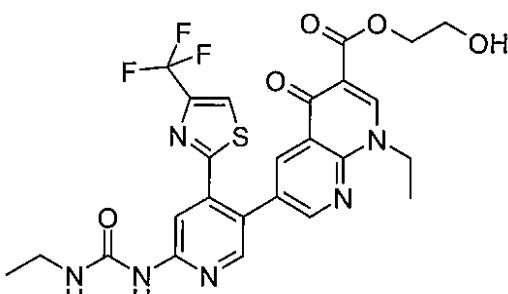
〔 0 2 0 8 〕

実施例 1 7

1 - エチル - 6 - { 6 - [(エチルカルバモイル) アミノ] - 4 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] ピリジン - 3 - イル } - 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 - ヒドロキシエチル

〔 0 2 0 9 〕

【化 2 0】



[0 2 1 0]

6 - ブロモ - 1 - エチル - 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 - ヒドロキシエチル (中間体 2 3 , 1 7 0 m g , 0 . 5 0 m m o l) を、ジメチルホルムアミド (2 5 m L) 中に溶解させ、アルゴンでバージし、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (5 7 m g , 0 . 0 4 9 m m o l) を、次に 6 - (3

10

20

30

40

50

- エチルウレイド) - 4 - (4 - (トリフルオロメチル)チアゾール - 2 - イル)ピリジン - 3 - イルボロン酸(中間体9, 264mg, 0.598mmol)を加え、室温で20分間攪拌し、炭酸ナトリウム溶液(231mg, 2mmol)(最少量の水中に溶解させる)を、反応混合物に加え、その混合物を、90℃に3時間加熱した。反応混合物を、セライト床を介して通過させ、そのセライトを、ジメチルホルムアミドで洗浄した。ジメチルホルムアミド層を、水(100mL)中に注ぎ、固体沈澱を形成した。その固体を濾過し、乾燥後、シリカゲル(100~200メッシュ)上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、CHCl₃中のMeOH(0~6%)を溶離剤として用いて精製して、168mg(60%)の1-エチル-6-{6-[エチルカルバモイル]アミノ}-4-[4-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピリジン-3-イル} - 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 - ヒドロキシエチルを白色固体として得た。 10

¹-NMR (DMSO-d₆): 1.12 (t, 3H), 1.41 (t, 3H), 3.21 (q, 2H), 3.68 (q, 2H), 4.2 (q, 2H), 4.52 (q, 2H), 4.87 (t, 2H), 7.61 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.52 (s, 1H).

$$L_C - MSS : m / z 577, 3 (M + H) .$$

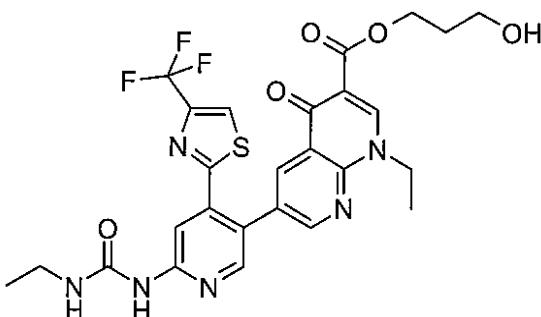
【 0 2 1 1 】

実施例 1 8

1 - エチル - 6 - { 6 - [(エチルカルバモイル) アミノ] - 4 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] ピリジン - 3 - イル } - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 3 - ヒドロキシプロピル

【 0 2 1 2 】

【化 2 1】



【 0 2 1 3 】

6 - ブロモ - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 3 - ヒドロキシプロピル (中間体 24 , 400 mg , 1.46 mmol) を、ジメチルホルムアミド (35 mL) 中に溶解させ、その溶液を、アルゴンでバージした。テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (167 mg , 0.14 mM) を、次に 6 - (3 - エチルウレイド) - 4 - (4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イルボロン酸 (中間体 9 , 775 mg , 1.75 mmol) を加え、その混合物を、室温で 20 分間攪拌した。炭酸ナトリウム溶液 (678 mg , 5.84 mmol) (最少量の水中に溶解させる) を加え、反応混合物を、90 ℃ に 3 時間加熱した。反応混合物を、セライトを介して通過させ、そのセライトを、ジメチルホルムアミドで洗浄した。ジメチルホルムアミド層を、水 (100 mL) 中に注ぎ、沈澱を形成した。沈澱を濾過し、乾燥後、シリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) 上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、クロロホルム中のメタノール (5 %) を溶離剤として用いて精製して、360 mg (65 %) の 1 - エチル - 6 - { 6 - [(エチルカルバモイル) アミノ] - 4 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] ピリジン - 3 - イル } - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 3 - ヒドロキシプロピルを白色固体として得た。

NMR (DMSO-d₆): 1.12 (t, 3H), 1.41 (t, 3H), 1.84 (q, 2H), 3.21 (q, 2H), 3.59 (q, 2H).

m, 2H), 4.26 (t, 2H), 4.58 (q, 2H), 7.6 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.44 (s, 1H).

L C - M S : m / z 5 9 1 , 3 (M + H) .

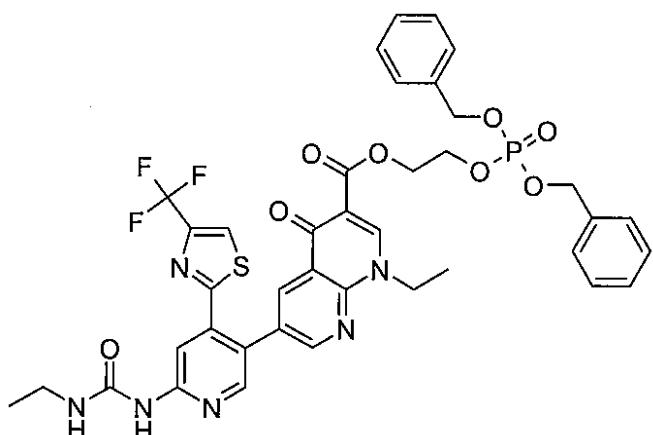
【 0 2 1 4 】

実施例 1 9

1 - エチル - 6 - { 6 - [(エチルカルバモイル) アミノ] - 4 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] ピリジン - 3 - イル } - 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 - { [ビス (ベンジルオキシ) ホスホリル] オキシ } エチル

[0 2 1 5]

【化 2 2】



〔 0 2 1 6 〕

6 - ブロモ - 1 - エチル - 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 - { [ビス (ベンジルオキシ) ホスホリル] オキシ } エチル (中間体 25 , 80 mg , 0.133 mmol) を、ジメチルホルムアミド (15 mL) 中に溶解させ、その溶液を、アルゴンでバージした。テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (15 mg , 0.013 mmol) および 6 - (3 - エチルウレイド) - 4 - (4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イルボロン酸 (中間体 9 , 71 mg , 0.16 mmol) を加え、その混合物を、室温で 20 分間攪拌した。炭酸ナトリウム溶液 (57 mg , 0.53 mmol) (最少量の水中に溶解させる) を加え、反応混合物を、90 °C に 3 時間加熱した。反応混合物を、セライトを介して通過させ、そのセライトを、ジメチルホルムアミドで洗浄した。ジメチルホルムアミド層を、水 (100 mL) 中に注ぎ、沈澱を形成した。その固体を濾過し、乾燥後、シリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (0 ~ 8 % MeOH / CHCl₃) によって精製して、70 mg (63 %) の 1 - エチル - 6 - { 6 - [(エチルカルバモイル) アミノ] - 4 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] ピリジン - 3 - イル } - 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 - { [ビス (ベンジルオキシ) ホスホリル] オキシ } エチルを白色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) : 1.14 (t, 3H), 1.38 (t, 3H), 3.21 (q, 2H), 4.21-4.51 (m, 6H), 5.06 (m, 1H), 7.27 (m, 10H), 7.61 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.56 (s, 1H).

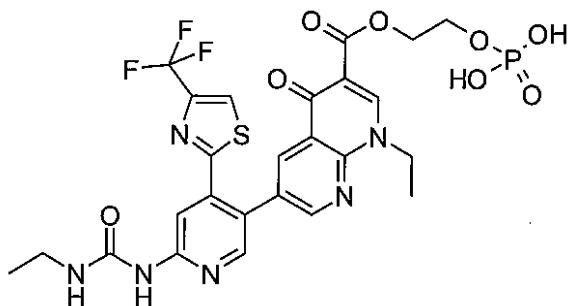
[0 2 1 7]

实施例 2 0

1 - エチル - 6 - { 6 - [(エチルカルバモイル) アミノ] - 4 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] ピリジン - 3 - イル } - 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 - (ホスホノオキシ) エチル

【 0 2 1 8 】

【化23】



10

【0219】

1 - エチル - 6 - { 6 - [(エチルカルバモイル) アミノ] - 4 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] ピリジン - 3 - イル } - 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 - { [ビス (ベンジルオキシ) ホスホリル] オキシ } エチル (実施例 19 , 390 mg , 0.46 mmol) を、乾燥ジクロロメタン (30 mL) 中に溶解させ、反応混合物を、0 に冷却した。トリメチルシリルプロミド (142 mg , 0.93 mmol) を加え、その混合物を、室温で 16 時間攪拌して、固体化合物を生じた。溶媒を傾瀉し、そして固体を、酢酸エチル (30 mL) で洗浄した。その固体を、メタノール (20 mL) 中に溶解させ、水 (30 mL) を加えて、固体化合物を沈澱させ、それを濾過し、乾燥させて、170 mg (34 %) の 1 - エチル - 6 - { 6 - [(エチルカルバモイル) アミノ] - 4 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] ピリジン - 3 - イル } - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 3 - (ホスホノオキシ) プロピルを得た。

20

NMR (DMSO-d₆): 1.14 (t, 3H), 1.41 (t, 3H), 3.17 (q, 2H), 4.13 (q, 2H), 4.29 (t, 2H), 4.53 (t, 2H), 7.59 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.52 (s, 1H)。

LC - MS : m / z 657.2 (M + H)。

【0220】

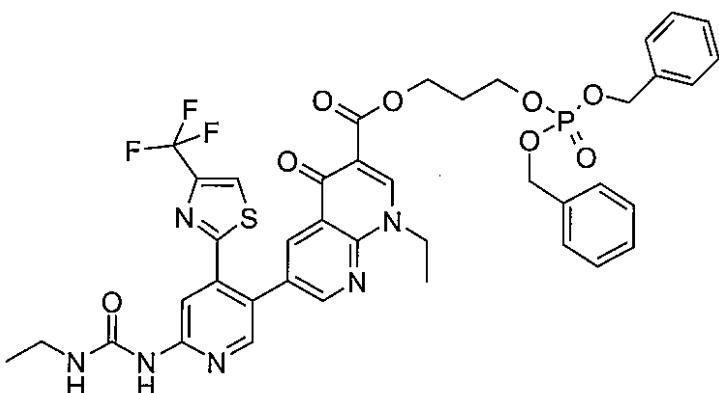
実施例 21

1 - エチル - 6 - { 6 - [(エチルカルバモイル) アミノ] - 4 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] ピリジン - 3 - イル } - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 3 - { [ビス (ベンジルオキシ) ホスホリル] オキシ } プロピル

30

【0221】

【化24】



40

【0222】

6 - プロモ - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 3 - { [ビス (ベンジルオキシ) ホスホリル] オキシ } プロピル (中間体 26 , 750 mg , 1.21 mmol) を、ジメチルホルムアミド (25 mL) 中に溶解さ

50

せ、その溶液を、アルゴンでバージした。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(145mg, 0.12mmol)を、次に6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イルボロン酸(中間体9, 645mg, 1.46mmol)を加え、その混合物を、室温で20分間攪拌した。炭酸ナトリウム溶液(516mg, 4.87mmol)(最少量の水中に溶解させる)を、反応混合物に加え、それを、90℃に3時間加熱した。反応混合物を、セライト床を介して通過させ、そのセライトを、ジメチルホルムアミドで洗浄した。ジメチルホルムアミド層を、水(100~200mL)中に注ぎ、沈澱を形成した。その固体を濾過し、乾燥後、シリカゲル(100~200メッシュ)上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物を、MeOH/CHCl₃(0~6%)の勾配で溶離して、650mg(65%)の1-エチル-6-{6-[エチルカルバモイル]アミノ}-4-[4-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸3-{[ビス(ベンジルオキシ)ホスホリル]オキシ}プロピルを得た。

NMR(DMSO-d₆): 1.11(t, 3H), 1.37(t, 3H), 1.99(q, 2H), 3.23(q, 2H), 4.18-4.27(m, 4H), 4.47(q, 2H), 5.04(m, 4H), 7.27-7.44(m, 10H), 7.58(d, 1H), 8.24(s, 1H), 8.39(s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.76(s, 1H), 8.90(s, 1H), 9.51(s, 1H)。

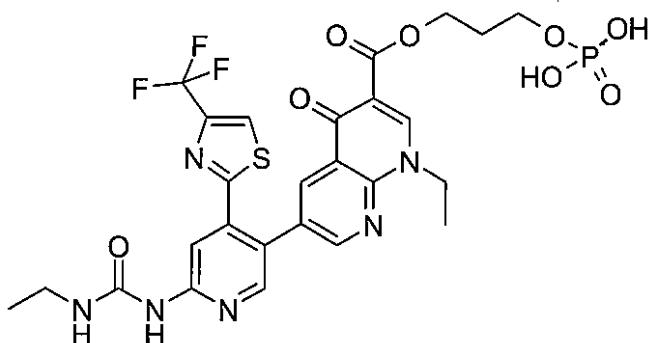
【0223】

実施例22

1-エチル-6-{6-[エチルカルバモイル]アミノ}-4-[4-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸3-(ホスホノオキシ)プロピル

【0224】

【化25】



【0225】

1-エチル-6-{6-[エチルカルバモイル]アミノ}-4-[4-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸3-{[ビス(ベンジルオキシ)ホスホリル]オキシ}プロピル(実施例21, 700mg, 0.82mM)を、乾燥ジクロロメタン(40mL)中に溶解させ、反応混合物を、0℃に冷却した。トリメチルシリルブロミド(251mg, 1.64mmol)を加え、その混合物を、室温で16時間攪拌した。丸底フラスコの壁上に、固体を形成した。溶媒を傾瀉し、そして固体を、酢酸エチル(30mL)で洗浄して、粗製化合物を生じた。その粗製化合物を、メタノール(20mL)中に溶解させ、水(30mL)を加えて、生成物を沈澱させ、それを濾過し、乾燥させて、230mg(35%)の1-エチル-6-{6-[エチルカルバモイル]アミノ}-4-[4-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸3-(ホスホノオキシ)プロピルを得た。

NMR(DMSO-d₆): 1.11(t, 3H), 1.38(t, 3H), 2.00(q, 2H), 2.34(q, 2H), 3.96(

10

20

30

40

50

t, 2H), 4.27 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 7.57 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.48 (s, 1H).

【 0 2 2 6 】

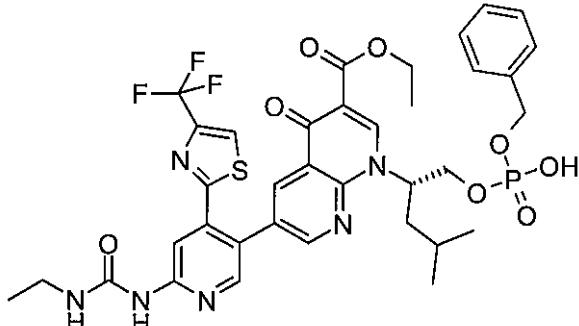
実施例 2 3

1 - [(2 S) - 1 - { [(ベンジルオキシ) (ヒドロキシ) ホスホリル] オキシ } -
 4 - メチルペンタン - 2 - イル] - 6 - { 6 - [(エチルカルバモイル) アミノ] - 4 -
 [4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] ピリジン - 3 - イル }
 - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸エチル

【 0 2 2 7 】

【化 2 6】

10



〔 0 2 2 8 〕

丸底フラスコ中において、1-[(2S)-1- { [ビス (ベンジルオキシ) ホスホリル] オキシ } - 4 - メチルペンタン - 2 - イル] - 6 - プロモ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸エチル (中間体 28 , 700 mg , 1.05 mmol) 、6 - (3 - エチルウレイド) - 4 - (4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イルボロン酸 (中間体 9 , 565 mg , 1.28 mmol) および水性炭酸ナトリウム (125 mg , 1.18 mmol) を一緒にし、ジメチルホルムアミド (10 mL) 中に懸濁させた。アルゴンガスを、上の懸濁液中に 15 分間バージした。テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (122 mg , 0.10 mmol) を、アルゴン雰囲気下で加え、反応混合物を、80 °C に 3 時間加熱した。反応完了後、反応混合物を、室温に冷却し、セライトを介して濾過し、濾液を水中に注いで、固体を得た。その固体を濾過し、水で洗浄後、乾燥させて、330 mg (50%) の 1-[(2S)-1- { (ベンジルオキシ) (ヒドロキシ) ホスホリル] オキシ } - 4 - メチルペンタン - 2 - イル] - 6 - { 6 - [(エチルカルバモイル) アミノ] - 4 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] ピリジン - 3 - イル } - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸エチルを得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.95 (d, 6H), 1.12 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 1.39 (d, 1H), 1.72 (d, 1H), 1.86 (d, 1H), 3.21 (q, 2H), 4.01-4.21 (d, 2H), 4.23 (q, 2H), 4.63 (d, 2H), 6.01 (d, 1H), 7.24 (m, 5H), 8.24 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.56 (s, 1H).

L C - M S : m / z 8 0 3 (M + H) .

40

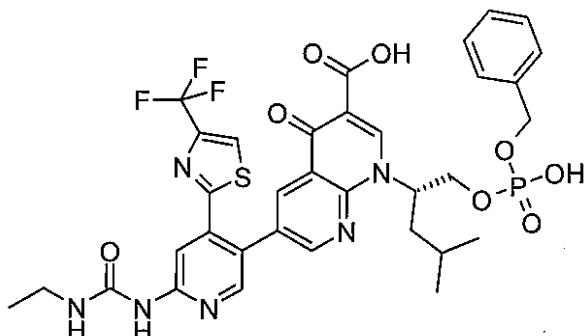
〔 0 2 2 9 〕

実施例 2 4

1 - [(2 S) - 1 - { [(ベンジルオキシ) (ヒドロキシ) ホスホリル] オキシ } -
4 - メチルペンタン - 2 - イル] - 6 - { 6 - [(エチルカルバモイル) アミノ] - 4 -
[4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] ピリジン - 3 - イル }
- 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸

【 0 2 3 0 】

【化27】



10

【0231】

エタノール(20mL)中の1-[[(2S)-1-[(ベンジルオキシ)(ヒドロキシ)ホスホリル]オキシ]-4-メチルペンタン-2-イル]-6-[(エチルカルバモイル)アミノ]-4-[4-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピリジン-3-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル(実施例23, 330mg, 0.41mmol)の攪拌懸濁液に、10%水酸化カリウム(69mg, 1.23mmol)を加えた。反応混合物を、60~65に一晩加熱した。反応混合物を冷却後、酢酸エチル(20mL)で洗浄した。水性層のpHを、希塩酸(2N)溶液で4に調整して、固体沈澱を生じ、それを濾過し、乾燥させて、120mg(30%)の1-[[(2S)-1-[(ベンジルオキシ)(ヒドロキシ)ホスホリル]オキシ]-4-メチルペンタン-2-イル]-6-[(エチルカルバモイル)アミノ]-4-[4-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピリジン-3-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.94 (d, 6H), 1.16 (t, 3H), 1.39 (d, 1H), 1.81 (d, 1H), 3.21 (q, 2H), 4.19 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.77 (d, 2H), 6.22 (d, 1H), 7.28 (m, 5H), 7.62 (d, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.54 (s, 1H)。

LC-MS: m/z 776 (M+H)。

20

30

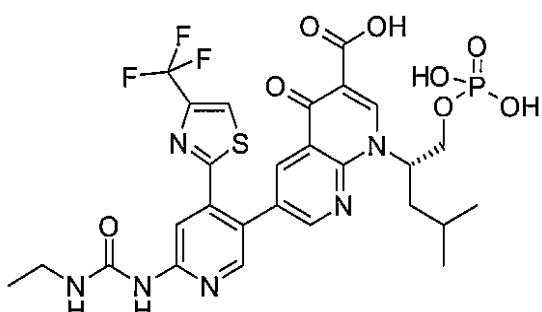
【0232】

実施例25

6-[(エチルカルバモイル)アミノ]-4-[4-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピリジン-3-イル]-1-[(2S)-4-メチル-1-(ホスホノオキシ)ペンタン-2-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸

【0233】

【化28】



40

【0234】

1-[(2S)-1-[(ベンジルオキシ)(ヒドロキシ)ホスホリル]オキシ]-4-メチルペンタン-2-イル]-6-[(エチルカルバモイル)アミノ]-4-

50

[4-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピリジン-3-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸(実施例24, 700mg, 0.90mmol)を、乾燥ジクロロメタン(30mL)中に溶解させた後、反応混合物を0℃に冷却した。トリメチルシリルプロミド(TMS-Br)(0.55g, 3.61mmol)を加え、その混合物を、室温で2時間攪拌した。丸底フラスコの壁上に、固体を形成し、溶媒を傾瀉した。その固体を、酢酸エチル(20mL)で洗浄後、メタノール(20mL)中に溶解させ、水(50mL)を加えて、固体を沈澱させ、それを濾過し、乾燥させて、粗製化合物(380mg)を得た。その粗製化合物を、分取HPLCによって精製して、220mg(25.9%)の6-[6-[(エチルカルバモイル)アミノ]-4-[4-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピリジン-3-イル]-1-[2S]-4-メチル-1-(ホスホノオキシ)ペンタン-2-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸を得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 0.86(d, 6H), 1.12(t, 3H), 1.23(d, 1H), 1.80(d, 1H), 1.95(d, 1H), 3.24(q, 2H), 4.08(2d, 2H), 6.11(d, 1H), 7.13(s, 2H), 7.65(s, 1H), 8.26(s, 1H), 8.38(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.90(s, 1H), 8.99(s, 1H), 9.59(s, 1H)。

LC-MS: m/z 685.3(M+H)。

【0235】

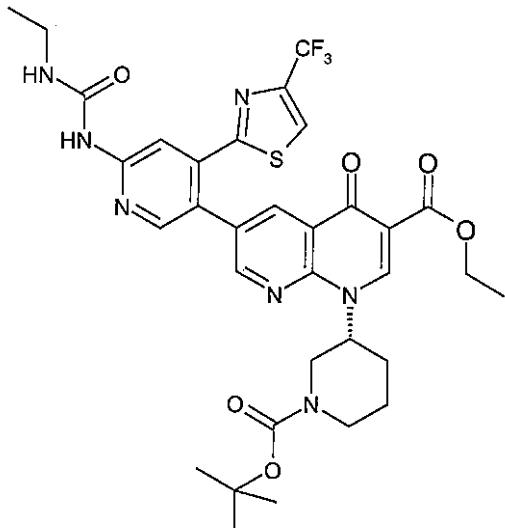
実施例26

次の実施例は、実施例23について記載の手順にしたがって、指定の出発物質から製造した。

【0236】

【表9】

実施例	化合物	データ	SM
26	(R)-エチル 1-(1-(tert-ブトキカルボニル)ピペリジン-3-イル)-6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート	MS (ES) (M+H) ⁺ : C ₃₃ H ₃₆ F ₃ N ₇ O ₆ S について 716	中間体9 および 中間体30



【0237】

10

20

30

40

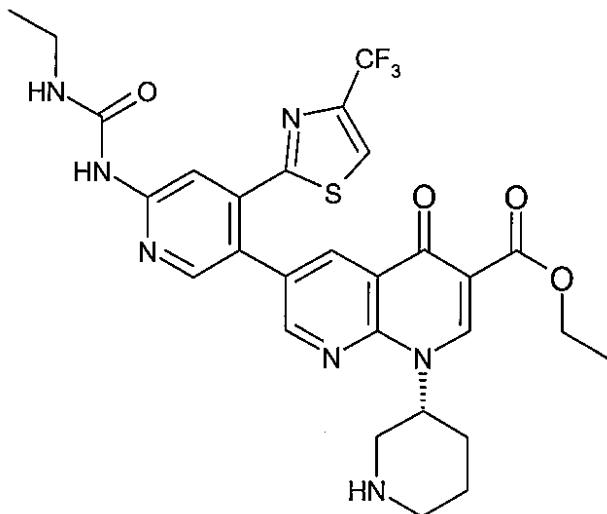
50

実施例 2 7

(R) - エチル 6 - (6 - (3 - エチルウレイド) - 4 - (4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 1 - (ピペリジン - 3 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキシレート

【 0 2 3 8 】

【 化 2 9 】



10

20

【 0 2 3 9 】

ジオキサン (3 mL) 中の (R) - エチル 1 - (1 - (tert - プトキシカルボニル) ピペリジン - 3 - イル) - 6 - (6 - (3 - エチルウレイド) - 4 - (4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキシレート (300 mg) の溶液に、ジオキサン (2 eq) 中の 4 N の HCl を加えた。反応混合物を、室温で一晩攪拌し、形成した固体を、濾過によって集めて、所望の生成物を得た。

MS (ESI) (M + H)⁺ : C₃₃H₃₆F₃N₇O₆S について 716 。

【 0 2 4 0 】

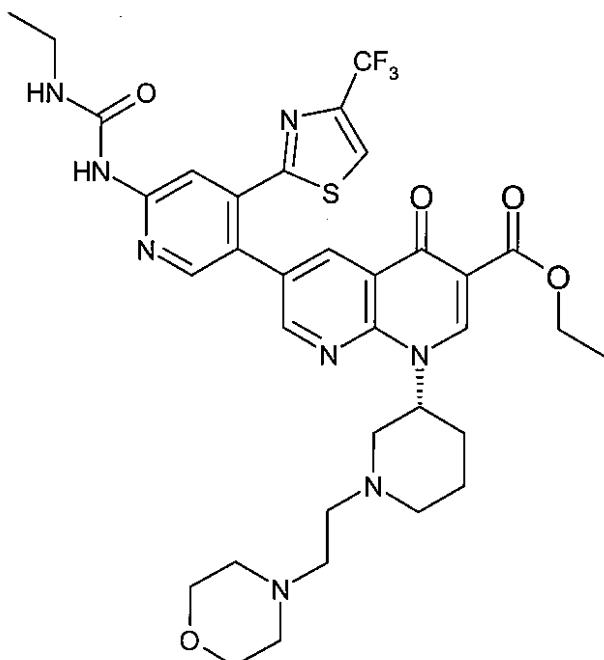
実施例 2 8

(R) - エチル 6 - (6 - (3 - エチルウレイド) - 4 - (4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (1 - (2 - モルホリノエチル) ピペリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキシレート

【 0 2 4 1 】

30

【化30】



10

20

30

40

(R)-エチル 6 - (6 - (3 - エチルウレイド) - 4 - (4 - (トリフルオロメチル)チアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 1 - (ピペリジン - 3 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキシレート (実施例 27 , 0 . 0 5 0 g , 0 . 0 8 m m o l) を、T H F (2 m L) に溶解し、そして 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸 2 - モルホリノアセトアルデヒド (0 . 0 2 4 g , 0 . 1 0 m m o l) および D I E A (0 . 0 4 3 m L , 0 . 2 4 m m o l) を加えた。その混合物を、R T で 1 5 分間攪拌後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0 . 0 7 8 g , 0 . 3 7 m m o l) を加え、反応を R T で 6 時間攪拌した。次に、その反応を、N a H C O 3 で停止させ、D C M で 3 回抽出した。有機層を一緒にし、N a 2 S O 4 上で乾燥後、溶媒を真空中で除去した。残留物を、シリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、(ジクロロメタン - メタノール) を用いて精製して、(R)-エチル 6 - (6 - (3 - エチルウレイド) - 4 - (4 - (トリフルオロメチル)チアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (1 - (2 - モルホリノエチル)ピペリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキシレート (0 . 0 2 6 m g , 4 4 %) を得た。

M S (E S) (M + H) + : C 3 4 H 3 9 F 3 N 8 O 5 S について 7 2 9 。

【0243】

実施例 29

次の実施例は、実施例 16 について記載の手順にしたがって、指定の出発物質から製造した。

【0244】

【表10】

実施例	化合物	データ	SM
29	(R)-エチル 6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-(2-モルホリノエチル)ピペリジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	MS (ES) $(M+H)^+$: $C_{32}H_{35}F_3N_8O_5S$ について 701 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 14.25 – 14.65 (m, 1 H), 9.70 (br. s., 1 H), 9.60 (br. s., 1 H), 8.93 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 5.60 (br. s., 1 H), 3.53 (br. s., 4 H), 3.16 – 3.26 (m, 2 H), 2.82 – 3.02 (m, 2 H), 2.60 (br. s., 2 H), 2.37 (br. s., 4 H), 1.97 (br. s., 2 H), 1.67 (d, $J=15.07$ Hz, 2 H), 1.11 (t, $J=7.16$ Hz, 3 H).	実施例 28

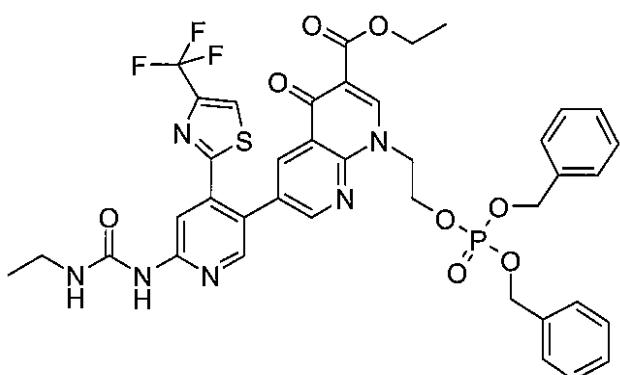
【 0 2 4 5 】

实施例 3 0

1 - (2 - { [ピス (ベンジルオキシ) ホスホリル] オキシ } エチル) - 6 - { 6 - [(エチルカルバモイル) アミノ] - 4 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] ピリジン - 3 - イル } - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸エチル

【 0 2 4 6 】

〔化 3 1 〕



〔 0 2 4 7 〕

6 - { 6 - [(エチルカルバモイル) アミノ] - 4 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] ピリジン - 3 - イル } - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸エチル (実施)

10

20

30

40

50

例4, 880mg, 1.52mmol) およびトリフェニルホスフィン(1.66g, 6.35mmol)を、テトラヒドロフラン(100mL)中に溶解させた。アゾジカルボン酸ジイソプロピル[DIAAD](1.27g, 6.35mmol)を加え、その混合物を、室温で4時間攪拌した。混合物を、減圧下で濃縮して、粗製化合物を生じ、それを、シリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー(20~100%酢酸エチル/石油エーテル)によって精製して、600mg(65%)の1-(2-{[ビス(ベンジルオキシ)ホスホリル]オキシ}エチル)-6-{6-[エチルカルバモイル]アミノ}-4-[4-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチルを得た。

10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.08 (t, 3H), 1.21 (t, 3H), 3.21 (q, 2H), 4.19 (q, 2H), 4.35 (t, 2H), 4.79 (t, 2H), 4.89 (m, 4H), 7.18-7.40 (m, 10H), 7.56 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.44 (2s, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 9.51 (s, 1H)。

MASS (APCI + ve Scan): m/z 837 (M+H)。

【0248】

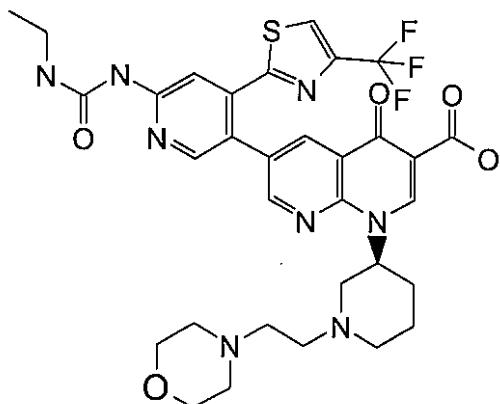
実施例31

(S)-6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-(2-モルホリノエチル)ピペリジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸

20

【0249】

【化32】



30

【0250】

6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イルボロン酸(中間体9, 0.350g, 0.97mmol)および(S)-エチル6-ブロモ-1-(1-(2-モルホリノエチル)ピペリジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート(中間体34, 0.480g, 0.97mmol)を、ジオキサン(4mL)に溶解し、水(1.000mL)中のCs₂CO₃(0.633g, 1.94mmol)を加えた後、Pd(PPh₃)₄(0.112g, 0.10mmol)を加えた。反応混合物を、100

40

に2時間加熱後、2mLの2NのLiOHを加え、100で更に30分間攪拌した。反応混合物を、室温に冷却し、溶媒を蒸発させた。得られた残留物を、DMSO(2mL)中に戻し入れ、濾過した。DMSO溶液を、ISCO C18カラム上において、水およびアセトニトリルを用いて精製した。(S)-6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-(2-モルホリノエチル)ピペリジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸(0.080g, 12%)を、淡黄色固体とし

50

て回収した。

MS (ES) (M + H)⁺ : C₃₂H₃₅F₃N₈O₅Sについて 701。

¹H NMR ppm 9.80 (br. s., 1 H), 8.63 (s, 2 H), 8.55 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.36 (d, J=7.54 Hz, 2 H), 7.92 (br. s., 1 H), 5.42 - 5.62 (m, 1 H), 3.44 - 3.57 (m, 4 H), 3.20 (dd, J=13.19, 6.40 Hz, 3 H), 3.00 (br. s., 1 H), 2.87 (d, J=11.30 Hz, 1 H), 2.32 - 2.45 (m, 8 H), 2.15 (br. s., 1 H), 1.82 (d, J=10.55 Hz, 3 H), 1.67 (br. s., 1 H), 1.11 (t, J=7.16 Hz, 3 H)。

【0251】

実施例32～35

次の実施例は、実施例31について記載の手順にしたがって、指定の出発物質(SM) 10
から製造した。

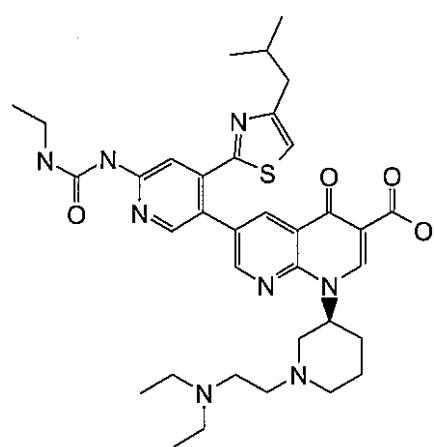
【0252】

【表11】

実施例	化合物	データ	SM
32	S)-1-((1-エチルピロリジン-2-イル)メチル)-6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸	MS (ES) $(M+H)^+$: $C_{28}H_{28}F_3N_7O_4S$ について 616 1H NMR δ ppm 10.10 (br. s., 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.38 (d, $J=11.30$ Hz, 2 H), 7.99 (br. s., 1 H), 4.38 (d, $J=5.27$ Hz, 2 H), 3.15 – 3.25 (m, 3 H), 3.04 – 3.11 (m, 1 H), 2.89 – 2.98 (m, 1 H), 2.12 – 2.28 (m, 2 H), 1.58 – 1.79 (m, 3 H), 1.44 – 1.56 (m, 1 H), 1.11 (t, $J=7.16$ Hz, 3 H), 0.90 (t, $J=7.16$ Hz, 3 H).	中間体31 および 中間体9
33	R)-1-((1-エチルピロリジン-2-イル)メチル)-6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸	MS (ES) $(M+H)^+$: $C_{28}H_{28}F_3N_7O_4S$ について 616 1H NMR δ ppm 9.96 – 10.18 (m, 1 H), 8.66 (d, $J=18.08$ Hz, 2 H), 8.44 – 8.57 (m, 2 H), 8.30 – 8.44 (m, 2 H), 8.03 (br. s., 1 H), 4.36 (d, $J=3.77$ Hz, 2 H), 3.15 – 3.25 (m, 2 H), 3.02 – 3.13 (m, 1 H), 2.93 (d, $J=6.78$ Hz, 1 H), 2.09 – 2.31 (m, 2 H), 1.58 – 1.83 (m, 2 H), 1.44 – 1.57 (m, 2 H), 1.11 (t, $J=7.16$ Hz, 3 H), 0.91 (t, $J=7.16$ Hz, 3 H).	中間体32 および 中間体9

【表12】

実施例	化合物	データ	SM
34	(S)-1-(1-(2-(ジエチルアミノ)エチル)ピペリジン-3-イル)-6-(6-(3-エチルウレイド)-4-イソブチルチアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸	MS (ES) $(M+H)^+$: $C_{35}H_{46}N_8O_4S$ について 675 1H NMR δ [ppm] 9.46 (s, 1 H), 9.37 (br. s., 1 H), 8.93 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.58 - 7.70 (m, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 5.69 (br. s., 1 H), 3.11 - 3.35 (m, 8 H), 2.73 (br. s., 3 H), 2.39 (d, $J=6.78$ Hz, 3 H), 2.27 (br. s., 1 H), 2.04 (d, $J=3.77$ Hz, 2 H), 1.80 (br. s., 2 H), 1.52 (ddd, $J=13.00, 6.78, 6.59$ Hz, 1 H), 1.21 (t, $J=7.16$ Hz, 6 H), 1.11 (t, $J=7.16$ Hz, 3 H), 0.60 (d, $J=3.77$ Hz, 6 H).	中間体36 および 中間体46



【0254】

10

20

30

【表13】

実施例	化合物	データ	SM
35	S)-1-(1-(2-(ジエチルアミノ)エチル)ピペリジン-3-イル)-6-(3-エチルウレイド)-4-(4-フェニルチアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸	MS (ES) $(M+H)^+$: $C_{37}H_{42}N_8O_4S$ について 695 1H NMR δ [ppm] 9.50 (s, 1 H), 9.38 (br. s., 1 H), 8.97 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.16 – 8.35 (m, 2 H), 7.58 (d, $J=3.77$ Hz, 3 H), 7.29 (d, $J=3.77$ Hz, 3 H), 3.67 (br. s., 5 H), 3.01 – 3.30 (m, 8 H), 2.73 (br. s., 2 H), 2.28 (br. s., 1 H), 2.01 (br. s., 2 H), 1.76 (br. s., 2 H), 1.03 – 1.22 (m, 9 H). 	中間体 36 および 1- (5-プロモ-4- (4-フェニルチアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-4- (4-エチル尿素) (WO2009106885) 85)

【0255】

実施例 36 ~ 38

次の実施例は、実施例 31 について記載の手順にしたがって、指定の出発物質 (SM) から製造した。

【0256】

10

20

30

【表14】

実施例	化合物	データ	SM
36	7-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)-1-((S)-1-エチルピロリジン-2-イル)メチル)-6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸	MS (ES) $(M+H)^+$: $C_{32}H_{38}F_3N_9O_4S$ について 702 1H NMR δ [ppm] 9.48 (br. s., 1 H), 8.62 – 8.85 (m, 2 H), 8.49 (br. s., 1 H), 8.20 – 8.36 (m, 3 H), 8.09 (br. s., 1 H), 7.73 (br. s., 1 H), 4.15 – 4.63 (m, 2 H), 3.56 (br. s., 1 H), 3.16 – 3.27 (m, 3 H), 2.91 – 3.14 (m, 3 H), 2.08 – 2.29 (m, 3 H), 2.02 (d, $J=4.52$ Hz, 6 H), 1.61 – 1.84 (m, 3 H), 1.52 (br. s., 1 H), 1.11 (t, $J=7.16$ Hz, 3 H), 0.91 (t, $J=7.16$ Hz, 3 H).	中間体43 および 中間体9
37	7-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)-1-エチル-6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸	MS (ES) $(M+H)^+$: $C_{27}H_{29}F_3N_8O_4S$ について 619 1H NMR δ [ppm] 9.70 (br. s., 1 H), 9.51 (s, 1 H), 9.01 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.67 (br. s., 1 H), 7.33 (t, $J=5.27$ Hz, 1 H), 4.60 (d, $J=6.78$ Hz, 1 H), 3.59 – 3.68 (m, 1 H), 3.38 (q, $J=7.03$ Hz, 3 H), 3.16 – 3.29 (m, 2 H), 3.02 (dd, $J=11.68$, 5.65 Hz, 2 H), 2.67 – 2.81 (m, 3 H), 1.44 (t, $J=7.16$ Hz, 2 H), 1.00 – 1.17 (m, 6 H).	中間体44 および 中間体9

【表15】

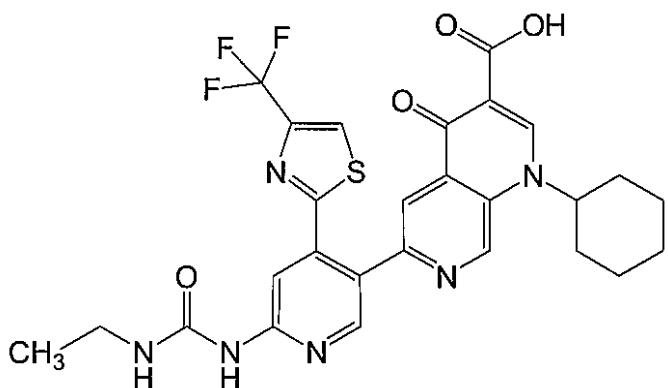
実施例	化合物	データ	SM
38	1-エチル-6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸	MS (ES) $(M+H)^+$: $C_{28}H_{29}F_3N_8O_4S$ について 631 1H NMR δ □ ppm 9.60 (br. s., 1 H), 9.02 (br. s., 1 H), 8.48 (d, $J=8.29$ Hz, 2 H), 8.31 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.66 (br. s., 1 H), 4.43 - 4.59 (m, 2 H), 2.93 - 3.25 (m, 6 H), 2.10 - 2.23 (m, 2 H), 2.04 (s, 3 H), 1.84 - 1.97 (m, 2 H), 1.33 - 1.46 (m, 3 H), 1.12 (t, $J=6.78$ Hz, 3 H).	中間体45 および 中間体9

【0258】

実施例39

【0259】

【化33】



【0260】

1,4-ジオキサン(3mL)中の6-ブロモ-1-シクロヘキシル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル(中間体47, 208mg, 0.5mmol, 1equiv.)および6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イルボロン酸(180mg, 0.5mmol, 1equiv., WO2009106885号)の溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィノ)パラジウム(0)(58mg, 0.05mmol, 0.1equiv.)を加えた後、水(1mL)中の炭酸セシウム(326mg, 1.0mmol, 2equiv.)の溶液を加えた。この反応混合物を、100で2時間攪拌した。2M水酸化リチウム(0.5mL)を加えた。反応混合物を、100で9時間攪拌し、室温に冷却し、水で希釈した。これに、1NのHClを加え、pH3~4に達するまで加えた。沈澱を濾過によって集め、水およびヘキサンで洗浄し、高圧下で乾燥させた。その化合物を、精製し(HPLC)、濃縮して、1-シクロヘキシル-6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-カルボン酸エチル(中間体48, 140mg, 0.2mmol, 0.5equiv.)を得た。

10

20

30

40

50

3 - イル) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 7 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸を固体 (4.6 . 4 mg , 1.5 %) として得た。

$C_{27}H_{25}F_3N_6O_4S$ [M + H]⁺ の理論値 : 587.09。

NMR (d₆-DMSO) 9.61 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.28 (t, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.68 (t, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.26-4.17 (m, 2H), 2.08-2.05 (m, 2H), 1.92-1.82 (m, 4H), 1.72-1.60 (m, 3H), 1.38-1.33 (m, 1H), 1.1 (t, 3H)。

【0261】

実施例 40 ~ 50

次の実施例は、実施例 39 に記載の手順により、指定の出発物質から製造した。

10

【0262】

【表16】

実施例	化合物	データ	SM
40	1-(3,3-ジメチルブチル)-6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸	$C_{27}H_{27}F_3N_6O_4S$ $[M + H]^+$ の理論値 : 589.15. H^1NMR (d_6 -DMSO) δ 13.79 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 4.7-4.63 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 2H), 1.76-1.7 (m, 2H), 1.12 (t, 3H), 1.01 (s, 9H)	中間体48 および 6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イルボロン酸 (WO2009106885)
41	(R)-1-((1-エチルピロリジン-2-イル)メチル)-6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸	$C_{28}H_{28}F_3N_7O_4S$ $[M + H]^+$ の理論値 : 616.17. H^1NMR (d_6 -DMSO) δ 14.47 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.58 (d, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 4.73-4.65 (m, 1H), 4.43-4.36 (m, 1H), 3.26-3.17 (m, 2H), 3.07-2.94 (m, 2H), 2.23-2.03 (m, 3H), 1.83-1.75 (m, 1H), 1.69-1.61 (m, 2H), 1.53-1.47 (m, 1H), 1.12 (t, 3H), 0.7 (t, 3H)	中間体49 および 6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イルボロン酸 (WO2009106885)

【表17】

実施例	化合物	データ	SM
42	(S)-1-((1-エチルピロリジン-2-イル)メチル)-6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸	$C_{28}H_{28}F_3N_7O_4S$ $[M + H]^+$ の理論値 : 616.04 H ¹ NMR (d_6 -DMSO) δ 14.48 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.57 (d, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.62 (t, 1H), 4.72-4.65 (m, 1H), 4.41-4.34 (m, 1H), 3.26-3.17 (m, 2H), 3.07-2.94 (m, 2H), 2.25-2.08 (m, 3H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.71-1.63 (m, 2H), 1.50-1.46 (m, 1H), 1.12 (t, 3H), 0.7 (t, 3H)	中間体 50 および 6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イルボロン酸 (WO200910688 5) 10
43	6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-モルホリノプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸	$C_{28}H_{28}F_3N_7O_5S$ $[M + H]^+$ の理論値 : 632.02 H ¹ NMR (d_6 -DMSO) δ 14.34 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.57 (d, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.59 (t, 1H), 4.76-4.68 (m, 1H), 4.50-4.42 (m, 1H), 3.46-3.37 (m, 3H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.83-2.73 (m, 3H), 2.16-2.08 (m, 2H), 1.12 (t, 3H), 1.11 (t, 3H)	中間体 51 および 6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イルボロン酸 (WO200910688 5) 30 40

【表18】

実施例	化合物	データ	SM
44	1-(1,3-ジメトキシプロパン-2-イル)-6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸	$C_{28}H_{25}F_3N_6O_6S$ $[M + H]^+$ の理論値 : 607.03. 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 14.41 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.58 (t, 1H), 5.79-5.70 (m, 1H), 3.98-3.82 (m, 4H), 3.26-3.17 (m, 2H), 3.25 (s, 6H), 1.11 (t, 3H)	中間体52 および 6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イルボロン酸 (WO2009106885)
45	(S)-6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-ヒドロキシ-4-メチルペンタン-2-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸	$C_{27}H_{27}F_3N_6O_5S$ $[M + H]^+$ の理論値 : 605.22. 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 14.55 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.58 (t, 1H), 5.46-5.32 (m, 1H), 3.90-3.74 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.01-1.79 (m, 2H), 1.54-1.43 (m, 1H), 1.11 (t, 3H), 0.91 (d, 3H), 0.87 (d, 3H)	中間体57 および 6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イルボロン酸 (WO2009106885)

【表19】

実施例	化合物	データ	SM
46	6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-メトキシエチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸	$C_{24}H_{21}F_3N_6O_5S$ $[M + H]^+$ の理論値 : 563.11. 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 13.75 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.64 (t, 1H), 4.90-4.86 (m, 2H), 3.73-3.70 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 1.11 (t, 3H)	中間体 58 および 6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イルボロン酸 (WO2009106885)
47	1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸	$C_{25}H_{24}F_3N_7O_4S$ $[M + H]^+$ の理論値 : 576.14. 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 14.49 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.58 (t, 1H), 4.89-4.77 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 2H), 3.89-3.74 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 1.11 (t, 3H)	中間体 59 および 6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イルボロン酸 (WO2009106885)

【表20】

実施例	化合物	データ	SM
48	(S)-6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-(2-モルホリノエチル)ピペリジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸	$C_{32}H_{35}F_3N_8O_5S$ $[M + H]^+$ の理論値 : 701.32. 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 14.24 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.71 (t, 1H), 5.22-5.16 (m, 1H), 3.55-3.52 (m, 4H), 3.50-3.41 (m, 2H), 3.29-3.17 (m, 2H), 2.93-2.89 (m, 1H), 2.73-3.67 (m, 1H), 2.41-2.37 (m, 4H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.67-1.62 (m, 2H), 1.11 (t, 3H)	中間体57 および 6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル ボロン酸 (WO200910688 5)

【0267】

【表21】

実施例	化合物	データ	SM
49	(R)-6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-(2-モルホリノエチル)ピペリジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸	$C_{32}H_{35}F_3N_8O_5S$ $[M + H]^+$ の理論値 : 701.22. 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 14.49 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.59 (t, 1H), 5.24-5.19 (m, 1H), 3.55-3.52 (m, 4H), 3.40-3.32 (m, 2H), 3.29-3.17 (m, 2H), 2.93-2.89 (m, 1H), 2.73-3.67 (m, 1H), 2.41-2.37 (m, 4H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.67-1.62 (m, 2H), 1.11 (t, 3H)	中間体61 および 6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イルボロン酸 (WO200910688 5)
50	6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸	$C_{26}H_{21}F_3N_8O_4S$ $[M + H]^+$ の理論値 : 599.17. 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 14.31 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.5 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56 (t, 1H), 5.92 (s, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.25-3.16 (m, 2H), 1.11 (t, 3H)	中間体53 および 6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イルボロン酸 (WO200910688 5)

【0268】

実施例51

【0269】

10

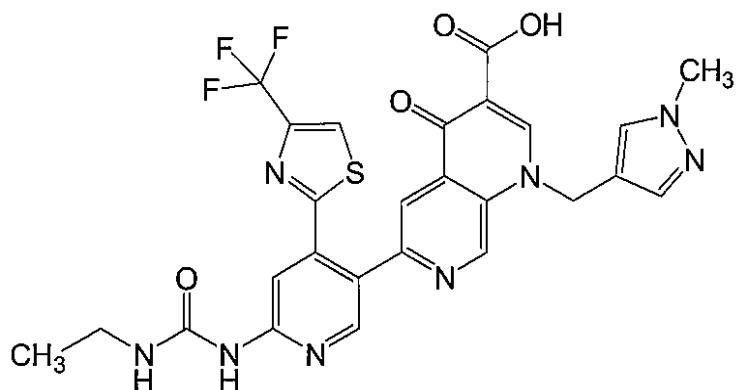
20

30

40

50

【化34】



10

【0270】

アセトニトリル (3 mL) 中の酢酸パラジウム (II) (22.95 mg, 0.10 mmol, 0.1 equiv.) および 1,1'-ビス(ジ-t-ブチルホスフィノ)フェロセン (48.5 mg, 0.10 mmol, 0.1 equiv.) の溶液に、6-ブロモ-1-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル (中間体 52, 400 mg, 1.02 mmol, 1 equiv.) を加えた後、6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イルボロン酸 (WO 2009106885 号, 372 mg, 1.03 mmol, 1.01 equiv.) および水 (1 mL) 中の炭酸カリウム (212 mg, 1.53 mmol, 1.5 equiv.) の溶液を加えた。反応混合物を、60 で 9 時間攪拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮し、1,4-ジオキサン (3 mL) 中に再懸濁させた。2 M 水酸化リチウム (1.02 mL) を加え、反応混合物を 100 で 4 時間攪拌した。反応混合物を、室温に冷却し、水で希釈した。1 N の HCl を、pH 3~4 に達するまで加えた。沈澱を、水およびヘキサンで洗浄し、乾燥させた。その化合物を、精製し (シリカゲルクロマトグラフィー)、濃縮して、6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸 (90.7 mg, 15%) を得た。

20

30

$C_{26}H_{21}F_3N_8O_4S [M + H]^+$ の理論値 : 599.16。

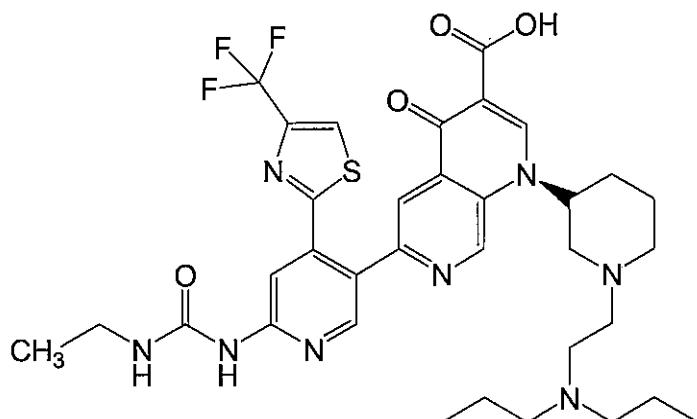
1H NMR (d_6 -DMSO) 14.42 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.53 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.26-3.17 (m, 2H), 1.11 (t, 3H)。

【0271】

実施例 5 2

【0272】

【化35】



10

【0273】

1, 4 - ジオキサン (4 mL) 中の (S) - エチル 6 - プロモ - 1 - (1 - (2 - (ジエチルアミノ)エチル) ピペリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 7 - ナフチリジン - 3 - カルボキシレート (中間体 63, 461 mg, 0.96 mmol, 1 equiv.) および 6 - (3 - エチルウレイド) - 4 - (4 - (トリフルオロメチル)チアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イルボロン酸 (WO 2009106885 号, 519 mg, 1.44 mmol, 1.5 equiv.) の溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィノ)パラジウム(0) (111 mg, 0.1 mmol, 0.1 equiv.) を加えた後、水 (1.3 mL) 中の炭酸セシウム (627 mg, 1.92 mmol, 2.0 equiv.) の溶液を加えた。この反応混合物を、100 で 2 時間攪拌した。2 M 水酸化リチウム (0.96 mL) を加えた。反応混合物を、100 で 9 時間攪拌し、室温に冷却し、水で希釈した。1 N の HCl を、pH 3 ~ 4 に達するまで加えた。沈澱を、水およびヘキサンで洗浄し、乾燥させた。その化合物を、精製し (C18シリカゲルクロマトグラフィー)、濃縮して、(S) - 1 - (1 - (2 - (ジエチルアミノ)エチル) ピペリジン - 3 - イル) - 6 - (6 - (3 - エチルウレイド) - 4 - (4 - (トリフルオロメチル)チアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 7 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸を固体 (193 mg, 30%) として得た。

20

30

$C_{32}H_{37}F_3N_8O_4S [M + H]^+$ の理論値 : 687.23。

1H NMR (d_6 -DMSO) 14.08 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.58 (t, 1H), 5.20 (m, 1H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.91-2.88 (m, 1H), 2.75-2.69 (s, 1H), 2.66-2.63 (m, 2H), 1.98-1.96 (m, 2H), 1.65-1.60 (m, 2H), 1.12 (t, 3H), 0.95 (t, 3H)。

【0274】

実施例 53

次の実施例は、実施例 52 に記載の手順により、指定の出発物質から製造した。

【0275】

40

【表22】

実施例	化合物	データ	SM
53	(R)-1-(1-(2-(ジエチルアミノ)エチル)ピペリジン-3-イル)-6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸	$C_{32}H_{37}F_3N_8O_4S$ $[M + H]^+$ の理論値: 687.20. 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 14.03 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.58 (t, 1H), 5.21 (m, 1H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.92-2.89 (m, 1H), 2.75-2.69 (s, 1H), 2.69-2.64 (m, 2H), 1.99-1.97 (m, 2H), 1.66-1.61 (m, 2H), 1.12 (t, 3H), 0.95 (t, 3H)	中間体 64 および 6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イルボロン酸 (WO2009106885)

【0276】

実施例 54-57

次の実施例は、実施例16に記載の手順により、指定の出発物質から製造した。

【0277】

10

20

30

【表23】

実施例	化合物	データ	SM
54	(R)-1-(1-(2-(ジエチルアミノ)エチル)ピペリジン-3-イル)-6-(R)-1-(1-(2-(ジエチルアミノ)エチル)ピペリジン-3-イル)-6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸	$C_{32}H_{37}F_3N_8O_4S$ $[M + H]^+$ の理論値: 687 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.49 (s, 2 H), 8.55 (s, 1 H), 8.37 (s, 2 H), 8.23 (s, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.59 (br. s., 1 H), 5.07 (br. s., 1 H), 3.56 (br. s., 7 H), 3.09 – 3.31 (m, 8 H), 2.92 – 3.11 (m, 1 H), 2.73 (br. s., 2 H), 2.06 (br. s., 2 H), 1.74 (br. s., 1 H), 1.22 (t, 6 H), 1.12 (t, 4 H).	中間体 67 10 20
55	1-(1,3-ジメトキシプロパン-2-イル)-6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸	$C_{26}H_{25}F_3N_6O_6S$ $[M + H]^+$ の理論値: 607 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 14.53 (s, 1 H), 9.54 (s, 1 H), 9.12 (s, 1 H), 8.93 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.54 (br. s., 1 H), 6.14 (br. s., 1 H), 3.91 – 4.05 (m, 2 H), 3.81 (dd, 4.14 Hz, 2 H), 3.17 – 3.28 (m, 8 H), 1.11 (t, 3 H).	中間体 73 30 40

【表24】

実施例	化合物	データ	SM
56	6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-モルホリノエチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸	$C_{31}H_{38}F_3N_9O_5S$ $[M + H]^+$ の理論値: 607 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.55 (s, 1 H), 9.06 (br. s., 1 H), 8.86 (br. s., 1 H), 8.51 - 8.69 (m, 2 H), 8.43 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.53 - 7.68 (m, 1 H), 4.74 (br. s., 2 H), 3.50 (br. s., 4 H), 3.15 - 3.25 (m, 2 H), 2.63 - 2.74 (m, 2 H), 2.44 (br. s., 4 H), 1.12 (t, 3 H).	中間体 72 10 20
57	6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル	$C_{25}H_{22}F_3N_7O_4S$ $[M + H]^+$ の理論値: 574 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.55 (s, 1 H), 9.06 (br. s., 1 H), 8.86 (br. s., 1 H), 8.51 - 8.69 (m, 2 H), 8.43 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.53 - 7.68 (m, 1 H), 4.74 (br. s., 2 H), 3.50 (br. s., 4 H), 3.15 - 3.25 (m, 2 H), 2.63 - 2.74 (m, 2 H), 2.44 (br. s., 4 H), 1.12 (t, 3 H).	中間体 71 30 40

【0279】

実施例58

次の実施例は、実施例31に記載の手順により、指定の出発物質から製造した。

【0280】

【表25】

58	(S)-1-((1-エチルピロリジン-2-イル)メチル)-6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸	$C_{33}H_{38}F_3N_9O_4S$ $[M + H]^+$ の理論値: 714 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.54 (s, 1 H), 9.20 (br. s., 1 H), 8.53 - 8.59 (m, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.35 - 8.45 (m, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.51 (br. s., 1 H), 4.87 (br. s., 2 H), 4.25 (s, 1 H), 3.99 (br. s., 2 H), 3.67 (br. s., 4 H), 3.29 - 3.59 (m, 5 H), 3.15 - 3.28 (m, 3 H), 3.00 - 3.13 (m, 1 H), 2.79 - 2.91 (m, 1 H), 2.73 (br. s., 3 H), 2.27 (s, 1 H), 2.01 (d, 2 H), 1.19 (d, 3 H), 1.12 (t, 3 H).	中間体75 および 中間体9
----	---	---	----------------------

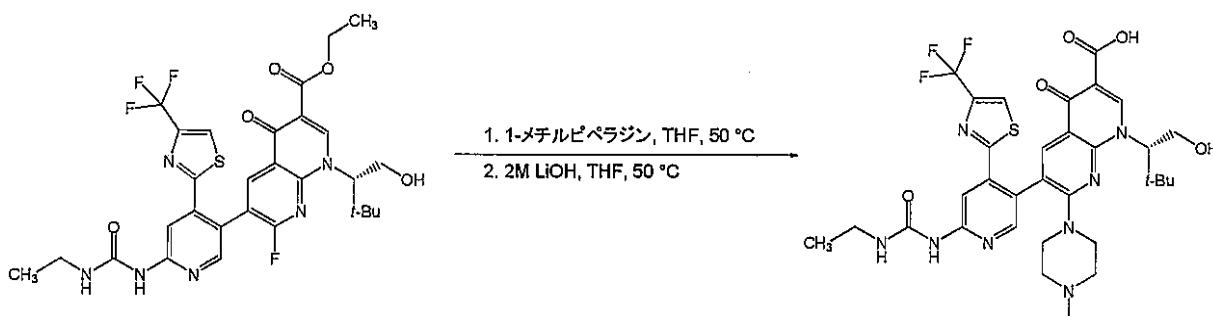
【0281】

実施例59

(S)-6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸。

【0282】

【化36】



【0283】

THF (1.2 mL) 中の (S)-エチル 6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-7-フルオロ-1-(1-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート中間体76 (200 mg, 0.31 mmol, 1 equiv.) の溶液に、1-メチルピペラジン (0.041 mL, 0.37 mmol, 1.2 equiv.) を加えた。この反応混合物を、50 °C で 10 時

10

20

30

40

50

間攪拌した。2M水酸化リチウム(0.307mL)を加えた。その反応を、50℃で2時間攪拌し、室温に冷却し、水で希釈した。10%wt.メタンスルホン酸溶液を、pH5~6に達するまで加えた。沈澱を捨てた。溶液を、水(10mL)と酢酸エチル(10mL)とに分配した。水性層を、酢酸エチル(2×20mL)で抽出し、水性層を濃縮した。その化合物を、精製し(HPLC)、濃縮して、(S)-6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸を固体(52.8mg, 22%)として得た。

C₃₂H₃₇F₃N₈O₅S [M+H]⁺の理論値: 703.2。

H¹NMR (d₆-DMSO) 15.18 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.8 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.6 (m, 1H), 5.71-5.68 (m, 1H), 5.09-5.02 (m, 1H), 4.09-4.0 (m, 2H), 3.29-3.27 (m, 2H), 3.21-3.19 (m, 2H), 3.15-3.04 (m, 2H), 2.18-2.14 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.95-1.91 (m, 2H), 1.12 (t, 3H), 0.95 (s, 9H)。

【0284】

実施例60~61:

次の実施例は、59に記載の手順により、指定の出発物質から製造した。

【0285】

【表26】

実施例	化合物	データ	SM
60	(S)-7-(3-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル)-6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸	$C_{33}H_{39}F_3N_{10}O_4S$ $[M + H]^+$ の理論値: 729.3. 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 15.39 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.89 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.45 (dd, 1H), 8.29 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.54 (t, 1H), 4.65-4.58 (m, 2H), 3.43-3.39 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 4H), 3.10-3.04 (m, 4H), 2.89-2.72 (m, 5H) 2.72-2.65 (m, 4H), 1.93-1.74 (m, 2H), 1.12 (t, 3H).	中間体77 および (R)-tert- ブチルピ ロリジン- 3-イルメ チルカル バメート
61	(S)-7-(3-アミノピロリジン-1-イル)-6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸	$C_{32}H_{37}F_3N_{10}O_4S$ $[M + H]^+$ の理論値: 715.4. 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 15.31 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.53 (t, 1H), 4.65-4.58 (m, 2H), 3.75-3.39 (m, 4H), 3.26-3.17 (m, 4H), 2.89-2.72 (m, 4H) 2.72-2.65 (m, 3H), 2.12-1.74 (m, 2H), 1.12 (t, 3H).	中間体77 および (S)-tert- ブチルピ ロリジン- 3-イルカ ルバメー ト

【0286】

実施例62:

(R)-1-(1-(2-(ジエチルアミノ)エチル)ピペリジン-3-イル)-6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(4-フェニルチアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸。

10

20

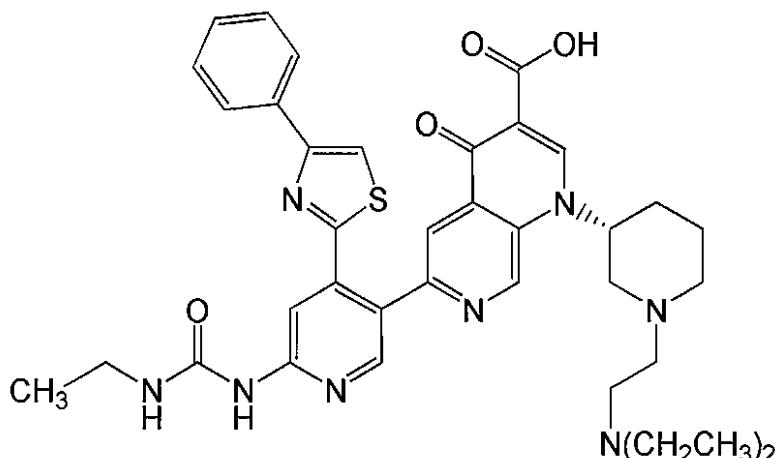
30

40

50

【0287】

【化37】



10

【0288】

1, 4 - デオキサン (7 mL) 中の 6 - (3 - エチルウレイド) - 4 - (4 - フェニルチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イルボロン酸 (WO 2009106885 号) (624 mg , 1.69 , 1 equiv.) および (R) - エチル 6 - ブロモ - 1 - (1 - (2 - (ジエチルアミノ) エチル) ピペリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 7 - ナフチリジン - 3 - カルボキシレート中間体 65 (765 mg , 1.69 mmol , 1 equiv.) の溶液に、テトラキス (トリフェニルホスフィノ) パラジウム (0) (196 mg , 0.17 mmol , 0.1 equiv.) を加えた後、水 (1.7 mL) 中の炭酸セシウム (828 mg , 2.54 mmol , 2.0 equiv.) の溶液を加えた。この反応混合物を、100 で 2 時間攪拌した。2M 水酸化リチウム (0.96 mL) を加えた。反応混合物を、100 で 9 時間攪拌し、室温に冷却し、水で希釈した。1N の HCl を、pH 3 ~ 4 に達するまで加え、反応を濃縮した。その化合物を、精製し (C18 シリカゲルクロマトグラフィー) 、濃縮して、(R) - 1 - (1 - (2 - (ジエチルアミノ) エチル) ピペリジン - 3 - イル) - 6 - (6 - (3 - エチルウレイド) - 4 - (4 - フェニルチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 7 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 (422.1 mg , 36 %) を得た。

20

30

30

$C_{37}H_{42}N_8O_4S [M + H]^+$ の理論値 : 695.3。

1H NMR (d_6 -DMSO) 9.92 (s, 1H), 9.49 (s, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 3H), 5.19 (m, 1H), 3.3-3.14 (m, 4H), 2.89-2.87 (m, 2H), 2.73-2.7 (m, 4H), 2.7-2.57 (m, 4H), 1.93-1.90 (m, 2H), 1.62-1.58 (m, 2H), 1.13 (t, 3H), 0.99 (t, 6H)。

【0289】

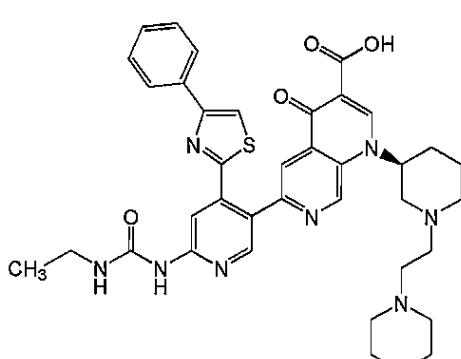
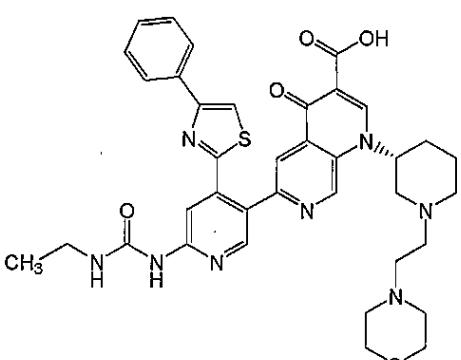
実施例 63 ~ 65 :

次の実施例は、実施例 62 に記載の手順により、指定の出発物質で製造した。

40

【0290】

【表27】

実施例	化合物	データ	SM
63	(S)-6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(4-フェニルチアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-(2-モルホリノエチル)ピペリジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸	$C_{37}H_{40}N_8O_5S$ $[M + H]^+$ の理論値: 709.3. 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 14.48 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.2 (s, 2H), 7.64 (t, 1H), 7.64-7.62 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 3H), 5.27 (m, 1H), 3.80-3.77 (m, 6H), 3.26-3.15 (m, 6H), 2.76-2.75 (m, 2H), 2.75-2.71 (m, 4H), 2.02-1.98 (m, 2H), 1.75-1.71 (m, 2H), 1.13 (t, 3H). 	6-(3-エチルウレイド)-4-(4-フェニルチアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル-ボロン酸 (WO2009106885) および中間体 60
64	(R)-6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(4-フェニルチアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-(2-モルホリノエチル)ピペリジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸	$C_{37}H_{40}N_8O_5S$ $[M + H]^+$ の理論値: 709.3. 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.84 (s, 1H), 9.5 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.29-7.27 (m, 3H), 5.18 (m, 1H), 3.99-3.96 (m, 2H), 3.78-3.75 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.28-3.19 (m, 2H), 3.2-3.17 (m, 2H), 2.9-2.73 (m, 2H), 2.73-2.68 (m, 2H), 2.47-2.44 (m, 2H), 2.38-2.34 (m, 2H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.60-1.57 (m, 2H), 1.13 (t, 3H). 	6-(3-エチルウレイド)-4-(4-フェニルチアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル-ボロン酸 (WO2009106885) および中間体 61

【表28】

実施例	化合物	データ	SM
65	6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(4-フエニルチアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸	$C_{31}H_{26}N_8O_4S$ $[M + H]^+$ の理論値: 607.2. 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 14.46 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.49-7.29 (m, 3H), 5.78 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.26-3.18 (s, 2H), 1.12 (t, 3H).	6-(3-エチルウレイド)-4-(4-フエニルチアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル (WO2009106885) および 中間体 53

【0292】

実施例 66 ~ 75

次の実施例は、実施例 39 に記載の手順により、指定の出発物質で製造した。

【0293】

10

20

【表29】

実施例	化合物	データ	SM
66	1-tert-ブチル-6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸	$C_{25}H_{23}F_3N_6O_4S$ $[M + H]^+$ の理論値 : 561. 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.68 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 3.26-3.17 (m, 2H), 1.88 (s, 9H), 1.12 (t, 3H).	中間体9 および 中間体82
67	6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-オキソ-1-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸	$C_{27}H_{26}F_3N_7O_4S$ $[M + H]^+$ の理論値 : 602.23. 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 14.47 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.58 (t, 1H), 4.86 (m, 2H), 3.29-3.17 (m, 4H), 2.75-2.72 (m, 4H), 1.75-1.72 (m, 4H), 1.11 (t, 3H).	中間体9 および 中間体83

【0294】

【表30】

実施例	化合物	データ	SM
68	1-エチル-6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸	$C_{23}H_{19}F_3N_6O_4S$ $[M + H]^+$ の理論値 : 533.1. H^1NMR (d_6 -DMSO) δ 14.53 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 4.71-4.68 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 2H), 1.43 (t, 3H), 1.11 (t, 3H).	中間体9 および 中間体84
69	6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-モルホリノエチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸	$C_{27}H_{26}F_3N_7O_5S$ $[M + H]^+$ の理論値 : 618.15. H^1NMR (d_6 -DMSO) δ 14.53 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.58 (t, 1H), 4.79 (m, 2H), 3.5-3.43 (m, 4H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.72-2.66 (m, 2H), 2.45-2.41 (m, 4H), 1.11 (t, 3H).	中間体9 および 中間体85

【0295】

【表31】

実施例	化合物	データ	SM
70	6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸	$C_{25}H_{22}F_3N_7O_4S$ $[M + H]^+$ の理論値 : 574.07. H^1NMR (d_6 -DMSO) δ 14.26 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.62-5.51 (m, 1H), 4.06-3.92 (m, 2H), 3.74-3.62 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.11 (t, 3H).	中間体9 および 中間体91
71	S)-6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸	$C_{27}H_{27}F_3N_6O_5S$ $[M + H]^+$ の理論値 : 605.12. H^1NMR (d_6 -DMSO) δ 14.14 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.6 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.63 (t, 1H), 5.3-5.2 (m, 2H), 4.15-4.02 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 2H), 1.11 (t, 3H), 0.98 (s, 9H).	中間体9 および 中間体86

【表32】

実施例	化合物	データ	SM
72	6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-オキソ-1-(ピリジン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸	$C_{27}H_{20}F_3N_7O_4S$ $[M + H]^+$ の理論値 : 596.02. H^1NMR (d_6 -DMSO) δ 14.36 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.1 (s, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.03 (s, 2H), 3.25-3.16 (m, 2H), 1.1 (t, 3H).	中間体9 および 中間体87
73	(S)-6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-オキソ-1-((1-プロピルピロリジン-3-イル)メチル)-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸	$C_{29}H_{30}F_3N_7O_4S$ $[M + H]^+$ の理論値 : 630.19. H^1NMR (d_6 -DMSO) δ 8.53 (s, 1H), 9.5 (s, 1H), 9.1 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.57 (t, 3H), 4.67-4.64 (m, 1H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.72-2.62 (m, 4H), 2.36-2.26 (m, 4H), 1.87-1.84 (m, 1H), 1.51-1.46 (m, 1H), 1.44-1.36 (m, 2H), 1.12 (t, 3H), 0.85 (t, 3H).	中間体9 および 中間体92

【表33】

実施例	化合物	データ	SM
74	(R)-1-((1-エチルピロリジン-3-イル)メチル)-6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸	$C_{28}H_{28}F_3N_7O_4S$ $[M + H]^+$ の理論値 : 616.16. H^1NMR (d_6 -DMSO) δ 14.31 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.72 (t, 1H), 4.70-4.67 (m, 1H), 4.59-4.57 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.73-2.62 (m, 2H), 2.46-2.23 (m, 2H), 1.87-1.79 (m, 2H), 1.51-1.47 (m, 1H), 1.26-1.23 (m, 1H), 1.12 (t, 3H), 0.97 (t, 3H).	中間体9 および 中間体93
75	1-シクロプロピル-6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸	$C_{27}H_{24}N_8O_4S$ $[M + H]^+$ の理論値: 557.1. H^1NMR (d_6 -DMSO) δ 9.69 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.87 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 3.7-3.65 (m, 1H), 3.26-3.17 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 1.31-1.25 (m, 2H), 1.11 (t, 3H), 0.99 (m, 2H).	中間体98 および 中間体88

【0298】

実施例76

6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸

10

20

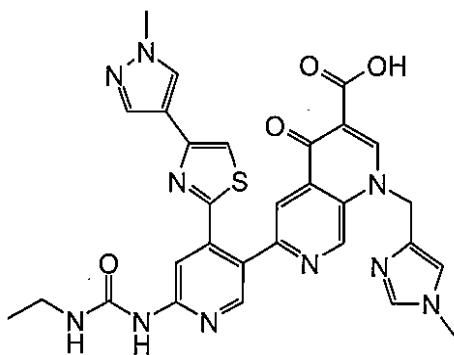
30

40

50

【0299】

【化38】



10

【0300】

2 N の LiOH (1 mL) を、MeOH (1 mL) および THF (1 mL) 中の 6 - (6 - (3 - エチルウレイド) - 4 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) チアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - ((1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メチル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 7 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸エチル (86.3 mg, 0.14 mmol) の混合物に加えた。得られた溶液を、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を除去し、そして残留物を、水で希釈し、1 N の HCl で酸性にした。沈澱した生成物を、濾過によって集め、水で洗浄し、乾燥させた (60 mg)。

20

LC/MS (ES⁺) [(M + H)⁺] : C₂₉H₂₆N₁₀O₄S について 611。
¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 1.12 (t, 3H), 3.22 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 5.77 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 14.46 (s, 1H)。

30

【0301】

実施例 77 :

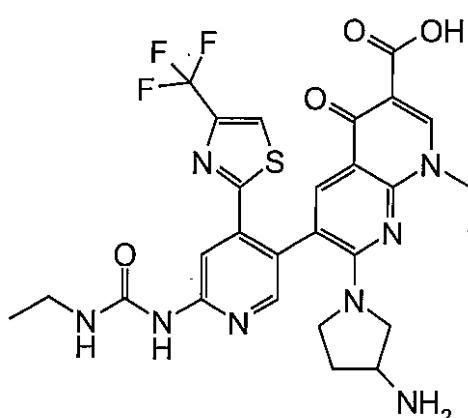
次の実施例は、実施例 76 について記載の手順にしたがって、表に指定の出発物質から製造した。

30

【0302】

【表34】

実施例	化合物	データ	SM
77	7-(3-アミノピロリジン-1-イル)-1-エチル-6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸	$C_{27}H_{27}F_3N_8O_4S$ $[M + H]^+$ の理論値 : 617 1H NMR (d_6 -DMSO) : δ 1.12 (t, 3H), 1.28 (m, 1H), 1.46 (m, 3H), 1.83 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 4.54 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.54 (m, 1H), 9.02 (d, 1H), 9.53 (d, 1H), 15.37 (s, 1H).	中間体 101 LiOH, HCl 10 20



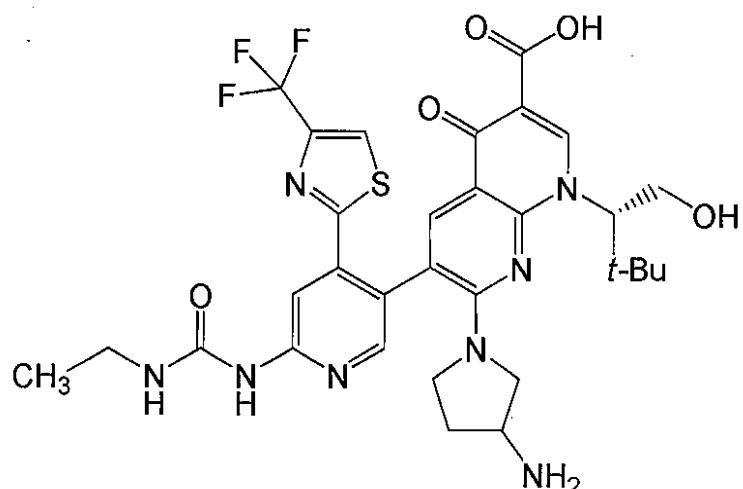
【0303】

実施例 78 :

7 - (3 - アミノピロリジン - 1 - イル) - 6 - (6 - (3 - エチルウレイド) - 4 - (4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - ((S) - 1 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチルブタン - 2 - イル) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸。

【0304】

【化39】



【0305】

ジクロロメタン (2 mL) 中の 7 - (3 - (tert - プトキシカルボニルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (6 - (3 - エチルウレイド) - 4 - (4 - (トリフルオロメチ

10

20

30

40

50

ル) チアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - ((S) - 1 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチルブタン - 2 - イル) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 (中間体 105) (290 mg, 0.37 mmol, 1 equiv.) の溶液に、メタンスルホン酸 (0.048 mL, 0.73 mmol, 2 equiv.) を加えた。その反応を、23 で 2 時間搅拌した。反応を濃縮し、水中に再懸濁させた。沈澱を捨て、濾液を濃縮した。その化合物を、C18シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、濃縮して、7 - (3 - アミノピロリジン - 1 - イル) - 6 - (6 - (3 - エチルウレイド) - 4 - (4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - ((S) - 1 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチルブタン - 2 - イル) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 (28.7 mg, 11%) を得た。
10

$C_{31}H_{35}F_3N_8O_5S [M + H]^+$ の理論値 : 689.2。

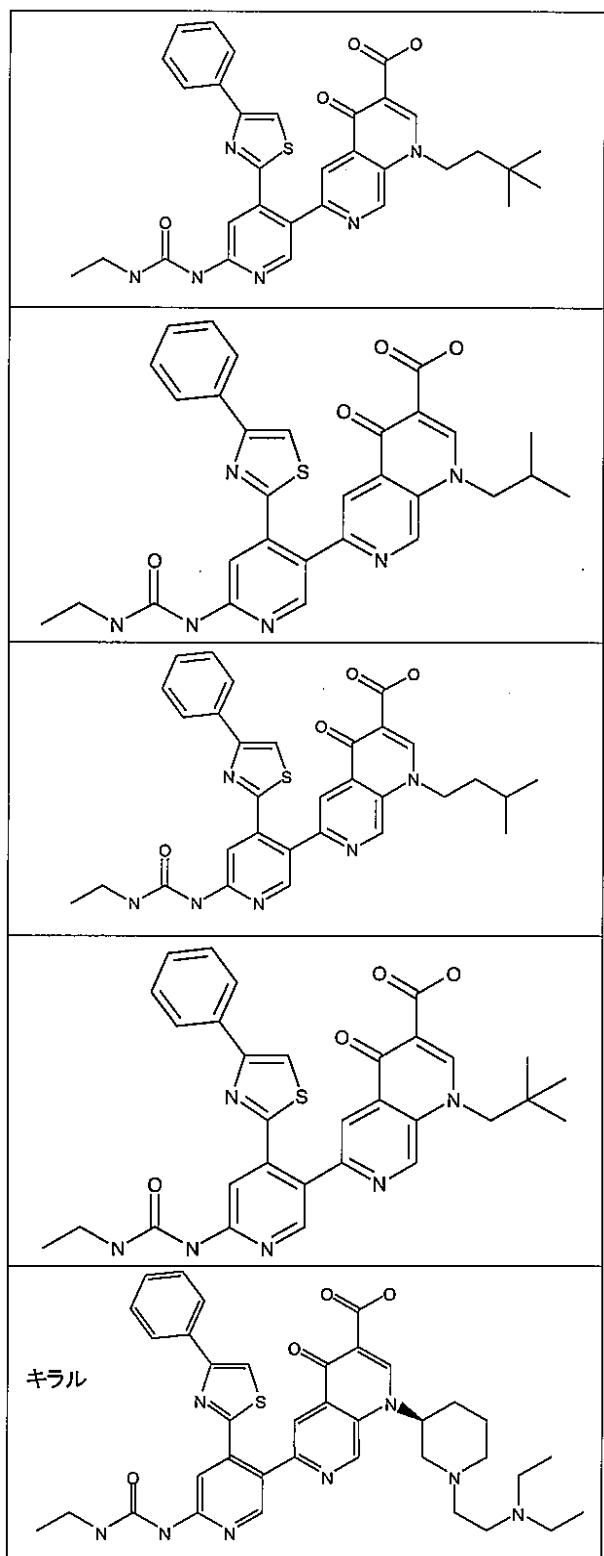
$H^1NMR (d_6-DMSO)$ 9.48 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.78-5.74 (m, 1H), 5.07-5.03 (m, 1H), 4.08-4.01 (m, 2H), 3.48-3.24 (m, 2H), 3.22-3.117 (m, 2H), 2.28-2.25 (m, 1H), 1.95-1.91 (m, 1H), 1.65-1.54 (m, 2H), 1.12 (t, 3H), 0.98 (s, 9H)。

【0306】

次の化合物は、上記のものと同様に、適当な出発物質および反応条件を用いて製造した；特定の場合、上記の実験を熟練業者の範囲内でより少なく修飾して（すなわち、本明細書中に与えられている説明 / 実験に照らして）。更に、下の表中の化合物を、*S. aureus* Gy r B ATPアーゼの阻害を測定することについて上に記載の検定と実質的に同様の検定で調べたが、それらは、上に示された化合物の場合と同様の程度の *S. aureus* Gy r B ATPアーゼ阻害パーセントを有することが判明した。
20

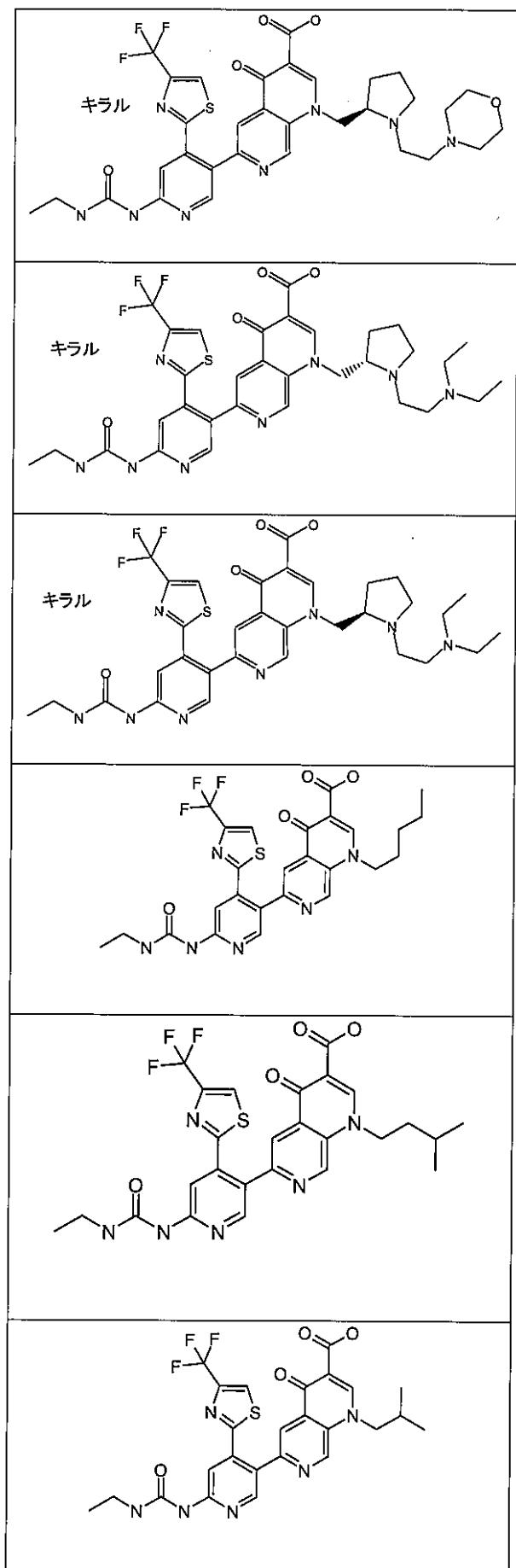
【0307】

【表 3 5】

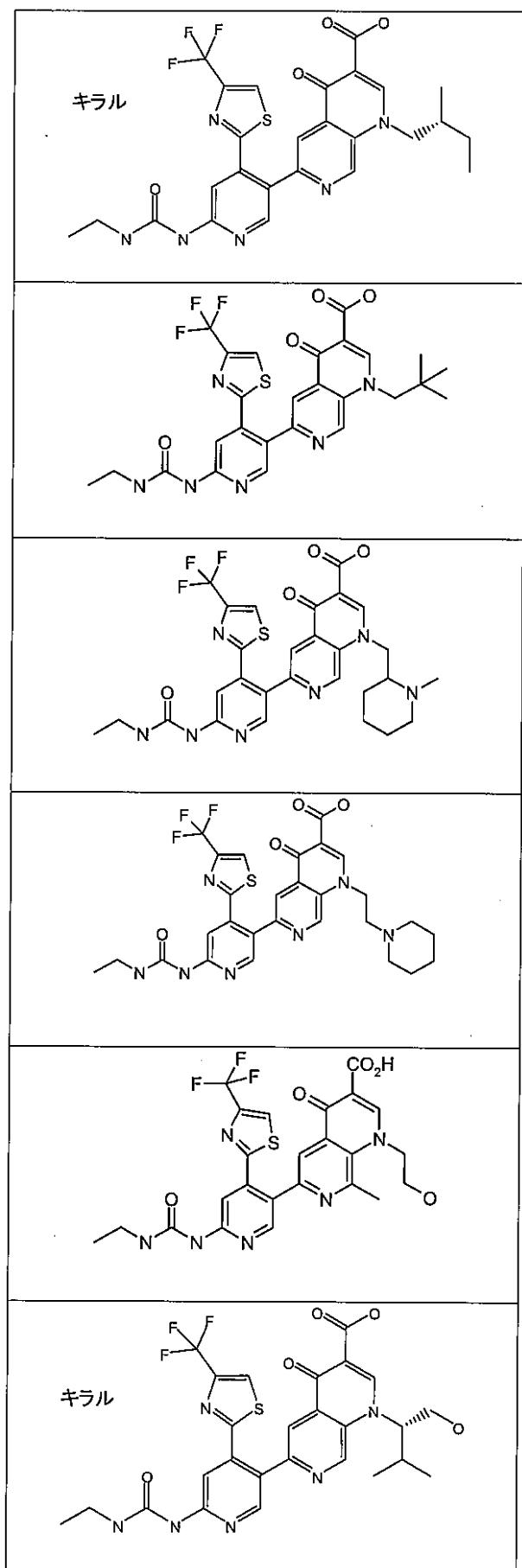


【0 3 0 8】

【表 3 6】

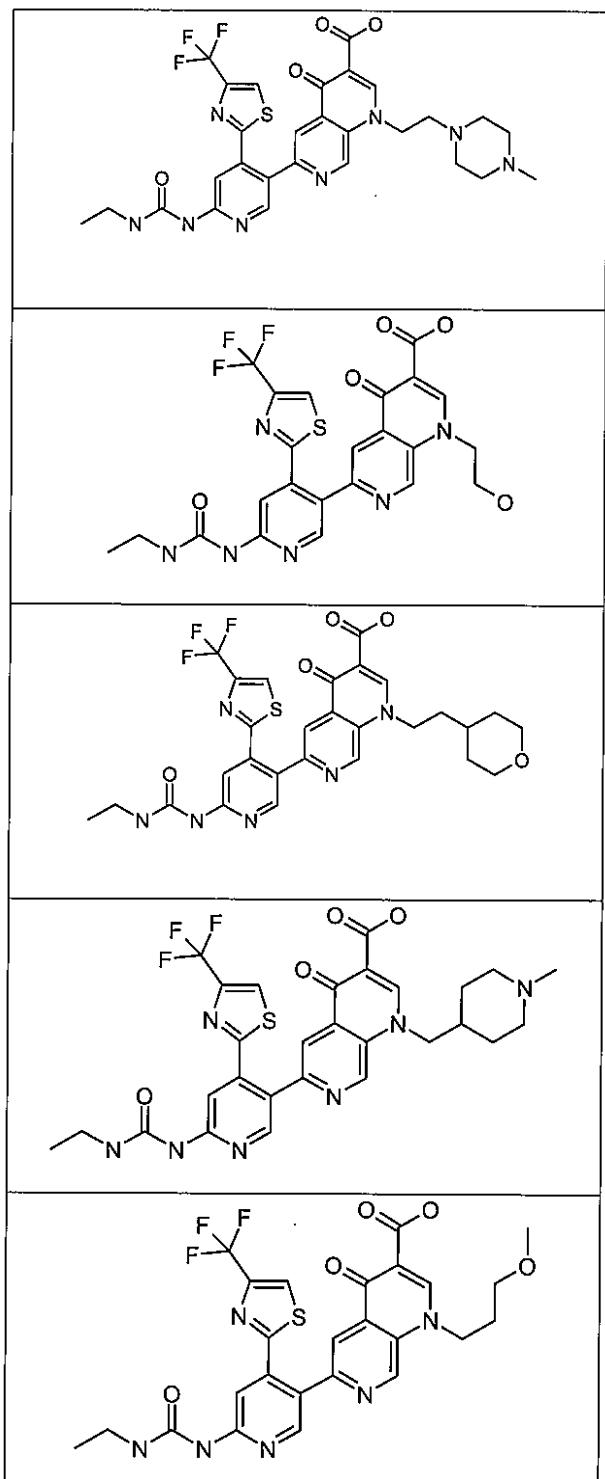


【表37】



【0310】

【表3-8】

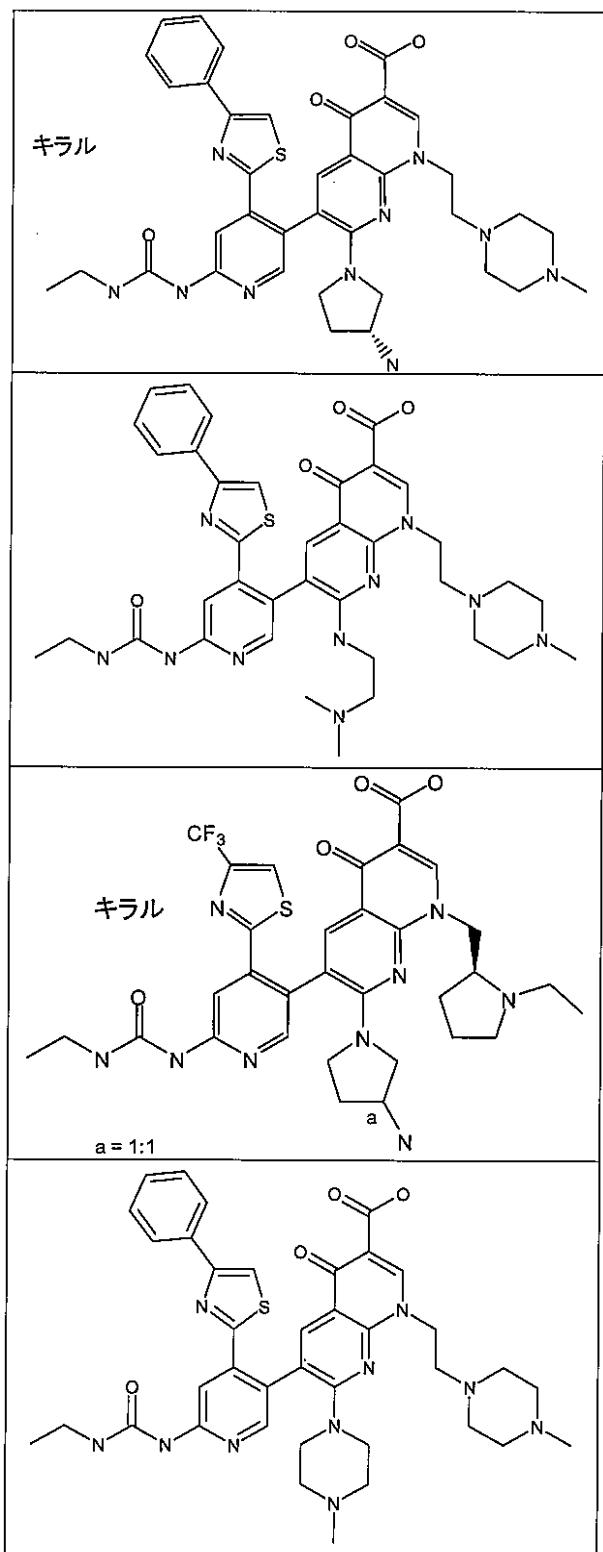


【 0 3 1 1 】

次の化合物は、上記のものと同様に、適当な出発物質および反応条件を用いて製造した；特定の場合、上記の実験を熟練業者の範囲内でより少なく修飾して（すなわち、本明細書中に与えられている説明／実験に照らして）。更に、下の表中の化合物を、*S. aureus* Gy r B ATPアーゼの阻害を測定することについて上に記載の検定と実質的に同様の検定で調べたが、それらは、上に示された化合物の場合と同様の程度の *S. aureus* Gy r B ATPアーゼ阻害パーセントを有することが判明した。

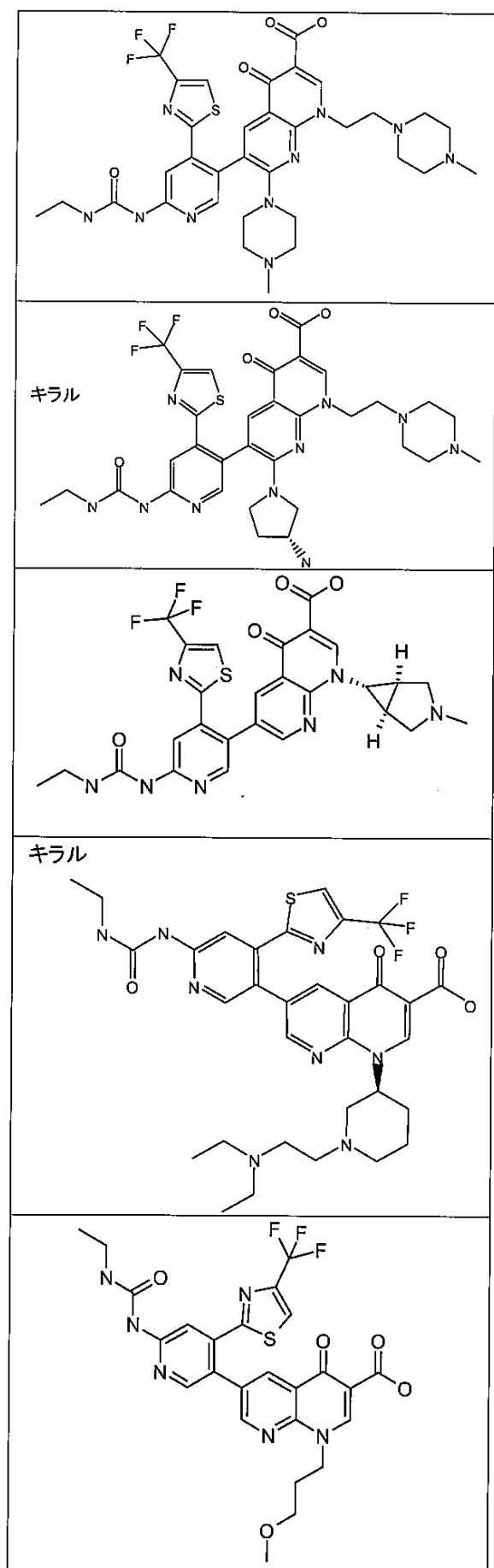
【 0 3 1 2 】

【表 3 9】

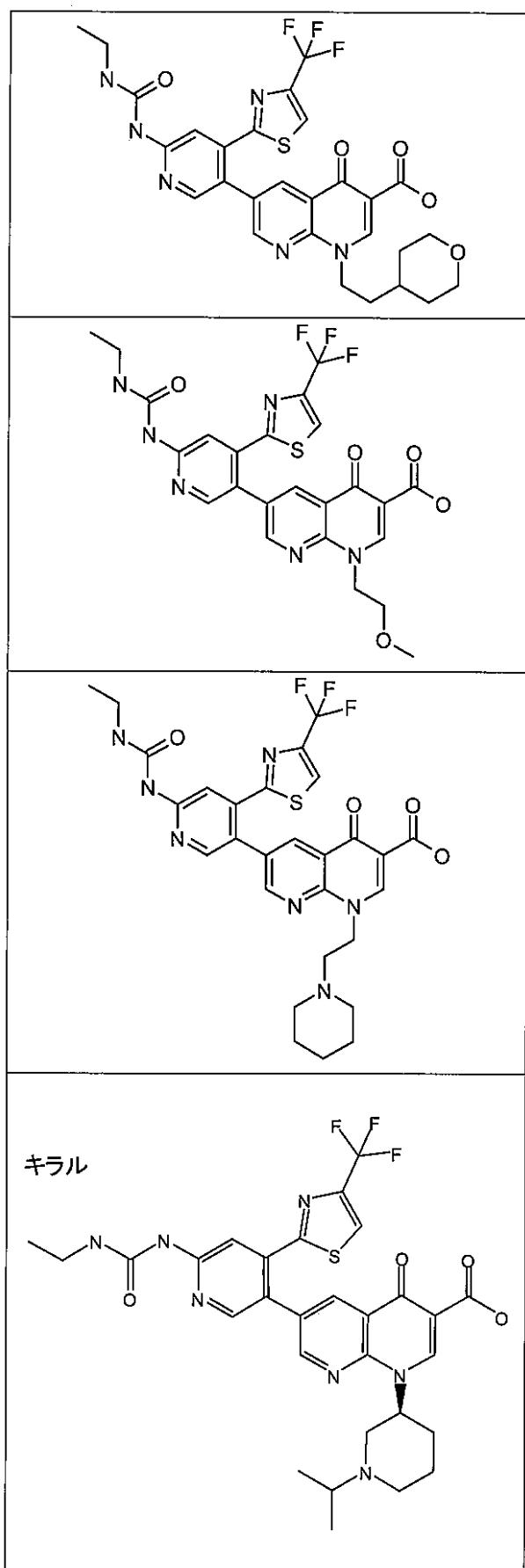


【0 3 1 3】

【表40】

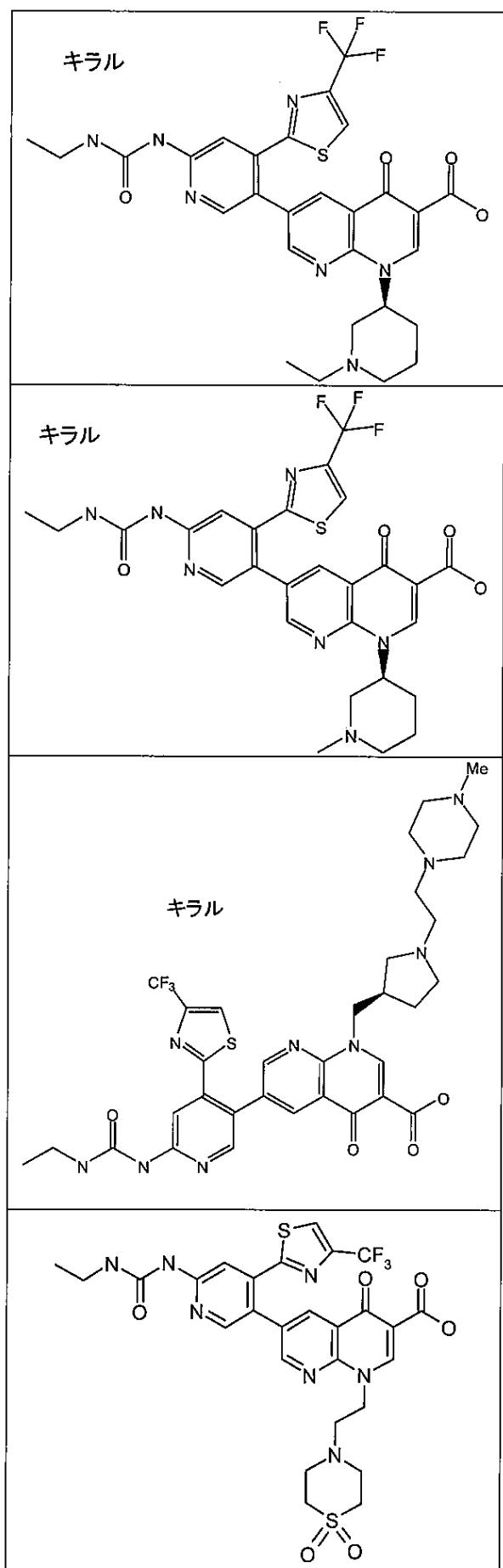


【表 4 1】

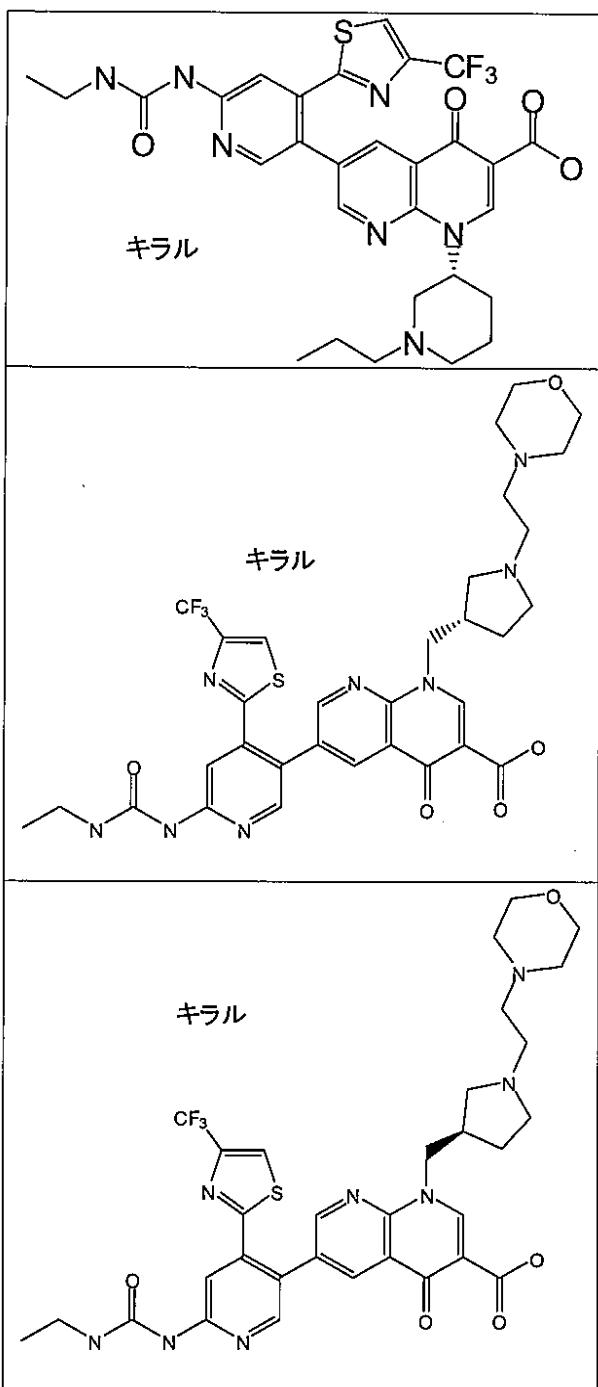


【0 3 1 5】

【表 4 2】



【表 4 3】



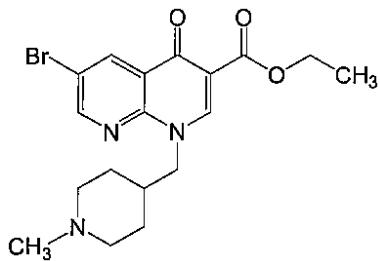
【 0 3 1 7 】

中間体 1

6 - ブロモ - 1 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メチル) - 4 - オキソ - 1 ,
4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキシレート

【 0 3 1 8 】

【化 4 0 】



10

20

30

40

50

【0319】

T H F (1 2 m L) 中に溶解した 2 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロニコチノイル) - 3 - (ジメチルアミノ) アクリル酸エチル (中間体 3 , 7 8 4 m g , 2 . 2 7 m m o l) の溶液に、 (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メタンアミン (2 9 1 m g , 2 . 2 7 m m o l) を加えた。反応混合物を、 6 0 で 2 時間攪拌後、室温に冷却し、減圧下で濃縮し、得られた残留物を、 D M F (1 2 m L) 中に再懸濁させた。炭酸カリウム (9 4 2 m g , 6 . 8 1 m m o l , 3 e q u i v .) を、その懸濁液に加え、そして反応を、 7 0 で 1 8 時間攪拌した。反応混合物を、室温に冷却後、 1 N の H C l でクエンチした。反応混合物を、水 (1 5 m L) とジクロロメタン (1 5 m L) とに分配し、層を分離した。水性層を、ジクロロメタン (2 × 1 5 m L) で抽出し、合わせた有機層を濃縮して、 6 - ブロモ - 1 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メチル) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸エチル (9 4 5 m g , > 9 9 %) を得た。

C ₁₈H ₂₂BrN ₃O ₃ [M + H] ⁺ の理論値 : 4 0 9 . 9 。

【0320】

中間体 2

次の中間体は、中間体 1 について記載の手順にしたがって、指定の出発物質から製造した。

【0321】

【表44】

中間体	化合物	データ	SM
2	6-ブロモ-1-(2-(1-メチルピペリジン-4-イル)エチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル	C ₁₉ H ₂₄ BrN ₃ O ₃ [M + H] ⁺ の理論値 : 424.1 ¹ H NMR (¹ D- DMSO) δ 8.89 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 4.49-4.44 (m, 2H), 4.28-4.21 (m, 2H), 2.74-2.68 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 1.81-1.64 (m, 4H), 1.29 (t, 3H), 1.27-1.15 (m, 5H)	中間体 3 および 2-(1-メチルピペリジン-4-イル)エタノール-1-アミン

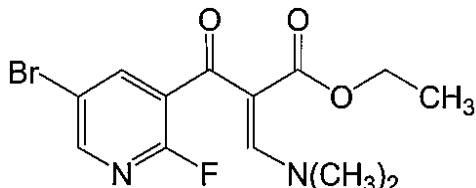
【0322】

中間体 3

2 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロニコチノイル) - 3 - (ジメチルアミノ) アクリル酸エチル

【0323】

【化41】



【0324】

10

20

30

40

50

トルエン (30 mL) 中の 5 - プロモ - 2 - フルオロニコチン酸 (3 g, 13.64 mmol) の溶液に、塩化チオニル (5 mL, 68.18 mmol, 5 equiv.) を加えた後、DMF (0.5 mL) を加えた。これを、110 °C で 2 時間攪拌後、真空中で濃縮した。残留物を、THF (15 mL) 中に再懸濁させ、そして THF (15 mL) 中の 3 - (ジメチルアミノ) アクリル酸エチル (2 mL, 13.64 mmol) およびトリエチルアミン (2.85 mL, 20.45 mmol) の溶液に滴下した。その反応を、70 °C で 18 時間攪拌し、室温に冷却し、水でクエンチした。反応を、水 (70 mL) と酢酸エチル (70 mL) とに分配し、層を分離した。水性層を、酢酸エチル (2 x 70 mL) で抽出した。合わせた有機層を、1 N の HCl (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。その濃縮物を、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、2 - (5 - プロモ - 2 - フルオロニコチノイル) - 3 - (ジメチルアミノ) アクリル酸エチルを橙色固体 (3.64 g, 77%) として得た。
¹H NMR (d₆-DMSO) δ: 8.42 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.91 (s, 1H), 3.94-3.87 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 0.92 (t, 3H)。

10

20

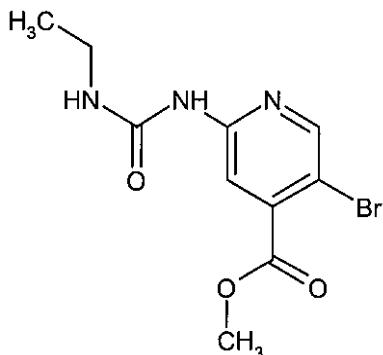
【0325】

中間体 4

5 - プロモ - 2 - (3 - エチルウレイド) イソニコチン酸メチル

【0326】

【化42】



【0327】

30

2 - アミノ - 5 - プロモイソニコチン酸メチル (200 g, 865 mmol) を、クロロホルム (1.2 L) 中に溶解させ、2 L の Parr 装置中に入れた。イソシアニ酸エチル (204 mL, 2.59 mol) を加え、Parr 装置を 40 °C で 36 時間加熱し、その時点でき、反応が終わったことを確かめた。次に、その混合物を室温に冷却し、濃縮し、そして固体を、2 : 1 の酢酸エチル : テトラヒドロフラン (3 L) 中に溶解させた。この溶液を、水 (1 L) で抽出し、その水を、酢酸エチル (300 mL) で逆抽出した。有機層を一緒にした後、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、261 g (定量的) の 5 - プロモ - 2 - (3 - エチルウレイド) イソニコチン酸メチルを暗黄色固体として得た。

MS (ESI-): C₁₀H₁₂BrN₃O₃ について 302.0 (M⁺)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.22 (t, 3H), 3.41 (q, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.42 (s, 1H)

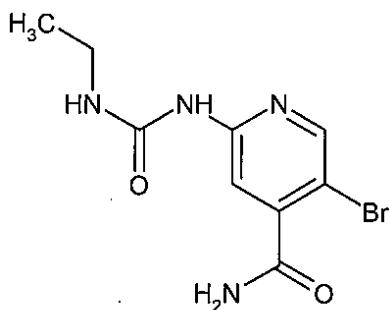
40

中間体 5

5 - プロモ - 2 - (3 - エチルウレイド) イソニコチニアミド

【0328】

【化43】



10

【0329】

5-ブロモ-2-(3-エチルウレイド)イソニコチニン酸メチル(中間体4, 261g, 865mmol)およびメタノール中の7Nアンモニア(1.7L)の溶液を、室温で3日間攪拌させた。次に、沈澱した固体を、濾過によって集め、メタノール(2×500mL)ですすぎ洗浄後、高真空ポンプで一晩乾燥させて、237g(95%)の5-ブロモ-2-(3-エチルウレイド)イソニコチニアミドを平滑な白色固体として得た。

MS (ESI): C₉H₁₁BrN₄O₂について 287.0 (MH⁺)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 1.1 (t, 3H), 3.18 (q, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.39 (s, 1H)

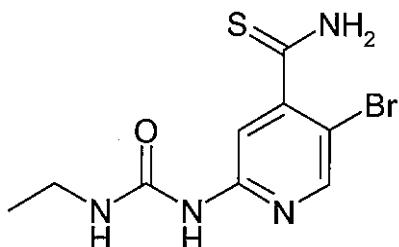
中間体6

20

5-ブロモ-2-(3-エチルウレイド)ピリジン-4-カルボチオアミド

【0330】

【化44】



30

【0331】

5-ブロモ-2-(3-エチルウレイド)イソニコチニアミド(中間体5, 237g, 830mmol)、ローソン試薬(336g, 830mmol)およびテトラヒドロフラン(3L)の懸濁した混合物を、70で18時間攪拌した。沈澱を、濾過によって集め、メチルtert-ブチルエーテル(2×500L)で抽出した。次に、この固体を、真空オーブン中において50で12時間乾燥させて、192g(77%)の5-ブロモ-2-(3-エチルウレイド)ピリジン-4-カルボチオアミドをオフホワイト固体として得た。

MS (ESI): C₉H₁₁BrN₄OSについて 304.1 (MH⁺)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 1.1 (t, 3H), 3.18 (q, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 10.28 (s, 1H)。

40

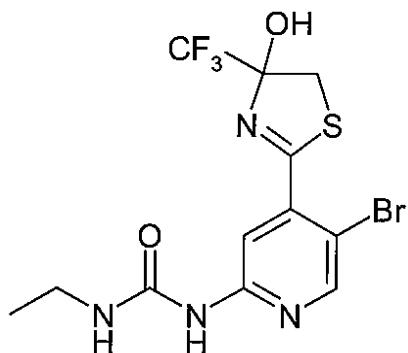
【0332】

中間体7

1-(5-ブロモ-4-(4-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-4-ヒドロチアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)-3-エチル尿素

【0333】

【化45】



10

【0334】

アセトニトリル(3L)中の5-ブロモ-2-(3-エチルウレイド)ピリジン-4-カルボチオアミド(中間体6, 160g, 510mmol)、3-ブロモ-1,1,1-トリフルオロアセトン(200g, 1.02mol)の懸濁液を、80で20時間加熱した。次に、その溶液を冷却し、濃縮した。2:1のアセトニトリル:メチルtert-ブチルエーテル(2.4L)を加え、このようにして得られた溶液を、ロトバブ(rotovap)上に置き、溶媒の容量を半分に減少させた。形成された沈澱を、濾過し、真空オーブン中において40で乾燥させた。濾液を静置させた後、更に固体を析出させ、そして更に2回の沈澱収量を集め、真空オーブン中において40で乾燥させて、202.4g(92%)の合わせた採集物の1-(5-ブロモ-4-(4-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロチアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)-3-エチル尿素を淡黄色固体として得た。

MS(ESP): C₁₂H₁₂BrF₃N₄O₂Sについて413.0(MH⁺)

¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): 1.05(t, 3H), 3.10(q, 2H), 3.60(d, 1H), 3.85(d, 1H), 7.58(s, 1H), 7.95(s, 1H), 8.42(s, 1H), 9.42(s, 1H)。

【0335】

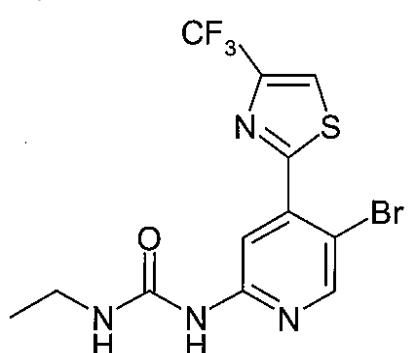
中間体8

1-(5-ブロモ-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)-3-エチル尿素

30

【0336】

【化46】



40

【0337】

テトラヒドロフラン(3L)中の1-(5-ブロモ-4-(4-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロチアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)-3-エチル尿素(中間体7, 175.8g, 430mmol)およびトリエチルアミン(295mL, 2.13mol)の懸濁液を調製し、室温で攪拌した。メタンスルホニルクロリド(106mL, 1.36mol)を、1時間にわたって滴下した。この混合物を、室温で6時間攪拌した。固体を濾過によって集め、テトラヒドロフラン(2×500mL)ですすぎ洗浄し、そして濾液を保持し、固体を捨てた。合わせたテトラヒドロフラン層

50

を濃縮して、粘稠な黄色半固体とした後、それを水(2×500mL)で洗浄した。この固体を、更に、水(500mL)と一緒に18時間攪拌後、濾過し、真空オーブン中において50℃で12時間乾燥させて、121.8g(73%)の1-(5-プロモ-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)-3-エチル尿素をオフホワイト固体として得た。

MS (ESI): C₁₂H₁₀BrF₃N₄OSについて395.0 (M+H⁺)
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 1.1 (t, 3H), 3.20 (q, 2H), 7.23 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.40 (s, 1H)。

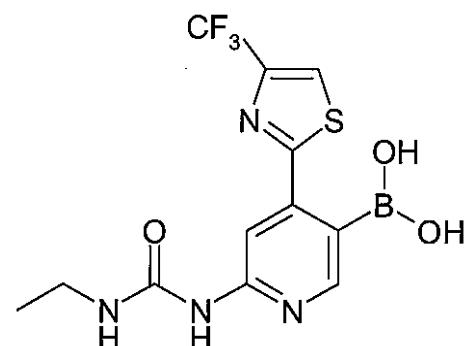
【0338】

中間体9

6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イルボロン酸

【0339】

【化47】



【0340】

テトラヒドロフラン(1.25L)中の1-(5-プロモ-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)-3-エチル尿素(中間体8, 50g, 130mmol)の懸濁液を調製し、-50℃で攪拌した。テトラヒドロフラン中の2.0Mイソプロピルマグネシウムクロリド(165mL, 330mmol)を、45分間にわたって滴下して、温度が-35℃を決して越えないようにした。その反応を、-40℃で更に1時間攪拌後、-78℃に冷却した。次に、ヘキサン中の2.5Mn-ブチルリチウム(293mL, 730mmol)を、反応混合物に1時間にわたって滴下して、温度が-65℃を決して越えないようにした。次に、この混合物を、-78℃に1.5時間戻させた。ホウ素メトキシド(155mL, 1.39mol)を1度に加え、冷浴を除去した。この時点で、粘着性固体を形成し、反応混合物を激しく攪拌した。反応を室温に温め、1時間攪拌させた。次に、6N塩酸(300mL)を徐々に加えて、発泡を最小限にし、そして反応を室温で30分間攪拌して、固体がすべて溶解するようにした。反応を濃縮して、テトラヒドロフランを除去後、水(1L)を加えた。その溶液を、25%水酸化ナトリウムでpH10へ塩基性にし、そして全容量を水で増加して2Lとした。その水溶液を、メチルtert-ブチルエーテル(3×650mL)で抽出した。有機層を一緒にし、5%水酸化ナトリウム(500mL)で抽出した。水性相を一緒にし、6N塩酸でpH5.5へ酸性にして、懸濁液を形成した。この懸濁液を、2:1の酢酸エチル:THF(3×1.3L)で抽出して、固体をすべて確実に有機層中に溶解させた。有機層を一緒にし、水(1L)で洗浄し戻した後、濃縮した。その濃縮物を、メチルtert-ブチルエーテル(1L)で摩碎した。得られた固体を、真空オーブン中において50℃で18時間乾燥させて、35g(77%)の6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イルボロン酸をオフホワイト固体として得た。

MS (ESI): C₁₂H₁₂BF₃N₄O₃Sについて361.2 (M+H⁺)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 1.10 (t, 3H), 3.18 (m, 2H), 7.75 (brt, 1H), 7.91 (50

10

20

30

40

50

s, 1H), 8.18 (br, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.31 (s, 1H)。

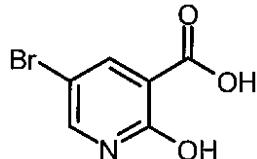
【0341】

中間体10

5 - ブロモ - 2 - ヒドロキシピリジン - 3 - カルボン酸

【0342】

【化48】



10

【0343】

水(10mL)で希釈した50%水酸化ナトリウム(2.7g, 67.5mmol)中の2-ヒドロキシピリジン-3-カルボン酸(2g, 14.3mmol)の溶液に、次亜臭素酸ナトリウム溶液(15mL)を加えた。その次亜臭素酸ナトリウム溶液は、臭素(1.81g, 11.3mmol)を、水(15mL)中の50%水酸化ナトリウム(3.4g, 84.5mmol)の溶液に0で加えた後、その溶液を希釈して50mLとすることによって調製した。3日後、反応溶液を、氷浴中で冷却し、12N塩酸溶液で注意深く酸性にした。形成された固体を、濾過によって集め、水で洗浄後、乾燥させて、1.4g(70%)の5-ブロモ-2-ヒドロキシピリジン-3-カルボン酸を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.11 (s, 1H), 8.15 (s, 1H)。

Mass (APCI - ve Scan): m/z 217.9 (M - H)。

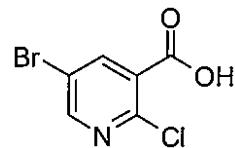
【0344】

中間体11

5 - ブロモ - 2 - クロロピリジン - 3 - カルボン酸

【0345】

【化49】



30

【0346】

5-ブロモ-2-ヒドロキシピリジン-3-カルボン酸(中間体10, 1.4g, 64.2mmol)に、塩化チオニル(70mL)およびジメチルホルムアミド(8mL)を加えた。反応混合物を、加熱して3時間還流した。冷却後、過剰の塩化チオニルを、ロータリーエバボレーションによって除去し、そして残留物を、水(1L)中に注ぎ、酢酸エチル(3×100mL)で抽出した。有機層を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、濾過し、濃縮して、7.0g(47%)の5-ブロモ-2-クロロピリジン-3-カルボン酸を得た。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.44 (s, 1H), 8.72 (s, 1H)。

Mass (APCI - ve Scan): m/z 235.9 (M - H)。

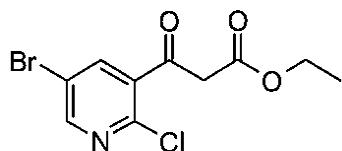
【0347】

中間体12

3 - (5 - ブロモ - 2 - クロロピリジン - 3 - イル) - 3 - オキソプロパン酸エチル

【0348】

【化50】



【0349】

無水テトラヒドロフラン(70mL)中の5-ブロモ-2-クロロピリジン-3-カルボン酸(中間体11, 7.0g, 29.7mmol)の懸濁液に、1,1'-カルボニルビス(1H-イミダゾール)(CDI)(5.8g, 35.7mmol)を加えた。反応混合物を、加熱して2時間還流後、室温に冷却し、そしてその粗製溶液を、更に精製することなく次の工程に用いた。無水テトラヒドロフラン(80mL)中の3-エトキシ-3-オキソプロパン酸(3.93g, 29.7mmol)の溶液を、0に冷却し、ジエチルエーテル中のメチルマグネシウムプロミド(16mL, 3M溶液)を滴下した。0で20分間攪拌後、中間体11およびCDIより調製した粗製溶液を加え、その反応を60に加熱した。16時間加熱後、反応混合物を室温に冷却後、水中に注いだ。そのpHを、濃塩酸溶液で5に調整し、その溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、3-(5-ブロモ-2-クロロピリジン-3-イル)-3-オキソプロパン酸エチル(5.0g, 55%)を帶赤色油状物として与えた。

10

【0350】

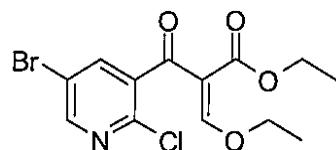
中間体13

(2Z)-2-[(5-ブロモ-2-クロロピリジン-3-イル)カルボニル] -3-エトキシプロパ-2-エン酸エチル

20

【0351】

【化51】



30

【0352】

3-(5-ブロモ-2-クロロピリジン-3-イル)-3-オキソプロパン酸エチル(中間体12, 1.0g, 3.26mmol)を、無水酢酸(0.83g, 8.16mM)中に懸濁させ、そして1,1',1''-[メタントリイルトリス(オキシ)]トリエタン(0.725g, 4.90mmol)を加えた。反応混合物を、130に3時間加熱後、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。そのようにして得られた残留物を、キシレンで共蒸留して(2~3回)、(2Z)-2-[(5-ブロモ-2-クロロピリジン-3-イル)カルボニル] -3-エトキシプロパ-2-エン酸エチル(1.1g)を得、それを、更に精製することなく次の工程に用いた。

40

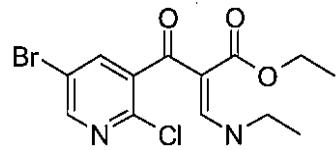
【0353】

中間体14

(2Z)-2-[(5-ブロモ-2-クロロピリジン-3-イル)カルボニル] -3-(エチルアミノ)プロパ-2-エン酸エチル

【0354】

【化52】



【0355】

50

残留する(2Z)-2-[[(5-ブロモ-2-クロロピリジン-3-イル)カルボニル]-3-エトキシプロパ-2-エン酸エチル(中間体13, 1.1g; 3.03mmol)を、ジクロロメタン(50mL)中に懸濁させ、そしてエチルアミンガスを、混合物中に、出発物質が消失するまで通気した。反応混合物を水で洗浄し、有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、700mg(63.9%)の(2Z)-2-[(5-ブロモ-2-クロロピリジン-3-イル)カルボニル]-3-(エチルアミノ)プロパ-2-エン酸エチルを得、それを、更に精製することなく次の工程に用いた。

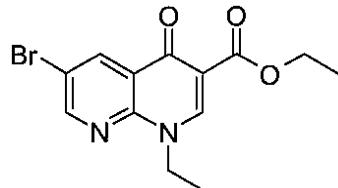
【0356】

中間体15

6-ブロモ-1-エチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル

【0357】

【化53】



【0358】

上の粗製化合物である(2Z)-2-[(5-ブロモ-2-クロロピリジン-3-イル)カルボニル]-3-(エチルアミノ)プロパ-2-エン酸エチル(中間体14, 700mg)を、アセトニトリル(30mL)中に懸濁させ、そして炭酸カリウム(0.9g, 6.53mmol)およびエチルアミン(1eq)を加えた。その混合物を、80℃に16時間加熱後、室温に冷却し、濾過して、炭酸カリウムを除去した。水を濾液に加え、沈澱した生成物を濾過し、乾燥させて、500mg、50%の6-ブロモ-1-エチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチルを得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.27 (t, 3H), 1.34 (t, 3H), 4.22 - 4.27 (q, 2H), 4.45 - 4.50 (q, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.98 (s, 1H)。

LC-MS: m/z 325.1 (M+H), 327 (M+2)。

【0359】

次の中間体は、中間体15について記載の手順にしたがって、指定の出発物質から製造した。

【0360】

10

20

30

【表45】

中間体	化合物	データ	SM
16	6-ブロモ-1-シクロプロピル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 1.04 ~ 1.08 (m, 2H), 1.12 ~ 1.14 (m, 2H), 1.27 ~ 1.30 (t, 3H), 3.67 ~ 3.70 (m, 1H), 4.21 ~ 4.27 (q, 2H), 8.60 (s, 1H), 9.01 (s, 1H). LC-MS: m/z 337.1 (M+H)	中間体 14 および シクロプロピルピルアミン
17	6-ブロモ-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 1.29 ~ 1.38 (t, 3H), 4.17 ~ 4.24 (t, 2H), 4.25 ~ 4.27 (q, 2H), 4.54 ~ 4.56 (t, 2H), 4.82 (br s, 1H), 8.19 ~ 8.22 (br s, 1H), 8.71 ~ 8.73 (s, 2H) LC-MS: m/z 341.1 (M+H)	中間体 14 および 2-ヒドロキシエチルアミン
18	6-ブロモ-1-[(2S)-1-ヒドロキシ-4-メチルペンタン-2-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 0.86 (d, 6H), 1.27 ~ 1.36 (m, 3H), 1.39 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 4.24 (q, 2H), 5.10 (s, 1H), 5.86 (br, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.97 (s, 1H). LC-MS: m/z 399 (M+2)	中間体 14 および (S)-ロイシノール

【0361】

【表46】

中間体	化合物	データ	SM
19	6-ブロモ-1-[(2S)-1-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブタン-2-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.02 (s, 9H), 1.27-1.30 (t, 3H), 3.99-4.02 (q, 2H), 4.25-4.29 (m, 2H), 4.99-5.02 (t, 1H), 5.69-5.72 (q, 1H), 8.68-8.76 (d, 2H), 8.97-8.98 (d, 1H).</p> <p>LC-MS: m/z 399.2 (M+2)</p>	中間体14 および (2S)-2-アミノ-3,3-ジメチルブタン-1-オール

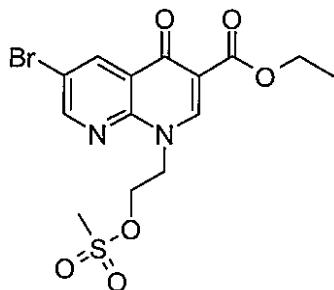
【0362】

中間体20

6-ブロモ-1-{2-[(メチルスルホニル)オキシ]エチル}-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル

【0363】

【化54】



【0364】

ジクロロメタン (50 mL) 中の 6-ブロモ-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル (中間体17, 800 mg, 2.34 mmol) およびトリエチルアミン (473 mg, 4.69 mmol) の溶液を、0 に冷却し、そしてメタンスルホニルクロリド (400 mg, 3.50 mmol) を滴下した。その混合物を、室温で3時間攪拌させた。反応混合物を水で洗浄し、有機層を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、700 mg (71%) の 6-ブロモ-1-{2-[(メチルスルホニル)オキシ]エチル}-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチルを得、それを、更に精製することなく次に工程に用いた。

【0365】

中間体21

6-ブロモ-1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル

【0366】

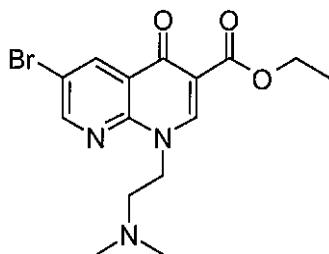
10

20

30

40

【化55】



【0367】

ジクロロメタン中の6-ブロモ-1-[2-[(メチルスルホニル)オキシ]エチル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル(中間体20, 700mg, 1.67mmol)の溶液を、N,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミンガスで、出発物質が消失するまでバージした。反応混合物を水で洗浄し、有機層を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、300mg(49%)の6-ブロモ-1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチルを得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.29 (t, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.62 (t, 2H), 4.25 (q, 2H), 4.53 (t, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.95 (s, 1H)。

LC-MS: m/z 370 (M+2)。

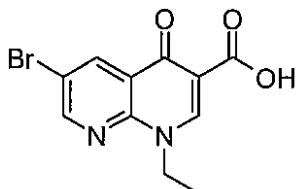
【0368】

中間体22

6-ブロモ-1-エチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸

【0369】

【化56】



【0370】

エタノール(30mL)中に溶解した6-ブロモ-1-エチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル(中間体15, 470mg, 1.44mmol)の溶液に、10%水酸化カリウム(2.9mL, 2.89mmol)を加え、その混合物を、175℃に1時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させて、残留物とした。その残留物に水(20mL)を加え、そのpHを、希塩酸(2N)で3へ調整して、固体沈殿を生じ、それを濾過し、乾燥させて、340mg(80%)の6-ブロモ-1-エチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.41 (t, 3H), 4.66 (q, 2H), 8.84 (d, 1H), 9.17 (d, 1H), 9.26 (s, 1H), 14.42 (s, 1H)。

MASS (APCI+ve Scan): m/z 299 (M+2H)。

【0371】

中間体23

6-ブロモ-1-エチル-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-ヒドロキシエチル

【0372】

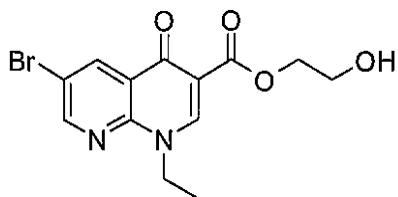
10

20

30

40

【化57】



【0373】

6 - ブロモ - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 (中間体 22 , 1 . 7 g , 5 . 72 mmol) 、エタン - 1 , 2 - ジオール (1 . 91 g , 34 . 34 mmol) およびトリフェニルホスフィン (9 . 0 g , 34 . 34 mmol) を、テトラヒドロフラン (100 mL) 中に溶解させた。アゾジカルボン酸ジエチル (D E A D) (4 . 97 g , 28 . 61 mmol) を滴下し、その混合物を、室温で 16 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、水 (100 mL) を加えた。その水性混合物を、酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出し、合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製化合物を生じた。その粗製化合物を、シリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) 上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、酢酸エチル / 石油エーテル : 1 : 1 ~ 100 : 0 の溶離勾配を用いて精製して、1 . 6 g (82 %) の 6 - ブロモ - 1 - エチル - 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 - ヒドロキシエチルを得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.53 (t, 3H), 3.56 (t, 1H), 3.94 (t, 2H), 4.49 (m, 4H), 8.64 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.88 (s, 1H) 。

MASS (A P C I + v e S c a n) : m / z 342 (M + 2 H) 。

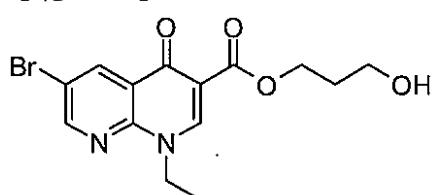
【0374】

中間体 24

6 - ブロモ - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 3 - ヒドロキシプロピル

【0375】

【化58】



【0376】

6 - ブロモ - 1 - エチル - 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 . 0 g , 6 . 73 mM) 、プロパン - 1 , 3 - ジオール (中間体 22 , 2 . 047 g , 26 . 93 mmol) およびトリフェニルホスフィン (7 . 058 g , 26 . 93 mmol) を、テトラヒドロフラン (80 mL) 中に溶解させた。アゾジカルボン酸ジエチル (D E A D) (3 . 51 g , 20 . 02 mmol) を加え、その混合物を、室温で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、そして残留物に水 (100 mL) を加えた。水性混合物を、酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出し、合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製化合物を生じた。その粗製化合物を、シリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) 上のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、生成物を、50 % 酢酸エチル / 石油エーテル ~ 100 % 酢酸エチルの勾配で溶離して、1 . 8 g (80 %) の 6 - ブロモ - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 3 - ヒドロキシプロピルを得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.39 (t, 3H), 1.86 (q, 2H), 3.59 (m, 2H), 4.27 (q,

10

20

30

40

50

2H), 4.52 (q, 2H), 4.58 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.00 (s, 1H)。

MASS (APCI + v e S c a n) : m/z 356 (M + 2H)。

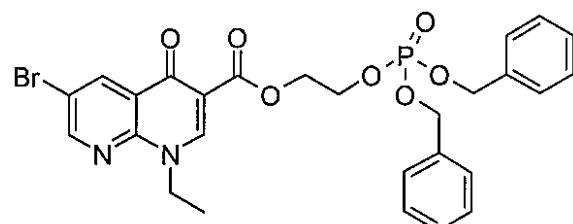
【0377】

中間体25

6 - ブロモ - 1 - エチル - 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 - { [ビス (ベンジルオキシ) ホスホリル] オキシ } エチル

【0378】

【化59】



10

【0379】

6 - ブロモ - 1 - エチル - 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 - ヒドロキシエチル (中間体 23 , 100mg , 0.29mmol) 、 リン酸水素ジベンジル (65mg , 0.23mmol) およびトリフェニルホスフィン (192mg , 0.733mmol) を、 テトラヒドロフラン (15mL) 中に溶解させた。 アゾジカルボン酸ジイソプロピル [D I A D] (106mg , 0.52mmol) を滴下し、 その混合物を、 室温で 4 時間攪拌した。 反応混合物を、 減圧下で濃縮し、 水 (100mL) を加えた。 その水性混合物を、 酢酸エチル (2 × 100mL) で抽出し、 合わせた有機層を、 無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、 濾過し、 減圧下で濃縮して、 粗製化合物を生じた。 その粗製化合物を、 シリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (10 ~ 50% 酢酸エチル / 石油エーテル) によって精製して、 60mg (40%) の 6 - ブロモ - 1 - エチル - 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 - { [ビス (ベンジルオキシ) ホスホリル] オキシ } エチルを得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 1.36 (t, 3H), 4.04 (m, 1H), 4.2-4.44 (m, 5H), 5.02 (m, 4H), 7.28 (m, 10H), 8.59 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.99 (s, 1H)

LC - MS : m/z 601 (M + H)。

20

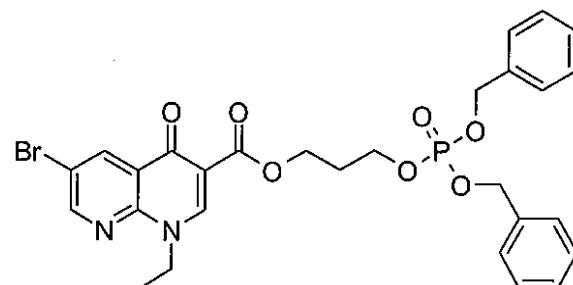
【0380】

中間体26

6 - ブロモ - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 3 - { [ビス (ベンジルオキシ) ホスホリル] オキシ } プロピル

【0381】

【化60】



40

【0382】

6 - ブロモ - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 3 - ヒドロキシプロピル (中間体 24 , 100mg , 0.28mmol) 、 リン酸水素ジベンジル (124mg , 0.44mmol) およびトリフェニルホスフィン (367mg , 1.4mmol) を、 テトラヒドロフラン (15mL) 中に溶解させた。

50

アゾジカルボン酸ジイソプロピル [D I A D] (2 8 1 m g , 1 . 4 0 m m o l) を加え、その混合物を、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮し、水 (1 0 0 m L) を加えた。その水性混合物を、酢酸エチル (2 × 1 0 0 m L) で抽出し、合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製化合物を生じた。その粗製化合物を、シリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (0 ~ 5 0 % 酢酸エチル / 石油エーテル) によって精製して、8 0 m g (4 7 %) の 6 - ブロモ - 1 - エチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 3 - { [ビス (ベンジルオキシ) ホスホリル] オキシ } プロピルを得た。

NMR (CDCl₃): 1.44 (t, 3H), 2.08 (q, 2H), 4.21 (q, 2H), 4.41 (m, 4H), 5.02 (m, 2H), 7.27 (m, 10H), 8.81 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.92 (s, 1H)。

10

【 0 3 8 3 】

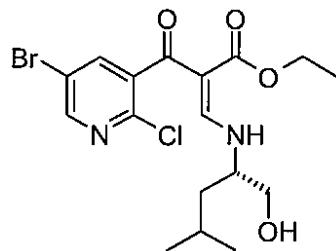
中間体 2 7

(2 Z) - 2 - [(5 - ブロモ - 2 - クロロピリジン - 3 - イル) カルボニル] - 3 - { [(2 S) - 1 - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタン - 2 - イル] アミノ } プロパ - 2 - エン酸エチル

20

【 0 3 8 4 】

【 化 6 1 】



【 0 3 8 5 】

粗製 (2 Z) - 2 - [(5 - ブロモ - 2 - クロロピリジン - 3 - イル) カルボニル] - 3 - エトキシプロパ - 2 - エン酸エチル (中間体 1 3 , 3 . 2 g) を、ジクロロメタン (3 0 m L) 中に溶解させ、(2 S) - 2 - アミノ - 4 - メチルペンタン - 1 - オール (2 . 1 7 g , 1 4 . 7 m m o l) を加えた。その混合物を、室温で 3 0 分間攪拌した。ジクロロメタン (7 0 m L) を反応混合物に加え、その混合物を、水 (2 × 1 0 0 m L) で洗浄した。有機層を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、濃厚素材を生じ、それを、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物を、2 0 % 酢酸エチル / 石油エーテルの勾配で溶離して、2 . 5 g (8 0 %) の無色濃厚素材の (2 Z) - 2 - [(5 - ブロモ - 2 - クロロピリジン - 3 - イル) カルボニル] - 3 - { [(2 S) - 1 - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタン - 2 - イル] アミノ } プロパ - 2 - エン酸エチルを得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.11 (s, 6H), 1.31 (d, 1H), 1.44 (d, 1H), 1.59 (d, 1H), 1.75 (t, 3H), 2.18 (d, 1H), 3.58 (d, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 4.02 (q, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 10.98 (d, 1H)。

30

MASS (A P C I + v e S c a n) : m / z 4 3 5 (M + 2) 。

40

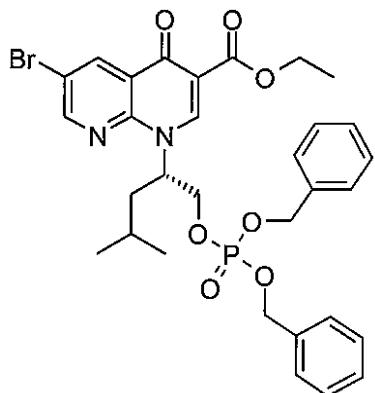
【 0 3 8 6 】

中間体 2 8

1 - { [(2 S) - 1 - { [ビス (ベンジルオキシ) ホスホリル] オキシ } - 4 - メチルペンタン - 2 - イル] - 6 - ブロモ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸エチル

【 0 3 8 7 】

【化62】



10

【0388】

(2Z)-2-[[(5-ブロモ-2-クロロピリジン-3-イル)カルボニル]-3-[(2S)-1-ヒドロキシ-4-メチルペンタン-2-イル]アミノ]プロパ-2-エン酸エチル(中間体27, 415mg, 0.95mmol)およびトリフェニルホスフィン(409mg, 1.47mmol)を、テトラヒドロフラン(30mL)中に溶解させた。アゾジカルボン酸ジイソプロピル[DIAAD](0.4mL, 2.35mmol)を加え、その混合物を、室温で1時間攪拌した。追加部分のトリフェニルホスフィン(625mg)およびアゾジカルボン酸ジイソプロピル[DIAAD](0.4mL)を加え、混合物を、室温で更に5時間攪拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮して、粗製化合物を生じた。その粗製化合物を、シリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー(10~30%酢酸エチル/石油エーテル)によって精製して、700mg(60%)の1-[(2S)-1-[(ビス(ベンジルオキシ)ホスホリル]オキシ]-4-メチルペンタン-2-イル]-6-ブロモ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチルを液状物として得た。

20

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 0.94(d, 6H), 1.24(t, 3H), 1.38(d, 1H), 1.66(d, 1H), 1.88(d, 1H), 4.22(q, 2H), 4.48(2s, 2H), 4.85(d, 4H), 6.01(d, 1H), 7.15-7.41(m, 10H), 8.62(s, 1H), 8.79(s, 1H), 8.97(s, 1H)。

30

LC-MS: m/z 659(M+H)。

【0389】

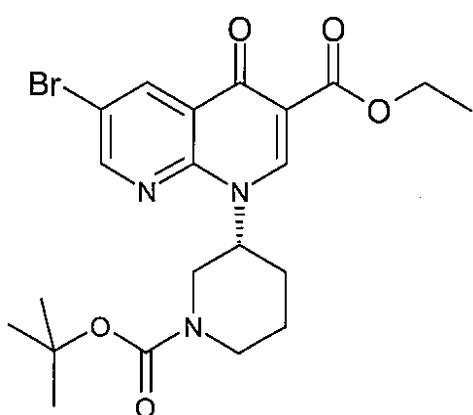
中間体29

(R)-エチル6-ブロモ-1-[(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート

30

【0390】

【化63】



40

【0391】

2-(5-ブロモ-2-フルオロニコチノイル)-3-(ジメチルアミノ)アクリル酸

50

エチル(中間体3, 2.0g, 5.79mmol)、(R)-tert-ブチル3-アミノピペリジン-1-カルボキシレート(1.160g, 5.79mmol, CNH technologies)および炭酸カリウム(2.042g, 7.38mmol, Aldrich)を、THF(10.0mL)中で一緒にした。その反応を、60で2時間加熱した。2時間後、DMF(5.0mL)を加えた。反応を、90で14時間加熱した。反応混合物を0に冷却し、そして1NのHClを、pHが約4になるまで徐々に加えた。得られた沈澱を濾過し、水で洗浄し、一晩乾燥させて、淡黄色固体(2.10g, 75%)を得た。

MS(ES)(M+H)⁺: C₂₁H₂₆BrN₃O₅について481。

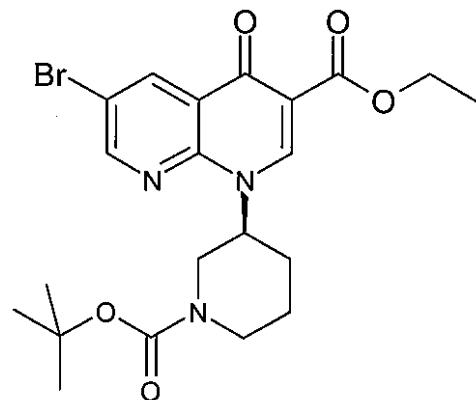
【0392】

中間体30

(S)-エチル6-ブロモ-1-(1-(tert-ブトキカルボニル)ピペリジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート

【0393】

【化64】



【0394】

2-(5-ブロモ-2-フルオロニコチノイル)-3-(ジメチルアミノ)アクリル酸エチル(中間体3, 2.0g, 5.79mmol)、(S)-tert-ブチル3-アミノピペリジン-1-カルボキシレート(1.160g, 5.79mmol)および炭酸カリウム(2.042g, 7.38mmol)を、DMF(10.0mL)中で一緒にした。反応混合物を、90で2時間加熱した。反応混合物を0に冷却し、そして1NのHClを、pHが5になるまで徐々に加えた。得られた沈澱を、濾過によって集め、水で洗浄し、一晩乾燥させて、淡黄色固体(2.10g, 75%)を得た。

MS(ES)(M+H)⁺: C₂₁H₂₆BrN₃O₅について481。

【0395】

中間体31～32

次の中間体は、中間体30について記載の手順により、指定の出発物質(SM)から製造した。

【0396】

10

20

30

40

【表47】

中間体	化合物	データ	SM
31	(S)-エチル 6-ブロモ-1-((1-エチルピロリジン-2-イル)メチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート	MS (ES) $(M+H)^+$: $C_{18}H_{22}BrN_3O_3$ について 409 1H NMR (300 MHz) δ ppm 8.97 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 4.41 (d, $J=5.27$ Hz, 2 H), 4.25 (q, $J=7.28$ Hz, 2 H), 3.06 (t, $J=6.78$ Hz, 1 H), 2.81 - 2.98 (m, 2 H), 2.07 - 2.28 (m, 3 H), 1.70 - 1.85 (m, 1 H), 1.52 - 1.67 (m, 2 H), 1.44 (ddd, $J=7.72, 4.14, 3.96$ Hz, 1 H), 1.28 (t, $J=7.16$ Hz, 3 H), 0.89 (t, $J=7.16$ Hz, 3 H).	中間体3 および (S)-(1-エチルピロリジン-2-イル)メテンアミン
32	(R)-エチル 6-ブロモ-1-((1-エチルピロリジン-2-イル)メチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート	MS (ES) $(M+H)^+$: $C_{18}H_{22}BrN_3O_3$ について 409 1H NMR (300 MHz) δ ppm 8.98 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 4.42 (br. s., 2 H), 4.25 (q, $J=7.03$ Hz, 2 H), 3.07 (br. s., 1 H), 2.21 (br. s., 2 H), 1.78 (d, $J=9.80$ Hz, 1 H), 1.39 - 1.70 (m, 3 H), 1.28 (t, $J=7.16$ Hz, 3 H), 0.83 - 0.99 (m, 3 H)	中間体3 および (R)-(1-エチルピロリジン-2-イル)メテンアミン

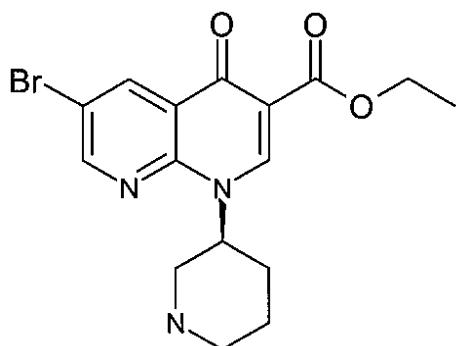
【0397】

中間体33

(S)-エチル 6-ブロモ-4-オキソ-1-(ピペリジン-3-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート

【0398】

【化65】



10

【0399】

(S)-エチル6-ブロモ-1-((1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート(中間体30, 10.847g, 22.58mmol)を、ジクロロメタン(10mL)に溶解し、ジオキサン(113mL, 451.63mmol)中の4MのHClを加え、同時に、RTで1時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、そして残留物を、DCM、エーテルおよびEtOAcで摩碎して、所望の生成物を黄色固体として得た。(S)-エチル6-ブロモ-4-オキソ-1-((ピペリジン-3-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート(8.50g, 90%)を、HCl塩として回収した。

20

MS (ES) (M + H)⁺ : C₁₆H₁₈BrN₃O₃ · [HCl]について381。

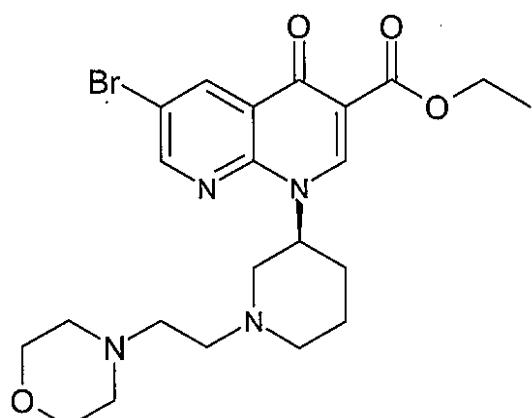
【0400】

中間体34

(S)-エチル6-ブロモ-1-((1-(2-モルホリノエチル)ピペリジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート

【0401】

【化66】



30

【0402】

(S)-エチル6-ブロモ-4-オキソ-1-((ピペリジン-3-イル)-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート塩酸塩(中間体33, 0.400g, 0.96mmol)およびK₂CO₃(0.663g, 4.80mmol)を、アセトニトリル(3mL)中に入れ、4-(2-ブロモエチル)モルホリン塩酸塩(0.221g, 0.96mmol)を加えた。反応混合物を、マイクロ波中において120℃に30分間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、そして無機層を、EtOAcで2回洗浄した。溶媒を真空中で除去した。(S)-エチル6-ブロモ-1-((1-(2-モルホリノエチル)ピペリジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート(0.420g, 89%)を、黄褐色固体として回収

40

50

したが、それを、更に精製することなく続行させる。

MS (ES) (M + H)⁺ : C₂₂H₂₉BrN₄O₄ について 494。

【0403】

中間体35

次の中間体は、中間体34について記載の手順により、指定の出発物質(SM)から製造した。

【0404】

【表48】

中間体	化合物	データ	SM
35	(S)-エチル 6-ブロモ-1-(1-(2-(ジエチルアミノ)エチル)ピペリジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート	MS (ES) (M+H) ⁺ : C ₂₂ H ₃₁ BrN ₄ O ₃ について 480	2-クロロ- N,N-ジエチルエタンアミン塩酸塩 および 中間体33

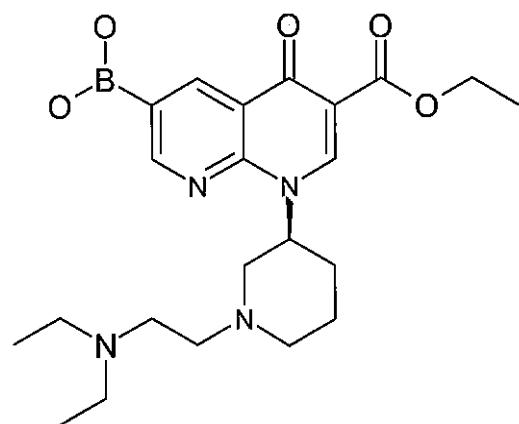
【0405】

中間体36

(S)-8-(1-(2-(ジエチルアミノ)エチル)ピペリジン-3-イル)-6-(エトキシカルボニル)-5-オキソ-5,8-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イルボロン酸

【0406】

【化67】



【0407】

(S)-エチル 6-ブロモ-1-(1-(2-(ジエチルアミノ)エチル)ピペリジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート(中間体35, 2.7g, 5.63mmol)およびPdCl₂(PPh₃)₂(

10

20

30

40

50

0.395 g, 0.56 mmol) を一緒にし、1,4-ジオキサン(50 mL)中に懸濁させた。そのスラリーを脱気し、窒素でバージした後、穏やかに75に20分間加温した。次に、4,4',4',5,5',5' - オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(4.29 g, 16.90 mmol)を一度に加え、温度を100に上昇させた。1時間加熱後、トリエチルアミン(0.784 mL, 5.63 mmol)および酢酸カリウム(1.658 g, 16.90 mmol)を、逐次的に加えた。反応混合物を、還流しながら一晩加熱した。反応混合物を室温に冷却し、セライトを介して濾過した。溶媒を真空中で除去し、そして残留物を、ISCOによって0~20%勾配のDCM/メタノールで精製した。(S)-8-(1-(2-(ジエチルアミノ)エチル)ピペリジン-3-イル)-6-(エトキシカルボニル)-5-オキソ-5,8-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イルボロン酸(2.0 g, 8.0%)を、褐色固体として回収した。
10

MS(ES)(M+H)⁺: C₂₂H₃₃BN₄O₅について445。

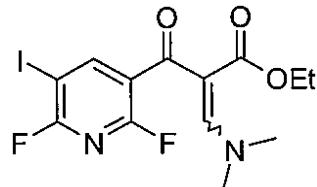
【0408】

中間体37

2-(2,6-ジフルオロ-5-ヨードニコチノイル)-3-(ジメチルアミノ)アクリル酸エチル

【0409】

【化68】



20

【0410】

2,6-ジフルオロ-5-ヨードニコチニ酸(21 g, 73.69 mmol, WO 2009/089263号特許より)を、トルエン(100 mL)中に懸濁させた。塩化チオニル(26.9 mL, 368.44 mmol)および1 mLのDMFを加え、その混合物を、還流しながら1時間加熱した。反応混合物を、真空中で濃縮した。得られた残留物を、10 mLのTHF中に入れ、トリエチルアミン(15.41 mL, 110.53 mmol)を加えた後、3-(ジメチルアミノ)アクリル酸エチル(10.55 mL, 73.69 mmol)を滴下した。反応混合物を、還流しながら1時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、そして水(50 mL)と酢酸エチル(50 mL)とに分配した。水性層を、酢酸エチル(2×50 mL)で抽出し、有機層を、1 NのHCl(50 mL)およびブライン(50 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。ISCOによって10~100%のEtOAc/ヘキサン勾配流を用いて精製して、2-(2,6-ジフルオロ-5-ヨードニコチノイル)-3-(ジメチルアミノ)アクリル酸エチル(14.4 g, 35.1 mmol, 47.6%)を、淡桃色固体として回収した。
30

MS(ES)(M+H)⁺: C₁₃H₁₃F₂IN₂O₃について411

¹H NMR ppm 8.47 (t, J=8.29 Hz, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 3.93 (q, J=7.28 Hz, 2 H), 3.36 (br. s., 3 H), 2.81 (br. s., 3 H), 0.96 (t, J=7.16 Hz, 3 H)。

【0411】

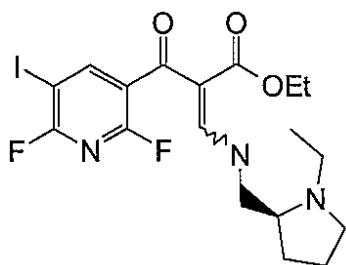
中間体38

(S)-エチル2-(2,6-ジフルオロ-5-ヨードニコチノイル)-3-((1-エチルピロリジン-2-イル)メチルアミノ)アクリレート

【0412】

40

【化69】



【0413】

2-(2,6-ジフルオロ-5-ヨードニコチノイル)-3-(ジメチルアミノ)アクリル酸エチル(中間体37, 0.500g, 1.10mmol)を、THF(40mL)に溶解し、0に10分間冷却後、(S)-(1-エチルピロリジン-2-イル)メタノアミン(0.153mL, 1.10mmol)を加え、室温で2分間攪拌した。反応混合物を、飽和NH₄Clでクエンチし、EtOAcで希釈し、分離し、乾燥させ、溶媒を除去した。残留物を、ISCO上において0~5%勾配のDCM/メタノールによって精製して、(S)-エチル2-(2,6-ジフルオロ-5-ヨードニコチノイル)-3-(1-エチルピロリジン-2-イル)メチルアミノ)アクリレート(0.360g, 67%)を赤色油状物として得た。

MS(ES)(M+H)⁺: C₁₈H₂₂F₂IN₃O₃について494。

【0414】

中間体39

次の中間体は、中間体38について記載の手順により、指定の出発物質(SM)から製造した。

【0415】

【表49】

中間体	化合物	データ	SM
39	2-(2,6-ジフルオロ-5-ヨードニコチノイル)-3-(エチルアミノ)アクリル酸エチル	MS(ES)(M+H) ⁺ : C ₁₃ H ₁₃ F ₂ IN ₂ O ₃ について411	中間体37 および エタンアミン

【0416】

中間体40

(S)-エチル7-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)-1-((1-エチルピロリジン-2-イル)メチル)-6-ヨード-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート

【0417】

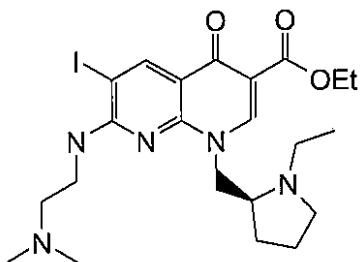
10

20

30

40

【化70】



【0418】

10

(S) - エチル 2 - (2,6 - ジフルオロ - 5 - ヨードニコチノイル) - 3 - ((1 - エチルピロリジン - 2 - イル) メチルアミノ) アクリレート (中間体 38, 0.360 g, 0.73 mmol) を、DMF (5 mL) に溶解し、K₂CO₃ (0.303 g, 2.19 mmol) を加え、反応混合物を、90 °C に 15 分間熱した。反応混合物を室温に冷却し、N¹, N¹ - ジメチルエタン - 1,2 - ディアミン (0.080 mL, 0.73 mmol) を加え、15 分間攪拌した。反応混合物を、水でクエンチし、EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機層を、ブラインで 2 回洗浄し、Mg₂SO₄ 上で乾燥させ、溶媒を除去した。粗生成物を、更に精製することなく続行させた。

MS (ES) (M + H)⁺ : C₂₂H₃₂IN₅O₃ について 542。

【0419】

20

中間体 41 ~ 42

次の中間体は、中間体 40 について記載の手順により、指定の出発物質 (SM) から製造した。

【0420】

【表 50】

中間体	化合物	データ	SM
41	7-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)-1-エチル-6-ヨード-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル	MS (ES) $(M+H)^+$: $C_{17}H_{23}IN_4O_3$ について 459	中間体 39 および N1, N1-ジメチルエタン-1,2-ジアミン
42	1-エチル-6-ヨード-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル	MS (ES) $(M+H)^+$: $C_{18}H_{23}IN_4O_3$ について 471	中間体 39 および 1-メチルピペラジン

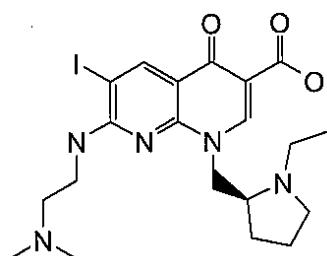
【0421】

中間体 43

(S)-7-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)-1-((1-エチルピロリジン-2-イル)メチル)-6-ヨード-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸

【0422】

【化71】



【0423】

次に、(S)-エチル7-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)-1-((1-エチルピロリジン-2-イル)メチル)-6-ヨード-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート(中間体40)を、メタノール(2mL)およびTHF(5mL)に溶解し、1mLの2NのLiOHを加え、室温で30分間攪拌した。溶媒を真空中で除去して、(S)-7-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)-1-((1-エチルピロリジン-2-イル)メチル)-6-ヨード-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸を淡褐色固体として得、それを、更に精製することなく続行させる。

10

20

30

40

50

MS (ES) (M + H)⁺ : C₂₀H₂₈IN₅O₃ について 514。

【0424】

中間体 44 ~ 45

次の中間体は、中間体 43 について記載の手順により、指定の出発物質 (SM) から製造した。

【0425】

【表 51】

中間体	化合物	データ	SM
44	7-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)-1-エチル-6-ヨード-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸	MS (ES) (M+H) ⁺ : C ₁₅ H ₁₉ IN ₄ O ₃ について 431	中間体 41
45	1-エチル-6-ヨード-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸	MS (ES) (M+H) ⁺ : C ₁₆ H ₁₉ IN ₄ O ₃ について 443	中間体 42

【0426】

中間体 46

1-(5-ブロモ-4-(4-イソブチルチアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)-3-エチル尿素

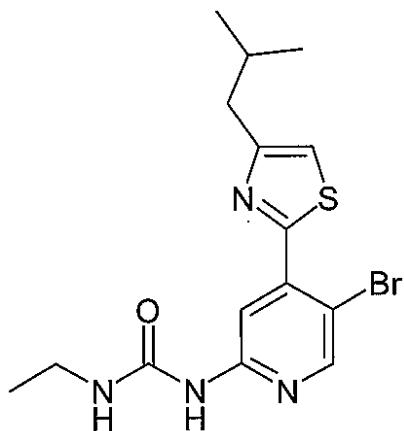
【0427】

10

20

30

【化72】



10

【0428】

100mL丸底フラスコ中において、5-ブロモ-2-(3-エチルウレイド)ピリジン-4-カルボチオアミド(中間体6, 0.95g, 3.13mmol)および1-ブロモ-4-メチルペンタン-2-オン(0.561g, 3.13mmol, Chem. Pharm. Bull., 2001, 49(8), 988 - 998)を、EtOH(10mL)中で混合して、黄色懸濁液を生じた。反応混合物を、80℃に3時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。ACNを加え、そして残留固体を、ACN(3x)と共に沸させた。得られた1.02gの粗製素材を、更に精製することなく続行させた。

20

LC/MS (ES⁺) [(M+H)⁺] : C₁₄H₁₅BrN₄OSについて383, 385。

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 0.94 (d, 6H), 1.08 (t, 3H), 2.07 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 9.30 (s, 1H)。

【0429】

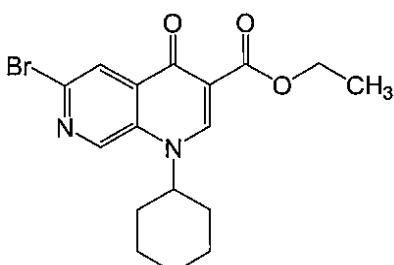
中間体47

6-ブロモ-1-シクロヘキシリ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル

30

【0430】

【化73】



40

【0431】

DMF(6.5mL)中の2-(2-ブロモ-5-フルオロイソニコチノイル)-3-(ジメチルアミノ)アクリル酸エチル(中間体66, 1.14g, 3.29mmol, 1equiv.)の溶液に、シクロヘキサンアミン(592mg, 3.29mmol, 1equiv.)を加えた。この反応混合物を、70℃で30分間攪拌した。炭酸カリウム(1.36g, 9.86mmol, 3equiv.)を加え、70℃で2時間攪拌した。反応混合物を、室温に冷却し、水(2mL)でクエンチした。1NのHClを、pH4~5に達するまで加えた。沈澱を、水およびヘキサンで洗浄し、乾燥させて、6-ブロモ-1-シクロヘキシリ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル(1.15g, 92%)を得た。

50

C₁₇H₁₉BrN₂O₃ の理論値

NMR (d₆-DMSO) 9.32 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 4.85-4.80 (m, 1H), 4.29-4.22 (m, 2H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.87-1.45 (m, 8H), 1.29 (t, 3H)。

【0432】

中間体48～55

次の中間体は、中間体47に記載の手順により、指定の出発物質から製造した。

【0433】

【表52】

中間体	化合物	データ	SM
48	6-ブロモ-1-(3,3-ジメチルブチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル	C ₁₇ H ₂₁ BrN ₂ O ₃ [M + H] ⁺ の理論値 : 383.08.	中間体66 および 3,3-ジメチルブタン-1-アミン
49	(R)-エチル 6-ブロモ-1-((1-エチルピロリジン-2-イル)メチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボキシレート	C ₁₈ H ₂₂ BrN ₃ O ₃ [M + H] ⁺ の理論値 : 410.01. H ¹ NMR (d ₆ -DMSO) δ 9.21 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 5.17-5.09 (m, 1H), 4.94-4.87 (m, 1H), 4.29-4.22 (m, 2H), 4.03-3.94 (m, 1H), 3.70-3.59 (m, 1H), 3.26-3.12 (m, 4H), 2.13-1.76 (m, 5H), 1.30 (t, 3H), 1.21 (t, 3H)	中間体66 および (R)-(1-エチルピロリジン-2-イル)メタンアミン

【0434】

【表53】

中間体	化合物	データ	SM
50	(S)-エチル 6-ブロモ-1-((1-エチルピロリジン-2-イル)メチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボキシレート	$C_{18}H_{22}BrN_3O_3$ $[M + H]^+$ の理論値 : 409.98. 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.21 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 5.16-5.09 (m, 1H), 4.94-4.87 (m, 1H), 4.29-4.22 (m, 2H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.70-3.58 (m, 1H), 3.26-3.03 (m, 4H), 2.15-1.76 (m, 5H), 1.30 (t, 3H), 1.21 (t, 3H)	中間体 66 および (S)-(1-エチルピロリジン-2-イル)メタンアミン
51	6-ブロモ-1-(2-モルホリノプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル	$C_{18}H_{22}BrN_3O_4$ $[M + H]^+$ の理論値 : 426.00. 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.19 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 4.54-4.48 (m, 1H), 4.33-4.19 (m, 3H), 3.48-3.37 (m, 3H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.75-2.68 (m, 2H), 2.20-2.14 (m, 2H), 1.28 (t, 3H), 1.05 (d, 3H)	中間体 66 および 2-モルホリノプロパン-1-アミン

【0435】

【表54】

中間体	化合物	データ	SM
52	6-ブロモ-1-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル	$C_{16}H_{15}BrN_4O_3$ の理論値 $H^1NMR (d_6-DMSO)$ δ 9.18 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.29-4.22 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.29 (t, 3H)	中間体 66 および (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタンアミン
53	6-ブロモ-1-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル	$C_{16}H_{15}BrN_4O_3 [M + H]^+$ の理論値 : 392.98. $H^1NMR (d_6-DMSO)$ δ 9.29 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.29-4.22 (m, 2H), 3.6 (s, 3H), 1.29 (t, 3H)	中間体 66 および (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メタンアミン

【0436】

【表 5 5】

中間体	化合物	データ	SM
54	(S)-エチル 6-ブロモ-1-(1-(tert-ブ トキシカルボニル)ピペリジン-3-イ ル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナ フチリジン-3-カルボキシレート	$C_{21}H_{26}BrN_3O_5$ $[M + H]^+$ の理論値 : 482.02	中間体 66 および (S)-tert-ブ チル 3-アミ ノピペリジ ン-1-カル ボキシレー ト
55	(R)-エチル 6-ブロモ-1-(1-(tert-ブ トキシカルボニル)ピペリジン-3-イ ル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナ フチリジン-3-カルボキシレート	$C_{21}H_{26}BrN_3O_5$ $[M + H]^+$ の理論値 : 482.04	中間体 66 および (R)-tert-ブ チル 3-アミ ノピペリジ ン-1-カル ボキシレー ト

【0437】

中間体 56

6-ブロモ-1-(1,3-ジメトキシプロパン-2-イル)-4-オキソ-1,4-
ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル

【0438】

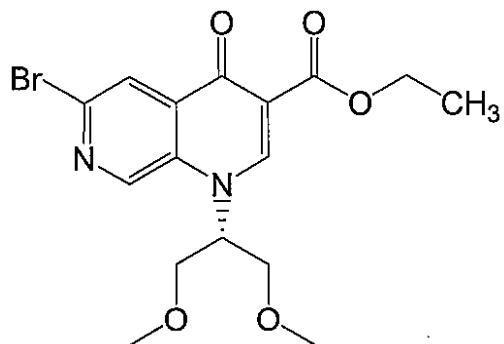
10

20

30

40

【化74】



10

【0439】

THF (7 mL) 中の 2 - (2 - ブロモ - 5 - フルオロイソニコチノイル) - 3 - (ジメチルアミノ) アクリル酸エチル (中間体 65, 1 g, 2.9 mmol, 1 equiv.) の溶液に、1, 3 - ジメトキシプロパン - 2 - アミン (451 mL, 2.9 mmol, 1 equiv.) を加えた。この反応混合物を、60 で 1 時間攪拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮し、DMF (7 mL) 中に再懸濁させた。炭酸カリウム (1.2 g, 8.69 mmol, 3 equiv.) を加え、反応混合物を、70 で 3 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水でクエンチした。1 N の HCl を、pH 4 ~ 5 に達するまで加えた。沈澱を、水およびヘキサンで洗浄し、乾燥させて、6 - ブロモ - 1 - (1, 3 - ジメトキシプロパン - 2 - イル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 7 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸エチルを固体 (963 mg, 83%) として得た。

20

C₁₆H₁₉BrN₂O₅ の理論値。

NMR (d₆-DMSO) 9.33 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 5.52-5.42 (m, 1H), 4.28-4.21 (m, 2H), 3.91-3.79 (m, 4H), 3.26 (s, 6H), 1.29 (t, 3H)。

【0440】

中間体 57 ~ 59

次の中間体は、中間体 56 に記載の手順により、指定の出発物質から製造した。

【0441】

【表 5 6】

中間体	化合物	データ	SM
57	(S)-エチル 6-ブロモ-1-(1-ヒドロキシ-4-メチルペンタン-2-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボキシレート	$C_{17}H_{21}BrN_2O_4$ $[M + H]^+$ の理論値: 398.88. H^1NMR (d_6 -DMSO) δ 9.40 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 5.17-5.14 (m, 2H), 4.29-4.22 (m, 2H), 3.79-3.73 (m, 2H), 1.98-1.74 (m, 2H), 1.52-1.46 (m, 1H), 1.28 (t, 3H), 0.92 (d, 3H), 0.88 (d, 3H)	中間体 66 および (S)-2-アミノ-4-メチルペ ンタン-1-オ ール
58	6-ブロモ-1-(2-メトキシエチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル	$C_{14}H_{15}BrN_2O_4$ $[M + H]^+$ の理論値: 398.88. H^1NMR (d_6 -DMSO) δ 9.40 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 5.17-5.14 (m, 2H), 4.29-4.22 (m, 2H), 3.79-3.73 (m, 2H), 1.98-1.74 (m, 2H), 1.52-1.46 (m, 1H), 1.28 (t, 3H), 0.92 (d, 3H), 0.88 (d, 3H)	中間体 66 および 2-メトキシ エタンアミ ン

【0 4 4 2】

【表57】

中間体	化合物	データ	SM
59	6-ブロモ-1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル	$C_{15}H_{18}BrN_3O_3$ の理論値 H^1NMR (d_6 -DMSO) δ 9.25 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 4.91-4.87 (m, 2H), 4.29-4.22 (m, 2H), 3.62-3.49 (m, 2H), 2.85 (s, 6H), 1.29 (t, 3H)	中間体 66 および N,N-ジメチル エタン-1,2-ジアミン

【0443】

10

中間体 60

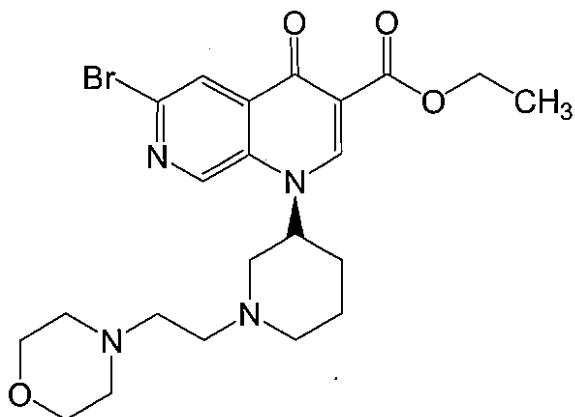
20

(S)-エチル 6-ブロモ-1-(1-(2-モルホリノエチル)ピペリジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボキシレート

【0444】

30

【化75】



【0445】

40

アセトニトリル (6 mL) 中の (S)-エチル 6-ブロモ-4-オキソ-1-(ピペリジン-3-イル)-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボキシレート塩酸塩 (中間体 62, 1 g, 2.4 mmol, 1 equiv.) の懸濁液に、4-(2-クロロエチル)モルホリン塩酸塩 (447 mg, 2.4 mmol, 1 equiv.) を加えた後、ヨウ化ナトリウム (360 mg, 2.4 mmol, 1 equiv.) および炭酸カリウム (1.66 g, 12 mmol, 5 equiv.) を加えた。これを、マイクロ波中において 120 度 30 分間攪拌した。その反応を、室温に冷却し、酢酸エチルで希釈した。沈澱を除去し、濾液を濃縮して、(S)-エチル 6-ブロモ-1-(1-(2-モルホリノエチル)ピペリジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボキシレートを固体 (501.3 mg, 43%) として得た。

$C_{22}H_{29}BrN_4O_4$ [M + H]⁺ の理論値: 495.07。

【0446】

50

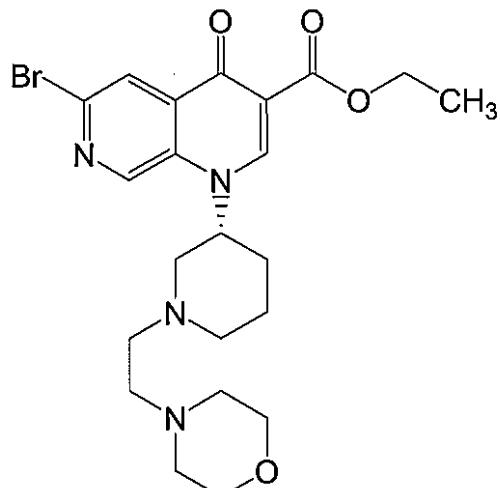
中間体 6 1

次の中間体は、中間体 6 0 に記載の手順により、指定の出発物質から製造した。

【0447】

【表 58】

中間体	化合物	データ	SM
61	(R)-エチル 6-ブロモ-1-(1-(2-モルホリノエチル)ピペリジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボキシレート	$C_{22}H_{29}BrN_4O_4$ $[M + H]^+$ の理論値: 494.98	中間体 63



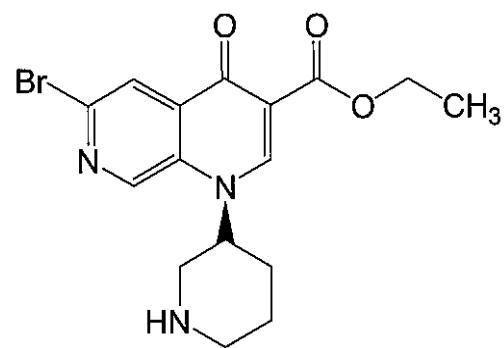
【0448】

中間体 6 2

(S)-エチル 6-ブロモ-4-オキソ-1-(ピペリジン-3-イル)-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボキシレート塩酸塩

【0449】

【化76】



【0450】

ジクロロメタン (53 mL) 中の (S)-エチル 6-ブロモ-1-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボキシレート (中間体 54, 6.37 g, 13.26 mmol, 1 equiv.) の溶液に、4 N 塩化水素 (13.26 mL, 53.04 mmol, 4 equiv.) を加えた。これを、室温で 8 時間攪拌した。沈澱を、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させて、(S)-エチル 6-ブロモ-4-オキソ-1-(ピペリジン-3-イル)-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボキシレート塩酸塩を固体 (4.67 g, > 99%) として得た。

10

20

30

40

40

50

C₂₂H₂₉BrN₄O₄ の理論値。

NMR (d₆-DMSO) 9.46 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 5.36-3.30 (m, 1H), 4.31-4.22 (m, 2H), 3.77-3.63 (m, 2H), 3.42-3.35 (m, 2H), 2.34-2.06 (m, 4H), 1.28 (t, 3H)。

【0451】

中間体63

次の中間体は、中間体60に記載の手順により、指定の出発物質から製造した。

【0452】

【表59】

中間体	化合物	データ	SM
63	(R)-エチル 6-ブロモ-4-オキソ-1-(ピペリジン-3-イル)-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボキシレート塩酸塩	C ₂₂ H ₂₉ BrN ₄ O ₄ の理論値。 H ¹ NMR (d ₆ -DMSO) δ 9.44 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 5.36-3.30 (m, 1H), 4.31-4.22 (m, 2H), 3.77-3.63 (m, 2H), 3.42-3.35 (m, 2H), 2.34-2.06 (m, 4H), 1.30 (t, 3H)	中間体 55

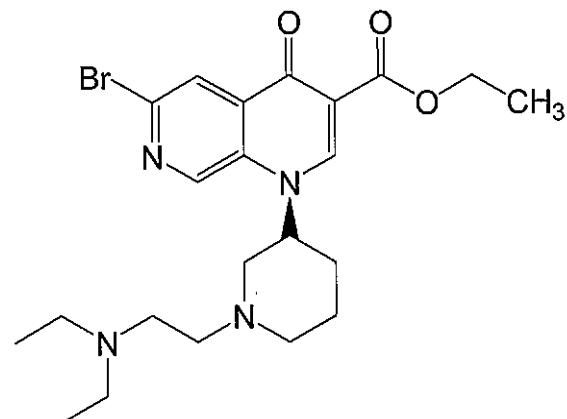
【0453】

中間体64

(S)-エチル 6-ブロモ-1-(1-(2-(ジエチルアミノ)エチル)ピペリジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボキシレート

【0454】

【化77】



【0455】

アセトニトリル (4 mL) 中の (S)-エチル 6-ブロモ-4-オキソ-1-(ピペリジン-3-イル)-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボキシレート塩

10

20

30

40

50

酸塩（中間体 62, 610 mg, 1.46 mmol, 1 equiv.）の懸濁液に、2-クロロ-N,N-ジエチルエタンアミン塩酸塩（252 mg, 1.46 mmol, 1 equiv.）を加えた後、炭酸カリウム（1 g, 7.32 mmol, 5 equiv.）を加えた。これを、マイクロ波中において120度で30分間攪拌した。その反応を、室温に冷却し、酢酸エチルで希釈した。沈澱を捨て、濾液を濃縮して、(S)-エチル6-ブロモ-1-(1-(2-(ジエチルアミノ)エチル)ピペリジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボキシレートを固体（mg, %）として得た。

$C_{22}H_{31}BrN_4O_3 [M + H]^+$ の理論値：481.04。

【0456】

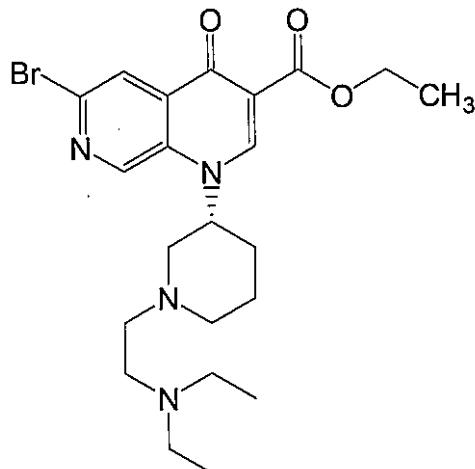
中間体 65

次の中間体は、中間体 62 に記載の手順により、指定の出発物質で製造した。

【0457】

【表 60】

中間体	化合物	データ	SM
65	(R)-エチル 6-ブロモ-1-(1-(2-(ジエチルアミノ)エチル)ピペリジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボキシレート	$C_{22}H_{31}BrN_4O_3 [M + H]^+$ の理論値: 481.11	中間体 62



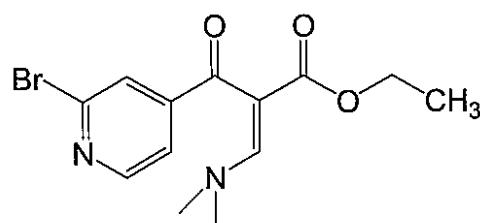
【0458】

中間体 66

2-(2-ブロモ-5-フルオロイソニコチノイル)-3-(ジメチルアミノ)アクリル酸エチル

【0459】

【化78】



【0460】

トルエン（251 mL）中の2-ブロモ-5-フルオロイソニコチノ酸（25 g, 11

10

20

30

40

50

3.64 mmol, 1 equiv.) の溶液に、塩化チオニル (41.5 mL, 568.19 mmol, 5 equiv.) を加えた。その反応を、110 °C で 4 時間攪拌した。反応を室温に冷却し、濃縮した。残留物を、THF (100 mL) 中に再懸濁させ、そして THF (151 mL) 中の 3-(ジメチルアミノ)アクリル酸エチル (16.3 mL, 113.64 mmol, 1 equiv.) およびトリエチルアミン (23.8 mL, 170.46 mmol, 1.5 equiv.) の溶液に滴下した。その反応を、70 °C で 5 時間攪拌した。反応を室温に冷却し、水で希釈した。その反応を、水 (300 mL) と酢酸エチル (300 mL) とに分配した。水性層を、酢酸エチル (2 × 300 mL) で抽出し、有機層を、1 N の HCl (300 mL) および飽和ブライン (300 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。化合物を精製し (シリカゲルクロマトグラフィー)、濃縮して、2-(2-ブロモ-5-フルオロイソニコチノイル)-3-(ジメチルアミノ)アクリル酸エチルを固体 (28.6 g, 73%) として得た。

$C_{1.3}H_{1.4}BrFN_2O_3$ [M + H]⁺ の理論値: 346.90

¹H NMR (d_6 -DMSO) 8.44 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 3.93-3.86 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 0.92 (t, 3H).

【 0 4 6 1 】

中間体 6 7

次の中間体は、実施例28について記載の手順にしたがって、指定の出発物質から製造した。

[0 4 6 2]

【表 6-1】

実施例	化合物	データ	SM
67	(R)-エチル 1-(1-(2-(ジエチルアミノ)エチル)ピペリジン-3-イル)-6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート	$C_{34}H_{41}F_3N_6O_4S$ $[M + H]^+$ の理論値: 714	実施例 27 および 2-クロロ- N,N-ジメチル エタンアミ ン

【 0 4 6 3 】

中間体 6 8 ~ 7 0 :

次の中間体は、中間体 1 について記載の手順にしたがって、指定の出発物質から製造した。

【 0 4 6 4 】

【表62】

中間体	化合物	データ	SM
68	6-ブロモ-1-(2-モルホリノエチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル	$C_{17}H_{20}BrN_3O_4$ $[M + H]^+$ の理論値: 410	中間体3 および 2-モルホリノ エタンアミ ン
			10
69	6-ブロモ-1-(1,3-ジメトキシプロパン-2-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル	$C_{16}H_{19}BrN_2O_5$ $[M + H]^+$ の理論値: 400	中間体3 および 1,3-ジメトキ シプロパン- 2-アミン
			20
70	6-ブロモ-1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル	$C_{15}H_{16}BrN_3O_3$ $[M + H]^+$ の理論値: 366	中間体3 および 1-メチルアゼ チジン-3-ア ミン
			30
			40

【0465】

中間体71～73：

次の中間体は、実施例5について記載の手順にしたがって、指定の出発物質から製造した。

【0466】

【表63】

中間体	化合物	データ	SM
71	6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル	$C_{27}H_{26}F_3N_7O_5S$ $[M + H]^+$ の理論値: 602	中間体9 および 中間体70
72	6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-モルホリノエチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル	$C_{29}H_{30}F_3N_7O_5S$ $[M + H]^+$ の理論値: 646	中間体9 および 中間体68

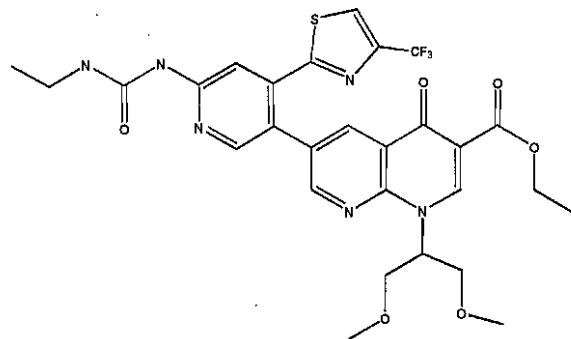
【0467】

【表64】

中間体	化合物	データ	SM
73	1-(1,3-ジメトキシプロパン-2-イル)-6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル	$C_{28}H_{29}F_3N_6O_6S$ $[M + H]^+$ の理論値: 635	中間体9 および 中間体69

10

20



【0468】

中間体74:

次の中間体は、中間体40について記載の手順により、指定の出発物質(SM)から製造した。

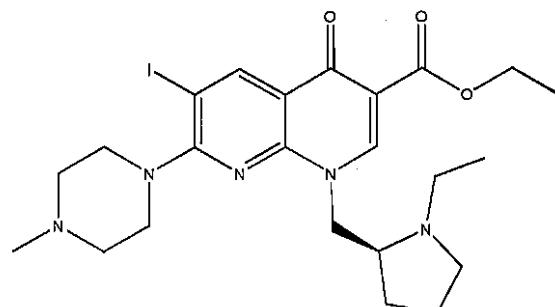
【0469】

【表65】

中間体	化合物	データ	SM
74	(S)-エチル 1-((1-エチルピロリジン-2-イル)メチル)-6-ヨード-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート	$C_{23}H_{32}IN_5O_3$ $[M + H]^+$ の理論値: 554	中間体38 および 1-メチルピペラジン

30

40



【0470】

中間体75:

次の中間体は、中間体43について記載の手順により、指定の出発物質(SM)から製造した。

【0471】

50

【表 6 6】

中間体	化合物	データ	SM
75	(S)-1-((1-エチルピロリジン-2-イル)メチル)-6-ヨード-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸	$C_{21}H_{28}IN_5O_3$ [M + H] ⁺ の理論値: 526	中間体 74

10

20

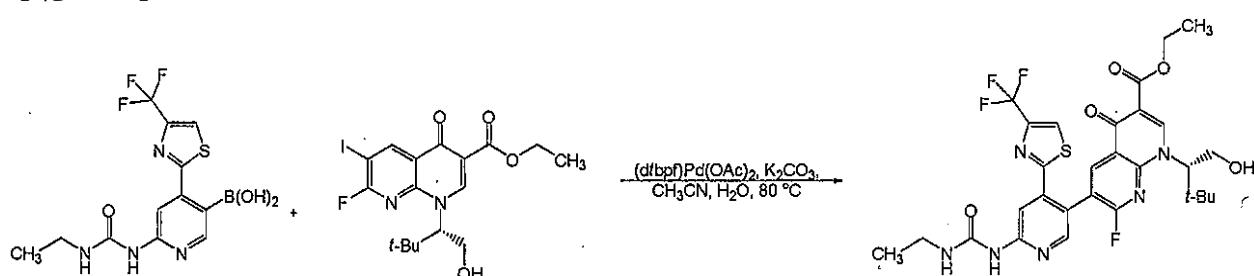
【0472】

中間体 76

(S)-6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-7-フルオロ-1-(1-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸

【0473】

【化79】



30

【0474】

アセトニトリル(27 mL)中の酢酸パラジウム(II)(0.163 g, 0.72 mmol, 0.1 equiv.)および1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン(0.344 g, 0.72 mmol, 0.1 equiv.)の溶液に、(S)-エチル7-フルオロ-1-(1-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-6-ヨード-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート中間体78(3.35 g, 7.25 mmol, 1 equiv.)と、6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イルボロン酸中間体9(2.64 g, 7.32 mmol, 1.01 equiv.)と、水(9 mL)中の炭酸カリウム(1.5 g, 10.87 mmol, 1.5 equiv.)の溶液を加えた。これを、80°で2時間攪拌した。その反応を室温に冷却し、水で希釈した。沈澱を水で洗浄し、乾燥させた。化合物を、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、濃縮して、(S)-6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオ

40

50

ロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-7-フルオロ-1-(1-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸中間体76(1.2g, 25%)を得た。

C₂₉H₃₀F₄N₆O₅S [M + H]⁺の理論値: 651.2。

【0475】

中間体77:

次の中間体は、中間体76に記載の手順により、指定の出発物質から製造した。

【0476】

【表67】

中間体	化合物	データ	SM
77	6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-7-フルオロ-1-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル	C ₃₀ H ₃₂ F ₄ N ₈ O ₄ S [M + H] ⁺ の理論値: 677.2. ¹ H NMR (<i>d</i> ₆ -DMSO) δ 9.53 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.52 (t, 1H), 4.52-4.45 (m, 2H), 4.34-4.24 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.71-2.65 (m, 6H), 2.6 (s, 3H), 2.45-2.43 (m, 4H), 1.31 (t, 3H), 1.12 (t, 3H).	中間体79 および 中間体9

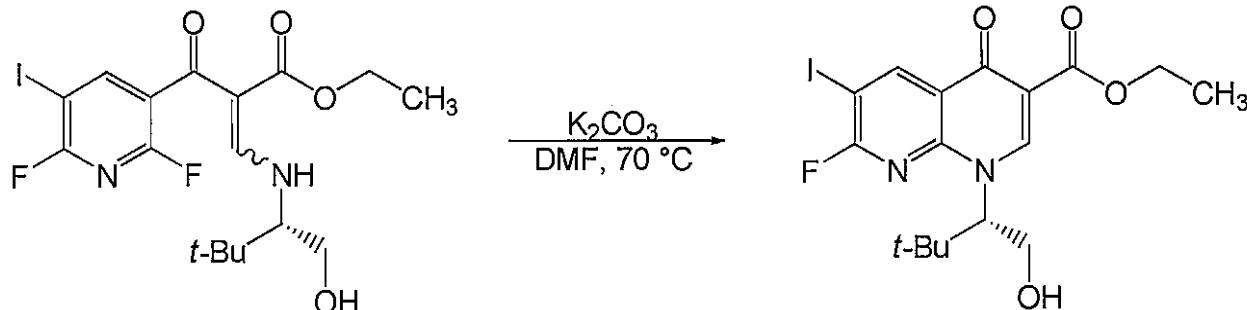
【0477】

中間体78

(S)-エチル7-フルオロ-1-(1-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-6-ヨード-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート

【0478】

【化80】



【0479】

10

20

30

40

50

D M F (4 6 m L) 中の (S) - エチル 2 - (2 , 6 - ジフルオロ - 5 - ヨードニコチノイル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチルブタン - 2 - イルアミノ) アクリレート中間体 8 0 (4 . 4 7 g , 9 . 2 7 m m o l , 1 e q u i v .) の溶液に、炭酸カリウム (1 . 9 2 g , 1 3 . 9 m m o l , 1 . 5 e q u i v .) を加え、その反応を、 7 0

で 3 0 分間攪拌した。反応を 0 に冷却し、飽和塩化アンモニウム (5 m L) でクエンチした。その反応を、水 (5 0 m L) とジクロロメタン (5 0 m L) とに分配した。水性層を、ジクロロメタン (2 × 3 0 m L) で抽出し、有機層を濃縮した。化合物を、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、濃縮して、(S) - エチル 7 - フルオロ - 1 - (1 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチルブタン - 2 - イル) - 6 - ヨード - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキシレート中間体 7 8 を固体 (3 . 3 7 g , 7 9 %) として得た。 10

C ₁₇H ₂₀F ₁I ₁N ₂O ₄ の理論値。

H ¹NMR (d ₆-DMSO) 8.69 (s, 1H), 4.24 (m, 3H), 3.98 (m, 2H), 1.28 (t, 3H), 0.95 (s, 9H)。

【 0 4 8 0 】

中間体 7 9

次の中間体は、中間体 7 6 に記載の手順により、指定の出発物質から製造した。

【 0 4 8 1 】

【 表 6 8 】

中間体	化合物	データ	SM
79	7-フルオロ-6-ヨード-1-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル	C ₁₈ H ₂₂ FIN ₄ O ₃ の理論値 H ¹ NMR (d ₆ -DMSO) δ 9.72 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 4.5-4.4 (m, 2H), 4.27-4.2 (m, 2H), 2.72.6 (m, 2H), 2.45 (m, 4H), 2.27 (m, 3H), 1.29 (t, 3H).	中間体 81

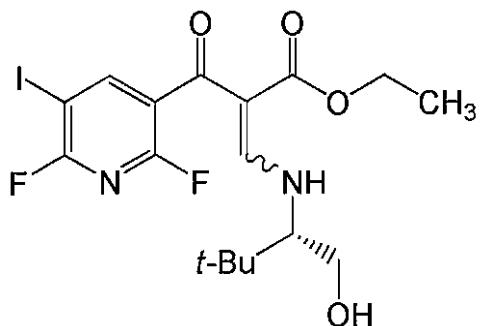
【 0 4 8 2 】

中間体 8 0

(S) - エチル 2 - (2 , 6 - ジフルオロ - 5 - ヨードニコチノイル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチルブタン - 2 - イルアミノ) アクリレート

【 0 4 8 3 】

【化 8 1】



10

【0484】

トルエン (30 mL) 中の 2,6-ジフルオロ-5-ヨードニコチン酸 (4 g, 14.04 mmol, 1 equiv.) の溶液に、塩化チオニル (5.12 mL, 70.18 mol, 5 equiv.) を加えた後、DMF (0.5 mL) を加えた。その反応を、110 で 1 時間攪拌した。反応を濃縮した。残留物を、THF (15 mL) 中に再懸濁させ、そして THF (15 mL) 中のエチル-3-(ジメチルアミン)アクリレート (2.1 mL, 14.04, 1, 1 equiv.) およびトリエチルアミン (2.15 mL, 15.44 mmol, 1.1 equiv.) の溶液に滴下した。その反応を、67 で 2 時間攪拌し、23 に冷却した。次に、(S)-2-アミノ-3,3-ジメチルブタン-1-オール (1.81 g, 15.44 mmol, 1.1 equiv.) を加え、23 で 30 分間攪拌した。反応を、水 (40 mL) および酢酸エチル (40 mL) でクエンチした。水性層を、酢酸エチル (2 × 40 mL) で抽出し、有機層を乾燥させ、濃縮した。化合物を、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、濃縮して、(S)-エチル 2-(2,6-ジフルオロ-5-ヨードニコチノイル)-3-(1-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブタン-2-イルアミノ)アクリレート中間体 80 (4.49 g, 66%) を得た。
 $C_{17}H_{21}F_2IN_2O_4 [M + H]^+$ の理論値 : 482.9。

20

【0485】

中間体 8 1 :

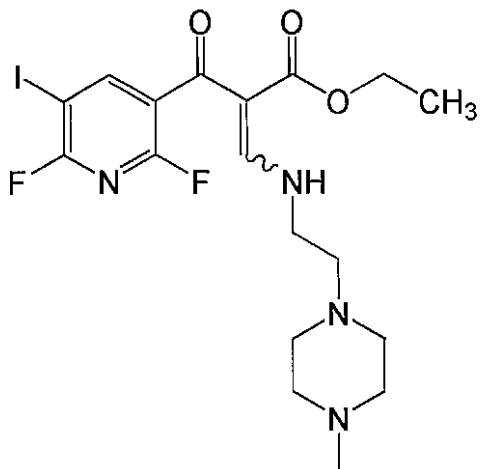
次の中間体は、中間体 80 に記載の手順により、指定の出発物質から製造した。

【0486】

30

【表 6 9】

中間体	化合物	データ	SM
81	2-(2,6-ジフルオロ-5-ヨードニコチノイ ル)-3-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル) エチルアミノ)アクリル酸エチル	$C_{18}H_{23}F_2IN_4O_3$ $[M + H]^+$ の理論値: 409.0	2-(4-メチルピペ ラジン-1-イル) エタンアミン



【0 4 8 7】

中間体 8 2 ~ 9 0 :

次の中間体は、中間体 4 7 に記載の手順により、指定の出発物質で製造した。

【0 4 8 8】

10

20

【表70】

中間体	化合物	データ	SM
82	6-ブロモ-1-tert-ブチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル	$C_{15}H_{17}BrN_2O_3$ $[M + H]^+$ の理論値: 354.98.	中間体 66 および tert-ブチルアミン
83	6-ブロモ-4-オキソ-1-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル	$C_{17}H_{20}BrN_3O_3$ $[M + H]^+$ の理論値: 395.95. 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.24 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 4.92-4.71 (m, 2H), 4.28-4.21 (m, 2H), 3.71-3.58 (m, 2H), 3.18-3.89 (m, 4H), 2.05-1.64 (m, 4H), 1.29 (t, 3H).	中間体 66 および 2-(ピロリジン-1-イル)エタンアミン
84	6-ブロモ-1-エチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル	$C_{13}H_{13}BrN_2O_3$ の理論値 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.18 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 4.55-4.49 (m, 2H), 4.28-4.21 (m, 2H), 1.4 (t, 3H), 1.29 (t, 3H).	中間体 66 および エチルアミン

【表 7 1】

中間体	化合物	データ	SM
85	6-ブロモ-1-(2-モルホリノエチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル	$C_{17}H_{20}BrN_3O_4$ $[M + H]^+$ の理論値: 411.95. 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.29 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 4.95–4.92 (m, 2H), 4.05–3.94 (m, 2H), 3.85–3.76 (m, 2H), 3.62–3.5 (m, 4H), 3.27–3.01 (m, 2H), 1.29 (t, 3H).	中間体 66 および 2-モルホリノエタンアミン
86	(S)-エチル 6-ブロモ-1-(1-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボキシレート	$C_{17}H_{21}BrN_2O_4$ $[M + H]^+$ の理論値: 398.95.	中間体 66 および tert-ロイシノール

【0490】

【表72】

中間体	化合物	データ	SM
87	6-ブロモ-4-オキソ-1-(ピリジン-4-イルメチル)-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル	$C_{17}H_{14}BrN_3O_3$ $[M + H]^+$ の理論値: 389.92. 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.0 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.29-4.22 (s, 2H), 1.29 (t, 3H).	中間体 66 および ピリジン-4-イルメタンアミン
88	6-ブロモ-1-シクロプロピル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル	$C_{14}H_{13}BrN_2O_3$ $[M + H]^+$ の理論値: 338.91. 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.33 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 4.27-4.2 (m, 2H), 3.77-3.75 (m, 1H), 1.3-1.27 (m, 2H), 1.28 (t, 3H), 1.18-1.17 (m, 2H).	中間体 66 および シクロプロパンアミン

【0491】

【表73】

中間体	化合物	データ	SM
89	(R)-エチル 6-ブロモ-1-((1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)メチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボキシレート	$C_{21}H_{26}BrN_3O_3$ $[M + H]^+$ の理論値: 481.99.	中間体 66 および (R)-tert-ブチル 3-(アミノメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート
90	(S)-エチル 6-ブロモ-1-((1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)メチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボキシレート	$C_{21}H_{26}BrN_3O_5$ $[M + H]^+$ の理論値: 481.99.	中間体 66 および (S)-tert-ブチル 3-(アミノメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート

【0492】

中間体 91

6-ブロモ-1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル

【0493】

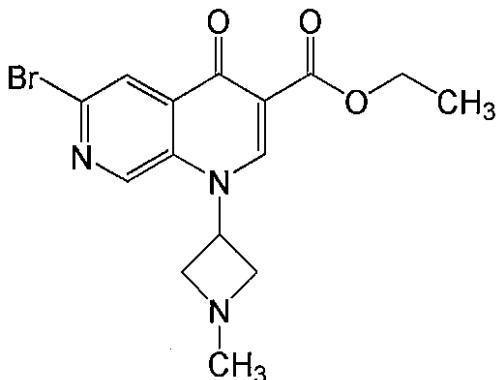
10

20

30

40

【化 8 2】



10

[0 4 9 4]

THF (7 mL) 中の 2-(2-ブロモ-5-フルオロイソニコチノイル)-3-(ジメチルアミノ)アクリル酸エチル (中間体 6, 0.690 g, 2 mmol, 1 equiv.) の溶液に、1-メチルアゼチジン-3-アミン HCl (245 mg, 2 mmol, 1 equiv.) および炭酸カリウム (276 mg, 2 mmol, 1 equiv.) を加えた。この反応混合物を、60 で 1 時間攪拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮し、DMF (7 mL) 中に再懸濁させた。炭酸カリウム (553 mg, 4 mmol, 2 equiv.) を加え、反応混合物を、70 で 3 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水でクエンチした。1 N の HCl を、pH 4~5 に達するまで加えた。沈澱を、水およびヘキサンで洗浄し、乾燥させて、6-ブロモ-1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル (1.2 g, 99%) を得た。

20

C₁H₅BrNO₃ [M + H]⁺ の理論値：367.91。

〔 0 4 9 5 〕

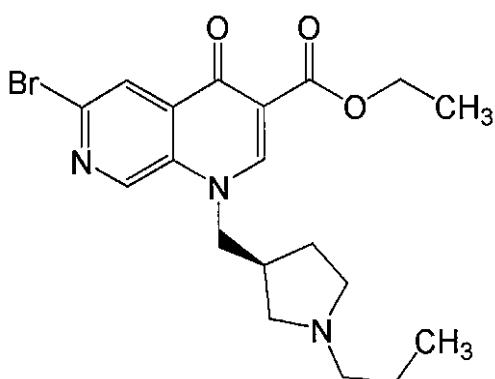
中間体 9 2

(S)-エチル6-ブロモ-4-オキソ-1-((1-プロピルピロリジン-3-イル)メチル)-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボキシレート

30

【 0 4 9 6 】

【化 8 3】



40

【 0 4 9 7 】

アセトニトリル (3 mL) および DMF (1 mL) 中の (S)-エチル6-ブロモ-4-オキソ-1-(ピロリジン-3-イルメチル)-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボキシレート中間体 9-4 (511.5 mg, 1.2 mmol, 1 equiv.) の溶液に、ヨードプロパン (0.234 mL, 2.4 mmol, 2 equiv.) を加えた後、炭酸カリウム (663 mg, 4.8 mmol, 4 equiv.) を加えた。その反応を、60 °C で 2 日間攪拌した。反応を 23 °C に冷却し、濃縮した。残留物を再懸濁させ、そして酢酸エチル (10 mL) と水 (10 mL) とに分配した。水性層を、酢酸エチル (2 × 10 mL) で抽出し、有機層を乾燥させ、濃縮して、(S)-エチル6-ブ

50

口モ - 4 - オキソ - 1 - ((1 - プロピルピロリジン - 3 - イル) メチル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 7 - ナフチリジン - 3 - カルボキシレート (211 mg , 38 %) を得た。

C₁₉H₂₄BrN₃O₃ [M + H]⁺ の理論値 : 424.0。

H¹NMR (d₆-DMSO) 9.23 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 4.6-4.57 (m, 2H), 4.3-4.23 (m, 2H), 3.74-3.51 (m, 2H), 3.28-3.12 (m, 4H), 2.2-1.97 (m, 2H), 1.87-1.6 (m, 2H), 1.29 (t, 3H), 1.0-0.91 (m, 2H), 0.85 (t, 3H)。

【0498】

中間体93 :

次の中間体は、中間体92に記載の手順により、指定の出発物質から製造した。

【0499】

【表74】

中間体	化合物	データ	SM
93	(R)-エチル 6-ブロモ-1-((1-エチルピロリジン-3-イル)メチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボキシレート	C ₁₈ H ₂₂ BrN ₃ O ₃ [M + H] ⁺ の理論値 : 410.0. H ¹ NMR (d ₆ -DMSO) δ 9.18 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 4.82-4.76 (m, 1H), 4.27-4.23 (m, 2H), 3.76-3.61 (m, 4H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.2-1.69 (m, 4H), 1.29 (t, 3H), 1.16 (t, 3H).	中間体 95 および ヨードエタン

【0500】

中間体94 :

次の中間体は、中間体47に記載の手順により、指定の出発物質で製造した。

【0501】

【表75】

中間体	化合物	データ	SM
94	(S)-エチル 6-ブロモ-4-オキソ-1-(ピロリジン-3-イルメチル)-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボキシレート	$C_{16}H_{18}BrN_3O_3$ $[M + H]^+$ の理論値 : 381.94. H^1NMR (d_6 -DMSO) δ 9.27 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 4.77-4.74 (m, 1H), 4.59 (t, 2H), 4.28-4.21 (m, 2H), 3.14-3.05 (m, 2H), 2.1-1.96 (m, 2H), 1.76-1.64 (m, 2H), 1.29 (t, 3H).	中間体 66
95	(R)-エチル 6-ブロモ-4-オキソ-1-(ピロリジン-3-イルメチル)-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボキシレート	$C_{16}H_{18}BrN_3O_3$ $[M + H]^+$ の理論値 : 381.95. H^1NMR (d_6 -DMSO) δ 9.27 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 4.6-4.56 (m, 1H), 4.28-4.21 (m, 2H), 3.16-2.97 (m, 2H), 2.97-2.81 (m, 2H), 2.08-1.95 (m, 2H), 1.76-1.64 (m, 2H), 1.29 (t, 3H).	中間体 66

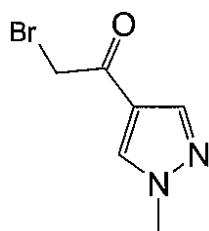
【0502】

中間体 96

2-ブロモ-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エタノン

【0503】

【化84】



【0504】

クロロホルム (20mL) および酢酸中の 33% HBr (3.92mg, 0.05mm)

10

20

30

40

50

o 1) 中の 1 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) エタノン (0 . 6 0 2 g , 4 . 8 5 m m o l) の溶液に、 Br₂ を含有するクロロホルム溶液 (0 . 2 6 2 m L , 5 . 0 9 m m o l) を、 添加漏斗によって滴下した。反応混合物を、 室温で 1 時間攪拌後、 減圧下で濃縮した。粗製固体を、 酢酸エチル中で摩碎し、 濾過し、 洗浄し、 真空中で乾燥させた。生成物を 5 % NaHCO₃ 中で 2 時間、 摩碎することによって、 遊離塩基を得た。形成された固体を、 濾過によって集め、 水およびイソプロピルアルコールで洗浄後、 真空中で乾燥させた。単離は、 8 7 4 m g の標題化合物を与えた。

LC / MS (E S⁺) (M + H)⁺ : C₆H₇BrN₂O について 2 0 4 。

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : 3.88 (s, 3H), 4.56 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.47 (s, 1H) 。

10

【 0 5 0 5 】

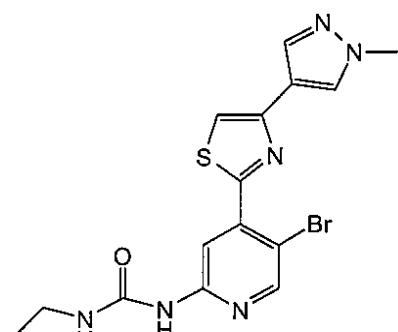
中間体 9 7

1 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) チアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - エチル尿素

20

【 0 5 0 6 】

【 化 8 5 】



【 0 5 0 7 】

2 5 m L フラスコ中において、 5 - ブロモ - 2 - (3 - エチルウレイド) ピリジン - 4 - カルボチオアミド (中間体 6 , 4 7 8 m g , 1 . 5 8 m m o l) および 2 - ブロモ - 1 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) エタノン (中間体 9 6 , 3 5 2 m g , 1 . 7 3 m m o l) を、 エタノール (1 0 m L) 中に懸濁させた。反応混合物を、 8 0 で 1 2 時間加熱し、 室温に冷却し、 減圧下で濃縮して半分の容量とした。得られた固体を濾過し、 アセトニトリルで洗浄した。単離は、 6 4 0 m g の標題化合物をオフホワイト固体として与えた。

LC / MS (E S⁺) (M + H)⁺ : C₁₅H₁₅BrN₆OS について 4 0 7 , 4 0 9 。

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : 1.08 (t, 3H), 3.18 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 7.34 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.37 (s, 1H) 。

30

【 0 5 0 8 】

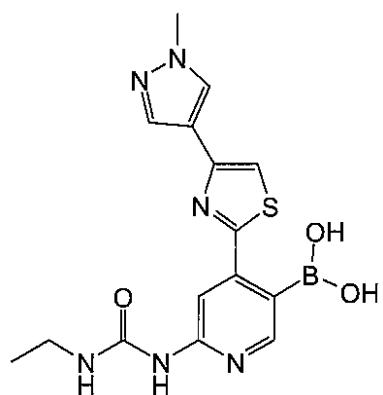
中間体 9 8 :

6 - (3 - エチルウレイド) - 4 - (4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) チアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イルボロン酸

40

【 0 5 0 9 】

【化 8 6】



10

【0510】

100 mL フラスコ中において、1-(5-ブロモ-4-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)-3-エチル尿素(中間体97, 1.28 g, 3.14 mmol)を、1,4-ジオキサン(15 mL)中に40で溶解させ、アルゴンで脱気した。ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムクロリド(0.221 g, 0.31 mmol)を加え、それを、40で加熱しながら10分間反応させた。4,4',4'',4'',5,5,5'',5''-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(2.394 g, 9.43 mmol)を加え、そして100で加熱しながら10分間攪拌した。トリエチルアミン(1.314 mL, 9.43 mmol)および酢酸カリウム(0.925 g, 9.43 mmol)を加え、その溶液を、100で15時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、Celiteパッドを介して濾過し、水と酢酸エチルとに分配した。層を分離し、そして水性層を、酢酸エチルで3回逆抽出した。有機層を一緒にし、水およびブラインで洗浄後、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、CH₂Cl₂中の0~10% MeOH)によって精製した。単離は、400 mgの標題化合物をオフホワイト固体として与えた。

LC/MS (ES⁺) [(M+H)⁺] : C₁₅H₁₇BN₆O₃Sについて 373

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 1.10 (t, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 7.81 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.37 (s, 2H), 9.27 (s, 1H)。

20

30

【0511】

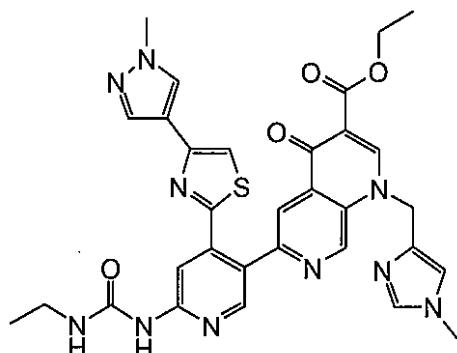
中間体99

6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル

【0512】

【化 8 7】

40



50

【0513】

マイクロ波容器中ににおいて、6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イルボロン酸(中間体98, 0.2g, 0.54mmol)、6-ブロモ-1-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル(中間体102, 0.21g, 0.54mmol)および炭酸セシウム(0.229g, 0.70mmol)を一緒にし、ジオキサンおよび水の混合物(5:1; 2.5mL/0.5mL)中に懸濁させた。その懸濁液を、窒素で脱気し且つページした。Pd(PPh₃)₄(0.05g, 0.04mmol)を加え、その混合物を、もう1回脱気且つページした。反応混合物を、マイクロ波中において90度90分間加熱した。その反応を、水と酢酸エチルとに分配し、層を分離し、そして有機相を、飽和NaHCO₃、水およびブラインで洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濃縮した。得られた固体を濾過し、アセトニトリルで、次にクロロホルムで洗浄した。単離は、90mgの標題化合物をオフホワイト固体として与えた。

LC/MS (ES⁺) [(M+H)⁺] : C₃₁H₃₀N₁₀O₄Sについて639。

【0514】

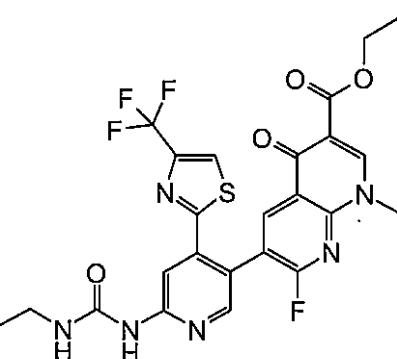
中間体100

次の中間体は、中間体76について記載の手順にしたがって、表に指定の出発物質を用いて製造した。

【0515】

【表76】

中間体	化合物	データ	SM
100	1-エチル-6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-7-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル	LC/MS (ES ⁺) [(M+H) ⁺] : C ₂₅ H ₂₂ F ₄ N ₆ O ₄ Sについて579.	中間体9、1-エチル-7-フルオロ-6-ヨード-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル中間体103、ジアセトキシパラジウム、1,1-ビス(ジ-t-ブトホスフィノ)フェロセン、K ₂ CO ₃ 、アセトニトリル、水



【0516】

中間体101

次の中間体は、実施例59について記載の手順にしたがって、表に指定の出発物質を用いて製造した。

【0517】

10

20

30

40

【表77】

中間体	化合物	データ	SM
101	7-(3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン-1-イル)-1-エチル-6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル	LC/MS (ES ⁺) [(M+H) ⁺] : C ₃₄ H ₃₉ F ₃ N ₈ O ₆ S について 745.	1-エチル-6-(6-(3-エチルウレイド)-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-7-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル中間体 100、tert-ブチルピロリジン-3-イルカルバメート、THF

【0518】

中間体 102

次の中間体は、中間体 82 について記載の手順にしたがって、表に指定の出発物質を用いて製造した。

【0519】

【表78】

中間体	化合物	データ	SM
102	6-ブロモ-1-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル。	LC/MS (ES ⁺) [(M+H) ⁺] : C ₁₆ H ₁₅ BrN ₄ O ₃ について 391, 393. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.29 (t, 3H), 3.60 (s, 3H), 4.27 (m, 2H), 5.55 (s, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 9.29 (s, 1H).	中間体 66 および 1-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メタンアミン

【0520】

中間体 103

10

20

20

30

40

40

50

次の中間体は、中間体 78 について記載の手順にしたがって、表に指定の出発物質を用いて製造した。

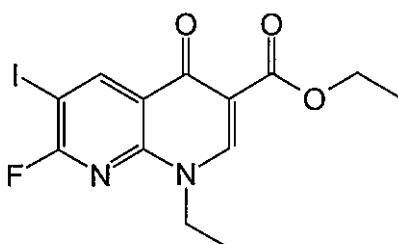
【0521】

【表79】

中間体	化合物	データ	SM
103	1-エチル-7-フルオロ-6-ヨード-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル	LC/MS (ES ⁺) [(M+H) ⁺] : C ₁₃ H ₁₂ FIN ₂ O ₃ について391. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.29 (t, 3H), 1.35 (t, 3H), 4.23 (m, 2H), 4.34 (m, 2H), 8.82 (s, 1H), 8.92 (d, 1H).	中間体 104 および K ₂ CO ₃

10

20



【0522】

中間体 104

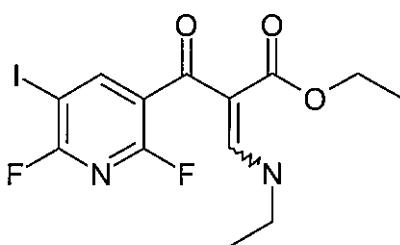
次の中間体は、中間体 80 について記載の手順にしたがって、表に指定の出発物質を用いて製造した。

【0523】

【表80】

中間体	化合物	データ	SM
104	エチル-1-2-[(2,6-ジフルオロ-5-ヨードピリジン-3-イル)カルボニル]-3-(エチルアミノ)プロ-2-エノエート	LC/MS (ES ⁺) [(M+H) ⁺] : C ₁₃ H ₁₃ F ₂ IN ₂ O ₃ について410.	2,6-ジフルオロ-5-ヨードピリジン-3-イル、エチル-3-(ジメチルアミノ)アクリレート、トリエチルアミンおよびエチルアミン

30



40

【0524】

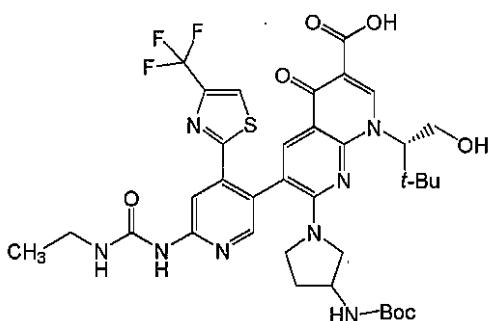
中間体 105

次の中間体は、実施例 59 について記載の手順にしたがって、表に指定の出発物質を用いて製造した。

【0525】

【表 8 1】

中間体	化合物	データ	SM
105	7-(3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン-1-イル)-6-(3-エチルウレイド)-4-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(S)-1-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸	C ₃₁ H ₃₅ F ₃ N ₈ O ₅ S [M + H] ⁺ の理論値: 789.3.	中間体 76、3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-ピロリジン、LiOH および HCl.



【0526】

援用

本明細書中に引用されるすべての特許、公開特許出願および他の参考文献の全内容は、本明細書中に正確にそのまま援用される。

【0527】

均等物

当業者は、本明細書中に記載の具体的な手順への多数の均等物を、常套実験だけを用いて理解するであろう、または確かめることができるであろう。このような均等物は、本発明の範囲内であると考えられたが、請求の範囲に包含される。更に、本明細書中に与えられる数字またはアルファベットでの範囲はいずれも、それら範囲の上限値および下限値双方を包含するものである。更に、列挙することまたはグループ分けすることはいずれも、少なくとも一つの態様において、独立した態様を挙げる略式のまたは好都合な方式を示すものである；それ自体で、各々のリストメンバーは、別々の態様と考えるべきである。

10

20

30

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/GB2010/050908									
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D471/04 A61K31/4375 A61P31/04 ADD.											
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC											
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D											
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched											
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data											
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">WO 2008/068470 A1 (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BASARAB GREGORY STEVEN () 12 June 2008 (2008-06-12) page 30; table 2 page 64 – page 66; examples 42-46 page 83 – page 84; examples 81-84 page 86; examples 87-88 page 90 – page 91; examples 99,101,105-107</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-31</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">WO 2006/092599 A2 (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BASARAB GREG [US]; GRAVE) 8 September 2006 (2006-09-08) claim 1</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-31</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO 2008/068470 A1 (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BASARAB GREGORY STEVEN () 12 June 2008 (2008-06-12) page 30; table 2 page 64 – page 66; examples 42-46 page 83 – page 84; examples 81-84 page 86; examples 87-88 page 90 – page 91; examples 99,101,105-107	1-31	X	WO 2006/092599 A2 (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BASARAB GREG [US]; GRAVE) 8 September 2006 (2006-09-08) claim 1	1-31
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
X	WO 2008/068470 A1 (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BASARAB GREGORY STEVEN () 12 June 2008 (2008-06-12) page 30; table 2 page 64 – page 66; examples 42-46 page 83 – page 84; examples 81-84 page 86; examples 87-88 page 90 – page 91; examples 99,101,105-107	1-31									
X	WO 2006/092599 A2 (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BASARAB GREG [US]; GRAVE) 8 September 2006 (2006-09-08) claim 1	1-31									
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.									
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed											
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report									
8 September 2010		15/09/2010									
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Lewis, Sara									

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2010/050908

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2008068470	A1 12-06-2008	AR 064130	A1	11-03-2009
		AU 2007330600	A1	12-06-2008
		CA 2670870	A1	12-06-2008
		CL 34702007	A1	22-08-2008
		CN 101627038	A	13-01-2010
		EC SP099451	A	31-07-2009
		EP 2102199	A1	23-09-2009
		JP 2010511682	T	15-04-2010
		KR 20090086629	A	13-08-2009
		US 2008132546	A1	05-06-2008
		UY 30759	A1	31-07-2008
WO 2006092599	A2 08-09-2006	CN 101171247	A	30-04-2008
		EP 1861393	A2	05-12-2007
		JP 2008531671	T	14-08-2008
		US 2008269214	A1	30-10-2008

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/541 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/541	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 27/16 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	1 0 1
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 27/16	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 13/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
C 0 7 F 9/6561 (2006.01)	A 6 1 P 13/02	1 0 5
	C 0 7 F 9/6561	C S P Z

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ピフルコ, ニール

アメリカ合衆国マサチューセッツ州 02451, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 35, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン

(72) 発明者 チョイ, アリソン・ローラ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州 02451, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 35, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン

(72) 発明者 クイロガ, オルガ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州 02451, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 35, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン

(72) 発明者 シャーラー, ブライアン

アメリカ合衆国マサチューセッツ州 02451, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 35, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン

F ターム(参考) 4C065 AA01 AA05 BB09 CC01 DD02 EE02 HH08 HH09 JJ04 KK01
 LL01 PP04 PP07 PP08 PP09 PP10 PP12 PP13 PP15 PP16
 PP17 PP18
 4C086 AA01 AA02 AA03 CB09 DA43 MA01 MA04 NA14 ZA34 ZA36
 ZA51 ZA59 ZA82 ZA90 ZB35 ZC20
 4H050 AA01 AA03 AB29