

(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2005-504770  
(P2005-504770A)

(43) 公表日 平成17年2月17日(2005.2.17)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>**C07D 471/04**  
**// C07B 61/00**

F 1

C07D 471/04 113  
C07B 61/00 300

テーマコード(参考)

4C065  
4H039

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 192 頁)

(21) 出願番号 特願2003-521232 (P2003-521232)  
 (86) (22) 出願日 平成14年8月13日 (2002.8.13)  
 (85) 翻訳文提出日 平成16年2月16日 (2004.2.16)  
 (86) 國際出願番号 PCT/US2002/027151  
 (87) 國際公開番号 WO2003/016309  
 (87) 國際公開日 平成15年2月27日 (2003.2.27)  
 (31) 優先権主張番号 60/313,376  
 (32) 優先日 平成13年8月17日 (2001.8.17)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 390023526  
 メルク エンド カムパニー インコーポ  
 レーテッド  
 M E R C K & C O M P A N Y I N C  
 O P O R A T E D  
 アメリカ合衆国、ニュージャージィ、ロー  
 ウエイ、イースト リンカーン アヴェニ  
 ュー 126  
 (74) 代理人 100062007  
 弁理士 川口 義雄  
 (74) 代理人 100113332  
 弁理士 一入 章夫  
 (74) 代理人 100114188  
 弁理士 小野 誠

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 5-スルホンアミド-8-ヒドロキシ-1, 6-ナフチリジン-7-カルボキサミドの製造方法

## (57) 【要約】

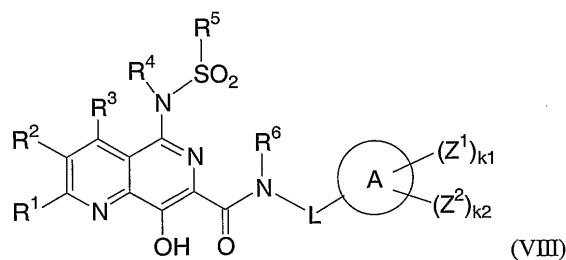
5 - スルホンアミド - 8 - ヒドロキシ - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - カルボキサミドの製造が開示されている。5 - ハロ - 8 - ヒドロキシ - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - カルボン酸または水酸基が保護基によって誘導体化されている酸エステルを、銅系促進剤およびキレート剤の存在下にスルホンアミド(例:アルカンスルホンアミド、N - アルキルアルカンスルホンアミドまたはアルカンスルタム)と反応させ、次に水酸基の脱保護を行い、次にアミンとカップリングさせて5 - スルホンアミド - 8 - ヒドロキシ - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - カルボキサミドを得る。別法として、前記水酸基保護5 - ハロ - 8 - ヒドロキシ - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - カルボン酸(またはエステル)を最初にアミンとカップリングさせ、得られたカルボキサミドをスルホンアミドと反応させ、次に水酸基の脱保護を行って5 - スルホンアミド - 8 - ヒドロキシ - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - カルボキサミドを得る。その5 - スルホンアミド - 8 - ヒドロキシ - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - カルボキサミドはHIVインテグラーゼの阻害薬であり、HIV感染の治療、HIV感染の予防、AIDS発症の遅延およびAIDSの治療に有用である。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

下記式(VIII)の化合物：

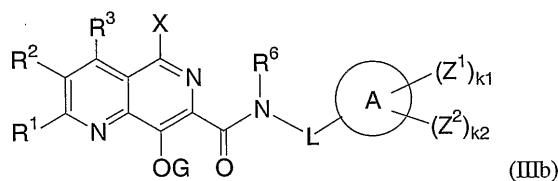
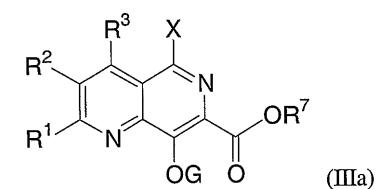
## 【化 1】



の製造方法であって、

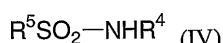
(C) 溶媒中、銅系促進剤および銅系キレート剤の存在下に下記式(IICIa)または(IICIb)の化合物：

## 【化 2】



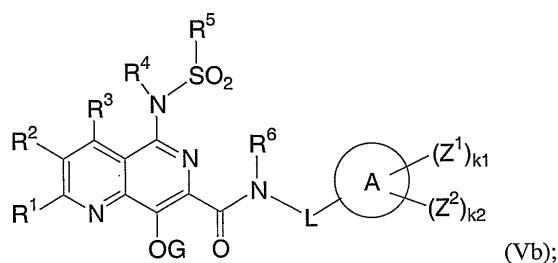
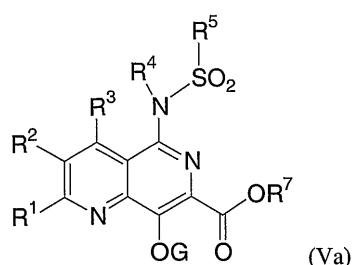
を、下記式(IV)のスルホンアミド：

## 【化 3】



と反応させて、式(Va)または(Vb)の化合物を得る段階；

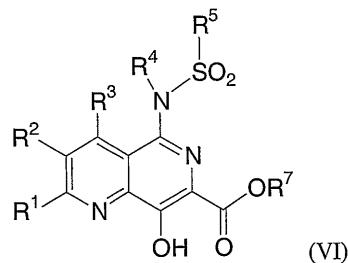
## 【化 4】



(D) 段階 C から得られた化合物が化合物 V a である場合には、

(D 1) 化合物 V a をフェノール脱保護剤で処理して、下記式 (V I ) の化合物：

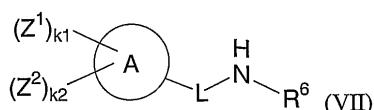
【化 5】



を得る段階；および

(D 2) 化合物 V I を下記式 (V I I ) のアミン：

【化 6】



とカップリングさせて、化合物 V I I I を得る段階；ならびに

(E) 段階 C から得られる化合物が化合物 V b である場合、化合物 V b をフェノール脱保護剤で処理して化合物 V I I I を得る段階

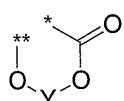
を含む、前記方法。

[上記式において、

A は、フェニルまたは炭素環に縮合し縮合炭素環系を形成するフェニルであり；

G は、フェノール保護基であるか；あるいは段階 C における反応物が化合物 I I I a である場合には、G および R<sup>7</sup> がそれらが結合しているフェノール性酸素部分およびカルボニルオキシ部分と一体となって、下記式のフェノール保護環状基：

【化 7】



を形成しており；

上記式において、\* および \*\* はそれぞれ、ナフチリジン環における環炭素 7 および 8 に対する縮合個所を示し；Y は - C (R<sup>c</sup>) (R<sup>d</sup>) - または - B (R<sup>e</sup>) - であり；

L は、A の環原子を - N (R<sup>6</sup>) - 部分の窒素に連結する連結基であり、L は

(i) 環系 A を N (R<sup>6</sup>) に直接連結する単結合、

(ii) - (C<sub>1</sub> - 6 アルキル) - 、

(iii) - (C<sub>2</sub> - 6 アルケニル) - または

(iv) - (C<sub>0</sub> - 6 アルキル) - (C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル) - (C<sub>0</sub> - 6 アルキル) -

であり；

X はハロであり；

各 Z<sup>1</sup> は、独立に

(1) - H、

(2) それぞれが独立にハロゲン、- O - C<sub>1</sub> - 6 アルキル、- O - C<sub>1</sub> - 6 ハロアルキル、- OH、- CN、- NO<sub>2</sub>、- C (= O) R<sup>a</sup>、- CO<sub>2</sub> R<sup>a</sup>、- SR<sup>a</sup>、- (R<sup>b</sup>)<sub>2</sub> もしくは - C (= O) N (R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> である 1 から 7 個の置換基で置換されていても良い - C<sub>1</sub> - 6 アルキル、

50

(3) それぞれが独立にハロゲン、-O-C<sub>1-6</sub>アルキル、-OHもしくは-SR<sup>a</sup>である1から7個の置換基で置換されていても良い-O-C<sub>1-6</sub>アルキル、

(4) -OH、

(5) ハロゲン、

(6) -NO<sub>2</sub>、

(7) -CN、

(8) -C(=O)R<sup>a</sup>、

(9) -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、

(10) -SR<sup>a</sup>、

(11) -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、

(12) -C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、

(13) -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、

(14) -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>および

(15) -C<sub>2-5</sub>アルケニル

からなる群から選択されるA上の置換基であり；

k<sub>1</sub>は、0、1、2、3、4または5に等しい整数であり；

各Z<sup>2</sup>は、独立に

(1) -H、

(2) アリール、

(3) -O-アリール、

(4) -C<sub>1-6</sub>アルキル-アリール、

(5) -O-C<sub>1-6</sub>アルキル-アリール、

(6) ヘテロアリール、

(7) -O-ヘテロアリール、

(8) -C<sub>1-6</sub>アルキル-ヘテロアリールおよび

(9) -O-C<sub>1-6</sub>アルキル-ヘテロアリール

からなる群から選択されるA上の置換基であり；

(2)から(5)のいずれかにおける前記アリールまたは(6)から(9)のいずれかにおける前記ヘテロアリールは、それぞれが独立にハロゲン、-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、-O-C<sub>1-6</sub>アルキル、-O-C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、-OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-SR<sup>a</sup>、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>または-C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>である1から5個の置換基で置換されていても良く；

k<sub>2</sub>は0、1または2に等しい整数であり；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>のそれぞれは独立に、

(1) -H、

(2) それぞれが独立にハロゲン、-O-C<sub>1-6</sub>アルキル、-O-C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、-OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-SR<sup>a</sup>、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>もしくは-C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>である1から7個の置換基で置換されていても良い-C<sub>1-6</sub>アルキル、

(3) それぞれが独立にハロゲン、-O-C<sub>1-6</sub>アルキル、-OHもしくは-SR<sup>a</sup>である1から7個の置換基で置換されていても良い-O-C<sub>1-6</sub>アルキル、

(4) -OH、

(5) ハロゲン、

(6) -NO<sub>2</sub>、

(7) -CN、

(8) -C(=O)R<sup>a</sup>、

(9) -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、

(10) -SR<sup>a</sup>、

(11) -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、

(12) -C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、

10

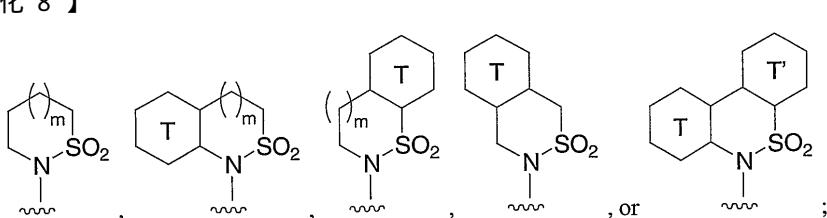
20

30

40

50

- (13) - SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、  
 (14) - N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> および  
 (15) - C<sub>2</sub>-<sub>5</sub> アルケニル；  
 (16) アリール、  
 (17) - O - アリール、  
 (18) - C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> アルキル - アリール、  
 (19) - O - C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> アルキル - アリール、  
 (20) ヘテロアリール、  
 (21) - O - ヘテロアリール、  
 (22) - C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> アルキル - ヘテロアリールおよび 10  
 (23) - O - C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> アルキル - ヘテロアリールであり；  
 (16) から (19) のいずれかにおける前記アリールまたは (20) から (23) のいずれかにおける前記ヘテロアリールは、それぞれが独立にハロゲン、-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> アルキル、-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> ハロアルキル、-O-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> ハロアルキル、-OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-SR<sup>a</sup>、-(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub> または -C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> である 1 から 5 個の置換基で置換されていても良く；  
 R<sup>4</sup> は、-H、-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> アルキルまたはアリールであり；前記アルキルは、それぞれが独立にハロゲン、-O-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> アルキル、-O-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> ハロアルキル、-OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-SR<sup>a</sup>、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub> または -C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> である 1 から 7 個の置換基で置換されていても良く；前記アリールは、それぞれが独立にハロゲン、-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> アルキル、-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> ハロアルキル、-O-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> アルキル、-O-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> ハロアルキル、-OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-SR<sup>a</sup>、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub> または -C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> である 1 から 7 個の置換基で置換されていても良く；  
 R<sup>5</sup> は、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> アルキルまたはアリールであり；前記アルキルは、それぞれが独立にハロゲン、-O-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> アルキル、-O-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> ハロアルキル、-OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-SR<sup>a</sup>、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub> または -C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> である 1 から 7 個の置換基で置換されていても良く；前記アリールは、それぞれが独立にハロゲン、-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> アルキル、-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> ハロアルキル、-O-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> アルキル、-O-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> ハロアルキル、-OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-SR<sup>a</sup>、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub> または -C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> である 1 から 7 個の置換基で置換されていても良く；あるいは別の形態として、R<sup>4</sup> と R<sup>5</sup> がそれらが結合している -NSO<sub>2</sub>- 部分と一体となって、下記式のスルタム基： 30  
 【化 8】



40

を形成しており；上記式において、T および T' はそれぞれ独立に、飽和、部分不飽和または芳香族の 6 員炭素環であり；m が 0、1 または 2 に等しい整数であり；前記スルタム基は、それぞれが独立にハロゲン、-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> アルキル、-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> ハロアルキル、-O-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> アルキル、-O-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> ハロアルキル、-OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-SR<sup>a</sup>、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub> または -C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> である 1 から 4 個の置換基で置換されていても良く；

R<sup>6</sup> は、-H または -C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> アルキルであり；前記アルキルは、ハロゲン、-O-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> アルキル、-O-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> ハロアルキル、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub> および -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> から独立に選択される 1 から 7 個の置換基で置換されていても良く；

R<sup>7</sup> が、-H、-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> アルキルまたはアリールであり；前記アルキルは、それぞれが 50

独立にハロゲン、-O-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、-O-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>ハロアルキル、-OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-SR<sup>a</sup>、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>またはフェニルである1から7個の置換基で置換されていても良く；前記アリールは、それが独立にハロゲン、-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>ハロアルキル、-O-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、-O-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>ハロアルキル、-OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-SR<sup>a</sup>、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>または-C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>である1から7個の置換基で置換されていても良く；

各R<sup>a</sup>は独立に、-Hまたは-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルであり；

各R<sup>b</sup>は独立に、-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルであり；

R<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>はそれぞれ独立に、-Hまたはそれが独立にハロゲン、-O-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルまたは-O-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>ハロアルキルである1から7個の置換基で置換されていても良い-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルであり； 10

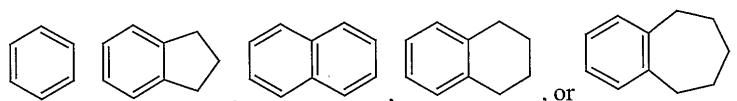
R<sup>e</sup>は、-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、-O-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、アリールまたは-O-アリールであり；前記アルキルは、それが独立にハロゲン、-O-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルまたは-O-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>ハロアルキルである1から7個の置換基で置換されていても良く；前記アリールは、それが独立にハロゲン、-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>ハロアルキル、-O-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、-O-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>ハロアルキル、-OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>、-C(=O)-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、-SH、-S-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、-N(-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>または-C(=O)N(-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>である1から7個の置換基で置換されていても良く； 20

各アリールは独立に、フェニル、ナフチル、アントリルまたはフェナントリルであり；各ヘテロアリールは独立に、N、OおよびSから選択される1から3個のヘテロ原子ならびに残りの炭素原子を有する5員もしくは6員ヘテロ芳香環である。】

### 【請求項2】

Aが下記のものである請求項1に記載の方法。

### 【化9】



30

### 【請求項3】

Aが下記のものである請求項2に記載の方法。

### 【化10】



### 【請求項4】

化合物IIIAおよびVAまたは化合物IIIBおよびVBにおける-O<sub>G</sub>基がエーテル、シリルエーテル、カルボン酸エステル、炭酸エステル、ホスフィン酸エステルまたはスルホン酸エステルである請求項1に記載の方法。 40

### 【請求項5】

Gが

- (1) -C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、
- (2) -C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル-アリール、
- (3) -C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル-O-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、
- (4) -C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル-O-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル-アリール、
- (5) -C<sub>3</sub>-<sub>8</sub>シクロアルキル、
- (6) アリール、

50

( 7 ) - S i ( C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキル )<sub>n</sub> ( アリール )<sub>3-n</sub> ( n は 0、1、2 または 3 に等しい整数である )、

( 8 ) - C ( = O ) - C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキル、

( 9 ) - C ( = O ) - アリール、

( 10 ) - C ( = O ) - C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキル - アリール、

( 11 ) - C ( = O ) - O - C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキル、

( 12 ) - C ( = O ) - O - アリール、

( 13 ) - C ( = O ) - O - C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキル - アリール、

( 14 ) - SO<sub>2</sub> - C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキル、

( 15 ) - SO<sub>2</sub> - C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> ハロアルキル、

( 16 ) - SO<sub>2</sub> - アリールまたは

( 17 ) - P ( O ) ( - C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキル )<sub>2</sub>

であり；

( 2 )、( 4 )、( 9 )、( 10 )、( 12 )、( 13 )または( 16 )における前記アリール、ならびに( 7 )における各アリールがそれぞれが独立にハロゲン、- C<sub>1</sub> -<sub>4</sub> アルキル、- O - C<sub>1</sub> -<sub>4</sub> アルキルまたはニトロである 1 から 5 個の置換基で置換されても良い請求項 4 に記載の方法。

#### 【請求項 6】

L が - ( C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキル ) - である請求項 1 に記載の方法。

#### 【請求項 7】

L が - ( CH<sub>2</sub> )<sub>1</sub> -<sub>4</sub> - である請求項 1 に記載の方法。

#### 【請求項 8】

各 Z<sup>1</sup> が独立に、

( 1 ) - H、

( 2 ) それぞれが独立にハロゲン、- O - C<sub>1</sub> -<sub>4</sub> アルキルまたは - O - C<sub>1</sub> -<sub>4</sub> ハロアルキルである 1 から 5 個の置換基で置換されても良い - C<sub>1</sub> -<sub>4</sub> アルキル、

( 3 ) それぞれが独立にハロゲンまたは - O - C<sub>1</sub> -<sub>4</sub> アルキルである 1 から 5 個の置換基で置換されても良い - O - C<sub>1</sub> -<sub>4</sub> アルキル、

( 4 ) ハロゲン、

( 5 ) - CN、

( 6 ) - C ( = O ) R<sup>a</sup>、

( 7 ) - CO<sub>2</sub> R<sup>a</sup>、

( 8 ) - SR<sup>a</sup>、

( 9 ) - N ( R<sup>b</sup> )<sub>2</sub>、

( 10 ) - C ( = O ) N ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub>、

( 11 ) - SO<sub>2</sub> R<sup>a</sup>、

( 12 ) - N ( R<sup>a</sup> ) SO<sub>2</sub> R<sup>a</sup> および

( 13 ) - C<sub>2</sub> -<sub>5</sub> アルケニル

からなる群から選択され；

各 Z<sup>2</sup> が独立に、

( 1 ) - H、

( 2 ) アリール、

( 3 ) - O - アリール、

( 4 ) - C<sub>1</sub> -<sub>4</sub> アルキル - アリールおよび

( 5 ) - O - C<sub>1</sub> -<sub>4</sub> アルキル - アリール

からなる群から選択され；

( 2 ) から ( 5 ) のいずれかにおける前記アリールがフェニルまたはナフチルであり、それぞれが独立にハロゲン、- C<sub>1</sub> -<sub>4</sub> アルキル、- C<sub>1</sub> -<sub>4</sub> ハロアルキル、- O - C<sub>1</sub> -<sub>4</sub> アルキルまたは - O - C<sub>1</sub> -<sub>4</sub> ハロアルキルである 1 から 5 個の置換基で置換されても良い請求項 1 に記載の方法。

10

20

30

40

50

## 【請求項 9】

$R^1$  が 0、1、2 または 3 に等しい整数であり； $R^2$  が 0 または 1 に等しい整数である請求項 8 に記載の方法。

## 【請求項 10】

$R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  のそれぞれが独立に、

(1) - H、

(2) -  $C_{1\sim 4}$  アルキル、

(3) - ( $CH_2$ )<sub>0~2</sub>  $CF_3$ 、

(4) - O -  $C_{1\sim 4}$  アルキル、

(5) - O - ( $CH_2$ )<sub>0~2</sub>  $CF_3$ 、

(6) - F、- Cl および - Br から選択されるハロゲン、

(7) フェニル、

(8) - O - フェニル、

(9) - ( $CH_2$ )<sub>1~2</sub> - フェニルまたは

(10) - O - ( $CH_2$ )<sub>1~2</sub> - フェニル

であり；(7) から (10) のいずれかにおける前記フェニルが、それぞれが独立に - F、- Cl、- Br、-  $C_{1\sim 4}$  アルキル、-  $C_{1\sim 4}$  ハロアルキル、- O -  $C_{1\sim 4}$  アルキルまたは - O -  $C_{1\sim 4}$  ハロアルキルである 1 から 4 個の置換基で置換されていても良い請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 11】

$R^1$  が - H であり； $R^2$  および  $R^3$  がそれぞれ前記で定義の通りである請求項 10 に記載の方法。

## 【請求項 12】

$R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  がそれぞれ - H である請求項 11 に記載の方法。

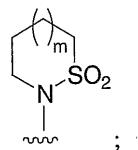
## 【請求項 13】

$R^4$  が、- H、-  $C_{1\sim 4}$  アルキルまたはフェニルであり；前記アルキルは、それぞれが独立にハロゲン、- O -  $C_{1\sim 4}$  アルキルまたは - O -  $C_{1\sim 4}$  ハロアルキルである 1 から 5 個の置換基で置換されていても良く；前記フェニルは、それが独立にハロゲン、-  $C_{1\sim 4}$  アルキル、-  $C_{1\sim 4}$  ハロアルキル、- O -  $C_{1\sim 4}$  アルキルまたは - O -  $C_{1\sim 6}$  ハロアルキルである 1 から 4 個の置換基で置換されていても良く；

$R^5$  が、 $C_{1\sim 4}$  アルキルまたはフェニルであり；前記アルキルは、それが独立にハロゲン、- O -  $C_{1\sim 4}$  アルキルまたは - O -  $C_{1\sim 4}$  ハロアルキルである 1 から 5 個の置換基で置換されていても良く；前記フェニルは、それが独立にハロゲン、-  $C_{1\sim 4}$  アルキル、-  $C_{1\sim 4}$  ハロアルキル、- O -  $C_{1\sim 4}$  アルキルまたは - O -  $C_{1\sim 4}$  ハロアルキルである 1 から 4 個の置換基で置換されていても良く；あるいは

別の形態として、 $R^4$  と  $R^5$  がそれらが結合している - NSO<sub>2</sub> - 部分と一体となって、下記式のスルタム基：

## 【化 11】



を形成しており；

上記式において、m は 0、1 または 2 に等しい整数であり；前記スルタム基は、それが独立にハロゲン、-  $C_{1\sim 4}$  アルキル、-  $C_{1\sim 4}$  ハロアルキル、- O -  $C_{1\sim 4}$  アルキルまたは - O -  $C_{1\sim 4}$  ハロアルキルである 1 から 3 個の置換基で置換されていても良い請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 14】

10

20

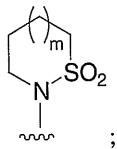
30

40

50

$R^4$  と  $R^5$  がそれらが結合している -  $N\text{SO}_2$  - 部分と一体となって、下記式のスルタム基：

【化12】



を形成しており；上記式において  $m$  は 0、1 または 2 に等しい整数である請求項 13 に記載の方法。

10

【請求項 15】

$R^6$  が - H または -  $C_{1\sim4}$  アルキルである請求項 1 に記載の方法。

【請求項 16】

$R^6$  が - H である請求項 21 に記載の方法。

【請求項 17】

$R^7$  が -  $C_{1\sim4}$  アルキルである請求項 1 に記載の方法。

【請求項 18】

段階 C での溶媒が、ニトリル類、3級アミド類、尿素類、エーテル類、N-アルキルピロリドン類、ピリジン類、ハロ炭化水素類およびエステル類からなる群から選択される極性非プロトン性溶媒である請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 19】

段階 C を、約 20 から約 300 の範囲の温度で実施する請求項 1 に記載の方法。

【請求項 20】

段階 C での銅系促進剤が、銅金属、銅酸化物、または銅の硫化物、ハロゲン化物、スルホン酸塩、アルコキシド、カルボン酸塩、硫酸塩、チオシアノ酸塩および硝酸塩からなる群から選択される銅塩である請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 21】

段階 C での銅系キレート剤が、ポリアミン、ポリアミノカルボン酸または縮合もしくは単結合のビピリジル化合物である請求項 1 に記載の方法。

【請求項 22】

前記銅系促進剤を、段階 C において 1 当量の化合物 I II a または I II b 当たり約 0.1 から約 1.0 当量の範囲の量で用いる請求項 1 に記載の方法。

【請求項 23】

段階 C での銅系キレート剤 / 銅系促進剤当量比が、約 1 : 2 から約 2 : 1 の範囲である請求項 1 に記載の方法。

【請求項 24】

前記スルホンアミド IV を、段階 C において 1 当量の化合物 I II a または I II b 当たり約 0.5 から約 5 当量の範囲の量で用いる請求項 1 に記載の方法。

【請求項 25】

化合物 V a または V b 上の前記 - OG 基がエーテル、シリルエーテル、カルボン酸エステルまたはスルホン酸エステルであり；段階 D 1 または段階 E での処理が化合物 V a または V b を酸もしくは塩基と接触させて G を開裂させることで化合物 VI もしくは VII I を得る工程を有する請求項 1 に記載の方法。

40

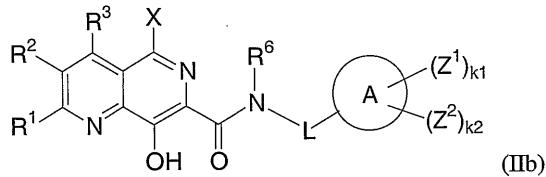
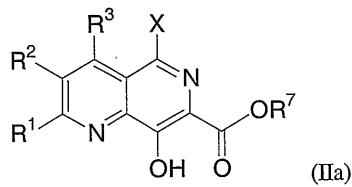
【請求項 26】

段階 (D 2) での前記カップリングが、アミン VI I を化合物 VI と約 40 から約 200 の範囲の温度で溶媒中で反応させる工程を有する請求項 1 に記載の方法。

【請求項 27】

(B) 下記式 (I II a) または (I II b) の化合物：

## 【化13】



10

をフェノール保護剤で処理して、化合物(IICIa)または(IICIb)を得る段階をさらに有する請求項1に記載の方法。

## 【請求項28】

段階Bでの前記フェノール保護剤が、

(i) 式G<sup>a</sup>-Qの化合物であって；Qがハライドであり、G<sup>a</sup>が

(1) -C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、

(2) -C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル-アリール、

(3) -C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル-O-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、

(4) -C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル-O-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル-アリール、

(5) -C<sub>3</sub>-<sub>8</sub>シクロアルキル、

(6) アリール、

(7) -Si(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル)<sub>n</sub>(アリール)<sub>3-n</sub>(nは0、1、2または3に等しい整数である)、

(8) -C(=O)-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、

(9) -C(=O)-アリール、

(10) -C(=O)-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル-アリール、

(11) -C(=O)-O-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、

(12) -C(=O)-O-アリール、

(13) -C(=O)-O-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル-アリール、

(14) -SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、

(15) -SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>ハロアルキルまたは

(16) -SO<sub>2</sub>-アリール

である化合物；

(ii) 式(G<sup>b</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>のスルホン酸エステル化合物であり、G<sup>b</sup>が-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルまたは-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル-アリールである化合物；および

(iii) 式(G<sup>c</sup>)<sub>2</sub>Oの無水物であり、G<sup>c</sup>が-C(=O)-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、-C(=O)-アリールまたは-C(=O)-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル-アリールである無水物；

(iv) 式G<sup>d</sup>-N<sub>2</sub>のジアゾ化合物であり、G<sup>d</sup>が-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキリデニル、-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキリデニル-アリールまたは-C<sub>3</sub>-<sub>8</sub>シクロアルキリデニルであるジアゾ化合物

からなる群から選択され；

(i)、(ii)または(iv)における各アリールがそれが独立にハロゲン、-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル、-O-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキルまたはニトロである1から5個の置換基で置換されていても良く；

G<sup>a</sup>-Q、(G<sup>b</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>または(G<sup>c</sup>)<sub>2</sub>Oによる処理によって化合物IICIaまたはIICIbにおいてフェノール保護基としてのG<sup>a</sup>、G<sup>b</sup>またはG<sup>c</sup>の結合が生じ、G<sup>d</sup>-N<sub>2</sub>による処理によって化合物IICIaまたはIICIbにおいてフェノール保護基Gと

20

30

40

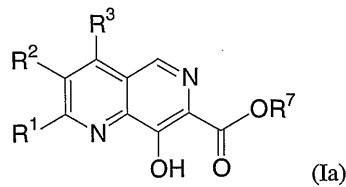
50

しての G<sup>d</sup> H の結合が生じるものである請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

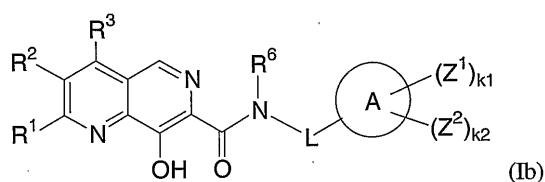
(A) 下記式 (Ia) または (Ib) の化合物：

【化 14】



(Ia)

10



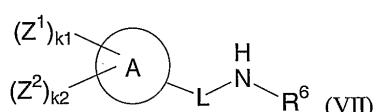
(Ib)

をハロゲン化剤と接触させて、化合物 (IIa) または (IIb) を得る段階をさらに有する請求項 27 に記載の方法。

【請求項 30】

段階 A で用いられる前記化合物が化合物 I b であり；前記方法がさらに、化合物 (Ia) 20 を下記式 (VII) のアミン：

【化 15】



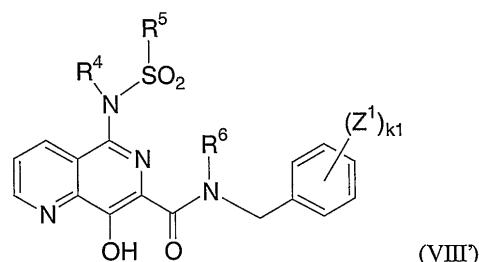
とカップリングさせて化合物 II b を得る段階を有する請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

下記式 (VIII) の化合物：

【化 16】

30



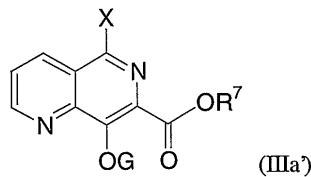
(VIII)

の製造方法であつて、

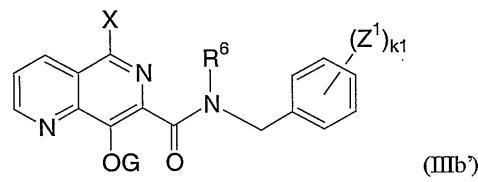
(C) 下記式 (IIIa) または (IIIb) の化合物：

40

【化17】



(IIIa')

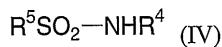


(IIIb')

10

を、溶媒中ならびに銅系促進剤および銅系キレート剤の存在下に下記式(IV)のスルホンアミド：

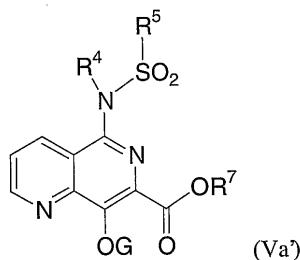
【化18】



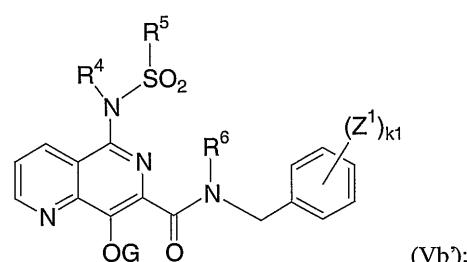
と反応させて、下記式(Va)または(Vb)の化合物：

20

【化19】



(Va)



(Vb);

30

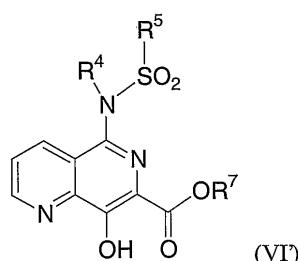
を得る段階；

(D)段階Cから得られる化合物が化合物Vaである場合に、

(D1)化合物Vaをフェノール脱保護剤と反応させて、下記式(VI)の化合物：

40

【化20】



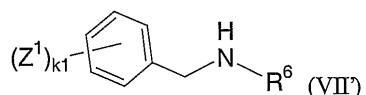
(VI)

を得る段階、および

50

(D2) カップリング化合物VI を下記式(VIII)のアミン:

【化 2 1】



とカップリングさせて、化合物 V I I I を得る段階；ならびに

(E)段階 C から得られる化合物が化合物 V b である場合に、化合物 V b をフェノール脱保護剤と反応させて化合物 V I I I を得る段階

を含み；

各  $Z^1$  が独立に、

( 1 ) - H .

(2) それぞれが独立にハロゲン、-O-C<sub>1-6</sub>アルキル、-O-C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、-OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-SR<sup>a</sup>、-(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>もしくは-C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>である1から7個の置換基で置換されていても良い-C<sub>1-6</sub>アルキル、

(3) それぞれが独立にハロゲン、-O-C<sub>1-6</sub>アルキル、-OHもしくは-SR<sup>a</sup>である1から7個の置換基で置換されていても良い-O-C<sub>1-6</sub>アルキル、

( 4 ) - O H 、

## ( 5 ) ハロゲン、

( 6 ) - N O<sub>2</sub> ,

( 7 ) - C N .

$$(8) - C (=0) R^a,$$

( 9 ) - C O<sub>2</sub> R<sup>a</sup>,

$$(1\ 0) - S R^a,$$

$$(11) - N(R^b)_2,$$

( 1 2 ) - C ( = O ) N

$$(1\ 3) = SO_3(R^a).$$

( 1 4 ) - N ( R <sup>a</sup> ) S O <sub>2</sub> R <sup>a</sup> および

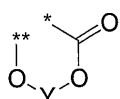
( 15 ) - C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> アルケニル

からなる群から選択され:

$k_1$  が、0、1、2、3、4 または 5 に等しい整数であり；

G が、フェノール保護基であるか；あるいは段階 C における反応物が化合物 I I I a である場合には、G および R<sup>7</sup> がそれらが結合しているフェノール性酸素部分およびカルボニルオキシ部分と一体となって、下記式のフェノール保護環状基：

【化 2 2】



を形成してあります。

上記式において、<sup>a</sup> および <sup>b</sup> はそれぞれ、ナフチリジン環における環炭素 7 および 8 に対する縮合個所を示し；Y は - C ( R <sup>c</sup> ) ( R <sup>d</sup> ) - または - B ( R <sup>e</sup> ) - であり；

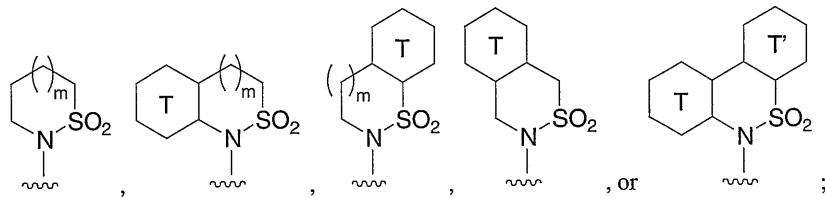
Xが八口であり；

$R^4$  が、- H、-  $C_1\sim_6$  アルキルまたはアリールであり；前記アルキルは、それぞれが独立にハロゲン、- O -  $C_1\sim_6$  アルキル、- O -  $C_1\sim_6$  ハロアルキル、- OH、- CN、- NO<sub>2</sub>、- C(=O)R<sup>a</sup>、- CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、- SR<sup>a</sup>、- N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub> または- C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> である 1 から 7 個の置換基で置換されていても良く；前記アリールは、それぞれが独立にハロゲン、-  $C_1\sim_6$  アルキル、-  $C_1\sim_6$  ハロアルキル、- O -  $C_1\sim_6$  アルキル、- O -  $C_1\sim_6$  ハロアルキル、- OH、- CN、- NO<sub>2</sub>、- C(=O)

$O$ )  $R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-N(R^b)_2$  または  $-C(=O)N(R^a)_2$  である 1 から 7 個の置換基で置換されていても良く；

$R^5$  が、 $C_{1-6}$  アルキルまたはアリールであり；前記アルキルは、それが独立にハロゲン、 $-O-C_{1-6}$  アルキル、 $-O-C_{1-6}$  ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-N(R^b)_2$  または  $-C(=O)N(R^a)_2$  である 1 から 7 個の置換基で置換されていても良く；前記アリールは、それが独立にハロゲン、 $-C_{1-6}$  アルキル、 $-C_{1-6}$  ハロアルキル、 $-O-C_{1-6}$  アルキル、 $-O-C_{1-6}$  ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-N(R^b)_2$  または  $-C(=O)N(R^a)_2$  である 1 から 7 個の置換基で置換されていても良く；あるいは別の形態として、 $R^4$  と  $R^5$  がそれらが結合している  $-NSO_2-$  部分と一体となって、下記式のスルタム基：

## 【化 23】



を形成しており；上記式において、 $T$  および  $T'$  はそれぞれ独立に、飽和、部分不飽和または芳香族の 6 員炭素環であり； $m$  が 0、1 または 2 に等しい整数であり；前記スルタム基は、それが独立にハロゲン、 $-C_{1-6}$  アルキル、 $-C_{1-6}$  ハロアルキル、 $-O-C_{1-6}$  アルキル、 $-O-C_{1-6}$  ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-N(R^b)_2$  または  $-C(=O)N(R^a)_2$  である 1 から 4 個の置換基で置換されていても良く；

$R^6$  が、 $-H$  または  $-C_{1-6}$  アルキルであり；前記アルキルは、ハロゲン、 $-O-C_{1-6}$  アルキル、 $-O-C_{1-6}$  ハロアルキル、 $-N(R^b)_2$  および  $-CO_2R^a$  から独立に選択される 1 から 7 個の置換基で置換されていても良く；

$R^7$  が、 $-H$ 、 $-C_{1-6}$  アルキルまたはアリールであり；前記アルキルは、それが独立にハロゲン、 $-O-C_{1-6}$  アルキル、 $-O-C_{1-6}$  ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-C(=O)N(R^a)_2$  またはフェニルである 1 から 7 個の置換基で置換されていても良く；前記アリールは、それが独立にハロゲン、 $-C_{1-6}$  アルキル、 $-C_{1-6}$  ハロアルキル、 $-O-C_{1-6}$  アルキル、 $-O-C_{1-6}$  ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-N(R^b)_2$  または  $-C(=O)N(R^a)_2$  である 1 から 7 個の置換基で置換されていても良く；

各  $R^a$  が独立に、 $-H$  または  $-C_{1-6}$  アルキルであり；

各  $R^b$  が独立に、 $-C_{1-6}$  アルキルであり；

$R^c$  および  $R^d$  がそれぞれ独立に、 $-H$  またはそれが独立にハロゲン、 $-O-C_{1-6}$  アルキルまたは  $-O-C_{1-6}$  ハロアルキルである 1 から 7 個の置換基で置換されていても良い  $-C_{1-6}$  アルキルであり；

$R^e$  が、 $-C_{1-6}$  アルキル、 $-O-C_{1-6}$  アルキル、アリールまたは  $-O-$  アリールであり；前記アルキルは、それが独立にハロゲン、 $-O-C_{1-6}$  アルキルまたは  $-O-C_{1-6}$  ハロアルキルである 1 から 7 個の置換基で置換されていても良く；前記アリールは、それが独立にハロゲン、 $-C_{1-6}$  アルキル、 $-C_{1-6}$  ハロアルキル、 $-O-C_{1-6}$  アルキル、 $-O-C_{1-6}$  ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH_2$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$  アルキル、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1-6}$  アルキル、 $-SH$ 、 $-S-C_{1-6}$  アルキル、 $-N(-C_{1-6}$  アルキル) $_2$ 、 $-C(=O)NH_2$  または  $-C(=O)N(-C_{1-6}$  アルキル) $_2$  である 1 から 7 個の置換基で置換されていても良く；

10

20

30

40

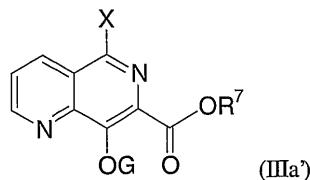
50

各アリールが独立に、フェニル、ナフチル、アントリルまたはフェナントリルである、前記方法。

【請求項 3 2】

(C) 下記式(I I I a)の化合物：

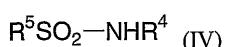
【化 2 4】



10

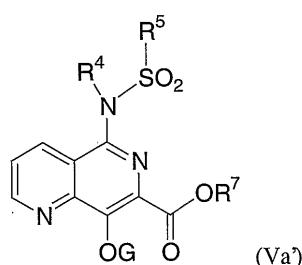
を、溶媒中ならびに銅系促進剤および銅系キレート剤の存在下に下記式(I V)のスルホンアミド：

【化 2 5】



と反応させて、下記式(V a)の化合物：

【化 2 6】

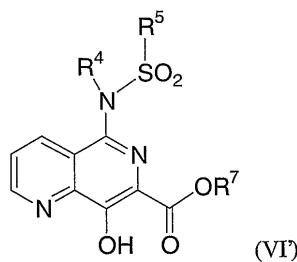


20

を得る段階；

(D 1) 化合物 Va をフェノール脱保護剤で処理して、下記式(V I)の化合物：

【化 2 7】

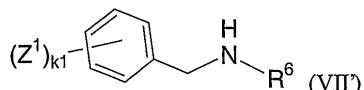


30

を得る段階；および

(D 2) 化合物 VI を下記式(V I I)のアミン：

【化 2 8】



40

とカップリングさせて、化合物 V I I I を得る段階

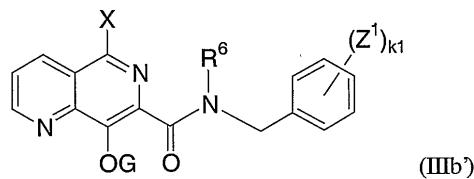
を含む化合物 V I I I の製造方法である請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 3】

(C) 下記式(I I I b)の化合物：

50

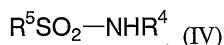
【化29】



を、溶媒中ならびに銅系促進剤および銅系キレート剤の存在下に下記式(IV)のスルホニアミド：

【化30】

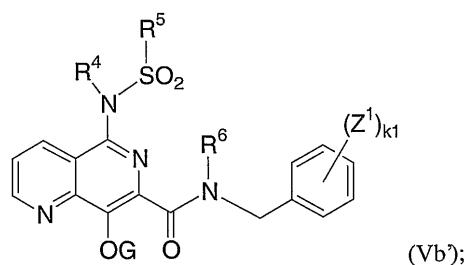
10



と反応させて、下記式(Vb')の化合物：

【化31】

20



を得る段階；

(E) 化合物 V b' をフェノール脱保護剤と反応させて化合物 V III I' を得る段階を含む化合物 V III I' の製造方法である請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項34】

化合物 III I a および V a または化合物 III I b または V b' における - OG 基がエーテル、シリルエーテル、カルボン酸エステル、炭酸エステル、ホスフィン酸エステルまたはスルホン酸エステルである請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項35】

G が

- (1) - C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> アルキル、
- (2) - C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> アルキル - アリール、
- (3) - C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> アルキル - O - C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> アルキル、
- (4) - C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> アルキル - O - C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> アルキル - アリール、
- (5) - C<sub>3</sub>-<sub>8</sub> シクロアルキル、
- (6) アリール、
- (7) - S i (C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> アルキル)<sub>n</sub> (アリール)<sub>3-n</sub> (n は 0、1、2 または 3 に等しい整数である)、
- (8) - C (=O) - C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> アルキル、
- (9) - C (=O) - アリール、
- (10) - C (=O) - C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> アルキル - アリール、
- (11) - C (=O) - O - C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> アルキル、
- (12) - C (=O) - O - アリール、
- (13) - C (=O) - O - C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> アルキル - アリール、
- (14) - SO<sub>2</sub> - C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> アルキル、
- (15) - SO<sub>2</sub> - C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> ハロアルキル、
- (16) - SO<sub>2</sub> - アリールまたは

40

50

(17) - P (O) (- C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> アルキル)<sub>2</sub>

であり；

(2)、(4)、(9)、(10)、(12)、(13)または(16)における前記アリール、ならびに(7)における各アリールがそれぞれが独立にハロゲン、-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル、-O-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキルまたはニトロである1から5個の置換基で置換されても良い請求項31に記載の方法。

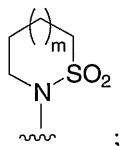
**【請求項36】**

各Z<sup>1</sup>が独立に、-H、-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-O-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>または-F、-Clおよび-Brから選択されるハロであり；k1が0、1または2である請求項31に記載の方法。 10

**【請求項37】**

R<sup>4</sup>が-Hまたは-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキルであり；R<sup>5</sup>がC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキルであり；あるいは別の形態として、R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>がそれらが結合している-NSO<sub>2</sub>-部分と一体となって、下記式のスルタムを形成している請求項31に記載の方法。

**【化32】**



[式中、mは0、1または2に等しい整数である。]

**【請求項38】**

R<sup>7</sup>が-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキルである請求項31に記載の方法。

**【請求項39】**

段階Cにおける溶媒がニトリル類、3級アミド類、尿素類、エーテル類、N-アルキルピロリドン類、ピリジン類、ハロ炭化水素類およびエステル類からなる群から選択される極性非プロトン性溶媒であり；

前記スルホンアミドIVを段階Cにおいて、1当量の化合物IIIaもしくはIIIb当たり約0.8から約3当量の量で用い；

段階Cを約70から約150の範囲の温度で実施する請求項31に記載の方法。 30

**【請求項40】**

段階Cでの前記銅系促進剤が銅金属、銅酸化物、または銅の硫化物、ハロゲン化物、スルホン酸塩、アルコキシド、炭酸塩、カルボン酸塩、硫酸塩、亜硫酸塩、チオシアノ酸塩および硝酸塩からなる群から選択される銅塩であり；

段階Cでの前記銅系キレート剤がポリアミン、ポリアミノカルボン酸、または縮合もしくは単結合ビリジル化合物であり；

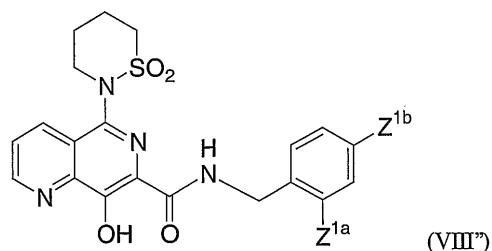
前記銅系促進剤を段階Cにおいて1当量の化合物IIIaもしくはIIIb当たり約0.9から約3当量の量で用い；

段階Cでの銅系キレート剤/銅促進剤の当量比が約1:1.2から約1.2:1の範囲である請求項39に記載の方法。 40

**【請求項41】**

下記式(VII)の化合物：

【化33】

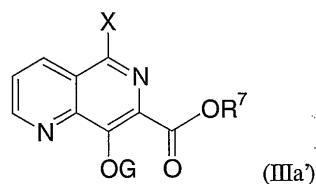


の製造方法であって、

10

(C) 下記式(I I I a)の化合物:

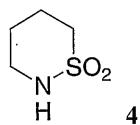
【化34】



を、溶媒中ならびに銅系促進剤および銅系キレート剤の存在下にスルタム4:

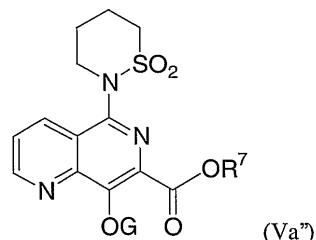
20

【化35】



と反応させて下記式(Va')の化合物:

【化36】

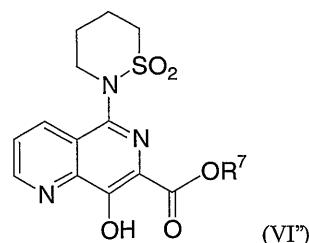


30

を得る段階;

(D1) 化合物Va'をフェノール脱保護剤で処理して、下記式(VI)の化合物:

【化37】



40

を得る段階; および

(D2) 化合物VI'を下記式(VII)のアミン:

【化38】



とカップリングさせて、化合物VIIIを得る段階を含み；

Gがフェノール保護基であり；

Xがハロであり；

Z<sup>1a</sup>およびZ<sup>1b</sup>がそれぞれ独立に、-Hまたはハロであり；

R<sup>7</sup>が-C<sub>1~6</sub>アルキル、フェニルまたはベンジルである、前記方法。

【請求項42】

化合物VaまたはVb上の前記-OG基がエーテル、シリルエーテル、カルボン酸エステルまたはスルホン酸エステルである請求項41に記載の方法。

【請求項43】

Gが-SO<sub>2</sub>-C<sub>1~6</sub>アルキル、-SO<sub>2</sub>-C<sub>1~6</sub>ハロアルキルまたは-SO<sub>2</sub>-アリールであり；前記アリールはそれが独立にハログン、-C<sub>1~4</sub>アルキル、-O-C<sub>1~4</sub>アルキルまたはニトロである1から5個の置換基で置換されても良い請求項42に記載の方法。

【請求項44】

GがCH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>-、CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>-またはp-トルエンスルホニルである請求項43に記載の方法。

【請求項45】

Gがp-トルエンスルホニルである請求項44に記載の方法。

【請求項46】

XがC1またはBrである請求項41に記載の方法。

【請求項47】

R<sup>7</sup>が-C<sub>1~4</sub>アルキルである請求項41に記載の方法。

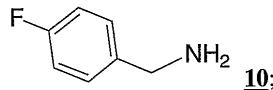
【請求項48】

Z<sup>1a</sup>とZ<sup>1b</sup>のうちの一方がフッ素または塩素であり、Z<sup>1a</sup>とZ<sup>1b</sup>のうちの他方がH、フッ素または塩素である請求項41に記載の方法。

【請求項49】

段階D2でのアミンVIIが化合物10：

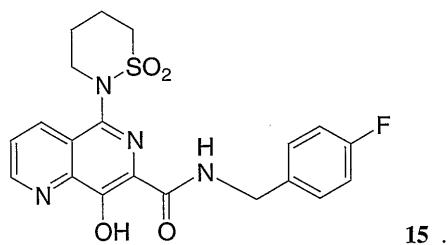
【化39】



であり；

化合物VIIIが化合物15：

【化40】



10

20

30

40

50

である請求項41に記載の方法。

**【請求項50】**

段階Cにおける溶媒がニトリル類、3級アミド類、エーテル類、N-アルキルピロリドン類およびピリジン類からなる群から選択される極性非プロトン性溶媒であり；

段階Cを約70から約150の範囲の温度で実施し；

段階Cでの前記銅系促進剤が銅金属、銅酸化物、または銅の硫化物、ハロゲン化物、スルホン酸塩、アルコキシド、カルボン酸塩、硫酸塩、チオシアノ酸塩および硝酸塩からなる群から選択される銅塩であり；

段階Cでの前記銅系キレート剤がポリアミン、ポリアミノカルボン酸、または縮合もしくは単結合ビペリジル化合物であり；

前記銅系促進剤を段階Cにおいて1当量の化合物IIIa当たり約0.9から約3当量の量で用い；

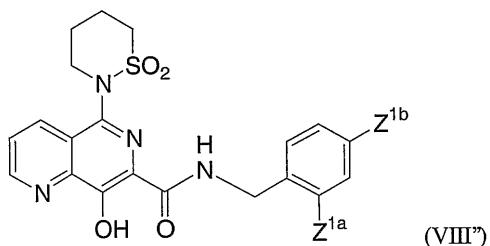
段階Cでの銅系キレート剤/銅促進剤の当量比が約1:1.2から約1.2:1の範囲であり；

前記スルタム4を段階Cで、1当量の化合物IIIa当たり約0.8から約3当量の量で用いる請求項41に記載の方法。

**【請求項51】**

下記式(VIII')の化合物：

**【化41】**



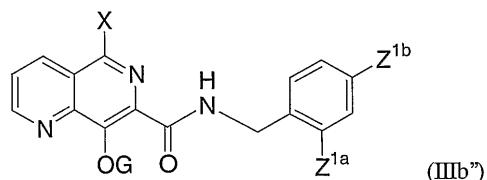
10

20

の製造方法であって、

(C) 下記式(IIIb")の化合物：

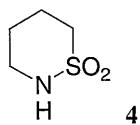
**【化42】**



30

を、溶媒中ならびに銅系促進剤および銅系キレート剤の存在下にスルタム4：

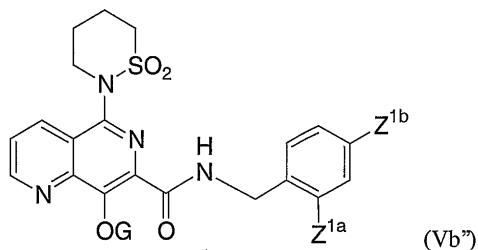
**【化43】**



40

と反応させて下記式(Vb')の化合物：

## 【化44】



を得る段階；および

10

(E) 化合物 V b をフェノール脱保護剤と反応させて化合物 V III を得る段階を含み；

G がフェノール保護基であり；

X がハロであり；

Z<sup>1a</sup> および Z<sup>1b</sup> がそれぞれ独立に - H またはハロである、前記方法。

## 【請求項52】

化合物 V a または V b 上の前記 - OG 基がエーテル、シリルエーテル、カルボン酸エステルまたはスルホン酸エステルである請求項 5 1 に記載の方法。

## 【請求項53】

G が - SO<sub>2</sub> - C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> アルキル、- SO<sub>2</sub> - C<sub>1</sub> -<sub>6</sub> ハロアルキルまたは - SO<sub>2</sub> - アリールであり；前記アリールはそれが独立にハロゲン、- C<sub>1</sub> -<sub>4</sub> アルキル、- O - C<sub>1</sub> -<sub>4</sub> アルキルまたはニトロである 1 から 5 個の置換基で置換されていても良い請求項 5 2 に記載の方法。

## 【請求項54】

G が、CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub> - 、CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub> - または p - トルエンスルホニルである請求項 5 3 に記載の方法。

## 【請求項55】

G が p - トルエンスルホニルである請求項 5 4 に記載の方法。

## 【請求項56】

X が C<sub>1</sub> または B<sub>r</sub> である請求項 5 1 に記載の方法。

30

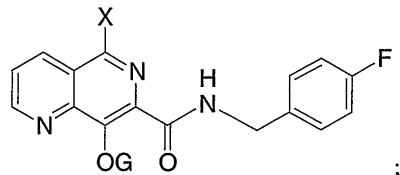
## 【請求項57】

Z<sup>1a</sup> と Z<sup>1b</sup> のうちの一方がフッ素または塩素であり、Z<sup>1a</sup> と Z<sup>1b</sup> のうちの他方が H、フッ素または塩素である請求項 5 1 に記載の方法。

## 【請求項58】

段階 C での化合物 II b が：

## 【化45】

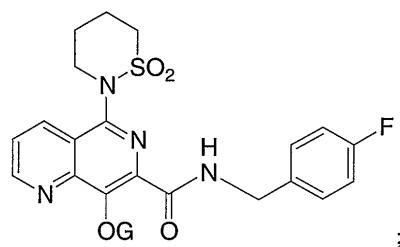


40

であり；

段階 E での化合物 V b が：

【化46】

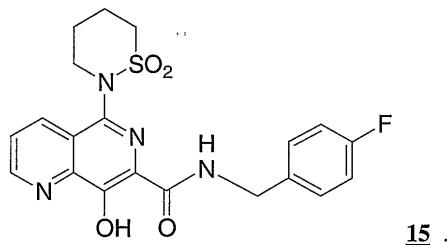


であり；

10

化合物V III I が化合物15：

【化47】



20

である請求項51に記載の方法。

【請求項59】

段階Cにおける溶媒がニトリル類、N,N-ジアルキルアミド類、尿素類、エーテル類、N-アルキルピロリドン類およびピリジン類からなる群から選択される極性非プロトン性溶媒であり；

段階Cを約70から約150の範囲の温度で実施し；

段階Cでの前記銅系促進剤が銅金属、銅酸化物、または銅の硫化物、ハロゲン化物、スルホン酸塩、アルコキシド、カルボン酸塩、硫酸塩、チオシアノ酸塩および硝酸塩からなる群から選択される銅塩であり；

段階Cでの前記銅系キレート剤がポリアミン、ポリアミノカルボン酸、または縮合もしくは単結合ビピリジル化合物であり；

前記銅系促進剤を段階Cにおいて1当量の化合物I I I b 当たり約0.9から約3当量の量で用い；

段階Cでの銅系キレート剤/銅促進剤の当量比が約1:1.2から約1.2:1の範囲であり；

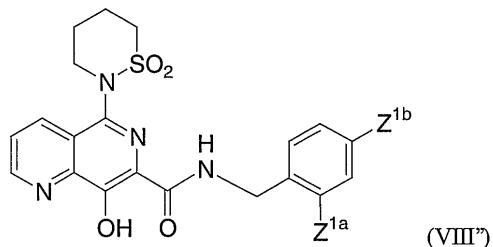
前記スルタム4を段階Cで、1当量の化合物I I I b 当たり約0.8から約3当量の量で用いる請求項31に記載の方法。

【請求項60】

下記式(V III I)の化合物：

【化48】

40

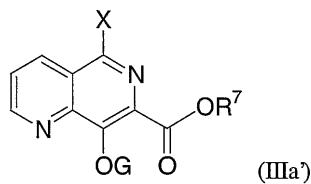


の製造方法であって、

(C) 下記式(I I I a)の化合物：

50

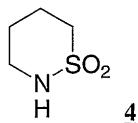
【化49】



を、溶媒中ならびに触媒量の銅(I)化合物、塩基および場合によりリガンドの存在下にスルタム4:

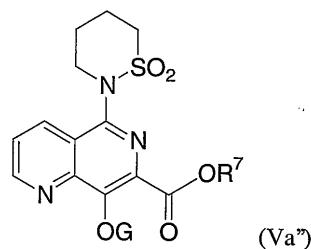
10

【化50】



と反応させて、下記式(Va')の化合物:

20

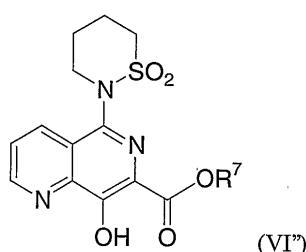


を得る段階;

(D1) 化合物Va'をフェノール保護剤で処理して、下記式(VI')の化合物:

30

【化52】



を得る段階;ならびに

(D2) 化合物VI'を下記式(VII')の化合物:

40

【化53】



とカップリングさせて化合物VII'を得る段階を含み;

Gがフェノール保護基であり;Xがハロであり;Z<sup>1a</sup>およびZ<sup>1b</sup>がそれぞれ独立に-Hまたはハロであり;R<sup>7</sup>が-C<sub>1-6</sub>アルキル、フェニルまたはベンジルである、前記方法。

【発明の詳細な説明】

50

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、銅系促進剤および銅系キレート剤の存在下でのスルホンアミド（例：アルカンスルホンアミド、N-アルキルアルカンスルホンアミドまたはアルカンスルタム）と好適なハロナフチリジン中間体との縮合を含む方法による5-スルホンアミド-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボキサミドの製造に関する。5-スルホンアミド-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボキサミドは、HIV感染の予防、HIV感染の治療、AIDS発症の遅延およびAIDSの治療において有用なHIVインテグラーーゼ阻害薬である。

## 【背景技術】

10

## 【0002】

HIVレトロウィルスは、AIDSの病原体である。HIV-1レトロウィルスは主として、CD4受容体（58kDa膜横断蛋白）を利用して、ウィルスエンベロープ糖蛋白（gp120）とT-リンパ球およびCD4（+）T-ヘルパー細胞で認められるCD4分子の特異的領域との間の高アフィニティ相互作用を介して細胞内へ侵入する（Lasky L. A. et al., Cell 1987, 50: 975-985）。HIV感染は、患者において臨床的発現がない感染直後の無症候期を特徴とする。そして、免疫系の進行性HIV誘発破壊によって、日和見感染に対する感受性が高くなり、最終的に持続的全身リンパ節腫脹、発熱および体重減少などの症状を特徴とするARC（AIDS関連症候群）と称される症状となり、その後末期AIDSとなる。

20

## 【0003】

レトロウィルスの細胞への侵入の後、ウィルスRNAはDNAに変換され、次に宿主細胞DNAに組み込まれる。ウィルスDNAの組み込みは、そのウィルスのライフサイクルにおいて非常に重要な段階である。組み込みには、ウィルスDNA配列との安定な核蛋白複合体の組み立て；直鎖プロウィルスDNAの3'末端からの2個のヌクレオチドの開裂；ならびに宿主標的部位で形成された互い違いの切断でのプロウィルスDNAの陥凹3'OH末端の共有結合的結合という3段階で32kDa酵素であるインテグラーーゼが介在していると考えられている。このプロセスでの第4の段階である生じたギャップの修復剛性は、細胞酵素によって行うことができる。

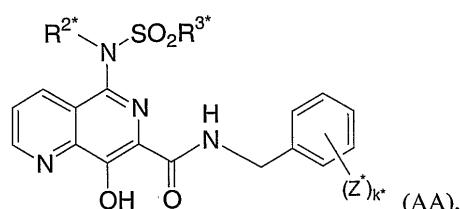
30

## 【0004】

ある種の5-スルホンアミド-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボキサミドは、HIVインテグラーーゼおよびHIV複製阻害薬の群を構成する。この種類の化合物には、下記式（AA）の化合物などがあるが、これらに限定されるものではない。

## 【0005】

## 【化1】



40

式中、

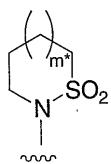
R<sup>2\*</sup>はHまたはアルキルであり；

R<sup>3\*</sup>はアルキルであり；

あるいはR<sup>2\*</sup>とR<sup>3\*</sup>がそれらが結合している-N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-部分と一体となって、下記式のスルタム基：

## 【0006】

## 【化2】



を形成しており [ $m^*$  = 0、1または2である] ;

各 $Z^*$ は独立に、Hまたはハロゲン、アルキル、ハロアルキルもしくはアルコキシなどの置換基であり；

$k^*$ は0～5の整数である。

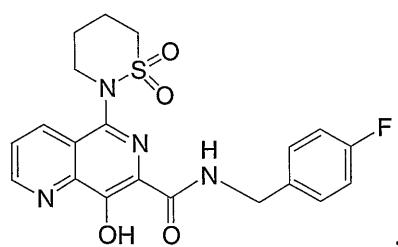
10

【0007】

式(AA)の化合物の例には下記のものがある。

【0008】

【化3】



20

この化合物は本明細書において、別称として化合物15とも称する。

【0009】

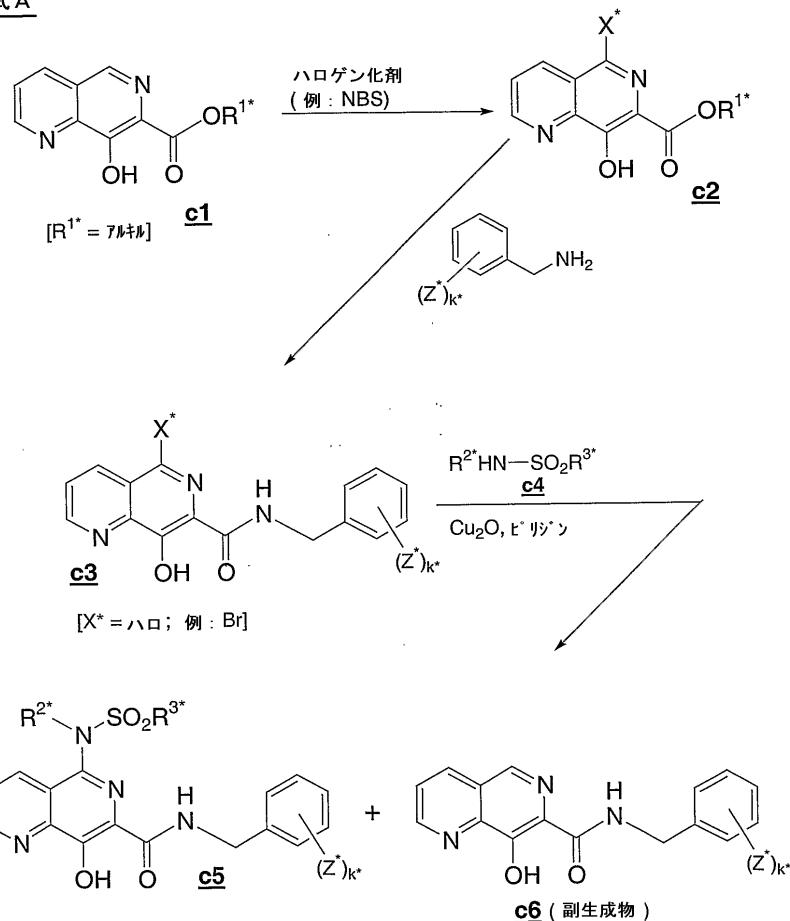
この種類のHTVインテグラーゼ阻害薬は、N-アルキルアルカンスルホンアミドまたはアルカンスルタムなどのスルホンアミドと好適な5-ハロ-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン中間体との縮合を含む経路によって製造することができる。式(AA)の化合物の製造経路は代表的なものであり、以下の図式Aに示してある。

【0010】

【化4】

30

図式 A



10

20

30

40

50

## 【0011】

この製造には、8-ヒドロキシナフチリジンカルボン酸アルキル（c1）をプロモコハク酸イミドなどのハロゲン化剤によってハロゲン化する工程；ハロゲン化エステル（c2）を置換もしくは未置換ベンジルアミンとカップリングさせる工程；次に、5-ハロ-8-ヒドロキシ-ナフチリジンカルボキサミド（c3）を銅系促進剤（例：酸化銅（I））存在下に高温（例：約120℃）でスルホンアミド（c4）と縮合させて、所望のスルホンアミドナフチリジン生成物（c5）を得る工程がある。この段階の収率は相対的に低く（例えば、化合物15の製造においては代表的には約40%以下）、副生成物としてのナフチリジンカルボキサミドc6がかなりの量で生成する。さらに、所望の生成物から除去することが困難なタール状副生成物もある（例えば、濾過によって分離できない）。さらに、所望の生成物c5から銅を分離することが困難な場合がある。この経路についての詳細については、WO 02/30930に記載されている（例えば図式17参照）。

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0012】

より高収率を与えることができるか、ないしは中間体および/または最終生成物の後処理を容易にできるか、これらのインテグラーゼ阻害薬の別途および/または改良された方法が必要とされている。

## 【0013】

本発明に関して興味深い参考文献には下記のものなどがある。

## 【0014】

コーツらの報告（Coutts et al., J. Chem. Soc. Perkin I 1975, 2445-2446）には、銅粉末および炭酸カリウム存在下でのある種のN-アリールスルホンアミドとある種の臭化アリールとの反応によって、相当するN,N-ジアリールスルホンアミドを得ることが開

示されている。

【課題を解決するための手段】

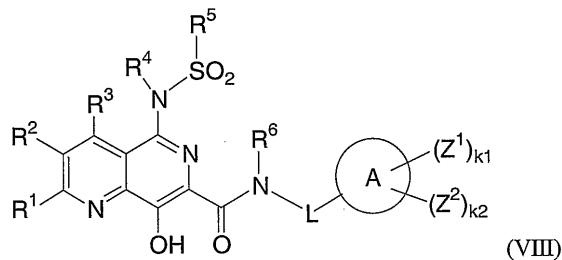
【0015】

(発明の要旨)

本発明は、HIV感染の治療、HIV感染の予防、AIDSの治療およびAIDS発症の遅延に有用なHIVインテグラーゼ阻害薬であるスルホンアミド-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボキサミド化合物の製造方法に関するものである。本発明には、下記式(VIII)の化合物：

【0016】

【化5】



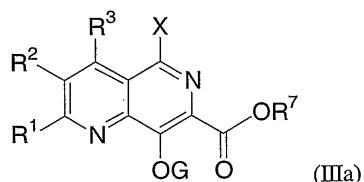
10

の製造方法において、

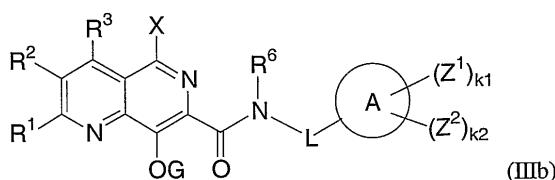
(C)溶媒中、銅系促進剤および銅系キレート剤の存在下に下記式(IIIA)または(20  
IIIB)の化合物：

【0017】

【化6】



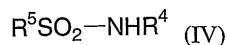
30



を、下記式(IV)のスルホンアミド：

【0018】

【化7】

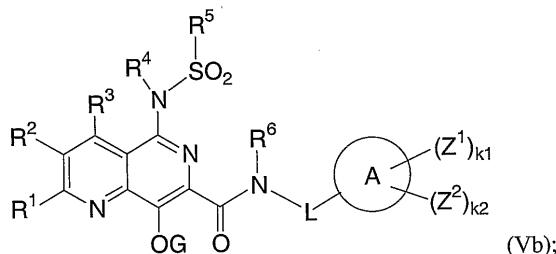
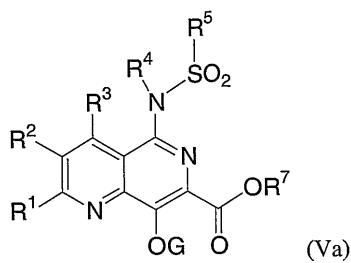


40

と反応させて、式(Va)または(Vb)の化合物を得る段階；

【0019】

【化8】



10

【0020】

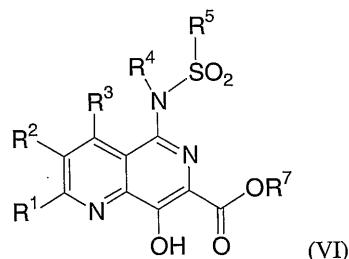
(D)段階Cから得られた化合物が化合物Vaである場合には、

(D1)化合物Vaをフェノール脱保護剤で処理して、下記式(VI)の化合物：

【0021】

【化9】

20



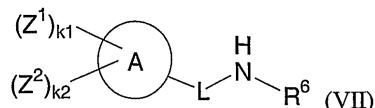
を得る段階；および

(D2)化合物VIを下記式(VII)のアミン：

30

【0022】

【化10】



とカップリングさせて、化合物VIIを得る段階；ならびに

(E)段階Cから得られる化合物が化合物Vbである場合、化合物Vbをフェノール脱保護剤で処理して化合物VIIを得る段階

40

を含む、前記方法を含む。

【0023】

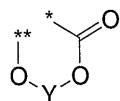
上記式において、

Aは、フェニルまたは炭素環に縮合し縮合炭素環系を形成するフェニルであり；

Gは、フェノール保護基であるか；あるいは段階Cにおける反応物が化合物IIIaである場合には、GおよびR7がそれらが結合しているフェノール性酸素部分およびカルボニルオキシ部分と一体となって、下記式のフェノール保護環状基：

【0024】

【化11】



を形成しており；

上記式において、\*および\*\*はそれぞれ、ナフチリジン環における環炭素7および8に対する縮合個所を示し；Yは-C(R<sup>c</sup>)(R<sup>d</sup>)または-B(R<sup>e</sup>)であり；Lは、Aの環原子を-N(R<sup>6</sup>)部分の窒素に連結する連結基であり、Lは(i)環系AをN(R<sup>6</sup>)に直接連結する単結合、

(i i)-(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル)-、10

(i i i)-(C<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルケニル)-または

(i v)-(C<sub>0</sub>-<sub>6</sub>アルキル)-(C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>シクロアルキル)-(C<sub>0</sub>-<sub>6</sub>アルキル)-

であり；

Xはハロであり；

各Z<sup>1</sup>は、独立に

(1)-H、

(2)それが独立にハロゲン、-O-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、-O-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>ハロアルキル、-OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-SR<sup>a</sup>、-(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>もしくは-C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>である1~7個の置換基で置換されていても良い-<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、20

(3)それが独立にハロゲン、-O-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、-OHもしくは-SR<sup>a</sup>である1~7個の置換基で置換されていても良い-O-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、

(4)-OH、

(5)ハロゲン、

(6)-NO<sub>2</sub>、

(7)-CN、

(8)-C(=O)R<sup>a</sup>、

(9)-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、

(10)-SR<sup>a</sup>、30

(11)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、

(12)-C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、

(13)-SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、

(14)-N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>および

(15)-C<sub>2</sub>-<sub>5</sub>アルケニル

からなる群から選択されるA上の置換基であり；

k<sub>1</sub>は、0、1、2、3、4または5に等しい整数であり；

各Z<sup>2</sup>は、独立に

(1)-H、

(2)アリール、40

(3)-O-アリール、

(4)-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル-アリール、

(5)-O-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル-アリール、

(6)ヘテロアリール、

(7)-O-ヘテロアリール、

(8)-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル-ヘテロアリールおよび

(9)-O-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル-ヘテロアリール

からなる群から選択されるA上の置換基であり；

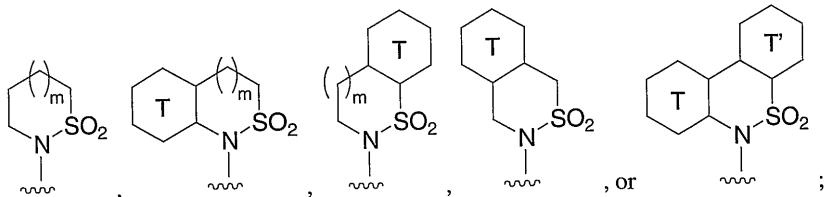
(2)~(5)のいずれかにおける前記アリールまたは(6)~(9)のいずれかにおける前記ヘテロアリールは、それが独立にハロゲン、-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>50



ルキル、 $-O-C_1\sim_6$  ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-N(R^b)_2$  または  $-C(=O)N(R^a)_2$  である 1 ~ 7 個の置換基で置換されていても良く；あるいは別の形態として、 $R^4$  と  $R^5$  がそれらが結合している  $-NSO_2-$  部分と一体となって、下記式のスルタム基：

【0025】

【化12】



10

を形成しており；上記式において、T および T' はそれぞれ独立に、飽和、部分不飽和または芳香族の 6 員炭素環であり；m が 0、1 または 2 に等しい整数であり；前記スルタム基は、それぞれが独立にハロゲン、 $-C_1\sim_6$  アルキル、 $-C_1\sim_6$  ハロアルキル、 $-O-C_1\sim_6$  アルキル、 $-O-C_1\sim_6$  ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-N(R^b)_2$  または  $-C(=O)N(R^a)_2$  である 1 ~ 4 個の置換基で置換されていても良く；

$R^6$  は、 $-H$  または  $-C_1\sim_6$  アルキルであり；前記アルキルは、ハロゲン、 $-O-C_1\sim_6$  アルキル、 $-O-C_1\sim_6$  ハロアルキル、 $-N(R^b)_2$  および  $-CO_2R^a$  から独立に選択される 1 ~ 7 個の置換基で置換されていても良く；

$R^7$  は、 $-H$ 、 $-C_1\sim_6$  アルキルまたはアリールであり；前記アルキルは、それぞれが独立にハロゲン、 $-O-C_1\sim_6$  アルキル、 $-O-C_1\sim_6$  ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-C(=O)N(R^a)_2$  またはフェニルである 1 ~ 7 個の置換基で置換されていても良く；前記アリールは、それぞれが独立にハロゲン、 $-C_1\sim_6$  アルキル、 $-C_1\sim_6$  ハロアルキル、 $-O-C_1\sim_6$  アルキル、 $-O-C_1\sim_6$  ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-N(R^b)_2$  または  $-C(=O)N(R^a)_2$  である 1 ~ 7 個の置換基で置換されていても良く；

20

各  $R^a$  は独立に、 $-H$  または  $-C_1\sim_6$  アルキルであり；

各  $R^b$  は独立に、 $-C_1\sim_6$  アルキルであり；

$R^c$  および  $R^d$  はそれぞれ独立に、 $-H$  またはそれぞれが独立にハロゲン、 $-O-C_1\sim_6$  アルキルまたは  $-O-C_1\sim_6$  ハロアルキルである 1 ~ 7 個の置換基で置換されていても良い  $-C_1\sim_6$  アルキルであり；

$R^e$  は、 $-C_1\sim_6$  アルキル、 $-O-C_1\sim_6$  アルキル、アリールまたは  $-O-$  アリールであり；前記アルキルは、それぞれが独立にハロゲン、 $-O-C_1\sim_6$  アルキルまたは  $-O-C_1\sim_6$  ハロアルキルである 1 ~ 7 個の置換基で置換されていても良く；前記アリールは、それぞれが独立にハロゲン、 $-C_1\sim_6$  アルキル、 $-C_1\sim_6$  ハロアルキル、 $-O-C_1\sim_6$  アルキル、 $-O-C_1\sim_6$  ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH_2O$ 、 $-C(=O)-C_1\sim_6$  アルキル、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_1\sim_6$  アルキル、 $-SH$ 、 $-S-C_1\sim_6$  アルキル、 $-N(-C_1\sim_6$  アルキル) $_2$ 、 $-C(=O)NH_2$  または  $-C(=O)N(-C_1\sim_6$  アルキル) $_2$  である 1 ~ 7 個の置換基で置換されていても良く；

30

各アリールは独立に、フェニル、ナフチル、アントリルまたはフェナントリルであり；各ヘテロアリールは独立に、N、O および S から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子ならびに残りの炭素原子を有する 5 員もしくは 6 員ヘテロ芳香環である。

【0026】

本発明の方法は、スルホンアミドとのウールマン型銅促進縮合において保護ヒドロキシナフチリジン反応物を用いることで（上記段階 C）、従来法と区別される。本発明の方法は

40

50

さらに、銅促進縮合において銅系キレート剤を用いることでも従来法と区別される。本発明の段階 C の縮合反応は、競合する過剰還元がほとんどなく（すなわち、c 6 と類似の副生成物の形成がほとんどない）、きれいに進行することから、従来法と比較してスルホンアミド生成物の収率がかなり改善されることが認められている。本発明のウールマン型縮合反応において保護ヒドロキシナフチリジン反応物を用いることで、従来法と比較してタール状副生成物の形成がかなり少ないと認められており、それによってスルホンアミド生成物の後処理が容易になる。さらに、前記の銅は洗浄によってスルホンアミド生成物からかなり容易に分離されるのが普通である。いずれかの理論に束縛されるものではないが、その銅は遊離-OH基（化合物 c 3 におけるもの）ほど強く、誘導体化ヒドロキシ基-O G（化合物 I II a または I II b におけるもの）に対して錯形成しないと考えられている。10

#### 【0027】

下記の説明、実施例および添付の特許請求の範囲で、本発明の他の実施形態、態様および特徴についての説明が得られるか、それらが明らかになろう。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0028】

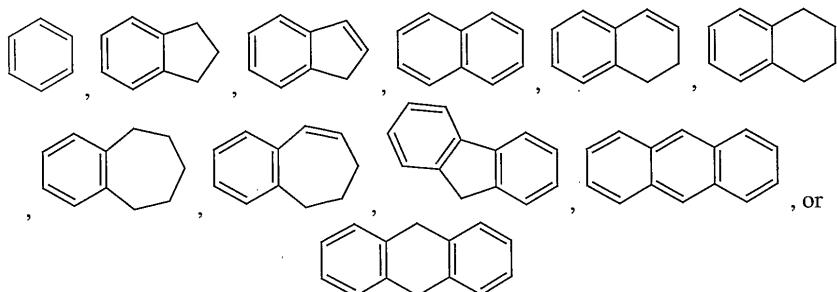
本発明は、前記発明の要旨に述べた方法による式（V III I）のナフチリジンカルボキサミドの製造を含むものである。式（V III I）のナフチリジンカルボキサミドは、HIVインテグラーゼの阻害薬である。式（V III I）によって包含される代表的化合物についてストランド転移が組換えインテグラーゼによって触媒されるインテグラーゼ阻害アッセイで試験を行ったところ、約100 μM未満のIC<sub>50</sub>値を示している。ストランド転移アッセイはWO 02/30930の実施例193に記載されている。代表的化合物については、文献（Vacca et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994, 91: 4096-4100）に従って実施したTリンパ球の急性HIV感染阻害に関するアッセイでの試験も行っており、約20 μM未満のIC<sub>95</sub>値が示されている。20

#### 【0029】

本発明の方法の1実施形態において、式I II I b、V b、V II およびV III Iの化合物におけるAは下記のものである。

#### 【0030】

#### 【化13】



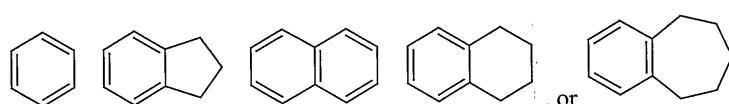
30

#### 【0031】

本発明の方法の別の実施形態において、Aは下記のものである。40

#### 【0032】

#### 【化14】



#### 【0033】

その方法のさらに別の実施形態において、Aは下記のものである。50

【0034】

【化15】



【0035】

本発明の方法の他の実施形態には、化合物IIIaおよびVaまたは化合物IIIbおよびVbにおける-OG基がエーテル、シリルエーテル、カルボン酸エステル、炭酸エステル、ホスフィン酸エステルまたはスルホン酸エステルである上記で最初に定義のあるいは前出のいずれかの実施形態において定義の方法などがある。これらの各実施形態の1態様において、化合物IIIaおよびVaまたはIIIbおよびVbにおける-OG基は、エーテル、シリルエーテル、カルボン酸エステルまたはスルホン酸エステルである。

10

【0036】

本発明の方法のさらに他の実施形態には、

Gが

- (1) -C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、
- (2) -C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル-アリール、
- (3) -C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル-O-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、
- (4) -C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル-O-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル-アリール、
- (5) -C<sub>3</sub>-<sub>8</sub>シクロアルキル、
- (6) アリール、
- (7) -Si(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル)<sub>n</sub>(アリール)<sub>3-n</sub>(nは0、1、2または3に等しい整数である)、
- (8) -C(=O)-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、
- (9) -C(=O)-アリール、
- (10) -C(=O)-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル-アリール、
- (11) -C(=O)-O-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、
- (12) -C(=O)-O-アリール、
- (13) -C(=O)-O-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル-アリール、
- (14) -SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、
- (15) -SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>ハロアルキル、
- (16) -SO<sub>2</sub>-アリールまたは
- (17) -P(O)(-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>

20

30

であり；

(2)、(4)、(9)、(10)、(12)、(13)または(16)における前記アリール、ならびに(7)における各アリールがそれぞれが独立にハロゲン、-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル、-O-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキルまたはニトロである1~5個の置換基で置換されていても良い、最初に定義のあるいは前出のいずれかの実施形態で定義の方法がある。

40

【0037】

前段落で定義の前出の各実施形態の1態様において、Gは-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>ハロアルキルまたは-SO<sub>2</sub>-アリールであり；前記アリールは、それぞれが独立にハロゲン、-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル、-O-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキルまたはニトロである1~5個の置換基で置換されていても良い。この態様の1形態において、GはCH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>-、CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>-またはp-トルエンスルホニルである。この態様の別の形態において、Gはp-トルエンスルホニルである。

50

【0038】

本発明の方法の他の実施形態には、Xが塩素または臭素であり；または臭素であり；あるいは塩素である上記で最初に定義のあるいは前出のいずれかの実施形態で定義の方法がある。

## 【0039】

本発明の方法の他の実施形態には、Lが- (C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル) -である上記で最初に定義のあるいは前出のいずれかの実施形態で定義の方法がある。これらの各実施形態の1態様において、Lは- (CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>~<sub>4</sub>-である。これら各実施形態の別の態様において、Lは-CH<sub>2</sub>-である。

## 【0040】

本発明の方法の他の実施形態には、各Z<sup>1</sup>が独立に、

(1) -H、

(2) それぞれが独立にハロゲン、-O-C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルまたは-O-C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>ハロアルキルである1~5個の置換基で置換されていても良い-C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、10

(3) それぞれが独立にハロゲンまたは-O-C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルである1~5個の置換基で置換されていても良い-O-C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、15

(4) ハロゲン、

(5) -CN、

(6) -C(=O)R<sup>a</sup>、

(7) -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、

(8) -SR<sup>a</sup>、

(9) -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、

(10) -C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、

(11) -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、

(12) -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>および20

(13) -C<sub>2</sub>~<sub>5</sub>アルケニル

からなる群から選択される、上記で最初に定義のあるいは前出のいずれかの実施形態で定義の方法がある。

## 【0041】

前段落に記載の方法の各実施形態の1態様において、各Z<sup>1</sup>は独立に-H、-C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>~<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-O-C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>~<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>または-F、-Clおよび-Brから選択されるハロである。25

## 【0042】

本発明の方法の他の実施形態には、各Z<sup>2</sup>が独立に、30

(1) -H、

(2) アリール、

(3) -O-アリール、

(4) -C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル-アリールおよび35

(5) -O-C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル-アリール

からなる群から選択され；

(2)~(5)のいずれかにおける前記アリールがフェニルまたはナフチルであり、それぞれが独立にハロゲン、-C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、-C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>ハロアルキル、-O-C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルまたは-O-C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>ハロアルキルである1~5個の置換基で置換されていても良い上記で最初に定義のあるいは前出のいずれかの実施形態で定義の方法がある。40

## 【0043】

本発明の方法の他の実施形態には、k<sub>1</sub>が0、1、2または3に等しい；あるいは0、1または2に等しい；あるいは0または1に等しい；あるいは0に等しい；あるいは1に等しい；あるいは2に等しい；あるいは3に等しい整数である上記で最初に定義のあるいは前出のいずれかの実施形態で定義の方法がある。

## 【0044】

本発明の方法の他の実施形態には、k<sub>2</sub>が0または1に等しい；あるいは0に等しい；あるいは1に等しい；あるいは2に等しい整数である上記で最初に定義のあるいは前出のいずれかの実施形態で定義の方法がある。

## 【0045】

本発明の方法の他の実施形態には、 $k_1$ が0、1、2または3に等しい整数であり； $k_2$ が0または1に等しい整数である上記で最初に定義のあるいは前出のいずれかの実施形態で定義の方法がある。

#### 【0046】

本発明の方法のさらに別の実施形態には、各 $Z^1$ が独立に-H、-C<sub>1~4</sub>アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0~2</sub>CF<sub>3</sub>、-O-C<sub>1~4</sub>アルキル、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0~2</sub>CF<sub>3</sub>または-F、-C<sub>1</sub>および-Brから選択されるハロであり； $k_1$ が0、1または2であり； $k_2$ が0である上記で最初に定義のあるいは前出のいずれかの実施形態で定義の方法がある。

#### 【0047】

本発明の方法の他の実施形態には、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>のそれぞれが独立に、  
 (1) -H、  
 (2) -C<sub>1~4</sub>アルキル、  
 (3) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0~2</sub>CF<sub>3</sub>、  
 (4) -O-C<sub>1~4</sub>アルキル、  
 (5) -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0~2</sub>CF<sub>3</sub>、  
 (6) -F、-C<sub>1</sub>および-Brから選択されるハロゲン、  
 (7) フェニル、  
 (8) -O-フェニル、  
 (9) -(CH<sub>2</sub>)<sub>1~2</sub>-フェニルまたは  
 (10) -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1~2</sub>-フェニル

であり；(7)～(10)のいずれかにおける前記フェニルが、それぞれが独立に-F、-C<sub>1</sub>、-Br、-C<sub>1~4</sub>アルキル、-C<sub>1~4</sub>ハロアルキル、-O-C<sub>1~4</sub>アルキルまたは-O-C<sub>1~4</sub>ハロアルキルである1~4個の置換基で置換されていても良い上記で最初に定義のあるいは前出のいずれかの実施形態で定義の方法がある。

#### 【0048】

前段落に記載の方法の各実施形態における1態様において、R<sup>1</sup>は-Hであり；R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ上記で定義の通りである。これら各実施形態の別の態様において、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ-Hである。

#### 【0049】

本発明の方法の他の実施形態には、式IV、Va、Vb、VIおよびVIIIの化合物でのR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が下記で定義の通りである上記で最初に定義のあるいは前出のいずれかの実施形態で定義の方法がある。

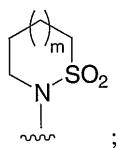
#### 【0050】

すなわち、  
 R<sup>4</sup>は、-H、-C<sub>1~4</sub>アルキルまたはフェニルであり；前記アルキルは、それぞれが独立にハロゲン、-O-C<sub>1~4</sub>アルキルまたは-O-C<sub>1~4</sub>ハロアルキルである1~5個の置換基で置換されていても良く；前記フェニルは、それぞれが独立にハロゲン、-C<sub>1~4</sub>アルキル、-C<sub>1~4</sub>ハロアルキル、-O-C<sub>1~4</sub>アルキルまたは-O-C<sub>1~6</sub>ハロアルキルである1~4個の置換基で置換されていても良く；

R<sup>5</sup>は、C<sub>1~4</sub>アルキルまたはフェニルであり；前記アルキルは、それぞれが独立にハロゲン、-O-C<sub>1~4</sub>アルキルまたは-O-C<sub>1~4</sub>ハロアルキルである1~5個の置換基で置換されていても良く；前記フェニルは、それぞれが独立にハロゲン、-C<sub>1~4</sub>アルキル、-C<sub>1~4</sub>ハロアルキル、-O-C<sub>1~4</sub>アルキルまたは-O-C<sub>1~4</sub>ハロアルキルである1~4個の置換基で置換されていても良く；あるいは上に代って、R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>がそれらが結合している-N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-部分と一体となって、下記式のスルタム基：

#### 【0051】

#### 【化16】



を形成しており；

上記式において、 $m$ は0、1または2に等しい整数であり；前記スルタム基は、それぞれが独立にハロゲン、-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル、-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>ハロアルキル、-O-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキルまたは-O-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>ハロアルキルである1～3個の置換基で置換されていても良い。

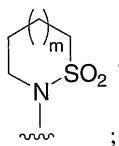
10

【0052】

前段落に記載の方法の各実施形態の1態様において、R<sup>4</sup>は-Hまたは-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキルであり；R<sup>5</sup>はC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキルであり；あるいは、R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>がそれらが結合している-N SO<sub>2</sub>-部分と一体となって、下記式のスルタム基：

【0053】

【化17】



20

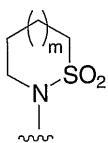
を形成しており；上記式において $m$ は0、1または2に等しい整数である。

【0054】

前出の各態様の1形態において、R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>はそれらが結合している-N SO<sub>2</sub>-部分と一体となって、下記式のスルタム基：

【0055】

【化18】



30

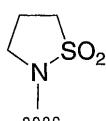
を形成しており；上記式において $m$ は0、1または2に等しい整数である。

【0056】

$m=0$ は、それ以外の場合には-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-部分を介して互いに間接的に結合している環炭素原子間に、直接の単結合が存在することを意味していることは明らかである。例えば、 $m$ が0である場合、前出の段落に記載のスルタム基は下記のものである。

【0057】

【化19】



40

【0058】

本発明の方法の他の実施形態には、R<sup>6</sup>が-Hまたは-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキルであるか；あるいはR<sup>6</sup>が-Hまたは-C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキルであるか；あるいはR<sup>6</sup>が-Hである上記で最初に定義のあるいは前出のいずれかの実施形態で定義の方法がある。

【0059】

本発明の方法の他の実施形態には、R<sup>7</sup>が-H、-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル、フェニルまたはベ

50

ンジルであり；あるいはR<sup>7</sup>が-Hまたは-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキルであり；あるいはR<sup>7</sup>が-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキルであり；あるいはR<sup>7</sup>が-H、メチルまたはエチルであり；あるいはR<sup>7</sup>がメチルまたはエチルであり；あるいはR<sup>7</sup>が-Hであり；あるいはR<sup>7</sup>がメチルであり；あるいはR<sup>7</sup>がエチルである上記で最初に定義のあるいは前出のいずれかの実施形態で定義の方法がある。

## 【0060】

本発明の方法の他の実施形態には、各R<sup>a</sup>が独立に-Hまたは-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキルであり；あるいは-Hまたは-C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキルであり；あるいは-H、メチルまたはエチルであり；あるいは-Hであり；あるいはメチルであり；あるいはエチルである上記で最初に定義のあるいは前出のいずれかの実施形態で定義の方法がある。

10

## 【0061】

本発明の方法の他の実施形態には、各R<sup>b</sup>が独立に-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキルであり；あるいは-C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキルであり；あるいはメチルまたはエチルであり；あるいはメチルであり；あるいはエチルである上記で最初に定義のあるいは前出のいずれかの実施形態で定義の方法がある。

## 【0062】

本発明の方法の他の実施形態には、R<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>がそれぞれ独立に-Hまたはそれが独立にハロゲン、-O-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキルもしくは-O-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>ハロアルキルである1~5個の置換基で置換されていても良い-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキルであり；あるいはR<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>がそれぞれ独立にメチル、エチル、トリフルオロメチルであり；あるいはR<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>がいずれもメチルである上記で最初に定義のあるいは前出のいずれかの実施形態で定義の方法がある。

20

## 【0063】

本発明の方法の他の実施形態には、R<sup>e</sup>が-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル、-O-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル、フェニルまたは-O-フェニルであり；前記アルキルが、それが独立にハロゲン、-O-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキルもしくは-O-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>ハロアルキルである1~5個の置換基で置換されていても良く；前記フェニルが、それが独立にハロゲン、-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル、-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>ハロアルキル、-O-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル、-O-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>ハロアルキル、-CN、-C(=O)-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル、-CO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル、-S-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル、-N(-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル)<sub>2</sub>もしくは-C(=O)N(-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル)<sub>2</sub>である1~5個の置換基で置換されていても良い上記で最初に定義のあるいは前出のいずれかの実施形態で定義の方法がある。

30

## 【0064】

段階Cの縮合反応で用いられる溶媒は、使用される反応条件下では液相であり、化学的に不活性であり、反応物を溶解、懸濁および/または分散させて、その反応物を接触させ、反応の進行を可能とする有機化合物である。その溶媒は好適には、極性の非プロトン性溶媒である。好適な溶媒には、ニトリル類、3級アミド類、尿素類、エーテル類、N-アルキルピロリドン類、ピリジン類、ハロ炭化水素類およびエステル類などがある。溶媒の例にはアセトニトリル、プロピオニトリル、DMF、N,N-ジメチルアセトアミド、DMPU、DMEU、THF、MTBE、エチルエーテル、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、N-メチルピロリドン、N-エチルピロリドン、ピリジン、2-もしくは3-もしくは4-ピコリン、2,4,6-コリジン、四塩化炭素、クロロホルム、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2-トリクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン、酢酸メチル、酢酸エチルおよび酢酸イソプロピルなどがある。

40

## 【0065】

1実施形態において、前記溶媒はニトリル類、3級アミド類（例：N,N-ジアルキルアミド類）、エーテル類、N-アルキルピロリドン類およびピリジン類からなる群から選択される。別の実施形態において、前記溶媒はアセトニトリル、プロピオニトリル、DMF、N,N-ジメチルアセトアミド、ピリジン、2-ピコリン、3-ピコリン、4-ピコリンおよび2,4,6-コリジンからなる群から選択される。

50

## 【0066】

段階Cは好適には、約20～約300の範囲の温度で実施し、代表的には約70～約150の範囲の温度（例：約90～約150）で実施する。1実施形態において、前記温度は約85～約130の範囲（例：約90～約125）である。

## 【0067】

段階Cでの銅系促進剤は好適には、銅金属、銅酸化物あるいは銅の硫化物、ハロゲン化物、スルホン酸塩、アルコキシド、炭酸塩、カルボン酸塩、硫酸塩、亜硫酸塩、チオシアノ酸塩および硝酸塩からなる群から選択される銅塩である。銅系促進剤の例には、CuO、Cu<sub>2</sub>O、CuS、Cu<sub>2</sub>S、CuCl、CuBr、CuI、CuCl<sub>2</sub>、CuBr<sub>2</sub>、CuI<sub>2</sub>、CuCO<sub>3</sub>、CuSO<sub>4</sub>、Cu<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、CuSO<sub>3</sub>、Cu（アセテート）<sub>2</sub>、CuOTfおよびCu(SCN)<sub>2</sub>などがある。1実施形態において前記銅系促進剤は、銅金属、酸化第一銅（Cu<sub>2</sub>O）、塩化第一銅（CuCl）、臭化第一銅（CuBr）、ヨウ化第一銅（CuI）またはトリフルオロメタンスルホン酸銅（I）（CuOTf）である。10

## 【0068】

銅系キレート剤は、キレート剤の2個以上の電子対供与基と電子対受容基との間の複数の配位結合によって銅に結合する有機化合物であることができる。キレート剤は好適には、ポリアミン、ポリアミノカルボン酸または縮合もしくは単結合のビピリジル化合物である。好適なポリアミン類には、エチレンポリアミン類（例：エチレンジアミン、ジエチレントリアミンおよびトリエチレンテトラミン）および1,2-ジアミノシクロアルカン類（例：1,2-ジアミノシクロヘキサン）などがある。好適なポリアミノカルボン酸類には、EDTAなどのエチレンポリアミンのカルボン酸誘導体ならびに1,2-ジアミノシクロヘキサンテトラ酢酸などの1,2-ジアミノシクロアルカン類のカルボン酸誘導体などがある。好適なビピリジル化合物類には、2,2-ビピリジルおよび1,10-フェナントロリンなどがある。本発明の1実施形態では前記銅系キレート剤は、2,2-ビピリジル、エチレンジアミン、1,2-アミノシクロヘキサンまたは1,10-フェナントロリンである。20

## 【0069】

スルホンアミドIVは、段階Cにおいて化合物IIIaまたはIIIbに關していかなる割合でも用いることができ、それによって少なくとも若干の化合物VaまたはVbが形成される。しかしながら代表的には、それらの反応物は、反応物のうちの少なくとも一つの変換を至適化し得る割合で用いる。1実施形態では、段階CにおいてスルホンアミドIVは、1当量の化合物IIIaまたはIIIb当たり約0.5～約5当量の量で用いる。別の実施形態では前記スルホンアミドIVは、1当量の化合物IIIaまたはIIIb当たり0.8～約3当量の量で用いる。さらに別の実施形態では、段階Cで用いるスルホンアミドIVの量は、1当量の化合物IIIaまたはIIIb当たり約0.9～約2当量（例：約1.0～約1.2当量）である。30

## 【0070】

銅系促進剤は、段階Cにおいて1当量の化合物IIIaまたはIIIb当たり約0.1～約1.0当量の範囲の量で好適に用いられる。1実施形態において銅系促進剤の量は、1当量の化合物IIIaまたはIIIb当たり約0.5～約5当量の範囲である。別の実施形態において、銅系促進剤の量は1当量の化合物IIIaまたはIIIb当たり約0.9～約3当量（例：約1～約1.2当量）の範囲にある。40

## 【0071】

銅系キレート剤は好適には、段階Cにおいて約1:2～約2:1の範囲の銅系キレート剤/銅系促進剤当量比で存在する。段階Cでの銅系キレート剤/銅系促進剤当量比は、代表的には約1:1.2～約1.2:1（例：約1:1）の範囲である。

## 【0072】

段階Cの反応は、好適な反応容器に溶媒、スルホンアミドIV、化合物IIIaまたはIIIb、銅系促進剤および銅系キレート剤を入れ、得られた混合物を反応温度とし、反応50

が完結するか所望の程度の反応物変換が得られるまで反応温度に混合物を維持することを行ふことができる。反応容器への反応物および試薬の添加順序はあまり重要ではない。すなわちそれらは同時にあるいはいずれかの順序で順次加えることができる。この反応は通常、不活性雰囲気（例：窒素またはアルゴンガス）下で行う。反応時間は、特に反応温度ならびに反応物および促進剤の選択および相対量に応じて広範囲に変動し得るものであるが、反応時間は代表的には約0.5～約24時間の範囲である。生成物V<sub>a</sub>またはV<sub>b</sub>は次に、例えば生成物混合物を有機溶媒（例：クロロホルム）で希釈し、塩水溶液で希釈混合物を洗浄し、有機相と水相を分離し、有機相から化合物V<sub>a</sub>またはV<sub>b</sub>を回収することで単離することができる（別の表現では回収）。1実施形態では、Cu(I)促進剤を段階Cの反応で用いる場合、生成物混合物を有機溶媒（例：CHCl<sub>3</sub>）で希釈し、EDTA・2ナトリウム水溶液を加え、次に空気またはH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>でCu(I)をCu(II)に酸化して水溶性の青色Cu(II)EDTA錯体を形成することで、銅を反応後に除去することができる。  
10

## 【0073】

段階D1では、化合物V<sub>a</sub>をフェノール脱保護剤で処理してフェノール保護基Gを脱離させ、それによって化合物VIを得る。同様に段階Eでは、化合物V<sub>b</sub>をフェノール脱保護剤で処理して化合物VI<sub>II</sub>を得る。上記のように、化合物V<sub>a</sub>またはV<sub>b</sub>上の-O<sub>G</sub>基は、エーテル、シリルエーテル、カルボン酸エステル、炭酸エステル、ホスフィン酸エステルまたはスルホン酸エステルであることができる。これらの-O<sub>G</sub>基は、その化合物のヒドロキシナフチリジン前駆体をフェノール保護剤で処理することで形成することができる。好適な保護剤および処理方法については、段階Bの解説において下記で説明する。次に、鉛酸、ハロゲンおよびルイス酸などの酸性試薬で処理することで、エーテルおよびシリルエーテル保護基を脱離させることができる。好適な酸には、HCl、HBr、HF、硫酸、硝酸、トリフ酸(TfOH)、トリフルオロ酢酸(TFA)、酢酸、BF<sub>3</sub>およびBCl<sub>3</sub>などがある。開裂条件（例：温度、酸の選択および濃度）は、エーテル保護基の不安定性に応じて温和～過酷で変動し得る。アシル、スルホニル、カーボネートおよびホスフィニルエステル保護基は多くの場合、酸もしくは塩基加水分解（例：NaOHなどのアルカリ金属水酸化物水溶液またはNaOMEもしくはNaOEtなどのアルコキシド水溶液で処理することによる開裂）によって脱離させることができる。ただし場合によっては、他の手段（例：水素化）を用いる必要がある場合がある。フェノール脱保護剤ならびに段階D1もしくは段階Eでの使用に好適な脱保護処理についての詳細は文献に記載されている（Protective Groups in Organic Chemistry, edited by J. F. W. McOmie, Plenum Press, New York, 1973, pp. 145-182；およびT. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2<sup>nd</sup> edition, John Wiley, New York, 1991, pp. 143-174）。

## 【0074】

段階D2は、化合物VIのアミンVI<sub>II</sub>とのカップリングによる化合物VI<sub>III</sub>の取得に関するものである。そのカップリング反応は好適には、約40～約200の範囲の温度で溶媒中で実施し、代表的には約50～約160の範囲の温度で行う。好適な溶媒には、脂肪族炭化水素類、脂環式炭化水素類、芳香族炭化水素類、ハロゲン化脂肪族炭化水素類、アルコール類、エステル類、エーテル類およびニトリル類などがある。溶媒の例には、ペンタン、ヘキサン、四塩化炭素、クロロホルム、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2-トリクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン、シクロヘキサン、トルエン、o-およびm-およびp-キシレン、エチルベンゼン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール、t-ブチルアルコール、エチルエーテル、MTBE、THF、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、アニソール、フェネトール、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、アセトニトリルおよびプロピオニトリルなどがある。1実施形態において溶媒は、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>直鎖および分岐アルカン類、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>直鎖および分岐ハロゲン化アルカン類、C<sub>5</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルカン類、C<sub>6</sub>～C<sub>14</sub>芳香族炭化水素類、ジアルキルエーテル類からなる群から選択され、各アルキ  
20  
30  
40  
50

ルは独立に、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、(同一であるか異なる)2個の-O-C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル基で置換されたC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> 直鎖および分岐アルカン、C<sub>4</sub> ~ C<sub>8</sub> 環状エーテル類およびジエーテル類、C<sub>6</sub> ~ C<sub>8</sub> 芳香族エーテル類、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> 脂肪族ニトリル類ならびにC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルカルボン酸のC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルエステルである。別の実施形態では溶媒は、アルコール類、エステル類およびエーテル類から選択される。前出の実施形態の1態様において溶媒は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルアルコール類、ジアルキルエーテル類からなる群から選択され、各アルキルは独立に、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>4</sub> ~ C<sub>5</sub> 環状エーテル類およびC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルカルボン酸のC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルエステル類である。前出の実施形態の別の態様において溶媒は、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、t-ブチルアルコール、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、THF、酢酸メチル、酢酸エチルまたは酢酸イソプロピルである。  
10

## 【0075】

アミンVIIは、段階D2において少なくとも若干の化合物VIIが形成されるような割合で用いることができる。しかしながら代表的には、反応物はその反応物のうちの少なくとも一つの変換を至適なものとする割合で用い、通常アミンVIIは化合物VIの変換を至適化し得る量で用いる。1実施形態ではアミンVIIは、1当量の化合物VI当たり約0.5 ~ 約1.0当量(例: 約1 ~ 約1.0当量)の量で用いる。過剰のアミンを用いて、変換の程度を高めたり、反応時間を短縮することが好ましい。従って他の実施形態では、アミンVIIは、1当量の化合物VI当たり約1.1 ~ 約1.0当量の量で、あるいは約2 ~ 約1.0当量の量で、あるいは約2 ~ 約5当量の量で、あるいは約2.5 ~ 約3.5当量(例: 約3当量)の量で用いる。  
20

## 【0076】

段階D2の反応は好適には、特定の溶媒中の化合物VIの溶液または懸濁液にアミンVIIを加え、次に得られた混合物を加熱して反応温度とし、反応が完結するか所望の程度の反応物変換が達成されるまで反応温度に維持することで実施される。化合物VIIがカルボン酸である場合(すなわちR<sup>7</sup>=Hの場合)、このカップリング反応は代表的には、ジシクロヘキシリカルボジイミド、EDCまたは2-クロロピリジニウムヨージドなどの脱水剤/縮合剤の存在下に実施して、アミドへの変換を促進し、酸への逆反応を低減させる。別法として、酸-アミンカップリング反応は副生成物である水を同時除去(例: トルップへの蒸留)することで実施することができる。アミド生成物の回収および単離は、従来の手順を用いて行うことができる。  
30

## 【0077】

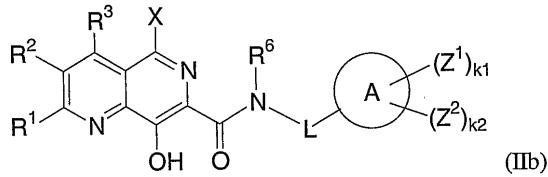
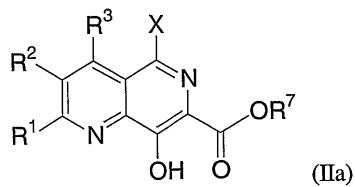
式(VII)のアミンは、ラロックの報告(Richard Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc, 1989, pp 385-438)に記載の方法を用いて、あるいはモリソン&ボイドの著作(Morrison and Boyd, Organic Chemistry, 4<sup>th</sup> edition, Allyn and Bacon, 1983, pp. 893-897)に記載の方法またはその通常の変法に従って製造することができる。

## 【0078】

本発明には、上記の段階C、DおよびEを有し、  
(B)式(IId)または(IIf)の化合物:  
40

## 【0079】

## 【化20】



10

をフェノール保護剤で処理して、化合物 II I I a または II I I b を得る段階をさらに有する式 (V I I I ) の化合物の製造方法もある。この方法の実施形態には上記で最初に説明した段階 B、C、D および E があり、それらは上記の段階 C、D および E の 1 以上についての 1 以上の実施形態、態様または形態を組み込んだり、下記の段階 B の 1 以上の実施形態、態様または形態を組み込んだものであることは明らかである。

## 【 0 0 8 0 】

好適な保護剤には、

20

( i ) 式 G<sup>a</sup> - Q の化合物であって；Q がハライドであり、G<sup>a</sup> が

( 1 ) - C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル、

( 2 ) - C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル - アリール、

( 3 ) - C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル - O - C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル、

( 4 ) - C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル - O - C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル - アリール、

( 5 ) - C<sub>3</sub> - <sub>8</sub> シクロアルキル、

( 6 ) アリル、

( 7 ) - S i ( C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル)<sub>n</sub> (アリール)<sub>3-n</sub> (n は 0、1、2 または 3 に等しい整数である)、

( 8 ) - C (=O) - C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル、

( 9 ) - C (=O) - アリール、

30

( 10 ) - C (=O) - C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル - アリール、

( 11 ) - C (=O) - O - C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル、

( 12 ) - C (=O) - O - アリール、

( 13 ) - C (=O) - O - C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル - アリール、

( 14 ) - SO<sub>2</sub> - C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル、

( 15 ) - SO<sub>2</sub> - C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> ハロアルキルまたは

( 16 ) - SO<sub>2</sub> - アリール

である化合物；

( i i ) 式 (G<sup>b</sup>)<sub>2</sub> SO<sub>4</sub> のスルホン酸エステル化合物であって、G<sup>b</sup> が - C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルまたは - C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル - アリールである化合物；および

40

( i i i ) 式 (G<sup>c</sup>)<sub>2</sub> O の無水物であって、G<sup>c</sup> が - C (=O) - C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル、- C (=O) - アリールまたは - C (=O) - C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル - アリールである無水物；

( i v ) 式 G<sup>d</sup> - N<sub>2</sub> のジアゾ化合物であって、G<sup>d</sup> が - C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキリデニル、- C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキリデニル - アリールまたは - C<sub>3</sub> - <sub>8</sub> シクロアルキリデニルであるジアゾ化合物

からなる群から選択される化合物がある。

ここにおいて、( i )、( i i i ) または ( i v ) における各アリールがそれぞれが独立にハロゲン、- C<sub>1</sub> - <sub>4</sub> アルキル、- O - C<sub>1</sub> - <sub>4</sub> アルキルまたはニトロである 1 ~ 5 個の置換基で置換されていても良く；

50

$G^a$  - Q、 $(G^b)_2SO_4$  または  $(G^c)_2O$  による処理によって化合物 I II a または I II b においてフェノール保護基としての  $G^a$ 、 $G^b$  または  $G^c$  の結合が生じ、 $G^d - N_2$  による処理によって化合物 I II a または I II b においてフェノール保護基 G としての  $G^dH$  の結合が生じる。

## 【0081】

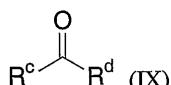
代表的には塩基存在下に化合物 I II a または I II b の化合物を式  $G^a - Q$  の化合物で処理することで、ナフチリジン環上の水酸基（本明細書においては「フェノール性基」とも称する）のアルキル化、アシリル化またはスルホニル化が起こり、相当するエーテルまたはエステル基 -  $OG^a$  が得られる（すなわち、化合物 I II a または I II b における保護基  $G = G^a$ ）。代表的には塩基存在下での硫酸アルキルもしくはアラルキル ( $G^b)_2SO_4$  とフェノール性基との反応によって、フェノール性エーテル基 -  $OG^b$  が形成される（すなわち、化合物 I II a または I II b における保護基  $G = G^b$ ）。フェノール性基を無水物 ( $G^c)_2O$  によって処理すると、フェノール性基がアシリル化されてフェノール性エステル基 -  $OG^c$  が形成される（すなわち、化合物 I II a または I II b における保護基  $G = G^c$ ）。フェノール性基とアゾ化合物  $G^d - N_2$  との反応によって、フェノール性エーテル基 -  $OH$  が形成される（すなわち、アゾ化合物におけるアルキリデニル、アリアルキリデニルおよびシクロアルキリデニルによってそれぞれ、アルキル、アリールアルキルおよびシクロアルキルフェノール性エーテルが形成され、化合物 I II a または I II b における保護基  $G = G^dH$  となる）。段階 B での使用に好適な上記および他のフェノール保護剤についての詳細は、文献（Protective Groups in Organic Chemistry, edited by J. F. W. McOmie, Plenum Press, New York, 1973, pp. 145-182；および T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2<sup>nd</sup> edition, John Wiley, New York, 1991, pp. 143-174；これらの開示内容はその全体が参照によって本明細書に組み込まれる）に記載されている。

## 【0082】

化合物 I II a におけるフェノール性基も、アルキレンジオキシ基の形成によって保護することができる。すなわち、化合物 I II a を、酸存在下に下記式 (IX) のカルボニル含有化合物：

## 【0083】

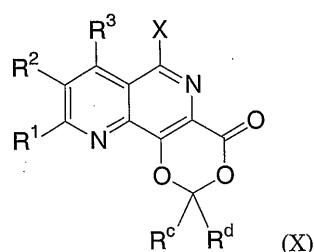
## 【化21】



で処理して、下記式 (X) の化合物：

## 【0084】

## 【化22】



[式中、 $R^c$  および  $R^d$  は前記で定義の通りである。] を形成することができる。1 実施形態において化合物 IX は、アセトン（あるいは、2,2-ジメトキシプロパンまたは 2-メトキシプロパンなどの「アセトン等価物」）であり、化合物 X における保護基はアセトニドである。化合物 I II a の IX による処理で用いることができる酸には、HCl、HBr、硫酸、メタンスルホン酸、酢酸および TFA などがある。その酸は好適には、化合

10

20

30

40

50

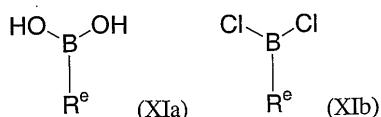
物IXの量に関して触媒量、化学量論量または過剰量で用いる。次に、アルキレンジオキシ保護基を酸もしくは塩基加水分解によって脱離させることができる(例:化合物VaまたはVbから)。

## 【0085】

化合物IIaにおけるフェノール性基は、ホウ酸エステル基の形成によって保護することができる。すなわち化合物IIaをボロン酸単独あるいは酸もしくは塩基存在下に処理することができる。1実施形態では、下記式(XIa)または(XIb)の化合物:

## 【0086】

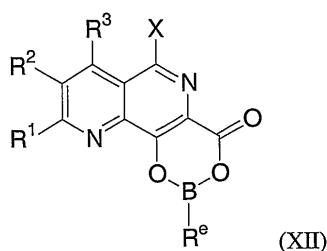
## 【化23】



を用いて、酸もしくは塩基存在下に化合物IIaを処理して、式(XII)の化合物

## 【0087】

## 【化24】



(式中、R<sup>e</sup>は前記で定義の通りである)を形成することができる。次に、保護基を酸または塩基加水分解によって除去することができる。

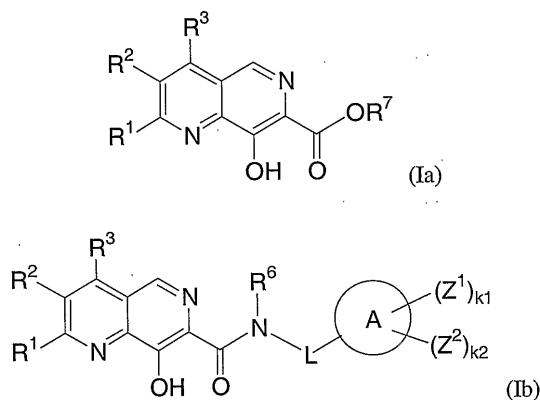
## 【0088】

本発明には、上記の段階B、C、DおよびEを有し、

(A)下記式(Ia)または(Ib)の化合物:

## 【0089】

## 【化25】



をハロゲン化剤と接触させて、化合物(IId)または(IIf)を得る段階をさらに有する式(VIII)の化合物の製造方法がある。この方法の実施形態には上記で最初に説明した段階A、B、C、DおよびEがあり、それらは上記の段階B、C、DおよびEの1以上についての1以上の実施形態、態様または形態を組み込んだり、下記の段階Aの1以上の実施形態、態様または形態を組み込んだものであることは明らかである。

## 【0090】

段階Aで使用するのに好適なハロゲン化剤には、ハロゲン、ハロゲン間化合物、次亜ハロ

40

50

ゲン酸の塩もしくはエステル、ハロゲン化ホスホリル、ハロゲン化オキサリル、ハロアミド、ハロ尿素、ハロカルバミン酸エステル、ハロスルホニアミド、ハロコハク酸イミドおよびハロヒダントインなどがある。ハロゲン化剤の例には、 $C_{12}$ 、 $Br_2$ 、ICl、IBr、POCl<sub>3</sub>、POBr<sub>3</sub>、NaOCl、NaOB<sub>r</sub>、オキサリルクロライド、スルホニルクロライド、N-ブロモコハク酸イミド、N-クロロコハク酸イミド、N-ヨードコハク酸イミド、1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルヒダントインおよび1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントインなどがある。段階Aの1実施形態では、ハロゲン化剤はN-ハロコハク酸イミドおよびハロヒダントインからなる群から選択される。この実施形態の1態様においては、ハロゲン化剤はN-ブロモコハク酸イミドおよび1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントインである。

10

## 【0091】

段階Aでのハロゲン化は代表的には溶媒中で行われ、その溶媒は使用されるハロゲン化条件下では液相であり、化学的に不活性であり、反応物を溶解、懸濁および/または分散させることでハロゲン化を進行させることができる有機化合物であることができる。好適な溶媒には、エーテル類、エステル類、ハロゲン化脂肪族炭化水素類、ハロゲン化芳香族炭化水素類、アルコール類、ニトリル類および3級アミド類などがある。1実施形態において前記溶媒は、塩素化脂肪族炭化水素類、エーテル類およびエステル類からなる群から選択される。別の実施形態では溶媒は、 $C_1 \sim C_{10}$ 直鎖および分岐ハロゲン化アルカン類、ハロゲン化 $C_6 \sim C_{14}$ 芳香族炭化水素類、ジアルキルエーテル類からなる群から選択され、各アルキルは独立に $C_1 \sim C_6$ アルキル、2個の-O-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基で置換された $C_1 \sim C_6$ 直鎖および分岐アルカン類(同一または異なる)、 $C_4 \sim C_8$ 環状エーテル類およびジエーテル類、 $C_6 \sim C_8$ 芳香族エーテル類、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボン酸の $C_1 \sim C_6$ アルキルエステル類、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルアルコール類、 $C_2 \sim C_6$ 脂肪族ニトリル類、 $C_7 \sim C_{10}$ 芳香族ニトリル類およびN,N-ジ-( $C_1 \sim C_6$ アルキル) $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボン酸アミド類である。溶媒の例には、四塩化炭素、クロロホルム、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン(DCE)、1,1,2-トリクロロエタン(TCE)、1,1,2,2-テトラクロロエタン、モノ-およびジ-およびトリ-クロロベンゼン、エチルエーテル、MTBE、THE、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン(DME)、アニソール、フェネトール、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、エタノール、n-およびイソ-ブロパノール、tert-ブチルアルコール、tert-アミルアルコール、アセトニトリル、プロピオニトリル、ベンゾニトリル、p-トルニトリル、DMFおよびN,N-ジメチルアセトアミドなどがある。

20

## 【0092】

段階Aでのハロゲン化は好適には、約-80～約150の範囲の温度で行い、代表的には約10～約60の範囲の温度で行う。

## 【0093】

段階Aでのハロゲン化は、溶媒中に溶解、分散もしくは懸濁させた化合物IaまたはIbにハロゲン化剤(例:ハロコハク酸イミド)を加え、次にその混合物を反応温度とし、ハロゲン化が完結するか所望の程度の反応物変換が達成されるまで反応温度に維持することで行うことができる。

30

## 【0094】

さらに別の実施形態では、段階Aで用いる化合物は化合物Ibであり、その方法にはさらに、化合物Iaを前記で定義の式(VII)のアミンとカップリングさせる段階がある。段階D2の説明で前述した化合物VIと式(VII)のアミンとのカップリングにおける手順および条件(溶媒選択、反応温度および反応物の相対量など)を、化合物IaとアミンVIIとのカップリングにも同様に用いることができる。

## 【0095】

式(Ia)の化合物は、以下のように製造することができる。

## 【0096】

図式Bにおいて、オルンシュタインらの報告(Ornstein et al., J. Med. Chem. 1989,

50

32 : 827-833) に記載の手順に従って、キノリン酸無水物(すなわち、B-1においてR<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H)などの環状無水物をイソプロパノールで開環させてモノ酸B-2を得ることができ、それを相当するアシルクロライドB-3に変換することができる(例:還流塩化チオニルによって)。次に、アシルクロライドB-3を還元して相当するアルコールB-4とすることができる、それをトリフェニルホスフィン存在下での臭素の作用によって相当する臭化物に変換することができる。DMFなどの極性非プロトン性溶媒中においてフェニルスルホンアミドB-5のナトリウム塩で臭化物をアルキル化することで、スルホンアミドB-6を得ることができ、それを塩基(例:ナトリウムメトキシドなどのアルカリ金属アルコキシドで処理して、ディークマン環化によって二環式エステルB-7を得ることができる。エステルのケン化(例:還流NaOH水溶液によって)によって、相当する酸が得られる。B-7のエステル交換またはB-8のエステル化によって、式(Ia)によって包含される他のエステルを得ることができる。

10

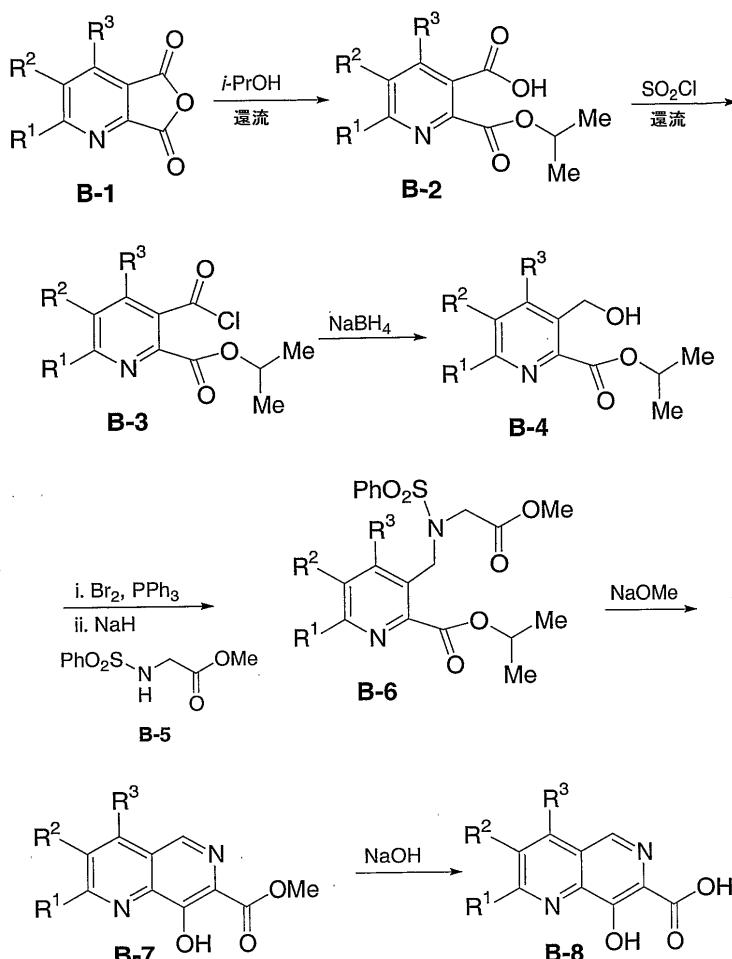
## 【0097】

原料となる式B-1の無水物は、文献(Philips et al., Justus Liebigs Ann. Chem. 1895, 288: 2535; Bernthsen et al., Chem. Ber. 1887; 20: 1209; Bly et al., J. Org. Chem. 1964, 29: 2128-2135; and Krapcho et al., J. Heterocycl. Chem. 1993, 30: 1597-1606)に記載の方法またはこれらの通常の変法によって製造することができる。

## 【0098】

## 【化26】

図式B



20

30

40

## 【0099】

図式Cには、アルコールB-4についてグリシンメチルエステルのフェニルスルホンアミドとのミツノブ反応を行ってB-6を得ることができる別途合成を示してある。スルホン

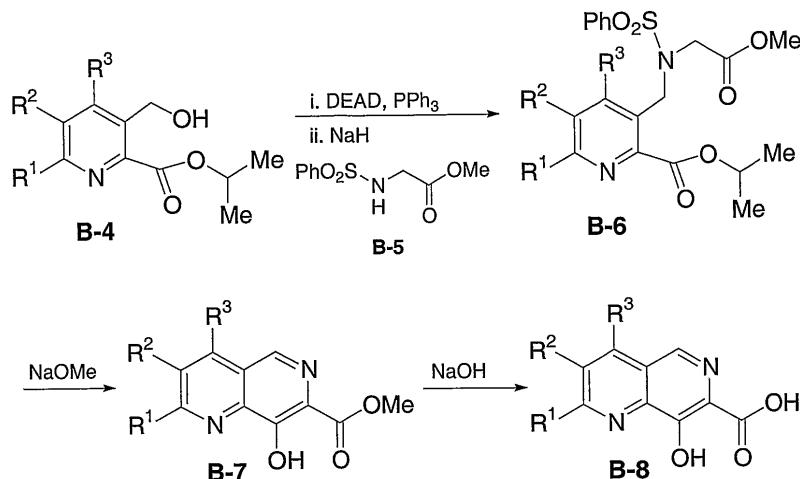
50

アミド B - 6 についてもやはり処理を行って、酸 B - 8 またはそのエステルを得ることができる。

【0100】

【化27】

図式C



10

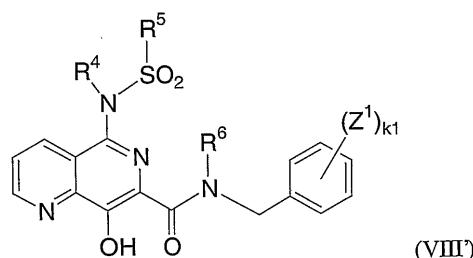
20

【0101】

本発明にはさらに、下記式(VIII)の化合物：

【0102】

【化28】



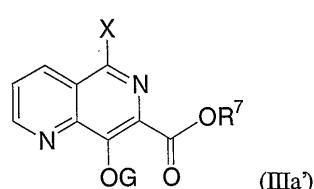
30

の製造方法であって、

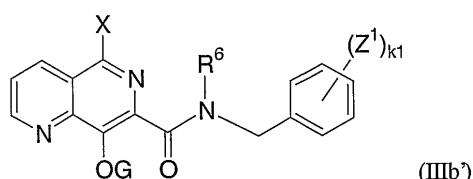
(C) 下記式(IICIa)または(IICIb)の化合物：

【0103】

【化29】



40

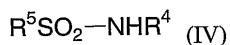


を、溶媒中ならびに銅系促進剤および銅系キレート剤の存在下に下記式(IV)のスルホンアミド：

50

【0104】

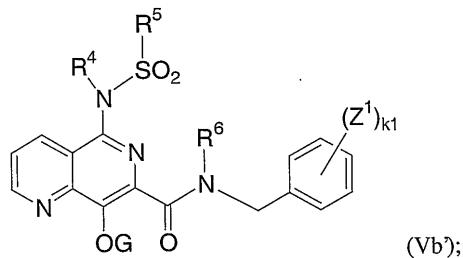
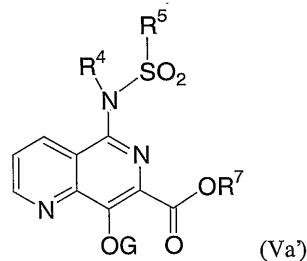
【化30】



と反応させて、下記式(Va)または(Vb)の化合物：

【0105】

【化31】



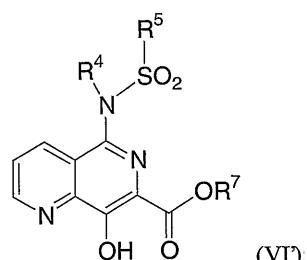
を得る段階；

(D)段階Cから得られる化合物が化合物Vaである場合に、

(D1)化合物Vaをフェノール脱保護剤と反応させて、下記式(VI)の化合物：

【0106】

【化32】



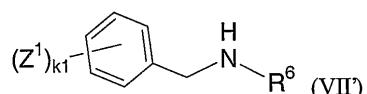
を得る段階、および

(D2)カップリング化合物VIを下記式(VII)のアミン：

40

【0107】

【化33】



とカップリングさせて、化合物VIIを得る段階；ならびに

(E)段階Cから得られる化合物が化合物Vbである場合に、化合物Vbをフェノール脱保護剤と反応させて化合物VIIを得る段階

を含み；

50

G、X、Z<sup>1</sup>、k1、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>がそれぞれ上記の(発明の要旨)の項において最初に定義された通りである、前記方法もある。

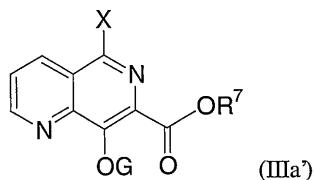
## 【0108】

化合物VIIIの製造方法の1実施形態は、

(C)下記式(Illa)の化合物：

## 【0109】

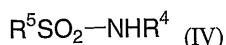
## 【化34】



を、溶媒中ならびに銅系促進剤および銅系キレート剤の存在下に下記式(IV)のスルホンアミド：

## 【0110】

## 【化35】

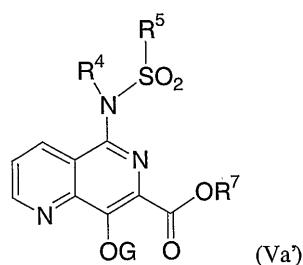


20

と反応させて、下記式(Va)の化合物：

## 【0111】

## 【化36】

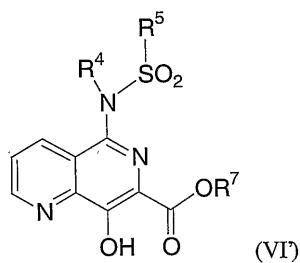


を得る段階；

(D1) 化合物Vaをフェノール脱保護剤で処理して、下記式(VI)の化合物：

## 【0112】

## 【化37】

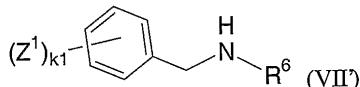


を得る段階；および

(D2) 化合物VIを下記式(VII)のアミン：

## 【0113】

## 【化38】



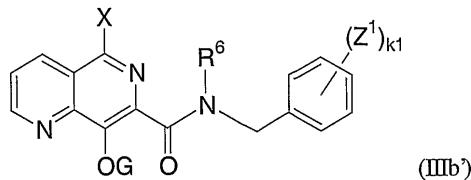
とカップリングさせて、化合物VI<sub>III</sub>を得る段階を含む方法である。

【0114】

化合物VI<sub>III</sub>の製造方法の別の実施形態は、(C)下記式(I<sub>III</sub>b')の化合物：

【0115】

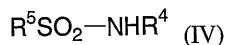
【化39】



を、溶媒中ならびに銅系促進剤および銅系キレート剤の存在下に下記式(IV)のスルホンアミド：

【0116】

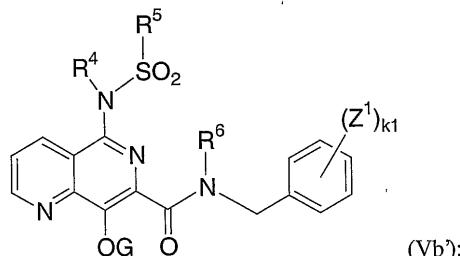
【化40】



と反応させて、下記式(Vb')の化合物：

【0117】

【化41】



を得る段階；

(E)化合物Vb'をフェノール脱保護剤と反応させて化合物VI<sub>III</sub>を得る段階を含む方法である。

【0118】

化合物VI<sub>III</sub>の製造方法の1態様は、前記で定義のまたは前出の2つの実施形態のいずれかに記載の方法であって、

段階Cにおける溶媒がニトリル類、3級アミド類、尿素類、エーテル類、N-アルキルピロリドン類、ピリジン類、ハロ炭化水素類およびエステル類からなる群から選択される極性非プロトン性溶媒であり；

前記スルホンアミドIVを段階Cにおいて、1当量の化合物I<sub>III</sub>aもしくはI<sub>III</sub>b当たり約0.8～約3当量の量で用い；

段階Cを約70～約150の範囲の温度で実施する方法である。

【0119】

化合物VI<sub>III</sub>の製造方法の別の態様は、前記で定義のまたは前出の2つの実施形態のいずれかに記載され、前出の態様を組み込んでいても良い方法であって、

10

20

30

40

50

段階 C での前記銅系促進剤が銅金属、銅酸化物または銅の硫化物、ハロゲン化物、スルホン酸塩、アルコキシド、炭酸塩、カルボン酸塩、硫酸塩、亜硫酸塩、チオシアノ酸塩および硝酸塩からなる群から選択される銅塩であり；

段階 C での前記銅系キレート剤がポリアミン、ポリアミノカルボン酸、または縮合もしくは単結合ビビリジル化合物であり；

前記銅系促進剤を段階 C において 1 当量の化合物 I I I a もしくは I I I b 当たり約 0.9 ~ 約 3 当量の量で用い；

段階 C での銅系キレート剤 / 銅促進剤の当量比が約 1 : 1 . 2 ~ 約 1 . 2 : 1 の範囲である方法である。

【0120】

10

化合物 V I I I の製造方法の別の実施形態には、前記で定義のまたは前出の 2 つの実施形態のいずれかで定義され、G、T、T'、X、Y、Z<sup>1</sup>、k1、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup> および R<sup>d</sup> のうちの 1 以上の定義を限定し；および / または 1 以上の反応条件を記載し、および / または 1 以上の試薬（例：銅系促進剤、キレート剤、溶媒など）を記載した実施形態の化合物 V I I I の製造方法において前記で記載した実施形態のうちのいずれか 1 以上を組み込んでいる方法が含まれる。

【0121】

20

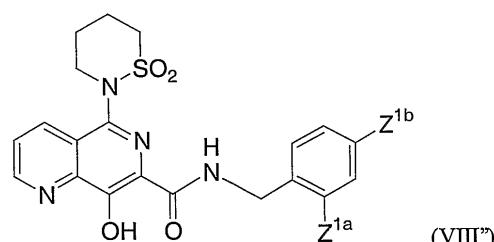
化合物 V I I I の製造方法は、化合物 V I I I の製造方法について前述したものと同様の方法で実施することができる。

【0122】

本発明にはさらに、下記式 (V I I I ) の化合物：

【0123】

【化42】



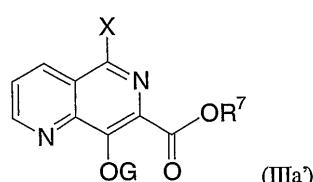
30

の製造方法であって、

(C) 下記式 (I I I a ) の化合物：

【0124】

【化43】

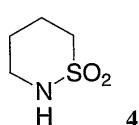


40

を、溶媒中ならびに銅系促進剤および銅系キレート剤の存在下にスルタム 4 :

【0125】

【化44】

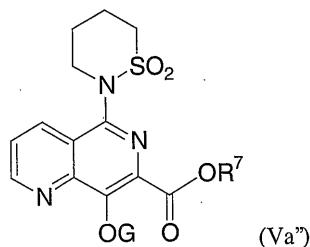


と反応させて下記式 (V a ) の化合物：

【0126】

50

【化45】



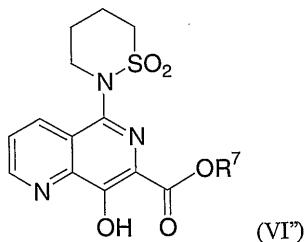
10

を得る段階；

(D1) 化合物Va'をフェノール脱保護剤で処理して、下記式(VI')の化合物：

【0127】

【化46】



20

を得る段階；および

(D2) 化合物VI'を下記式(VII')のアミン：

【0128】

【化47】



30

とカップリングさせて、化合物VIII'を得る段階、を含み；

Gがフェノール保護基であり；

Xがハロであり；

Z<sup>1a</sup>およびZ<sup>1b</sup>がそれぞれ独立に、-Hまたはハロであり；R<sup>7</sup>が-C<sub>1-6</sub>アルキル、フェニルまたはベンジルである、前記方法が含まれる。

【0129】

化合物VIII'の製造方法の実施形態には、

化合物II'IaおよびVa'上の前記-OG基がエーテル、シリルエーテル、カルボン酸エステルまたはスルホン酸エステルであり；

Gが-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>アルキル、-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>ハロアルキルまたは-SO<sub>2</sub>-アリールであり；前記アリールはそれが独立にハロゲン、-C<sub>1-4</sub>アルキル、-O-C<sub>1-4</sub>アルキルまたはニトロである1~5個の置換基で置換されていても良く；Gが、CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>-、CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>-またはp-トルエンスルホニルであり；

Gがp-トルエンスルホニルであり；

XがClまたはBrであり；

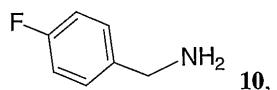
R<sup>7</sup>が-C<sub>1-4</sub>アルキルであり；Z<sup>1a</sup>とZ<sup>1b</sup>のうちの一方がフッ素または塩素であり、Z<sup>1a</sup>とZ<sup>1b</sup>のうちの他方がH、フッ素または塩素であり；段階D2でのアミンVIII'が化合物10：

40

50

【0130】

【化48】



であり；従って

化合物VIII が化合物15であり；

段階Cにおける溶媒がニトリル類、3級アミド類、エーテル類、N-アルキルピロリドン類およびピリジン類からなる群から選択される極性非プロトン性溶媒であり；

段階Cを約70～約150の範囲の温度で実施し；

段階Cでの前記銅系促進剤が銅金属、銅酸化物、または銅の硫化物、ハロゲン化物、スルホン酸塩、アルコキシド、カルボン酸塩、硫酸塩、チオシアノ酸塩および硝酸塩からなる群から選択される銅塩であり；

段階Cでの前記銅系キレート剤がポリアミン、ポリアミノカルボン酸、または縮合もしくは単結合ビピリジル化合物であり；

前記銅系促進剤を段階Cにおいて1当量の化合物IIa 当たり約0.9～約3当量の量で用い；

段階Cでの銅系キレート剤/銅促進剤の当量比が約1：1.2～約1.2：1の範囲であり；

前記スルタム4を段階Cで、1当量の化合物IIa 当たり約0.8～約3当量の量で用いる

という特徴のうちのいずれか1以上を組み込んだ直前に記載の方法が含まれる。

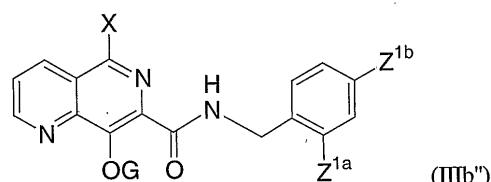
【0131】

本発明にはさらに、式(VIII)の化合物の製造方法であって、

(C)下記式(IIb')の化合物：

【0132】

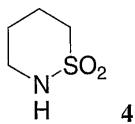
【化49】



を、溶媒中ならびに銅系促進剤および銅系キレート剤の存在下にスルタム4：

【0133】

【化50】



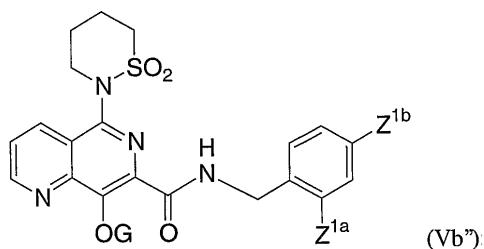
と反応させて下記式(Vb)の化合物：

【0134】

【化51】

30

40



を得る段階；および

(E) 化合物 V b をフェノール脱保護剤と反応させて化合物 V IIII を得る段階を含み；

G がフェノール保護基であり；

X がハロであり；

Z<sup>1a</sup> および Z<sup>1b</sup> がそれぞれ独立に - H またはハロである、前記方法もある。

【0135】

化合物 V IIII の製造方法の実施形態には、

化合物 I II b および V a 上の前記 - OG 基がエーテル、シリルエーテル、カルボン酸エステルまたはスルホン酸エステルであり；

G が - SO<sub>2</sub> - C<sub>1-6</sub> アルキル、- SO<sub>2</sub> - C<sub>1-6</sub> ハロアルキルまたは - SO<sub>2</sub> - アリールであり；前記アリールはそれが独立にハロゲン、- C<sub>1-4</sub> アルキル、- O - C<sub>1-4</sub> アルキルまたはニトロである 1 ~ 5 個の置換基で置換されていても良く；

G が、CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>-、CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>- または p - トルエンスルホニルであり；

G が p - トルエンスルホニルであり；

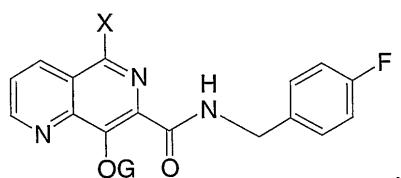
X が Cl または Br であり；

Z<sup>1a</sup> と Z<sup>1b</sup> のうちの一方がフッ素または塩素であり、Z<sup>1a</sup> と Z<sup>1b</sup> のうちの他方が H、フッ素または塩素であり；

段階 C での化合物 I II b が：

【0136】

【化 5 2】



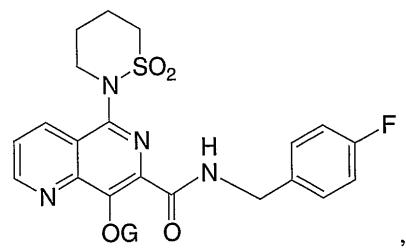
30

であり；

段階 E での化合物 V b が：

【0137】

【化 5 3】



40

であり；

化合物 V IIII が化合物 15 であり；

段階 C における溶媒がニトリル類、3 級アミド類、エーテル類、N - アルキルピロリドン類およびピリジン類からなる群から選択される極性非プロトン性溶媒であり；

50

段階 C を約 70 ~ 約 150 の範囲の温度で実施し;

段階 C での前記銅系促進剤が銅金属、銅酸化物、または銅の硫化物、ハロゲン化物、スルホン酸塩、アルコキシド、カルボン酸塩、硫酸塩、チオシアノ酸塩および硝酸塩からなる群から選択される銅塩であり;

段階 C での前記銅系キレート剤がポリアミン、ポリアミノカルボン酸、または縮合もしくは単結合ビピリジル化合物であり;

前記銅系促進剤を段階 C において 1 当量の化合物 I II b 当たり約 0.9 ~ 約 3 当量の量で用い;

段階 C での銅系キレート剤 / 銅促進剤の当量比が約 1 : 1.2 ~ 約 1.2 : 1 の範囲であり;

前記スルタム 4 を段階 C で、1 当量の化合物 I II b 当たり約 0.8 ~ 約 3 当量の量で用いる

という特徴のうちのいずれか 1 以上を組み込んだ直前に記載の方法が含まれる。

【0138】

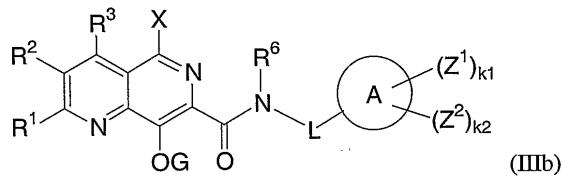
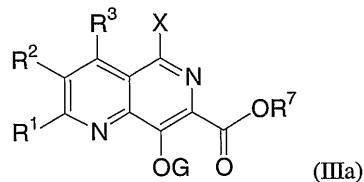
本発明にはさらに、化合物 V III の製造方法であって、以下に記載の段階 C ならびに上記で最初に定義の段階 D および E を有し; すなわち下記で定義の段階 C が、(発明の要旨)の項で最初に記載の化合物 V III の製造方法における段階 C に代わって用いられている方法が含まれる。段階 C は下記の通りである。

【0139】

(C) 下記式 (I II a) または (I II b) の化合物:

【0140】

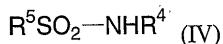
【化54】



を、溶媒中ならびに触媒量の銅 (I) 化合物、塩基および場合によってリガンドの存在下に下記式 (IV) のスルホンアミド:

【0141】

【化55】



と反応させて、下記式 (V a) または (V b) の化合物:

【0142】

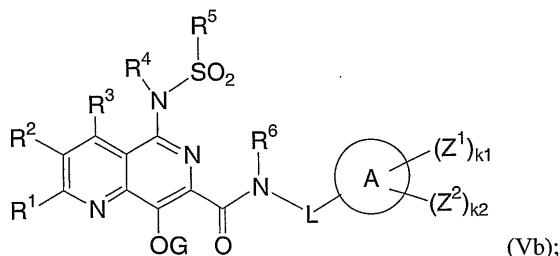
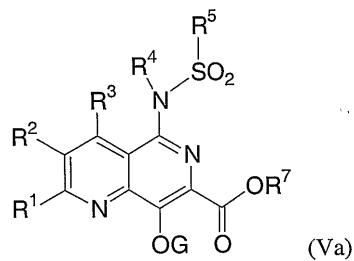
【化56】

10

20

30

40



10

20

30

40

50

を得るものであり、A、G、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、k<sub>1</sub>およびk<sub>2</sub>はいずれも最初に上記で定義した通りである。段階C、DおよびEを介した化合物VIIIIの製造方法の実施形態には、A、G、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、k<sub>1</sub>およびk<sub>2</sub>の定義のうち1以上が限定される段階Cを介した化合物VIIIIの製造についての前記の実施形態または態様の全てが含まれる。段階Cを介した化合物VIIIIの製造方法の実施形態も、前述の段階Bまたは段階Bと段階Aをさらに有する段階Cが関与する実施形態と類似の実施形態を含むものである。同様に本発明は、化合物VIIIIの製造に関して直前に記載のものと同様に段階Cに代えて段階Cを行う化合物VIIIIの製造方法および化合物VIIIIの製造方法をも含むものである。

#### 【0143】

段階Cでは、銅触媒は無機第I銅化合物である。好適な触媒には、第I銅の酸化物、硫化物、ハロゲン化物およびチオシアノ酸塩などがある。1態様において前記触媒は、酸化第I銅(CuO)およびハロゲン化第I銅(例: CuI)から選択される。前記第I銅化合物は触媒量で用い、例えば化合物IIIAまたはIIIBのモル数に対して約1～約20モル%(例: 約5～約15モル%または約10モル%)の量で用いることができる。塩基は代表的には無機塩基(例: K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)であり、好適には1当量の化合物IIIAまたはIIIB当たり約0.9～約2当量(例: 約1～約1.5当量)の量で用いる。好適な溶媒には、段階Cでの使用に好適なものとして前述した溶媒などがある。

#### 【0144】

段階Cでの使用に好適なリガンドには、ビピリジル、PPH<sub>3</sub>、P(o-トリル)<sub>3</sub>、P(フリル)<sub>3</sub>、P(OBu)<sub>3</sub>、P(2,4-ジ-t-ブチルフェノキシ)<sub>3</sub>、AsPH<sub>3</sub>、ビス-ジフェニルホスフィノエタン、ビス-ジフェニルホスフィノプロパン、ビス-ジフェニルホスフィノブタン、o-ビス-ジフェニルホスフィノベンゼン、ビス-ジフェニルホスフィノフェロセン、ビス-ジ-o-トリルホスフィノフェロセン、ビス-ジフェニルホスフィノビナフチル、ビス-ジトリルホスフィノビナフチル、NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、MeNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHMe、Me<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHMe、MeNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHMe、2-ピリジル-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、2-ピリジル-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、2,2'-ビナフチルジアミン、o-フェニレンジアミン、1,2-シクロヘキサンジアミン、ビス-ジメチルオキサルアミド、2,2'-ビス-4-ベンジル-2-オキサゾリン、2,2'-ビス-4-t-ブチル-2-オキサゾリン、2,2'-メチレンビス-4,5-ジフェニル-2-オキサゾリン、2,2'-メチレンビス

- 4 , 5 - インダノ - 2 - オキサゾリン、2 , 2 - イソプロピリデンビス - 4 - t - ブチル - 2 - オキサゾリン、2 , 6 - ビス - ( 4 , 5 - ジヒドロ - 4 - イソプロピル - 2 - オキサゾリル ) ピリジン、2 , 6 - ビス - ( 4 , 5 - ジヒドロ - 4 - フェニル - 2 - オキサゾリル ) ピリジン、2 , 6 - ビス - ( 4 , 5 - ジヒドロ - 4 - メチル - 5 - フェニル - 2 - オキサゾリル ) ピリジン、( DHQ )<sub>2</sub>AQN、( DHQD )<sub>2</sub>PHAL、( DHQ )<sub>2</sub>PHAL、トロスト ( Trost ) リガンド、ヤコブセンス ( Jacobsens ) リガンド、1 , 3 - ジメチルイミダゾロニウム・テトラフルオロボレート、TsNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHTs、TsNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHTs、TsNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NTsCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHTs、ジ - p - トシル - 1 , 2 - シクロヘキサンジアミン、1 , 2 - ジフェニルエチレンジアミン、QUINAP、NMe<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub> および 9 , 10 - フェナントロリンなどがある。これらのリガンドは市販されている ( 例えは、シグマ - アルドリッヂ ( Sigma-Aldrich ) およびストレム・ケミカルズ ( Strem Chemicals ) から )。リガンドは好適には、化合物 II I a または II I b のモル数に対して約 5 ~ 約 50 モル % ( 例 : 約 10 ~ 約 25 モル % ) の量で段階 C で存在させる。

10

## 【 0145 】

スルホンアミド IV は、段階 C について前述のように化合物 II I a または II I b に関して同じ割合で段階 C において用いる。

## 【 0146 】

段階 C は好適には、約 20 ~ 約 300 の範囲の温度で行い、代表的には約 70 ~ 約 150 ( 例 : 約 90 ~ 約 150 で ) の範囲の温度で行う。1 実施形態において、その温度は約 85 ~ 約 130 ( 例 : 約 90 ~ 約 125 ) である。

20

## 【 0147 】

段階 C の反応は、段階 C について記載のものと実質的に同様にして行う。例えは、段階 C の反応は、好適な反応容器に溶媒、スルホンアミド IV 、化合物 II I a または II I b 、銅触媒、塩基および適宜のリガンドを入れ、得られた混合物を反応温度とし、反応が完結するか所望の程度の反応物変換が達成されるまで混合物を反応温度に維持することで行うことができる。反応物および試薬を反応容器に入れる順序はあまり重要ではない。すなわち、それらは同時にあるいはいずれかの順序で順次投入することができる。

30

## 【 0148 】

段階 C の反応を上記リガンドを用いて実施しており、その場合にトシリブロモナフチリジン 7 ( 下記の実施例 2 段階 3 参照 ) 0 . 20 mmol 、スルタム 4 0 . 22 mmol 、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 0 . 22 mmol 、Cu<sub>2</sub>O 0 . 020 mmol 、DMF 0 . 50 mL およびリガンド 0 . 050 mmol を 100 で 18 時間加熱し、各実験について HPLC による定量分析を行った。生成物 8 の収率は 50 ~ 80 % の範囲であった。

30

## 【 0149 】

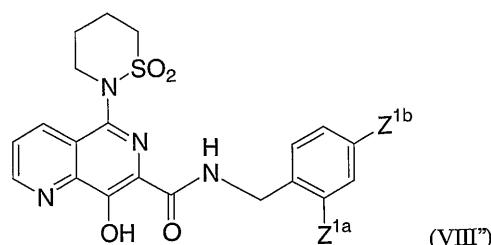
段階 C に関する特に興味深い実施形態は、

下記式 ( V III I ) の化合物 :

## 【 0150 】

## 【 化 57 】

40



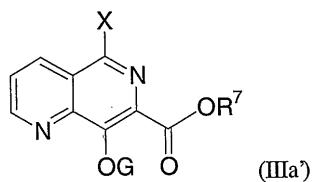
の製造方法であって、

( C ) 下記式 ( II I a ) の化合物 :

50

【0151】

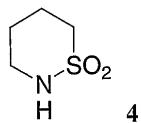
【化58】



を、溶媒中ならびに触媒量の銅(I)化合物、塩基および場合によりリガンドの存在下に 10  
スルタム4:

【0152】

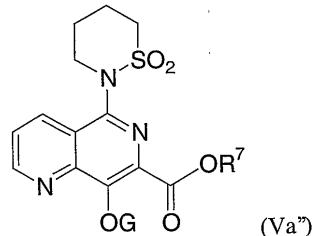
【化59】



と反応させて、下記式(Va')の化合物:

【0153】

【化60】



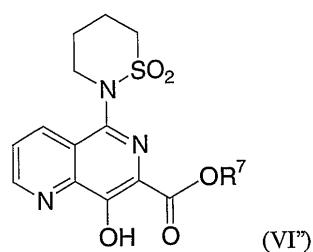
を得る段階;

(D1) 化合物Va'をフェノール保護剤で処理して、下記式(VI')の化合物:

30

【0154】

【化61】



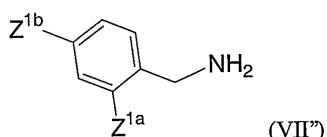
40

を得る段階; ならびに

(D2) 化合物VI'を下記式(VII')の化合物:

【0155】

【化62】



とカップリングさせて化合物VII'を得る段階を有し; Gがフェノール保護基であり 50

; X がハロであり ; Z<sup>1a</sup> および Z<sup>1b</sup> がそれぞれ独立に -H またはハロであり ; R<sup>7</sup> が -C<sub>1~6</sub> アルキル、フェニルまたはベンジルである、前記方法である。

【0156】

段階 C を介した化合物 V III の製造方法の実施形態には、

化合物 III a および Va 上の -OG 基がエーテル、シリルエーテル、カルボン酸エステルまたはスルホン酸エステルであり；

G が、-SO<sub>2</sub>-C<sub>1~6</sub> アルキル、-SO<sub>2</sub>-C<sub>1~6</sub> ハロアルキルまたは-SO<sub>2</sub>-アリールであり；前記アリールが、それぞれ独立にハロゲン、-C<sub>1~4</sub> アルキル、-O-C<sub>1~4</sub> アルキルまたはニトロである 1~5 個の置換基で置換されていても良く；

G が CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>-、CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>- または p-トルエンスルホニルであり； 10

G が p-トルエンスルホニルであり；

X が Cl または Br であり；

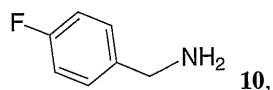
R<sup>7</sup> が -C<sub>1~4</sub> アルキルであり；

Z<sup>1a</sup> および Z<sup>1b</sup> のうちの一方がフッ素または塩素であり、Z<sup>1a</sup> および Z<sup>1b</sup> のうちの他方が H、フッ素または塩素であり；

段階 D 2 でのアミン V II が下記化合物 10 :

【0157】

【化 6 3】



20

であり；

化合物 V III が化合物 15 であり；

段階 C での溶媒が、ニトリル類、3 級アミド類、エーテル類、N-アルキルピロリドン類およびピリジン類からなる群から選択される極性非プロトン性溶媒であり；

段階 C を、約 70~約 150 の範囲の温度で実施し；

塩基が K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> であり；

銅触媒が CuO である

という特徴のうちのいずれか 1 以上を組み込んだ直前に記載の方法を含む。 30

【0158】

本発明のさらに別の実施形態には、最初に定義および上記で記載のいずれかの方法ならびに上記で定義のそのいずれかの実施形態または態様であって、反応媒体から対象化合物（例：化合物 V III）を単離（別の表現で回収と称することができる）する段階をさらに有するものが含まれる。

【0159】

所望に応じて、上記化学反応のいずれかにおける反応の進行を、TLC、HPLC、NMR または GC を用いて反応物の消失および / または生成物の出現をモニタリングすることで追跡することができる。

【0160】

本明細書で使用される場合に、「C<sub>1~6</sub> アルキル」という用語（本明細書においては別の表現で「C<sub>1~6</sub> アルキル」と称する場合がある）は、1~6 個の炭素原子を有する直鎖もしくは分岐アルキル基を意味し、それにはヘキシリアルキルおよびペンチルアルキル異性体の全て、ならびに n-、イソ-、sec- および t-ブチル、n- およびイソプロピル、エチルおよびメチルなどがある。「C<sub>1~4</sub> アルキル」（または「C<sub>1~4</sub> アルキル」）は、n-、イソ-、sec- および t-ブチル、n- およびイソプロピル、エチルおよびメチルを意味する。 40

【0161】

「C<sub>0~6</sub> アルキル」などの表現で用いられる「C<sub>0</sub>」という用語は、直接共有結合を意味する。

50

## 【0162】

「C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル」(または「C<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル」)という用語は、2 ~ 6個の炭素原子を有する直鎖もしくは分岐アルケニル基を意味し、ヘキシリアルケニルおよびペンチルアルケニル異性体、1-、2-、および3-ブテニル、1-および2-イソブテニル、1-および2-プロペニルならびにエテニルから選択される。「C<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub> アルケニル」(または「C<sub>2</sub> ~ 4 アルケニル」)は同様の定義を有する。

## 【0163】

「C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> シクロアルキル」(または「C<sub>3</sub> ~ 8 シクロアルキル」)という用語は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルから選択される環を指す。「C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル」は同様の意味を有する。 10

## 【0164】

「ハロゲン」(または「ハロ」)という用語は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素(別の表現では、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨード)を指す。

## 【0165】

「C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ハロアルキル」(または「C<sub>1</sub> ~ 6 ハロアルキル」)という用語は、1以上のハロゲン置換基を有する上記で定義のC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>の直鎖もしくは分岐アルキル基を意味する。「C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ハロアルキル」(または「C<sub>1</sub> ~ 6 ハロアルキル」)という用語は、同様の意味を有する。

## 【0166】

「アリール」という用語は、本明細書においてはフェニル、ナフチル、アントリルまたはフェナントリルを指す。

## 【0167】

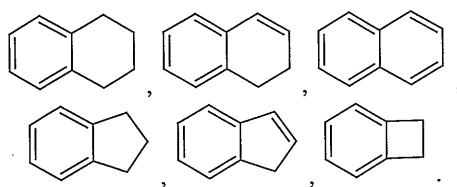
「ヘテロアリール」という用語は、N、OおよびSから選択される1 ~ 3個のヘテロ原子ならびに残りの炭素原子を有する5員もしくは6員ヘテロ芳香環である。5員もしくは6員のヘテロ芳香環の代表例には、ピリジル、ピロリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チエニル(またはチオフェンイル)、チアゾリル、フラニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリルおよびチアジアゾリルなどがある。 30

## 【0168】

本明細書で使用される「炭素環」(および「炭素環式」または「炭素環系」などのその変化形)という用語は、C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>の単環式の飽和もしくは不飽和環；あるいはC<sub>7</sub> ~ C<sub>12</sub>の二環系であって環が独立しているか縮合しており、各環が飽和または不飽和であるものを指す。炭素環は、安定な化合物を与えるいづれかの炭素原子で結合していることができる。縮合二環式炭素環は炭素環の1小群である。すなわち、「縮合二環式炭素環」という用語は、各環が飽和または不飽和で、2個の隣接する炭素原子がその環系における各環によって共有されているC<sub>7</sub> ~ C<sub>10</sub>二環式環系を指す。縮合二環式炭素環の1小群は、一方の環がベンゼン環であり、他方の環が飽和もしくは不飽和であって、安定な化合物を与える炭素原子を介して結合している二環式炭素環である。この小群の代表例には、下記のものなどがある。 40

## 【0169】

## 【化64】



## 【0170】

本明細書で使用される場合「縮合炭素環系」という用語は、フェニル環に縮合した上記で 50



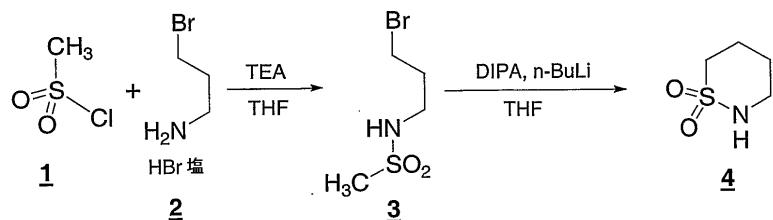
ン（またはN,N'-ジメチルプロピレン尿素）、  
 DIPA = ジイソプロピルアミン、  
 DMSO = ジメチルスルホキシド、  
 EDC = 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、  
 EDTA = エチレンジアミン・4酢酸、  
 EtOH = エタノール、  
 g = グラム、  
 GC = ガスクロマトグラフィー、  
 h = 時間、  
 HEDTA = ヒドロキシエチルエチレンジアミン・3酢酸、  
 HIV = ヒト免疫不全ウィルス、  
 HPLC = 高速液体クロマトグラフィー、  
 Me = メチル、  
 MeCN = アセトニトリル、  
 MeOH = メタノール、  
 min = 分、  
 Ms = メシリル(メタンスルホニル)、  
 MTBE = メチルt-ブチルエーテル、  
 NBS = N-ブロモコハク酸イミド、  
 NMR = 核磁気共鳴、  
 Ph = フェニル、  
 n-PrOH = n-プロピルアルコール、  
 TEA = トリエチルアミン、  
 Tf = トリフリル(トリフルオロメタンスルホニル)、  
 THF = テトラヒドロフラン、  
 Ts = トシリル。

**【0180】**

以下の実施例は、本発明およびその実務を説明することのみを目的としたものである。これら実施例は、本発明の範囲または精神に対する限定を構成するものと解釈すべきではない。

30

**【0181】****(実施例1)****1,4-ブタンスルタムの製造****【0182】****【表1】**



	重量	FW	モル数	当量数	密度	容量
MesCl (1)	2.36 Kg	114.55	20.6	1.03	1.480	1.59 L
3-ブロモプロピルアミン (2) HBr 塩	4.40 Kg	220	20.0	1.00		
TEA	4.07 Kg	101.19	40.2	2.01	0.726	5.60 L
THF					43 + 4 + 8 = 55 L	
DIPA	481 g	101.19	4.75	0.25	0.722	666 mL
1,10-フェナントロリン	4.11 g	180.21				
n-BuLi, 1.6 M ヘキサン溶液						

## 【0183】

10

20

30

40

3-ブロモプロピルアミン - HBr 塩 (2) および THF (43 L) を N<sub>2</sub> 下に 72 リットル丸底フラスコに入れ、得られたスラリーを冷却して 0 とした。2 個の滴下漏斗をフラスコに取り付けた。一方に TEAを入れ、他方に MesCl (1) および THF (4 リットル) の溶液を入れた。内部反応温度を 10 以下に維持しながら、滴下漏斗の内容物をほど同じ速度で加えた (TEAの方を MesCl よりわずかに速く加えた)。滴下には 2 時間を要した。得られた白色懸濁液を昇温させて 23 とし、1 時間熟成させた。懸濁固体 (TEA - HBr と TEA - HCl の混合物) を乾燥フリットによる濾過によって除去した。ケーキを THF (8 リットル) で洗浄した。合わせた濾液およびケーキ洗浄液、3 の THF 溶液を N<sub>2</sub> 下に 100 リットル丸底フラスコに回収した。3 の溶液に 1,10-フェナントロリンおよび DIPA を加え、得られた溶液を冷却して -30 とした。次に、内部温度を -20 以下に維持しながら n-BuLi を約 4 時間かけて加えた。n-BuLi 1.25 当量を加えた後、反応混合物は深褐色になり、滴下が完了した時には色は消えなくなっていた。反応混合物を 3 時間かけて昇温させて 0 とした。少量サンプルを採取し、飽和 NH<sub>4</sub>C1 と EtOAcとの間で分配した。EtOAcを留去し、残留物について<sup>1</sup>H NMRで調べて、3 の消費と 4への変換を確認した。0 の反応混合物に、飽和 NH<sub>4</sub>C1 水溶液 (12 リットル、最初の 1 リットルはゆっくり。6 までの急激な発熱が認められた。) と次にブライン (12 リットル) を加えた。相の分液を行い、水相を EtOAc (20 リットル) で抽出した。有機相を合わせ、ブライン (4 リットル) で洗浄し、減圧下に濃縮して約 12 リットルとした。体積 12 リットルを維持しながら、溶媒を EtOAc に切り換えた (20 リットルを使用)。溶媒切換後、黄色スラリーが得られた。n-ヘプタン (20 リットル) を攪拌しながら加え、スラリーを冷却して 5 とした。1 時間の熟成後、固体をフリットに回収し、冷 (5) 3 : 5 EtOAc / n-ヘプタンで洗浄した。湿ったケーキを乾燥 N<sub>2</sub> 気流下に 24 時間乾燥させて、スルタム 4 1.44 kg (2 から 53 %) を結晶黄色固体として得た。

## 【0184】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 4.36 (br s, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 1.64 (m, 2H)。

## 【0185】

(実施例 1B)

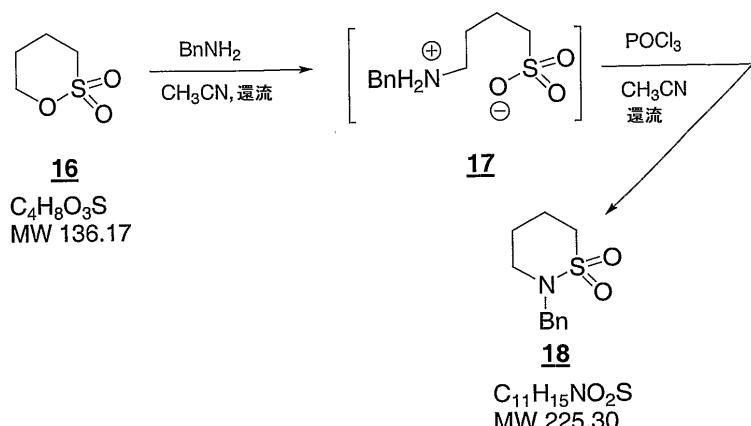
1,4-ブタンスルタムの別途製造

50

段階 1

【 0 1 8 6 】

【表 2 】



10

材料	MW	量	モル数	当量数
1,4-ブタンスルトン	136.17	68.10 g	0.5000	1
ベンジルアミン	107.16	69.70 g	0.6500	1.3
アセトニトリル		625 mL		
オキシ塩化リン	153.33	153.33 g	1.000	2

20

【 0 1 8 7 】

1,4-ブタンスルトン 16 (68.10 g、0.5000モル) およびベンジルアミン (69.70 g、0.6500モル) のアセトニトリル (625 mL) 溶液を 82℃ で 24 時間還流させながら、16の17への変換率が > 98% となるまで反応を  $^1\text{H}$  NMR によってモニタリングした。得られたスラリーを冷却して 50℃ としながら、オキシ塩化リン (153.33 g、1.000モル) を滴下漏斗からゆっくり加えた。添加完了後、混合物を 82℃ で 8 時間還流させながら、変換率が > 98% となるまで反応を HPLC によってモニタリングした。反応混合物を濃縮してアセトニトリルを除去し、残留物を冷却して 0~5℃ とし、20% 水酸化ナトリウムで中和して pH = 7 とした。得られた混合物を IPA c で抽出し (350 mL で 3 回)、合わせた抽出液を 10% 重炭酸ナトリウム (100 mL で 2 回) および 25% のブライン (100 mL) で洗浄した。得られた透明溶液を濃縮し、溶媒をメタノール (総体積 1000 mL) に切り換え、それを反応の次の段階で用いた。化合物 18について、 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ 、400 MHz) δ 7.38~7.32 (m, 5 H)、4.32 (s, 2 H)、3.23 (m, 2 H)、3.11 (m, 2 H)、2.22 (m, 2 H)、1.62 (m, 2 H)。

30

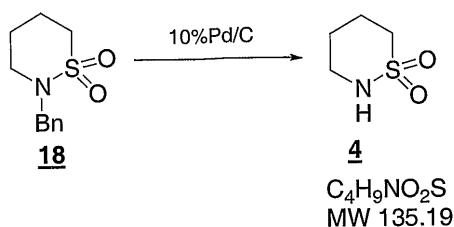
【 0 1 8 8 】

段階 2

【 0 1 8 9 】

【表 3 】

40



材料	MW	量	モル数	当量数
N-ベンジル-1,4-ブタンスルタム	225.30		0.5000	1
10% Pd/C		12.0 g		10%wt
1 N HCl (水溶液)		80 mL		
ソルカフロック		20 g		

10

## 【0190】

N-ベンジル-1,4-ブタンスルタム18(0.5000モル)のメタノール(総体積1000mL)および1N HCl水溶液(80mL)溶液に、10%Pd/C(12.0g)を加えた。得られたスラリーについて40、約0.31MPa(45psi)で24時間水素化しながら、反応を18の4への変換率が>99%となるまでHPLCによってモニタリングした。反応混合物を冷却して室温とし、ソルカフロック(Solka Flock)(20g)層に通して濾過し、メタノールで洗浄した(100mLで3回)。合わせた濾液を濃縮してメタノールを除去し、濃縮時に結晶固体が沈殿した。スラリー溶液にヘプタン/MTB E(3:2、100mL)を加えた。得られた混合物を冷却して0とし、0.5時間熟成させた。結晶固体を濾去し、冷ヘプタン/MTB E(3:2、50mL)で洗浄し、窒素を流しながら真空乾燥して1,4-ブタンスルタム4(49.8g、16からの全体収率74%)を得た。

20

## 【0191】

## (実施例2)

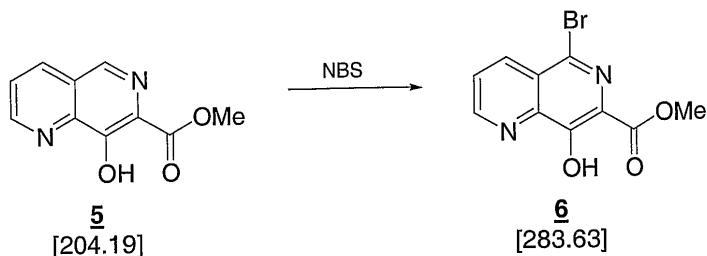
5-ブロモ-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸メチルからの5-(1,1-ジオキシド-1,2-チアジナン-2-イル)-N-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボキサミドの製造

30

段階1：5-ブロモ-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸メチルエステル

## 【0192】

## 【化67】



40

## 【0193】

温度を20~50に維持しながら、8ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸メチルエ斯特ル(5、8.17g、40.0mmol)のクロロホルム(32mL)溶液にN-ブロモコハク酸イミド(7.83g、44.0mmol)を20分間かけて加え、混合物を50で30分間熟成させた。混合物は粘稠な攪拌可能スラリーとなり、HPLC分析で残留原料が<2%であることが示された。混合物を15分間かけて冷却して30とした。MeOH(64mL)を30分間かけて加え、次にMeOH-水(64mL)の1:1混合物を30分間かけて加えた。混合物を30分間かけて冷却して-40

50

とし、-40で30分間熟成させた。冷混合物を濾過し、固体を10~20の1:1 MeOH:水(100mL)で洗浄した。オフホワイト結晶固体を窒素気流下に乾燥させて、5-ブロモ-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸メチルエステル(6)10.48g(収率93%)を得た。

## 【0194】

HPLC保持時間：5=2.2分、6=6.0分、HPLC条件：150×4.6mm ACE3C18カラム、1mL/分、25での30%MeCN/0.025%H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>水溶液による定組成溶離、254nmで検出。

## 【0195】

HPLC保持時間：5=1.8分、6=3.1分、HPLC条件：150×4.6mm ACE3C18カラム、1mL/分、25での46%MeCN/0.025%H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>水溶液による定組成溶離、254nmで検出。

## 【0196】

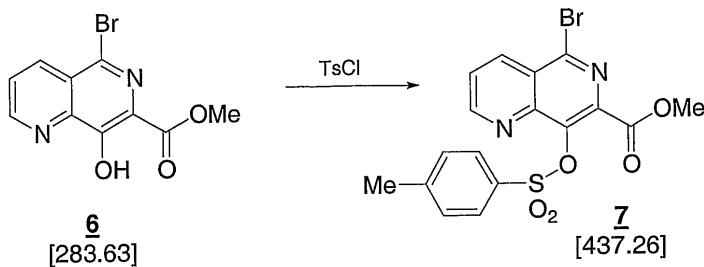
6の<sup>13</sup>C NMR(CDCI<sub>3</sub>、100MHz)：169.7、156.3、154.5、143.9、137.1、132.4、128.0、126.1、124.2、53.4。

## 【0197】

段階2：5-ブロモ-8-(4-トルエンスルホニルオキシ)-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸メチルエステル

## 【0198】

## 【化68】



## 【0199】

ブロモ-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸メチルエステル(6、1.415g、5.000mmol)のクロロホルム(5mL)懸濁液に、温度を20~50に維持しながら5分間かけてトリエチルアミン(0.759g、7.50mmol)を加えて、黄色懸濁液を得た。p-トルエンスルホニルクロライド(1.15g、6.00mmol)を、温度を20~40に維持しながら5分間かけて加えて黄色溶液を得た。混合物を40で2時間熟成させたところ、その間に混合物から結晶固体が沈殿し、色が淡くなった(HPLC分析で、残留原料が<0.5%であることが示された)。混合物を冷却して15分間かけて20とした。30分間かけてMeOH(10mL)を加え、次にMeOH:水(10mL)の1:1混合物を30分間かけて加えた。混合物を30分間かけて冷却して-40とし、-40で30分間熟成させた。冷混合物を濾過し、固体をいずれも10~20の1:1 MeOH:水(10mL)、MeOH(5mL)、MTBE(10mL)およびヘキサン(10mL)で洗浄した。オフホワイト結晶固体を窒素気流下に乾燥して、5-ブロモ-8-(p-トルエンスルホニルオキシ)-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸メチルエステル(7)2.112g(収率97%)を得た。

## 【0200】

HPLC保持時間：6=3.1分、7=12.4分、HPLC条件：150×4.6mm ACE3C18カラム、1mL/分、25での46%MeCN/0.025%H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>水溶液による定組成溶離、254nmで検出。

## 【0201】

10

20

30

40

50

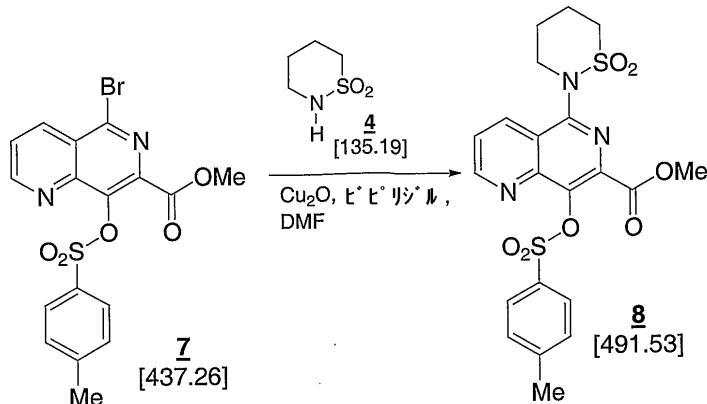
7 の  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}_6$  - DMSO、100 MHz) : 163.2, 157.0, 146.5, 145.8, 141.9, 141.3, 139.2, 137.2, 132.3, 130.4, 129.0, 127.6, 127.1, 53.3, 21.7。

## 【0202】

段階3: 5 - (1,1 - ジオキシド - 1,2 - チアジナン - 2 - イル) - 8 - (4 - トルエンスルホニルオキシ) - 1,6 - ナフチリジン - 7 - カルボン酸メチルエステル

## 【0203】

## 【化69】



## 【0204】

5 - ブロモ - 8 - (p - トルエンスルホニルオキシ) - 1,6 - ナフチリジン - 7 - カルボン酸メチルエステル (7、2.186 g、5.000 mmol)、1,4 - ブタンスルタム (4、811 mg、6.00 mmol)、酸化銅 (I) (858 mg、6.00 mmol、 $< 5 \mu\text{m}$ )、2,2' - ピピリジル (937 mg、6.00 mmol) および DMF (10 mL) の混合物を窒素気流下に1分間攪拌することで脱氣し、120 °C で4時間加熱した。褐色懸濁液が暗赤色溶液となり、少量の未溶解酸化銅 (I) が残っていた (HPLC 分析で残留原料が  $< 0.5\%$  であることが示された)。混合物をクロロホルム (10 mL) で希釈し、ソルカフロック (200 mg) を加え、得られた混合物をソルカフロック層で濾過した。その層をクロロホルム (10 mL) で洗浄し、合わせた濾液を EDTA・2ナトリウム塩・2水和物 (3.8 g、10.2 mmol) の水溶液 (水 40 mL) とともに、40分間にわたって空気をゆっくり吹き込みながら高攪拌した。上層の水相が青緑色となり、下層の有機相は黄色となった。有機相を EDTA・2ナトリウム塩 (1.9 g、5.1 mmol) の水溶液 (水 30 mL) および重亜硫酸ナトリウム・1水和物 (0.87 g、6.3 mmol) の水溶液 (水 30 mL) で洗浄した。上記3つの水相それを、一つのクロロホルム液 (15 mL) で順次逆抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。脱水した有機抽出液を濃縮し、大気圧下に切り換え用に計 MeOH

30 mL を用いて、溶媒を最終体積 15 mL の MeOH に切り換えた。溶媒切り換えの際に、生成物は結晶化した。得られたスラリーを 30 分間かけて冷却して 0 °C とし、0 °C で 30 分間熟成させた。スラリーを低温下で濾過し、固体を MeOH (15 mL) で洗浄した。オフホワイト固体を窒素気流下に乾燥させて、5 - (N - 1,4 - ブタンスルタム) - 8 - (トルエンスルホニルオキシ) - 1,6 - ナフチリジン - 7 - カルボン酸メチルエステル (8) 1.910 g (78%) を得た。HPLC 保持時間: 7 = 12.4 分、8 = 10.3 分、DMF = 1.3 分、BiPy = 1.5 分、HPLC 条件: 150 × 4.6 mm ACE 3 C18 カラム、1 mL / 分、25 °C での 46% MeCN / 0.025% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 水溶液による定組成溶離、254 nm で検出。

## 【0205】

8 の  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>、100 MHz) : 164.2, 155.3, 151.9, 146.7, 145.4, 141.2, 137.8, 135.3, 133.6, 129.6, 128.9, 125.4, 124.3, 53.4, 52.9, 48.7, 24.5。

10

20

30

40

50

2、22.0、21.7。

【0206】

別法において、8の回収にHEDTAおよびTHFを用いた。

【0207】

HEDTA溶液を次のように調製した。すなわち、37% HCl水溶液(710g、591mL、7.20mol)を、41.7重量%のNa<sub>3</sub>HEDTA水溶液(4.952kg、3.869リットル、6.00mol)のスラリーに加えたところ、温度は35~40に達した。水(500mL)を混合物に加え、混合物を冷却して20~25として、1.2M HEDTAの均一溶液(5.00リットル、pH=7~8、d=1.23g/mL)を得た。このHEDTA溶液の計80mLを、以下の段階に記載の20mmol 10規模の実験に用いた。

【0208】

200mLフラスコにメチルエステル7(8.745g、20.0mmol)、スルタム4(2.974g、22.0mmol)、2,2'-ビピリジル(3.436g、22mmol)、酸化銅(I)(3.148g、22.0mmol)およびDMF(20mL)を20~25で入れた。真空/窒素サイクルを3回行うことで混合物を脱気し、窒素雰囲気下に維持した。混合物を95~100で18時間加熱した。褐色懸濁液が深赤色のほぼ均一の混合物となった。混合物を冷却して25とし、次にTHF(20mL)およびソルカフロック(0.40g)をその混合物に加えた。混合物をソルカフロック層で濾過し、THF(20mL)でその層を洗浄した。混合物にHEDTA溶液(40mL)を加えた。温度を20~35に維持しながら、攪拌しながら5.25%次亜塩素酸ナトリウム(漂白剤、53mL)を20~40分間かけて加え、次にTHF(20mL)を加えた。混合物を昇温させて45~50とし、相分離を行った。上層の黄色有機相をHEDTA溶液(20mL)で洗浄し、45~50で相の分液を行った。再度、上層の黄色有機相をHEDTA溶液(20mL)で洗浄し、45~50で相の分液を行った。上層の黄色有機相を3M重亜硫酸ナトリウム水溶液を含有する溶液(10mL)、飽和NaCl水溶液(15mL)および水(10mL)で洗浄し、45~50で相の分液を行った。上記で得られた下層の各水相を、得られた順に一つのTHF液(20mL)によって35~40で逆抽出した。主要THF抽出液および逆抽出液を合わせた。合わせた有機相を濃縮して約40mLとし、計60mLのMeOHを供給しながら、大気圧下で一定容量の溶媒MeOHに切り換えた。最終残留物体積は40~50mLとなり、最終ポット温度は60~65であった。混合物を30~60分間かけて冷却して10とし、5~10で30分間熟成させた。結晶固体をフィルターで濾去し、20~25のMeOH(40mL)で洗浄した。固体を窒素気流下に乾燥させて、生成物8 8.116g(83%)を得た。

【0209】

HEDTAおよびTHFの使用は、クロロホルムおよび塩化メチレンなどの環境にあまり好ましくない溶媒の使用が回避されることから有効である。さらにTHF抽出は、相分離が比較的良好(乳濁が少ない)ことから相対的に容易である。

【0210】

段階4：5-(1,1-ジオキシド-1,2-チアジナン-2-イル)-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸メチルエステル

【0211】

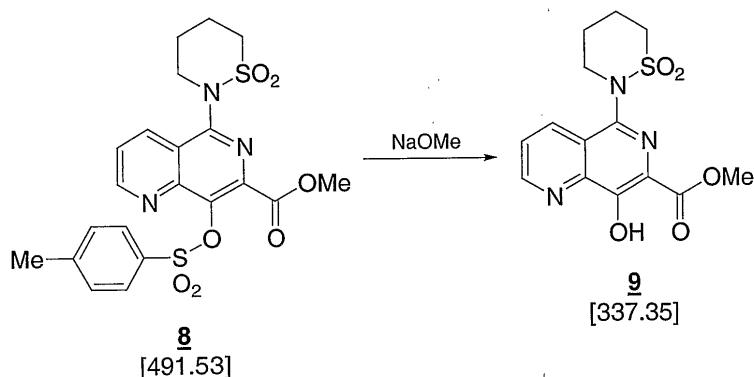
【化70】

10

20

30

40



10

## 【0212】

5 - ( N - 1 , 4 - ブタンスルタム ) - 8 - ( p - トルエンスルホニルオキシ ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - カルボン酸メチルエステル ( 8、1 . 5 9 7 g、3 . 2 5 0 mm o 1 ) を 4 0 の D M F ( 3 . 2 5 m L ) に 溶かし、0 . 5 M N a O M e の M e O H 溶液 ( 1 6 . 2 5 m L 、 8 . 1 2 5 mm o 1 ) に 2 0 ~ 2 5 で 約 1 ~ 2 分かけて移し入れた。得られた黄色均一混合物を加熱して 5 0 とし、5 分間熟成させた ( H P L C 分析で残留原料が < 0 . 5 % であることが示された)。混合物を 1 5 分間かけて冷却して 2 5 とし、2 5 で 1 5 分間熟成させたところ、その間に黄色結晶沈殿が析出した。酢酸 ( 3 9 0 m g 、 6 . 5 0 mm o 1 ) を 1 分間かけて加え ( 黄色が退色 ) 、次に水 ( 3 2 . 5 m L ) を 2 5 で 1 5 分間かけて加えた。スラリーを 2 5 で 3 0 分間熟成させ、濾過した。フィルター-ケーキを 1 : 1 M e O H : 水 ( 3 2 . 5 m L ) および次に 1 : 1 M T B E : ヘキサン ( 8 m L ) で洗浄した。フィルター-ケーキを窒素気流下に乾燥させて、5 - ( N - 1 , 4 - ブタンスルタム ) - 8 - ヒドロキシ - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - カルボン酸メチルエステル ( 9 ) 1 . 0 6 4 g ( 9 7 % ) をオフホワイト結晶固体として得た。

## 【0213】

H P L C 保持時間 : 8 = 1 0 . 3 分、9 = 2 . 9 分、H P L C 条件 : 1 5 0 × 4 . 6 m m A C E 3 C 1 8 カラム、1 m L / 分、2 5 での 4 6 % M e C N / 0 . 0 2 5 % H <sub>3</sub> P O <sub>4</sub> 水溶液による定組成溶離、2 5 4 n m で検出。

## 【0214】

9 の <sup>1</sup> <sup>3</sup> C N M R ( d <sub>6</sub> - D M S O 、 1 0 0 M H z ) : 1 6 7 . 8 、 1 5 4 . 4 、 1 5 3 . 5 、 1 4 3 . 9 、 1 4 3 . 7 、 1 3 5 . 2 、 1 2 5 . 9 、 1 2 5 . 2 、 1 2 4 . 4 、 5 3 . 2 、 5 3 . 1 、 4 9 . 1 、 2 4 . 4 、 2 1 . 9 。

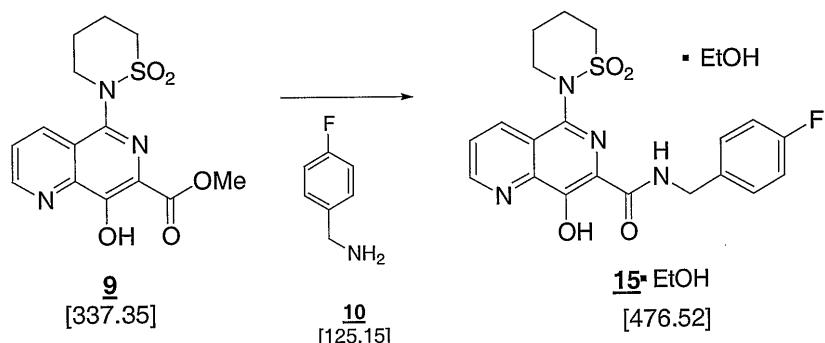
30

## 【0215】

段階 5 : 5 - ( 1 , 1 - ジオキシド - 1 , 2 - チアジナン - 2 - イル ) - N - ( 4 - フルオロベンジル ) - 8 - ヒドロキシ - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - カルボキサミド・モノエタノレート

## 【0216】

## 【化71】



40

## 【0217】

50

5 - (N - 1 , 4 - ブタンスルタム) - 8 - ヒドロキシ - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - カルボン酸メチルエステル (9、1 . 0 1 2 g、3 . 0 0 m m o l ) および 4 - フルオロベンジルアミン (10、1 . 3 1 4 g、1 0 . 5 m m o l ) の EtOH (9 . 0 mL) 懸濁液を 75 ~ 77 で 2 時間加熱したところ、その間に混合物は黄色均一溶液となった (HPLC 分析で残留原料が < 0 . 5 % であることが示された)。酢酸 (0 . 6 3 0 mg、1 0 . 5 m m o l ) を 1 分間かけて加え (黄色が退色)、次に水 (9 . 0 mL) を 75 で 10 分間かけて加えた。水添加終了間際でオフホワイト結晶固体が沈殿し始めた。スラリーを 30 分間かけて冷却して 0 とし、0 で 30 分間熟成させ、濾過した。フィルターを 5 % HOAc / 1 : 1 EtOH : 水 (5 mL) と次に 1 : 1 EtOH : 水 (10 mL) 、そして EtOH (5 mL) で洗浄した。フィルターを窒素気流下に乾燥させて、5 - (N - 1 , 4 - ブタンスルタム) - N - (4 - フルオロベンジル) - 8 - ヒドロキシ - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - カルボキサミド (15) のモノエタノレート 1 . 3 4 3 g (94 %) をオフホワイト結晶固体として得た。

## 【0218】

HPLC 保持時間 : 9 = 2 . 9 分、15 = 6 . 7 分、10 = 1 . 4 分、10 に存在する不純物 = 4 . 3 分、HPLC 条件 : 150 × 4 . 6 mm ACE 3 C 18 カラム、1 mL / 分、25 での 46 % MeCN / 0 . 025 % H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 水溶液による定組成溶離、254 nm で検出。

## 【0219】

HPLC 保持時間 : 9 = 10 . 9 分、HPLC 条件 : 150 × 4 . 6 mm ACE 3 C 18 カラム、1 mL / 分、25 での 24 % MeCN / 0 . 025 % H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 水溶液による定組成溶離、254 nm で検出。

## 【0220】

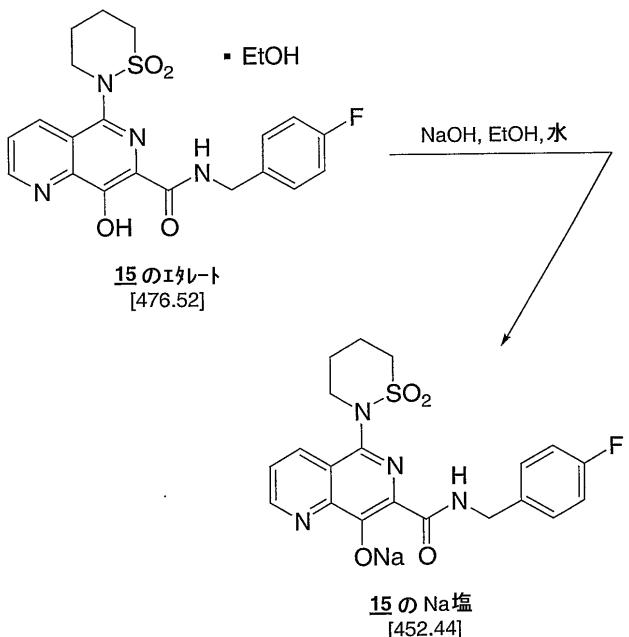
<sup>1</sup>H NMR (<sup>1</sup>DMSO、400 MHz) : 9 . 2 5 (t, J = 6 . 4、1 H)、9 . 1 6 (d, J = 8 . 4、1 H)、8 . 5 6 (d, J = 8 . 4、1 H)、7 . 8 6 (d d, J = 8 . 4、4 . 1、1 H)、7 . 4 1 (dd, J = 8 . 4、5 . 7、2 H)、7 . 1 6 (t, J = 8 . 8、2 H)、4 . 6 0 (d, 6 . 3、2 H)、4 . 0 0 ~ 3 . 7 0 (m, 2 H)、3 . 6 5 ~ 3 . 4 5 (m, 2 H)、2 . 3 5 ~ 2 . 1 0 (m, 3 H)、1 . 7 (m, 1 H)。

## 【0221】

段階 6 : 5 - (1 , 1 - ジオキシド - 1 , 2 - チアジナン - 2 - イル) - N - (4 - フルオロベンジル) - 8 - ヒドロキシ - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - カルボキサミドのナトリウム塩

## 【0222】

## 【化72】



## 【0223】

5 - (N - 1 , 4 - ブタンスルタム) - N - (4 - フルオロベンジル) - 8 - ヒドロキシ - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - カルボキサミド(15)モノエタノレート(1 . 207 g 、 2 . 533 mmol)を、78 ℃で1時間加熱することでEtOH(24 mL)および水(11 mL)の混合物に溶かした。5 M NaOH水溶液(0 . 608 mL、3 . 04 mmol)を78 ℃で15分間加えた。黄色結晶沈殿が析出した。混合物を78 ℃で20分間熟成させ、30分間かけて冷却して20 ℃とし、20 ℃で30分間熟成させた。スラリーを濾過し、フィルターを2 : 1 EtOH : 水(5 mL)およびEtOH(15 mL)で洗浄した。フィルターを窒素気流下に乾燥させて、5 - (N - 1 , 4 - ブタンスルタム) - N - (4 - フルオロベンジル) - 8 - ヒドロキシ - 1 , 6 - ナフチリジン7 - カルボキサミドナトリウム塩(ナトリウム塩)1 . 088 g(95%)を黄色結晶固体として得た。

20

## 【0224】

得られたNa塩を、窒素気流下で開放カップにて10 ℃/分の加熱速度での示差走査熱量測定によって分析し、ピーク温度約348 ℃およびそれに伴う融解熱約45 J/gを有する吸熱とそれに続いてピーク温度約352 ℃およびそれに伴う融解熱約45 J/gを有する発熱を示すDSC曲線を有することが認められた。

## 【0225】

約126分間にわたり2~40°の2θについて連続走査を行うXRG3100ジェネレータを有するフィリップス(Philips)の分析用X線粉末回折(XRPD)装置で、Na塩のXRPDパターンを得た。得られたXRPDパターンを、フィリップスのソフトウェア(X Pert Graphics and Identity)を用いて解析した。銅K-1放射線を線源として用いた。この実験は環境条件下で行った。XRPDパターンは、12 . 63、5 . 94、5 . 05、4 . 94、4 . 81、4 . 61、4 . 54、4 . 34、3 . 88、3 . 73、3 . 49、3 . 45、3 . 22、3 . 15、3 . 12および2 . 86 のd-間隔に相当する特徴的回折ピークを有することが認められた。

40

## 【0226】

化合物15は、強力なHTVインテグラーゼ阻害薬である。化合物15のNa塩は、化合物15自体と比較して、動物モデルにおいて優れた経口吸収および改善された薬物動態を示す。

## 【0227】

(実施例3)

10

30

40

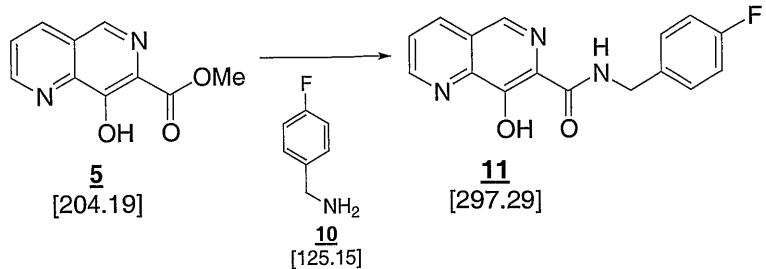
50

N - ( 4 - フルオロベンジル ) - 8 - ヒドロキシ - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - カルボキサミドからの 5 - ( 1 , 1 - ジオキシド - 1 , 2 - チアジナン - 2 - イル ) - N - ( 4 - フルオロベンジル ) - 8 - ヒドロキシ - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - カルボキサミドの製造

段階 1 : N - ( 4 - フルオロベンジル ) - 8 - ヒドロキシ - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - カルボキサミド

【0228】

【化73】



10

【0229】

8 - ヒドロキシ - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - カルボン酸メチルエステル ( 5、408 mg、2.00 mmol) および 4 - フルオロベンジルアミン ( 10、876 mg、7.00 mmol) の EtOH ( 2 mL ) 中混合物を 78 ℃ で 2 時間加熱して、均一黄色溶液を得た ( HPLC 分析で残留原料が < 0.5 % であることが示された )。HOAc ( 420 mg、7.00 mmol) を加え ( 黄色が退色 )、水 ( 5.0 mL ) を 78 ℃ で 10 分間かけて加えたところ、その間に白色結晶沈殿が析出した。混合物を 10 分間かけて冷却して 20 ℃ とし、20 ℃ で 40 分間熟成させ、濾過した。フィルターケーキを 1 : 1 MeOH : 水 ( 5 mL ) で洗浄し、窒素気流下に乾燥させて、N - ( 4 - フルオロベンジル ) - 8 - ヒドロキシ - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - カルボキサミド ( 11 ) 569 mg ( 96 % ) を白色結晶固体として得た。

【0230】

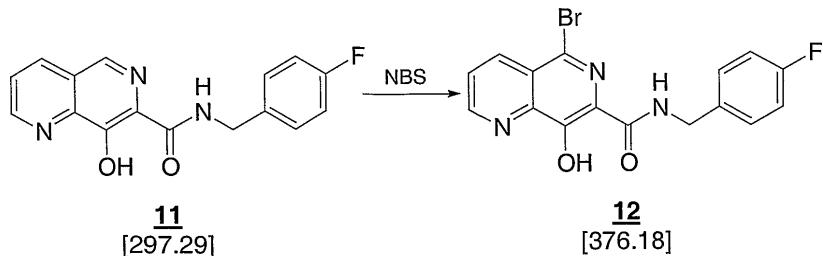
HPLC 保持時間 : 5 = 1.8 分、11 = 5.3 分、10 = 1.4 分、10 に存在する不純物 = 4.3 分、HPLC 条件 : 150 × 4.6 mm ACE3C18 カラム、1 mL / 分、25 ℃ の 46 % MeCN / 0.025 % H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 水溶液による定組成溶離、254 nm で検出。

【0231】

段階 2 : 11 の臭素化による 5 - ブロモ - N - ( 4 - フルオロベンジル ) - 8 - ヒドロキシ - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - カルボキサミド

【0232】

【化74】



40

【0233】

N - ( 4 - フルオロベンジル ) - 8 - ヒドロキシ - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - カルボキサミド ( 11、743 mg、2.50 mmol) の CHCl<sub>3</sub> ( 3 mL ) 溶液に 30 分間かけて、NBS ( 467 mg、2.63 mmol) を加えた。混合物を 30 ℃ で 3

50

0分間熟成させた(HPLC分析で残留原料が<0.5%であることが示された)。混合物について、計6mLのMeOHを用いて、大気圧下に一定容量(3mL)でMeOHに溶媒切り換えを行った。混合物を30分間かけて65から0まで冷却し、水(4mL)を10分間かけて加えた。スラリーを0で30分間熟成させ、濾過した。フィルターケーキを1:1 MeOH/水(5mL)で洗浄し、窒素気流下に乾燥させて、5-ブロモ-N-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボキサミド(12)913mg(97%)を白色結晶固体として得た。

## 【0234】

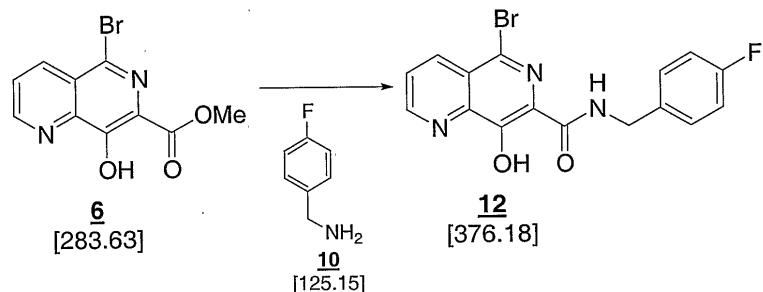
HPLC保持時間：11=5.3分、12=13.0分、HPLC条件：150×4.6mm ACE3C18カラム、1mL/分、25での46%MeCN/0.025%H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>水溶液による定組成溶離、254nmで検出。 10

## 【0235】

段階2b：6のアミノ分解による5-ブロモ-N-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボキサミド

## 【0236】

## 【化75】



20

## 【0237】

5-ブロモ-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸メチルエステル(6、567mg、2.00mmol)および4-フルオロベンジルアミン(876mg、7.00mmol)のEtOH(2mL)およびDMF(0.5mL)中混合物を78で1.5時間加熱して、黄色均一溶液を得た(HPLC分析で残留原料が<0.5%であることが示された)。HOAc(420mg、7.00mmol)を加え(黄色が退色)、水(5.0mL)を78で10分間かけて加えたところ、その間に白色結晶沈殿が析出した。混合物を10分かけて冷却して20とし、20で40分間熟成させ、濾過した。フィルターケーキを1:1 MeOH:水(5mL)で洗浄し、窒素気流下に乾燥させてN-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボキサミド(12)721mg(96%)を白色結晶固体として得た。 30

## 【0238】

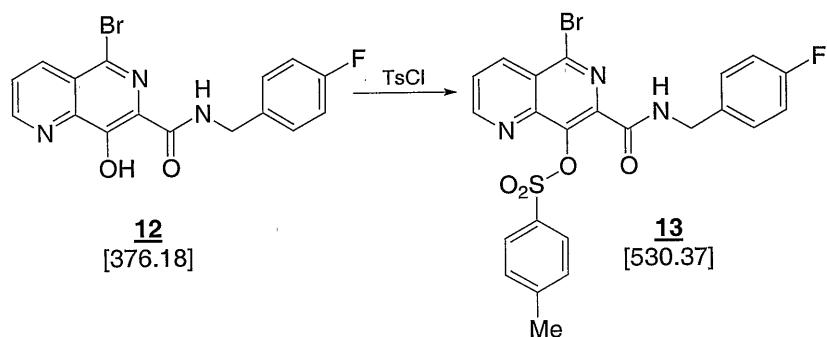
HPLC保持時間：6=3.1分、12=13.0分、10=1.4分、7に存在する不純物=4.3分、HPLC条件：150×4.6mm ACE3C18カラム、1mL/分、25での46%MeCN/0.025%H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>水溶液による定組成溶離、254nmで検出。 40

## 【0239】

段階3：5-ブロモ-N-(4-フルオロベンジル)-8-(4-トルエンスルホニルオキシ)-1,6-ナフチリジン-7-カルボキサミド

## 【0240】

## 【化76】



10

## 【0241】

温度を22～27に維持しながら、プロモ-N-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボキサミド(12、31.60g、84.00mmol)のクロロホルム(84mL)懸濁液に5分間かけてトリエチルアミン(12.75g、126.0mmol)を加えて、黄色不透明溶液を得た。温度を27に維持しながら、p-トルエンスルホニルクロライド(19.22g、100.8mmol)を5分間かけて加えて、黄色均一溶液を得た(実質的に発熱なし)。混合物を35～40で1時間熟成させた(HPLC分析で残留原料が<0.5%であることが示された)。混合物を1M NaHSO<sub>4</sub>(126mL)と次に40の水(126mL)で洗浄した。得られた水相を、一つのクロロホルム液(21mL)でそれぞれ逆抽出した。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(4g)で脱水し、濾過した。濾液を大気圧で濃縮して残留容量84mLとし、大気圧で総容量126mLのMTBEを用いて一定容量(84mL)のMTBEへの溶媒切り換えを行った(結晶沈殿が析出した)。50で10分間かけて、混合物にMTBE(42mL)を加えた。50で20分間かけて、混合物にヘキサン(105mL)を加えた。30分間かけて混合物を冷却して20とし、20で30分間熟成させた。混合物を濾過し、固体をMTBE(105mL)およびヘキサン(126mL)で洗浄した。白色結晶固体を窒素気流下に乾燥させて、5-プロモ-N-(4-フルオロベンジル)-8-(p-トルエンスルホニルオキシ)-1,6-ナフチリジン-7-カルボキサミド(13)44.32g(収率99%)を得た。

20

## 【0242】

30

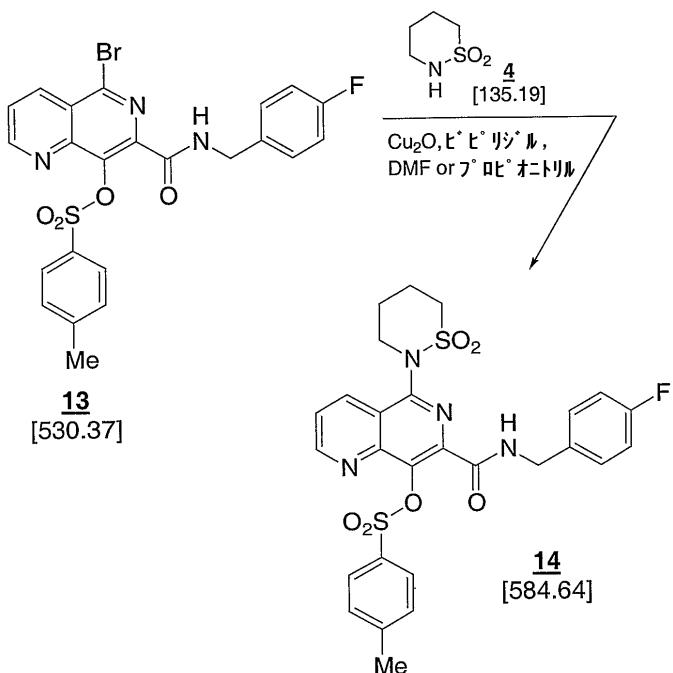
HPLC保持時間：12=13.0分、13=22.1分、HPLC条件：150×4.6mm ACE3C18カラム、1mL/分、25での46%MeCN/0.025%H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>水溶液による定組成溶離、254nmで検出。

## 【0243】

段階4：5-(1,1-ジオキシド-1,2-チアジナン-2-イル)-N-(4-フルオロベンジル)-8-(4-トルエンスルホニルオキシ)-1,6-ナフチリジン-7-カルボキサミド

## 【0244】

## 【化77】



【0245】

20

方法 1

5 - ブロモ - N - ( 4 - フルオロベンジル ) - 8 - ( p - トルエンスルホニルオキシ ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - カルボキサミド (13、43.49 g、82.00 mmol) 、 1 , 4 - ブタンスルタム (4、13.30 g、98.40 mmol) 、 酸化銅 ( I ) ( 14.08 g、98.40 mmol) < 5 μm) 、 2 , 2 - ビピリジル ( 15.57 g、98.40 mmol) および DMF ( 164 mL ) の混合物を、 1 分間窒素気流下に搅拌することで脱氣し、 115 ~ 118 で 1 時間加熱した。褐色懸濁液が暗赤色溶液となり、少量の未溶解の酸化銅 ( I ) が残った ( HPLC 分析で、残留原料が < 0.5 % であることが示された)。混合物をクロロホルム ( 164 mL ) で希釈し、ソルカフロック ( 4.1 g ) を加え、得られた混合物をソルカフロック層 ( 4.1 g ) で濾過した。その層をクロロホルム ( 164 mL ) で洗浄し、合わせた濾液を 10% EDTA + 2 ナトリウム塩・2水和物水溶液 ( 500 mL 、 0.13 mol ) とともに高搅拌しながら、 1 時間かけて 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 水溶液 ( 8.0 mL 、 80 mmol ) を加えた。上層の水相が青緑色となり、下層の有機相は黄色となつて温度が 24 から 32 に上昇した。 5 M NaOH 水溶液を加え、混合物をソルカフロック層 ( 2 g ) で濾過した。有機相を、 5% EDTA + 2 ナトリウム塩・2水和物水溶液 ( 400 mL 、 5.4 mmol ) および 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 水溶液 ( 1.0 mL 、 10 mmol ) とともに搅拌した。有機相を、 5% EDTA + 2 ナトリウム塩・2水和物水溶液 ( 400 mL 、 5.4 mmol ) および重亜硫酸ナトリウム・1水和物 ( 16.3 g、118 mmol ) の水溶液 ( 水 326 mL ) で洗浄した。上記 4 つの水相それぞれを、クロロホルム ( 41 mL で 2 回) で順次逆抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。脱水させた有機抽出液を濃縮して最終容量 100 ~ 150 mL とし、切り換え用に計 4 × 50 mL の n - PrOH を用いて、最終 n - PrOH 容量となるまで大気圧下で一定容量 ( 100 ~ 150 mL ) の溶媒切り換えを行った。最終スチルヘッド温度は 95 であり、溶媒切り換え終了間に生成物が結晶化した。n - PrOH ( 200 mL ) を加え、得られたスラリーを 90 で 10 分間熟成させた。スラリーを 30 分間かけて冷却して 20 とし、 20 で 1 時間熟成させた。固体を濾過し、 n - PrOH ( 100 mL ) 、 EtOH ( 100 mL ) および MeOH ( 100 mL ) で洗浄した。オフホワイト固体を窒素気流下に乾燥させて、 5 - ( N - 1 , 4 - ブタンスルタム ) - N - ( 4 - フルオロベンジル ) - 8 - ( p - トルエンスルホニルオキシ ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - カルボキサミド (14) 33.22 g ( 69 % )

30

40

50

) を淡黄褐色結晶固体として得た。

【0246】

HPLC 保持時間 : 13 = 22.1分、14 = 14.8分、DMF = 1.3分、Bipy = 1.5分、HPLC 条件 : 150 × 4.6mm ACE3C18カラム、1mL / 分、25℃での4.6% MeCN / 0.025% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 水溶液による定組成溶離、254nmで検出。

【0247】

方法2

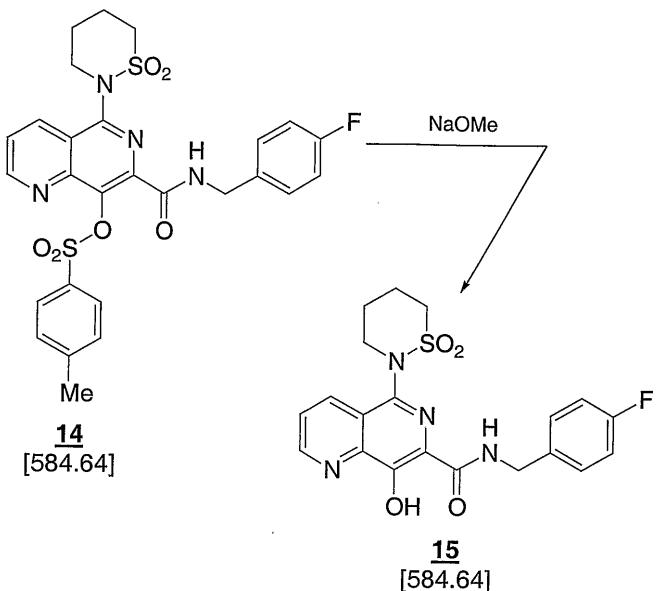
5 - ブロモ - N - (4 - フルオロベンジル) - 8 - (p - トルエンスルホニルオキシ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - カルボキサミド (13、4.932g、9.300mmol) 10  
、1, 4 - ブタンスルタム (4、1.509g、11.16mmol)、酸化銅 (I) (1.597g、11.16mmol、<5μm)、2, 2 - ビピリジル (1.743g、11.16mmol) およびプロピオニトリル (20mL) の混合物を、窒素気流下に1分間攪拌することで脱氣し、95℃で5時間加熱した。褐色懸濁液が暗赤色溶液となり、少量の未溶解の酸化銅 (I) が残った (HPLC 分析で残留原料が<0.5%であることが示された)。混合物をクロロホルム (20mL) で希釈し、ソルカフロック (500mg) を加え、得られた混合物をソルカフロック層 (1g) で濾過した。その層をクロロホルム (20mL) で洗浄し、合わせた濾液をEDTA・2ナトリウム塩・2水和物 (7.6g、20mmol) の水溶液 (水80mL)とともに、40分間にわたって空気をゆっくり吹き込みながら高攪拌した。上層の水相が青緑色となり、下層の有機相は黄色となった。有機相をEDTA・2ナトリウム塩 (3.8g、10mmol) の水溶液 (水60mL) および重亜硫酸ナトリウム・1水和物 (1.7g、12mmol) の水溶液 (水30mL) で洗浄した。上記3つの水相それを、クロロホルム (20mLで2回) で順次逆抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。脱水した有機抽出液を濃縮して最終容量30mLとし、大気圧下に切り換え用に計n-PrOHを3×25mL用いて、一定容量 (30~35mL) の溶媒に切り換えた。スラリーを2時間かけて冷却して0℃とした。固体を濾過し、n-PrOH (10mL) およびMeOH (30mL) で洗浄した。固体を窒素気流下に乾燥させて、5 - (N - 1, 4 - ブタンスルタム) - N - (4 - フルオロベンジル) - 8 - (p - トルエンスルホニルオキシ) - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - カルボキサミド (14) 4.137g (76%) を淡黄褐色結晶固体として得た。

【0248】

段階5: 5 - (1, 1 - ジオキシド - 1, 2 - チアジナン - 2 - イル) - N - (4 - フルオロベンジル) - 8 - ヒドロキシ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - カルボキサミド

【0249】

【化78】



## 【0250】

5 - (N - 1 , 4 - ブタンスルタム) - N - (4 - フルオロベンジル) - 8 - (p - トルエンスルホニルオキシ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - カルボキサミド (14、3 . 80 g、6 . 500 mmol) を 40 の DMF (3 . 25 mL) に溶かし、0 . 5 M NaOMe の MeOH 溶液 (32 . 50 mL、16 . 25 mmol) に 20 ~ 25 で約 5 分間かけて移し入れた。DMF (0 . 50 mL) を用いて移動を完了させた。得られた黄色均一混合物を加熱して 50 とし (その間に黄色結晶沈殿が析出した)、5 分間熟成させた (HPLC 分析で残留原料が < 0 . 5 % であることが示された)。混合物を 15 分間かけて冷却して 25 とし、25 で 15 分間熟成させた。酢酸 (781 mg、13 . 0 mmol) を 1 分間かけて加え (黄色が退色)、次に水 (65 mL) を 25 で 20 分間かけて加えた。スラリーを 25 で 30 分間熟成させ、濾過した。フィルター-ケーキを、1 : 1 MeOH : 水 (65 mL) と次に 1 : 1 MTBE : ヘキサン (18 mL) で洗浄した。フィルター-ケーキを窒素気流下に乾燥させて、5 - (N - 1 , 4 - ブタンスルタム) - N - (4 - フルオロベンジル) - 8 - ヒドロキシ - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - カルボキサミド (8) 2 . 603 g (93 %) を淡黄褐色結晶固体として得た。

20

30

30

## 【0251】

HPLC 保持時間 : 14 = 14 . 8 分、15 = 6 . 7 分、HPLC 条件 : 150 × 4 . 6 mm ACE 3 C 18 カラム、1 mL / 分、25 での 46 % MeCN / 0 . 025 % H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 水溶液による定組成溶離、254 nm で検出。

## 【0252】

段階 6 : 15 の炭素処理および再結晶

14 の脱トリル化からの粗遊離フェノール 15 (23 . 00 g) を、THF (230 mL)、MeOH (13 . 8 mL) および MeOH (18 . 4 mL) の混合物に還流下で (65) 溶かした。ダルコ (Danco) - G 60 炭素 (2 . 76 g) を混合物に加え、混合物を 65 で 30 分間熟成させた。混合物を、60 ~ 65 で 60 cc の粗焼結ガラスフィルター上の 1 cm のソルカフロック層で濾過した。その層を THF (46 mL)、MeOH (2 . 3 mL) および MeOH (2 . 3 mL) の 60 混合物で洗浄した。濾液を、計 391 mL を用いて、大気圧下に EtOAc へと一定容量 (180 ~ 190 mL) 溶媒切り換えを行った (スチルヘッド温度は 60 から 76 に上昇)。n - ヘプタン (253 mL) を 1 時間かけて混合物に加え、その間に温度を 77 から 45 に低下させた。スラリーを 1 時間かけて冷却して 5 とした。固体を濾過し、2 : 1 n - ヘプタン / EtOAc (92 mL) および n - ヘプタン (69 mL) で洗浄した。固体を窒素気流下に乾燥させて、5 - (N - 1 , 4 - ブタンスルタム) - N - (4 - フルオロベンジル) - 8 -

40

40

50

ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボキサミド（15）20.858g（14からの全体収率94%）をオフホワイト結晶固体として得た。

〔 0 2 5 3 〕

以下の実施例は、従来の化合物1～5の製造方法を説明するものであり、上記実施例1および2との比較のために提供するものである。

【 0 2 5 4 】

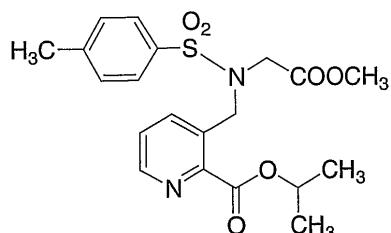
#### ( 実施例 4 ( 比較 ) )

5 - ( 1 , 1 - ジオキシド - 1 , 2 - チアジナン - 2 - イル ) - N - ( 4 - フルオロベンジル ) - 8 - ヒドロキシ - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - カルボキサミド ( 15 )

段階 1 : 3 - { [ メトキシカルボニルメチル - (トルエン - 4 - スルホニル)アミノ ] - メチル } - ピリジン - 2 - カルボン酸イソプロピルエステルの製造

( 0 2 5 5 )

【化 7 9】



20

【 0 2 5 6 】

3 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 2 - カルボン酸イソプロピル (200 g、1.02 mol; P. Ornstein et al., J. Med. Chem. 1989, 32, 827に従って製造)、N - [(4 - メチルフェニル) スルホニル] グリシン酸メチル (249 g、1.02 mol) およびトリフェニルホスフィン (403 g、1.5 mol) を脱水THF (3000 mL) に溶かし、窒素下に冷却して0とした。ジエチルアゾジカルボキシレート (DEAD) (267.6 g、1.5 mol) を脱水THF (250 mL) に溶かし、500 mL 滴下漏斗に入れた。DEADを1時間かけて滴下した。氷浴を外し、反応液を徐々に昇温させて室温とした。2時間後、反応をHPLCによってチェックしたところ、少量のグリシン酸エステルが残っていた。追加の原料試薬を加え、反応液を室温で攪拌した。30分後、反応を再度チェックしたところ、グリシン酸エステルの残留はごく少量であった。反応混合物を濃縮して赤色様 - 橙赤色油状物を得た。それを次の段階で用いた。

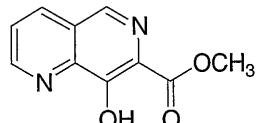
30

( 0 2 5 7 )

## 段階 2 : 8 - ヒドロキシ - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - カルボン酸メチルの製造

( 0 2 5 8 )

【化 8 0】



40

〔 0 2 5 9 〕

3 - { [ メトキシカルボニルメチル - ( トルエン - 4 - スルホニル ) - アミノ ] - メチル } - ピリジン - 2 - カルボン酸イソプロピルエステル ( 1 . 0 2 m o l ) を脱水メタノール ( 4 0 0 0 mL ) に溶かし、窒素下に冷却して 0 ℃ とした。次に滴下漏斗を用いて、発熱を回避するようにナトリウムメトキシド ( 1 3 7 . 8 g, 2 . 5 m o l ) をゆっくり加えた。反応液を 0 ℃ で攪拌し、1 . 5 時間後に H P L C によってチェックしたところ、反応が完結していることが認められた。溶媒を減圧下に除去して、赤色様 - 橙赤色油状物を得た。それを水 ( 1 リットル ) と酢酸エチル ( 1 リットル )との間で分配した。有機層を

50

飽和重炭酸ナトリウム溶液で逆抽出した。水層のpHを7に調節し、層をそのpHに維持しながら塩化メチレンで抽出した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して黄褐色固体を得た。その固体を熱酢酸エチルに溶かし、溶液を高温の間に濾過して、不溶物を濾去した。冷却すると生成物が沈殿した。沈殿を濾過し、真空乾燥機で乾燥させた。濾液を濃縮し、最少量の塩化メチレンに得られた固体を再度溶解させてことで、濾液の再結晶を行った。十分な酢酸エチルを加えて、溶液をわずかに白濁させ、その後溶液を沸騰させて容量を減らし、冷却し、得られた結晶を濾過し、真空乾燥機で乾燥させた(152g、73%)。

## 【0260】

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>、500MHz) 11.794(5H, s)、9.2(1H, d d, J = 1.7および6.1Hz)、8.8(1H, s)、8.3(1H, d d, J = 1.5および9.7Hz)、7.7(1H, d d, J = 4.2および12.4Hz)、4.1(3H, s) ppm。 10

## 【0261】

ESMS精密質量; C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>の計算値: 204.1869(MH<sup>+</sup>)、実測値 205.1。

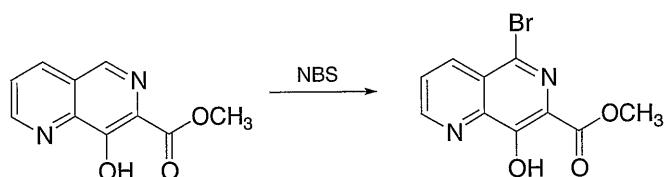
## 【0262】

段階3: 5 - ブロモ - 8 - ヒドロキシ - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - カルボン酸メチルの製造

## 【0263】

20

## 【化81】



## 【0264】

段階2からの8 - ヒドロキシ - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - カルボン酸メチル(5.0g、24.49mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100mL)溶液に室温で、N - ブロモコハク酸イミド(4.36g、24.49mmol)を加えた。反応液を1時間攪拌した。固体を濾取し、真空乾燥して標題化合物をオフホワイト固体として得た(4.99g、72%)。 30

## 【0265】

FABMS; C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 計算値: 283(MH<sup>+</sup>)、実測値: 283。

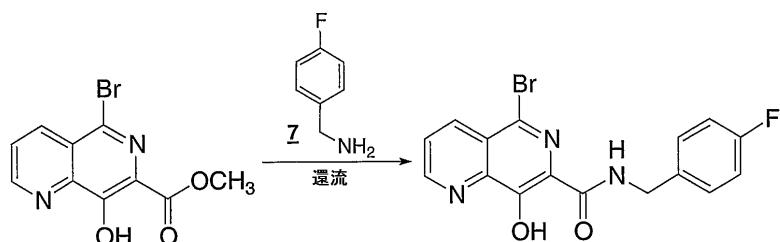
## 【0266】

段階4: 5 - ブロモ - N - (4 - フルオロベンジル) - 8 - ヒドロキシ - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - カルボキサミド

## 【0267】

40

## 【化82】



## 【0268】

段階3からのエステル(0.50g、0.177mmol)および4 - フルオロベンジル 50

アミン（0.243 g、1.94 mmol）のトルエン（2 mL）中スラリーを20時間加熱還流した。冷却して室温としてから、得られた固体を濾取し、メタノール（3 mL）および次にジエチルエーテル（5 mL）で洗浄して、標題化合物を白色固体として得た（0.601 g、90%）。

## 【0269】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz) δ 9.20 (1H, d, J = 4.3 Hz)、8.56 (1H, d, J = 8.4 Hz)、8.17 (1H, m)、7.74 (1H, dd, J = 8.4 および 4.3 Hz)、7.39 (2H, m)、7.07 (2H, t, J = 8.6 Hz)、4.67 (2H, d, J = 6.2 Hz) ppm。

## 【0270】

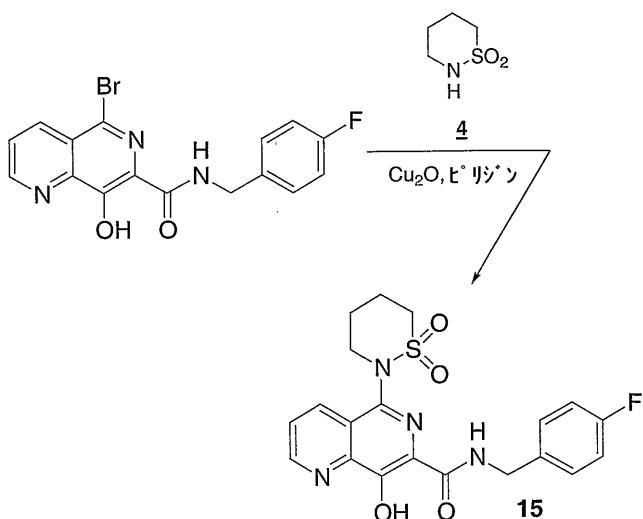
FABMS; Br C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> F 計算値：376 (M<sup>+</sup>)、実測値：376。

## 【0271】

段階5: 5-(1,1-ジオキシド-1,2-チアジナン-2-イル)-N-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボキサミド(15)

## 【0272】

## 【化83】



## 【0273】

## 実験1

1,4-ブタンスルタム (White et al., J. Org., Chem. 1987, 52: 2162に従って製造) (1.00 g、7.40 mmol)、5-プロモ-N-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボキサミド (3.06 g、8.14 mmol) および Cu<sub>2</sub>O (1.06 g、7.40 mmol) の混合物にアルゴン雰囲気下で、ピリジン (50 mL) を加え、懸濁液を16時間還流攪拌した。反応液を放冷して室温とし、濾過して固体を除去した。その固体をクロロホルム (500 mL) で洗浄した。得られた濾液を溶媒留去して乾固させ、残留物をクロロホルム (1リットル) に溶かし、EDTA (4.0 g) の水 (150 mL) 中スラリーとともに高攪拌した。16時間後、クロロホルム抽出液を脱水し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下に溶媒留去した。残留物を逆相HPLCによって精製した (ウォーターズ (Waters) プレパック (PrePak) 500 カートリッジ C18、0.1% TFA 含有の水 : アセトニトリル 95:5 から 5:95 への 75 mL / 分での 45 分間かけての勾配溶離)。純粋分画の凍結乾燥によって、標題化合物 15 をオフホワイト固体として得た (0.660、19%)。

## 【0274】

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO、400 MHz) δ 9.25 (1H, t, J = 6.4 Hz)、9.16 (1H, d, J = 4.1 Hz)、8.56 (1H, d, J = 8.4 Hz)、7.86 (1H, dd, J = 8.4 および 4.1 Hz)、7.41 (2H, dd, J = 8.6 Hz)、4.67 (2H, d, J = 6.2 Hz) ppm。

. 4 および 5 . 7 H z ) 、 7 . 1 6 ( 2 H 、 t 、 J = 8 . 8 H z ) 、 4 . 6 0 ( 2 H 、 d 、 J = 6 . 3 H z ) 4 . 0 0 ~ 3 . 7 0 ( 2 H 、 m ) 、 3 . 6 5 ~ 3 . 4 5 ( 2 H 、 m ) 、 2 . 3 5 ~ 2 . 1 0 ( 3 H 、 m ) 、 1 . 7 0 ( 1 H 、 m ) p p m.

## 【 0 2 7 5 】

F A B M S ; C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S の計算値 : 431 ( M H<sup>+</sup> ) 、 実測値 : 431。

## 【 0 2 7 6 】

実験 2

1 , 4 - ブタンスルタム ( 7 . 1 8 7 g 、 5 3 . 1 7 m m o l ) 、 5 - プロモ - ( 4 - フルオロベンジル ) - 8 - ヒドロキシ - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - カルボキサミド ( 2 0 . 0 0 g 、 5 3 . 1 7 m m o l ) および Cu<sub>2</sub>O ( 7 . 6 0 7 g 、 5 3 . 1 7 m m o l ) 10 の混合物にアルゴン雰囲気下で、ピリジン ( 5 0 0 mL ) を加え、懸濁液を 1 6 時間還流攪拌した。反応液を放冷して室温とし、濾過して固体を除去した。その固体をクロロホルムで洗浄した。得られた濾液を溶媒留去して乾固させ、残留物をクロロホルム ( 6 0 0 mL ) に溶かし、2ナトリウム EDTA ( 4 5 0 mL ) の飽和水溶液とともに高攪拌した。0 . 5 時間後、クロロホルム抽出液を分液し、再度 2ナトリウム EDTA ( 3 5 0 mL ) の飽和水溶液で処理した。0 . 5 時間後、クロロホルム抽出液を分液し、脱水し ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) 、減圧下に溶媒留去した。粘着性残留物 ( 2 3 . 0 g ) を還流 9 5 % エタノール水溶液 ( 9 0 0 mL ) に溶かし、熱濾過して微量の固体を除去した。濾液を冷却し、固体が沈殿し始めるまで減圧下に濃縮した。溶液を室温で 1 6 時間結晶化させた。得られた固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄し、風乾して粗生成物 ( 1 2 . 5 g ) を得た。その固体 ( 1 2 . 5 g ) を 9 5 % エタノール水溶液 ( 5 0 0 mL ) から再結晶させて、生成物 20 1 5 をそれのモノエタノレートとして得た ( 1 0 . 7 6 g 、 4 2 % ) 。

## 【 0 2 7 7 】

<sup>1</sup> H N M R ( d<sub>6</sub> - D M S O 、 4 0 0 M H z ) 9 . 2 5 ( 1 H 、 t 、 J = 6 . 4 H z ) 、 9 . 1 6 ( 1 H 、 d 、 J = 4 . 1 H z ) 、 8 . 5 6 ( 1 H 、 d 、 J = 8 . 4 H z ) 、 7 . 8 6 ( 1 H 、 d d 、 J = 8 . 4 および 4 . 1 H z ) 、 7 . 4 1 ( 2 H 、 d d 、 J = 8 . 4 および 5 . 7 H z ) 、 7 . 1 6 ( 2 H 、 t 、 J = 8 . 8 H z ) 、 4 . 6 0 ( 2 H 、 d 、 J = 6 . 3 H z ) 4 . 0 0 ~ 3 . 7 0 ( 2 H 、 m ) 、 3 . 6 5 ~ 3 . 4 5 ( 2 H 、 m ) 、 2 . 3 5 ~ 2 . 1 0 ( 3 H 、 m ) 、 1 . 7 0 ( 1 H 、 m ) p p m.

## 【 0 2 7 8 】

F A B M S ; C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S の計算値 : 431 ( M H<sup>+</sup> ) 、 実測値 : 431。

## 【 0 2 7 9 】

以上の明細書は、例示を目的として提供した実施例を用いて本発明の原理について説明するものであるが、本発明の実務には、添付の特許請求の範囲に含まれるようになる通常の変更、改変および / または修正が全て包含される。

10

20

30

## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
27 February 2003 (27.02.2003)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 03/016309 A1(51) International Patent Classification<sup>5</sup>: C07D 471/04

(21) International Application Number: PCT/US02/27151

(22) International Filing Date: 13 August 2002 (13.08.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
60/313,376 17 August 2001 (17.08.2001) US

(71) Applicant (for all designated States except US): MERCK &amp; CO., INC. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(72) Inventors: and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MALIGRES, Peter, E. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). ASKIN, David [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(74) Common Representative: MERCK &amp; CO., INC.; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CI, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GL, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW); Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TU, TM); European patent (AL, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, BE, ES, IT, FR, GR, IE, PT, LU, MC, NL, PT, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:  
— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 03/016309 A1

(54) Title: PROCESS FOR PREPARING 5-SULFONAMIDO-8-HYDROXY-1,6-NAPHTHYRIDINE-7-CARBOXAMIDES

(57) Abstract: The preparation of 5-sulfonamido-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxamides is disclosed. A 5-halo-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxylic acid or acid ester in which the hydroxy is derivatized with a protecting group is reacted with a sulfonamide (e.g., an alkanesulfonamide, N-alkyl alkanesulfonamide, or alkanesulfonamidate) in the presence of a copper promoter and a chelating agent, followed by deprotection of the hydroxy group, and then coupling with an amine to obtain the 5-sulfonamido-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxamide. Alternatively, the hydroxy-protected 5-halo-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxylic acid (or ester) is first coupled with an amine, the resulting carboxamide reacted with a sulfonamide followed by deprotection of the hydroxy group to obtain the 5-sulfonamido-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxamide. The 5-sulfonamido-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxamides are inhibitors of HIV integrase and are useful for treating HIV infection, preventing HIV infection, delaying the onset of AIDS, and treating AIDS.

WO 03/016309

PCT/US02/27151

## TITLE OF THE INVENTION

PROCESS FOR PREPARING 5-SULFONAMIDO-8-HYDROXY-1, 6-NAPHTHYRIDINE-7-CARBOXAMIDES

## 5 FIELD OF THE INVENTION

The present invention is directed to the preparation of 5-sulfonamido-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxamides via processes which involve the condensation of sulfonamides (e.g., alkanesulfonamides, N-alkyl alkanesulfonamides, or alkane sulfonamides) with suitable halonaphthyridine intermediates in the presence of a copper promoter and copper chelating agent. The 5-sulfonamido-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxamides are HIV integrase inhibitors useful for preventing HIV infection, treating HIV infection, delaying the onset of AIDS, and treating AIDS.

## BACKGROUND OF THE INVENTION

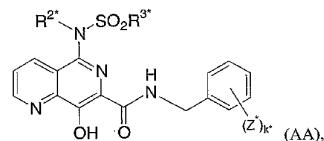
15 The HIV retrovirus is the causative agent for AIDS. The HIV-1 retrovirus primarily uses the CD4 receptor (a 58 kDa transmembrane protein) to gain entry into cells, through high-affinity interactions between the viral envelope glycoprotein (gp 120) and a specific region of the CD4 molecule found in T-lymphocytes and CD4 (+) T-helper cells (Lasky L.A. et al., *Cell* 1987, **50**: 975-985). HIV infection is characterized by an asymptomatic period immediately following infection that is devoid of clinical manifestations in the patient. Progressive HIV-induced destruction of the immune system then leads to increased susceptibility to opportunistic infections, which eventually produces a syndrome called ARC (AIDS-related complex) characterized by symptoms such as persistent generalized lymphadenopathy, fever, and weight loss, followed itself by full blown AIDS.

20 After entry of the retrovirus into a cell, viral RNA is converted into DNA, which is then integrated into the host cell DNA. Integration of viral DNA is an essential step in the viral life cycle. Integration is believed to be mediated by integrase, a 32 kDa enzyme, in three steps: assembly of a stable nucleoprotein complex with viral DNA sequences; cleavage of two nucleotides from the 3' termini of the linear proviral DNA; and covalent joining of the recessed 3' OH termini of the proviral DNA at a staggered cut made at the host target site. The fourth step in the process, repair synthesis of the resultant gap, may be accomplished by cellular enzymes.

WO 03/016309

PCT/US02/27151

Certain 5-sulfonamido-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxamides constitute a class of inhibitors of HTV integrase and HIV replication. Compounds of this class include, but are not limited to, compounds of Formula (AA):



5 wherein:

$R^{2*}$  is H or alkyl;  
 $R^{3*}$  is alkyl;  
 or  $R^{2*}$  and  $R^{3*}$  together with the  $-NSO_2-$  moiety to which they are

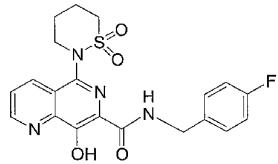


attached form a sultam group of formula  $\sim\sim$  wherein  $m^* = 0, 1$  or  $2$ ;

10 each  $Z^*$  is independently H or a substituent such as halogen, alkyl, haloalkyl, or alkoxy; and

$k^*$  is an integer from zero to 5.

Exemplary of the compounds of Formula (AA) is:



15

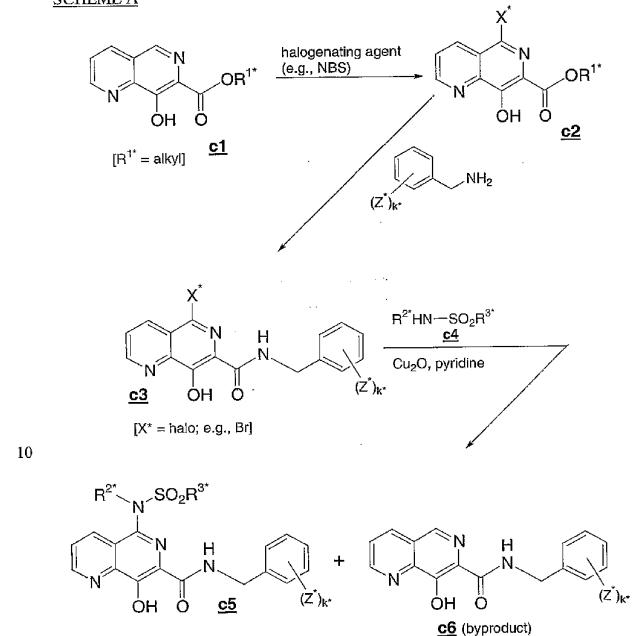
which is alternatively referred to herein as Compound **15**.

WO 03/016309

PCT/US02/27151

This class of HIV integrase inhibitors can be prepared by routes involving the condensation of a sulfonamide such as an N-alkyl alkanesulfonamide or an alkanesultam with a suitable 5-halo-8-hydroxy-1,6-naphthyridine intermediate.

The route for preparing compounds of Formula (AA) is representative and is shown in  
5 Scheme A as follows.

**SCHEME A**

WO 03/016309

PCT/US02/27151

The preparation includes halogenation of an alkyl 8-hydroxy-naphthyridine carboxylate (**c1**) with a halogenation agent such as N-bromosuccinimide, coupling the halogenated ester (**c2**) with substituted or unsubstituted benzylamine, and then condensing the 5-halo-8-hydroxy-naphthyridine carboxamide (**c3**) with a sulfonamide (**c4**) at elevated temperature (e.g., about 120 °C) in the presence of a copper promoter (e.g., copper(I) oxide) to afford the desired sulfonamidonaphthyridine product (**c5**). The yield of this step is relatively low (e.g., typically about 40% or less in the preparation of Compound **15**) with the production of a significant amount of naphthyridine carboxamide **c6** as byproduct. There are also tar-like byproducts which are difficult to remove from the desired product (e.g., cannot be separated by filtration). In addition it can be difficult to separate the copper from the desired product **c5**. Further description of this route can be found in WO 02/30930 (see, e.g., Scheme 17).

There is a need for alternative and/or improved processes for preparing these integrase inhibitors which can provide a higher yields and/or can facilitate the workup of the intermediate and/or final products.

References of interest with respect to the present invention include the following:

Coutts et al., *J.Chem. Soc. Perkin I* 1975, 2445-2446 discloses the reaction of certain N-arylsulfonamides with certain aryl bromides in the presence of copper powder and potassium carbonate to give the corresponding N,N-diarylsulfonamides.

Lindley, *Tetrahedron* 1984, **40**: 1433-1456 is a review of the copper-assisted nucleophilic substitution of aryl halogen and includes a discussion of the Ullman condensation of certain aryl halides with ammonia, amines, imides and amides.

Kandzia et al., *Tetrahedron: Asymmetry* 1993, **4**: 39-42 discloses the preparation of camphor sultam-based chiral bipyridines and phenanthrolines by reacting the camphor sultam with the bipyridine or phenanthroline in refluxing collidine in the presence of Cu(I) oxide.

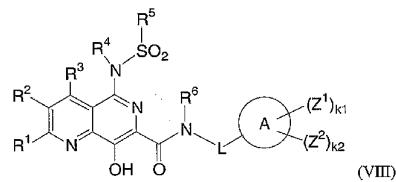
Chemical Abstracts No. 122:314455g, 1995 (an abstract of JP 06135934) discloses heating 2,6-dichloro-3-(trifluoromethyl)pyridine and ethanesulfonyl amide in DMSO containing Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> to give a 2:1 mixture of N-(6-chloro-3-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl)ethanesulfonamide and N-(6-chloro-5-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl)ethanesulfonamide.

WO 03/016309

PCT/US02/27151

## SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention is directed to a process for preparing 5-sulfonamido-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxamide compounds, which are HIV integrase inhibitors useful for treating HIV infection, preventing HIV infection, treating AIDS, and delaying the onset of AIDS. The present invention includes a process for preparing a compound of Formula (VIII):

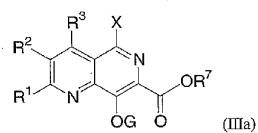


10

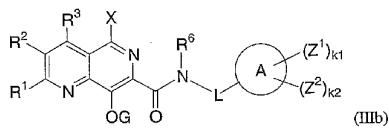
which comprises:

(C) reacting a compound of Formula (IIIa) or (IIIb):

15



(IIIa)



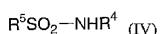
(IIIb)

with a sulfonamide of Formula (IV):

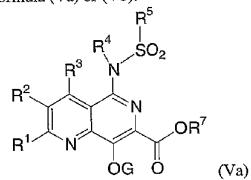
20

WO 03/016309

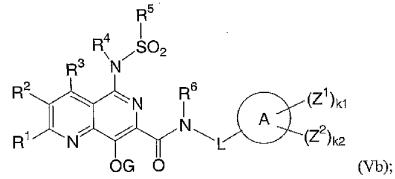
PCT/US02/27151



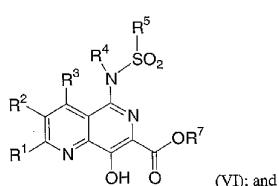
in solvent and in the presence of a copper promoter and a copper chelating agent to obtain a compound of Formula (Va) or (Vb):



5



(D) when the compound resulting from Step C is Compound Va,  
10 (D1) treating Compound Va with a phenol deprotecting agent  
to obtain a compound of Formula (VI):



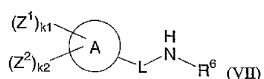
15

WO 03/016309

PCT/US02/27151

(D2) coupling Compound VI with an amine of Formula

(VII):



5

to obtain Compound VIII; and

- (E) when the compound resulting from Step C is Compound Vb,  
treating Compound Vb with a phenol deprotecting agent to obtain Compound VIII;  
10  
wherein

- A is phenyl or phenyl fused to a carbocycle to form a fused carbocyclic ring system;  
15 G is a phenol protective group; or alternatively and with the proviso that the reactant in Step C is Compound IIIa, G and R7 together with the phenolic oxygen moiety and carbonyloxy moiety to which they are attached form a phenol protective cyclic group of formula:

20



- wherein \* and \*\* respectively denote the points of fusion to ring carbons 7 and 8 in the naphthyridine ring; and Y is -C(Rc)(Rd)- or -B(Re);  
25 L is a linker connecting a ring atom of A to the nitrogen of the -N(R6)- moiety,  
wherein L is  
(i) a single bond connecting ring system A directly to N(R6),  
(ii) -(C1-6 alkyl)-,  
(iii) -(C2-6 alkenyl)-, or  
30 (iv) -(C0-6 alkyl)-(C3-6 cycloalkyl)-(C0-6 alkyl)-;

WO 03/016309

PCT/US02/27151

X is halo;

each Z1 is a substituent on A independently selected from the group consisting of:

- (1) -H,
- 5 (2) -C1-6 alkyl, which is optionally substituted with from 1 to 7 substituents each of which is independently halogen, -O-C1-6 alkyl, -O-C1-6 haloalkyl, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, or -C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>,
- (3) -O-C1-6 alkyl, which is optionally substituted with from 1 to 7 substituents each of which is independently halogen, -O-C1-6 alkyl, -OH, or -SR<sup>a</sup>,
- 10 (4) -OH,
- (5) halogen,
- (6) -NO<sub>2</sub>,
- (7) -CN,
- 15 (8) -C(=O)R<sup>a</sup>,
- (9) -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>,
- (10) -SR<sup>a</sup>,
- (11) -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>,
- (12) -C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>,
- 20 (13) -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>,
- (14) -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, and
- (15) -C<sub>2</sub>-5 alkenyl;

25 k1 is an integer equal to zero, 1, 2, 3, 4 or 5;

each Z2 is a substituent on A independently selected from the group consisting of:

- (1) -H,
- 30 (2) aryl,
- (3) -O-aryl,
- (4) -C1-6 alkyl-aryl,
- (5) -O-C1-6 alkyl-aryl,
- (6) heteroaryl
- (7) -O-heteroaryl,
- 35 (8) -C1-6 alkyl-heteroaryl, and

WO 03/016309

PCT/US02/27151

- (9) -O-C<sub>1-6</sub> alkyl-heteroaryl,  
wherein the aryl in any of (2) to (5) or the heteroaryl in any of (6) to (9)  
is optionally substituted with from 1 to 5 substituents each of which is  
independently halogen, -C<sub>1-6</sub> alkyl, -C<sub>1-6</sub> haloalkyl, -O-C<sub>1-6</sub> alkyl,  
5 -O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>,  
-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, or -C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>;

k2 is an integer equal to zero, 1, or 2;

10 each of R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> is independently:

- (1) -H,  
(2) -C<sub>1-6</sub> alkyl, which is optionally substituted with from 1 to 7  
substituents each of which is independently halogen, -O-C<sub>1-6</sub> alkyl,  
-O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>,  
15 -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, or -C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>,  
(3) -O-C<sub>1-6</sub> alkyl, which is optionally substituted with from 1 to 7  
substituents each of which is independently halogen, -O-C<sub>1-6</sub> alkyl,  
-OH, or -SR<sup>a</sup>,  
(4) -OH,  
20 (5) halogen,  
(6) -NO<sub>2</sub>,  
(7) -CN,  
(8) -C(=O)R<sup>a</sup>,  
(9) -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>,  
25 (10) -SR<sup>a</sup>,  
(11) -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>,  
(12) -C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>,  
(13) -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>,  
(14) -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, and  
30 (15) -C<sub>2-5</sub> alkenyl;  
(16) aryl,  
(17) -O-aryl,  
(18) -C<sub>1-6</sub> alkyl-aryl,  
(19) -O-C<sub>1-6</sub> alkyl-aryl,

WO 03/016309

PCT/US02/27151

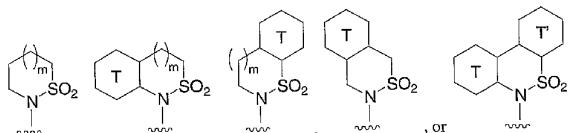
- (20) heteroaryl
- (21) -O-heteroaryl,
- (22) -C<sub>1-6</sub> alkyl-heteroaryl, and
- (23) -O-C<sub>1-6</sub> alkyl-heteroaryl,

5 wherein the aryl in any of (16) to (19) or the heteroaryl in any of (20) to (23) is optionally substituted with from 1 to 5 substituents each of which is independently halogen, -C<sub>1-6</sub> alkyl, -C<sub>1-6</sub> haloalkyl, -O-C<sub>1-6</sub> alkyl, -O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, or -C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>;

10 R<sup>4</sup> is -H, -C<sub>1-6</sub> alkyl, or aryl; wherein the alkyl is optionally substituted with from 1 to 7 substituents each of which is independently halogen, -O-C<sub>1-6</sub> alkyl, -O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, or -C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>; and the aryl is optionally substituted with from 1 to 7 substituents each of which is independently halogen, -C<sub>1-6</sub> alkyl, -C<sub>1-6</sub> haloalkyl, -O-C<sub>1-6</sub> alkyl, -O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, or -C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>;

15 R<sup>5</sup> is C<sub>1-6</sub> alkyl or aryl; wherein the alkyl is optionally substituted with from 1 to 7 substituents each of which is independently halogen, -O-C<sub>1-6</sub> alkyl, -O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, or -C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>; and the aryl is optionally substituted with from 1 to 7 substituents each of which is independently halogen, -C<sub>1-6</sub> alkyl, -C<sub>1-6</sub> haloalkyl, -O-C<sub>1-6</sub> alkyl, -O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, or -C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>;

20 25 or alternatively R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> together with the -NSO<sub>2</sub>- moiety to which they are attached form a sultam group of formula:



WO 03/016309

PCT/US02/27151

wherein T and T' are each independently a 6-membered carbocyclic ring which is saturated, partially unsaturated, or aromatic; m is an integer equal to zero, 1, or 2; and the sultam group is optionally substituted with from 1 to 4 substituents each of which is independently halogen, -C<sub>1-6</sub> alkyl, -C<sub>1-6</sub> haloalkyl, -O-C<sub>1-6</sub> alkyl, -O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, or -C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>;

5 R<sup>6</sup> is -H or -C<sub>1-6</sub> alkyl, wherein the alkyl is optionally substituted with from 1 to 7 substituents independently selected from halogen, -O-C<sub>1-6</sub> alkyl, -O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, and -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>;

10 R<sup>7</sup> is -H, -C<sub>1-6</sub> alkyl or aryl, wherein the alkyl is optionally substituted with from 1 to 7 substituents each of which is independently halogen, -O-C<sub>1-6</sub> alkyl, -O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, or phenyl; and the aryl is optionally substituted with from 1 to 7 substituents each of which is independently halogen, -C<sub>1-6</sub> alkyl, -C<sub>1-6</sub> haloalkyl, -O-C<sub>1-6</sub> alkyl, -O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, or -C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>;

each R<sup>a</sup> is independently -H or -C<sub>1-6</sub> alkyl;

20 each R<sup>b</sup> is independently -C<sub>1-6</sub> alkyl; and

R<sup>c</sup> and R<sup>d</sup> are each independently -H or -C<sub>1-6</sub> alkyl which is optionally substituted with from 1 to 7 substituents each of which is independently halogen, -O-C<sub>1-6</sub> alkyl, or -O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl;

25 R<sup>e</sup> is -C<sub>1-6</sub> alkyl, -O-C<sub>1-6</sub> alkyl, aryl, or -O-aryl; wherein the alkyl is optionally substituted with from 1 to 7 substituents each of which is independently halogen, -O-C<sub>1-6</sub> alkyl, or -O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl; and the aryl is optionally substituted with from 1 to 7 substituents each of which is independently halogen, -C<sub>1-6</sub> alkyl, -C<sub>1-6</sub> haloalkyl, -O-C<sub>1-6</sub> alkyl, -O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CHO, -C(=O)-C<sub>1-6</sub> alkyl, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> alkyl, -SH, -S-C<sub>1-6</sub> alkyl, -N(-C<sub>1-6</sub> alkyl)<sub>2</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, or -C(=O)N(-C<sub>1-6</sub> alkyl)<sub>2</sub>;

and wherein each aryl is independently phenyl, naphthyl, anthryl, or phenanthryl;

WO 03/016309

PCT/US02/27151

and each heteroaryl is independently a 5- or 6-membered heteroaromatic ring containing from 1 to 3 heteroatoms selected from N, O and S and a balance of carbon atoms.

5           The process of the present invention is distinguished from the previous process by the use of a protected hydroxynaphthyridine reactant in the Ullman-type copper-promoted condensation with the sulfonamide (Step C above). The process of the present invention is further distinguished from the previous process by its use of a copper-chelating agent in the copper-promoted condensation. The condensation  
10          reaction of Step C of the present invention has been found to proceed cleanly with little or no competing overreduction (i.e., little or no formation of byproducts analogous to **c6**), resulting in substantially improved yields of sulfonamide product compared to the previous process. The use of the protected hydroxynaphthyridine reactant in the Ullman-type condensation reaction of the present invention has also  
15          been found to produce far fewer tar-like byproducts than the previous process, which facilitates the workup of the sulfonamide product. In addition, the copper is typically much easier to separate from the sulfonamide product by washing. While not wishing to be bound by any theory, it is believed that the copper does not complex to the derivatized hydroxy group -OG (in Compound **IIIa** or **IIIb**) as strongly as to the free  
20          -OH group (in Compound **c3**).

Other embodiments, aspects and features of the present invention are either further described in or will be apparent from the ensuing description, examples and appended claims.

25          DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

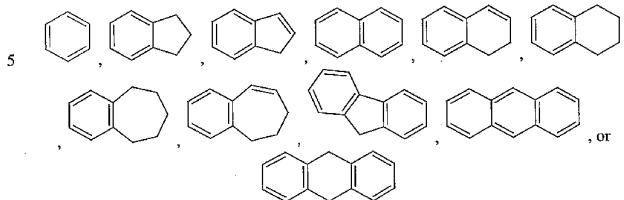
The present invention includes the preparation of naphthyridine carboxamides of Formula (VIII) by the process set forth above in the Summary of the Invention. The naphthyridine carboxamides of Formula (VIII) are inhibitors of HIV integrase. Representative compounds embraced by Formula (VIII) have been tested in  
30          an integrase inhibition assay in which strand transfer is catalyzed by recombinant integrase, and have exhibited IC<sub>50</sub>'s of less than about 100 micromolar. The strand transfer assay is described in Example 193 of WO 02/30930. Representative compounds have also been tested in an assay for the inhibition of acute HIV infection of T-lymphoid cells conducted in accordance with Vacca et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*

WO 03/016309

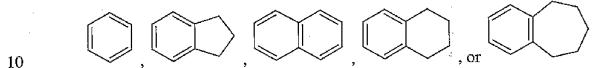
PCT/US02/27151

USA 1994, 91: 4096-4100, and have exhibited IC<sub>95</sub>'s of less than about 20 micromolar.

In one embodiment of the process of the invention, A in the compounds of Formula IIIb, Vb, VII, and VIII is



In another embodiment of the process of the present invention, A is



In still another embodiment of the process, A is



15       Other embodiments of the process of the invention include the process as originally defined above or as defined in any one of the preceding embodiments, wherein the -OG group in Compounds IIIa and Va or Compounds IIIb and Vb is an ether, a silyl ether, a carboxylic ester, a carbonate, a phosphinate or a sulfonate. In an aspect of each of these embodiments, the -OG group in Compounds IIIa and Va or  
20      IIIb and Vb is an ether, a silyl ether, a carboxylic ester, or a sulfonate.

WO 03/016309

PCT/US02/27151

Still other embodiments of the process of the invention include the process as originally defined or as defined in any one of the preceding embodiments, wherein G is:

- (1) -C<sub>1-6</sub> alkyl,
  - (2) -C<sub>1-6</sub> alkyl-aryl,
  - (3) -C<sub>1-6</sub> alkyl-O-C<sub>1-6</sub> alkyl,
  - (4) -C<sub>1-6</sub> alkyl-O-C<sub>1-6</sub> alkyl-aryl,
  - (5) -C<sub>3-8</sub> cycloalkyl,
  - (6) allyl,
  - 5 (7) -Si(C<sub>1-6</sub> alkyl)<sub>n</sub>(aryl)<sub>3-n</sub>, wherein n is an integer equal to zero, 1, 2, or 3;
  - (8) -C(=O)-C<sub>1-6</sub> alkyl,
  - (9) -C(=O)-aryl,
  - (10) -C(=O)-C<sub>1-6</sub> alkyl-aryl,
  - 15 (11) -C(=O)-O-C<sub>1-6</sub> alkyl,
  - (12) -C(=O)-O-aryl,
  - (13) -C(=O)-O-C<sub>1-6</sub> alkyl-aryl,
  - (14) -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> alkyl,
  - (15) -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> haloalkyl,
  - 20 (16) -SO<sub>2</sub>-aryl, or
  - (17) -P(O)(-C<sub>1-6</sub> alkyl)<sub>2</sub>
- wherein the aryl in (2), (4), (9), (10), (12), (13), or (16), and each aryl in (7) is optionally substituted with from 1 to 5 substituents each of which is independently halogen, -C<sub>1-4</sub> alkyl, -O-C<sub>1-4</sub> alkyl, or nitro.

In an aspect of each of the preceding embodiments defined in the preceding paragraph, G is -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> alkyl, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, or -SO<sub>2</sub>-aryl, wherein the aryl is optionally substituted with from 1 to 5 substituents each of which is independently halogen, -C<sub>1-4</sub> alkyl, -O-C<sub>1-4</sub> alkyl, or nitro. In a feature of this aspect, G is CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub><sup>-</sup>, CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub><sup>-</sup>, or p-toluenesulfonyl. In another feature of this aspect, G is p-toluenesulfonyl.

WO 03/016309

PCT/US02/27151

Other embodiments of the process of the invention include the process as originally defined above or as defined in any one of the preceding embodiments, wherein X is chloro or bromo; or is bromo; or is chloro.

5 Other embodiments of the process of the invention include the process as originally defined above or as defined in any one of the preceding embodiments, wherein L is -(C<sub>1-6</sub> alkyl)-. In an aspect of each of these embodiments, L is -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>. In another aspect of each of these embodiments, L is -CH<sub>2</sub>-.

10 Other embodiments of the process of the invention include the process as originally defined above or as defined in any one of the preceding embodiments, wherein each Z<sup>1</sup> is independently selected from the group consisting of:

- (1) -H,
- (2) -C<sub>1-4</sub> alkyl, which is optionally substituted with from 1 to 5 substituents each of which is independently halogen, -O-C<sub>1-4</sub> alkyl, or -O-C<sub>1-4</sub> haloalkyl,
- (3) -O-C<sub>1-4</sub> alkyl, which is optionally substituted with from 1 to 5 substituents each of which is independently halogen or -O-C<sub>1-4</sub> alkyl,
- (4) halogen,
- (5) -CN,
- (6) -C(=O)R<sup>a</sup>,
- (7) -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>,
- (8) -SR<sup>a</sup>,
- (9) -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>,
- (10) -C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>,
- (11) -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>,
- (12) -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, and
- (13) -C<sub>2-5</sub> alkenyl.

30 In an aspect of each of the embodiments of the process set forth in the preceding paragraph, each Z<sup>1</sup> is independently -H, -C<sub>1-4</sub> alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>CF<sub>3</sub>, -O-C<sub>1-4</sub> alkyl, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>CF<sub>3</sub>, or halo selected from -F, -Cl and -Br.

WO 03/016309

PCT/US02/27151

Other embodiments of the process of the invention include the process as originally defined above or as defined in any one of the preceding embodiments, wherein each Z<sup>2</sup> is independently selected from the group consisting of:

- (1) -H,
- 5 (2) aryl,
- (3) -O-aryl,
- (4) -C<sub>1-4</sub> alkyl-aryl, and
- (5) -O-C<sub>1-4</sub> alkyl-aryl,  
wherein the aryl in any of (2) to (5) is phenyl or naphthyl and is  
optionally substituted with from 1 to 5 substituents each of  
10 which is independently halogen, -C<sub>1-4</sub> alkyl, -C<sub>1-4</sub> haloalkyl,  
-O-C<sub>1-4</sub> alkyl, or -O-C<sub>1-4</sub> haloalkyl.

Other embodiments of the process of the invention include the process  
15 as originally defined above or as defined in any one of the preceding embodiments,  
wherein k<sub>1</sub> is an integer equal to zero, 1, 2 or 3; or equal to zero, 1 or 2; or equal to  
zero or 1; or equal to zero; or equal to 1; or equal to 2; or equal to 3.

Other embodiments of the process of the invention include the process  
20 as originally defined above or as defined in any one of the preceding embodiments,  
wherein k<sub>2</sub> is an integer equal to zero or 1; or equal to zero; or equal to 1; or equal to  
2.

Other embodiments of the process of the invention include the process  
25 as originally defined above or as defined in any of the preceding embodiments,  
wherein k<sub>1</sub> is an integer equal to zero, 1, 2 or 3; and k<sub>2</sub> is an integer equal to zero or  
1.

Still other embodiments of the process of the invention include the  
30 process as originally defined above or as defined in any of the preceding  
embodiments, wherein each Z<sup>1</sup> is independently -H, -C<sub>1-4</sub> alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>CF<sub>3</sub>,  
-O-C<sub>1-4</sub> alkyl, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>CF<sub>3</sub>, or halo selected from -F, -Cl and -Br; k<sub>1</sub> is zero, 1  
or 2; and k<sub>2</sub> is zero.

WO 03/016309

PCT/US02/27151

Other embodiments of the process of the invention include the process as originally defined above or as defined in any of the preceding embodiments, wherein each of R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> is independently:

- 5 (1) -H,  
(2) -C<sub>1-4</sub> alkyl  
(3) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>CF<sub>3</sub>,  
(4) -O-C<sub>1-4</sub> alkyl,  
(5) -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>CF<sub>3</sub>,  
(6) halogen selected from -F, -Cl and -Br,  
10 (7) phenyl,  
(8) -O-phenyl,  
(9) -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-phenyl, or  
(10) -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-phenyl,

15 wherein the phenyl in any of (7) to (10) is optionally substituted with from 1 to 4 substituents each of which is independently -F, -Cl, -Br, -C<sub>1-4</sub> alkyl, -C<sub>1-4</sub> haloalkyl, -O-C<sub>1-4</sub> alkyl, or -O-C<sub>1-4</sub> haloalkyl.

In an aspect of each of the embodiments of the process set forth in the preceding paragraph, R<sup>1</sup> is -H, and R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are each as heretofore defined. In another aspect of each of these embodiments, each of R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> is -H.

Other embodiments of the process of the invention include the process as originally defined above or as defined in any of the preceding embodiments, 25 wherein R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> in compounds of Formula IV, Va, Vb, VI, and VIII are defined as follows:

30 R<sup>4</sup> is -H, -C<sub>1-4</sub> alkyl, or phenyl, wherein the alkyl is optionally substituted with from 1 to 5 substituents each of which is independently halogen, -O-C<sub>1-4</sub> alkyl, or -O-C<sub>1-4</sub> haloalkyl; the phenyl is optionally substituted with from 1 to 4 substituents each of which is independently halogen, -C<sub>1-4</sub> alkyl, -C<sub>1-4</sub> haloalkyl, -O-C<sub>1-4</sub> alkyl, or -O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl;

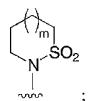
35 R<sup>5</sup> is C<sub>1-4</sub> alkyl or phenyl, wherein the alkyl is optionally substituted with from 1 to 5 substituents each of which is independently halogen, -O-C<sub>1-4</sub> alkyl, or -O-C<sub>1-4</sub>

WO 03/016309

PCT/US02/27151

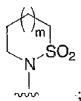
haloalkyl; the phenyl is optionally substituted with from 1 to 4 substituents each of which is independently halogen, -C<sub>1-4</sub> alkyl, -C<sub>1-4</sub> haloalkyl, -O-C<sub>1-4</sub> alkyl, or -O-C<sub>1-4</sub> haloalkyl; or

- 5 alternatively R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> together with the -NSO<sub>2</sub>- moiety to which they are attached form a sultam group of formula:



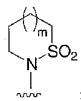
- 10 wherein m is an integer equal to zero, 1, or 2; and the sultam group is optionally substituted with from 1 to 3 substituents each of which is independently halogen, -C<sub>1-4</sub> alkyl, -C<sub>1-4</sub> haloalkyl, -O-C<sub>1-4</sub> alkyl, or -O-C<sub>1-4</sub> haloalkyl.

In an aspect of each of the embodiments of the process set forth in the preceding paragraph, R<sup>4</sup> is -H or -C<sub>1-4</sub> alkyl, and R<sup>5</sup> is C<sub>1-4</sub> alkyl; or alternatively R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> together with the -NSO<sub>2</sub>- moiety to which they are attached form a sultam group of formula:



- 20 wherein m is an integer equal to zero, 1, or 2.

In a feature of each of the preceding aspects, R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> together with the -NSO<sub>2</sub>- moiety to which they are attached form a sultam group of formula:



25

WO 03/016309

PCT/US02/27151

wherein m is an integer equal to zero, 1, or 2.

It is understood that m = zero means that a direct single bond exists between the ring carbon atoms that would otherwise have been indirectly attached to each other via the -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- moiety. For example, when m is zero, the sultam group

5 described in the preceding paragraph is:



Other embodiments of the process of the invention include the process as originally defined above or as defined in any of the preceding embodiments,  
10 wherein R<sup>6</sup> is -H or -C<sub>1-4</sub> alkyl; or R<sup>6</sup> is -H or -C<sub>1-3</sub> alkyl; or R<sup>6</sup> is -H.

Other embodiments of the process of the invention include the process as originally defined above or as defined in any of the preceding embodiments,  
15 wherein R<sup>7</sup> is -H, -C<sub>1-4</sub> alkyl, phenyl, or benzyl; or R<sup>7</sup> is -H or -C<sub>1-4</sub> alkyl; or R<sup>7</sup> is -C<sub>1-4</sub> alkyl; or R<sup>7</sup> is -H, methyl, or ethyl; or R<sup>7</sup> is methyl or ethyl; or R<sup>7</sup> is -H; or R<sup>7</sup> is methyl; or R<sup>7</sup> is ethyl.

Other embodiments of the process of the invention include the process as originally defined above or as defined in any of the preceding embodiments,  
20 wherein each R<sup>a</sup> is independently -H or -C<sub>1-4</sub> alkyl; or is -H or -C<sub>1-3</sub> alkyl; or is -H, methyl, or ethyl; or is -H; or is methyl; or is ethyl.

Other embodiments of the process of the invention include the process as originally defined above or as defined in any of the preceding embodiments,  
25 wherein each R<sup>b</sup> is independently -C<sub>1-4</sub> alkyl; or is -C<sub>1-3</sub> alkyl; or is methyl or ethyl; or is methyl; or is ethyl.

Other embodiments of the process of the invention include the process as originally defined above or as defined in any of the preceding embodiments,  
30 wherein R<sup>c</sup> and R<sup>d</sup> are each independently -H or -C<sub>1-4</sub> alkyl which is optionally substituted with from 1 to 5 substituents each of which is independently halogen,

WO 03/016309

PCT/US02/27151

-O-C<sub>1-4</sub> alkyl, or -O-C<sub>1-4</sub> haloalkyl; or R<sup>c</sup> and R<sup>d</sup> are each independently methyl, ethyl, trifluoromethyl; or R<sup>c</sup> and R<sup>d</sup> are both methyl.

- Other embodiments of the process of the invention include the process
- 5 as originally defined above or as defined in any of the preceding embodiments, wherein R<sup>e</sup> is -C<sub>1-4</sub> alkyl, -O-C<sub>1-4</sub> alkyl, phenyl, or -O-phenyl; wherein the alkyl is optionally substituted with from 1 to 5 substituents each of which is independently halogen, -O-C<sub>1-4</sub> alkyl, or -O-C<sub>1-4</sub> haloalkyl; and the phenyl is optionally substituted with from 1 to 5 substituents each of which is independently halogen, -C<sub>1-4</sub> alkyl,
  - 10 -C<sub>1-4</sub> haloalkyl, -O-C<sub>1-4</sub> alkyl, -O-C<sub>1-4</sub> haloalkyl, -CN, -C(=O)-C<sub>1-4</sub> alkyl, -CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub> alkyl, -S-C<sub>1-4</sub> alkyl, -N(-C<sub>1-4</sub> alkyl)<sub>2</sub>, or -C(=O)N(-C<sub>1-4</sub> alkyl)<sub>2</sub>.

The solvent employed in the condensation reaction of Step C can be any organic compound which under the reaction conditions employed is in the liquid phase, is chemically inert, and will dissolve, suspend, and/or disperse the reactants so as to bring the reactants into contact and permit the reaction to proceed. The solvent is suitably a polar aprotic solvent. Suitable solvents include nitriles, tertiary amides, ureas, ethers, N-alkylpyrrolidones, pyridines, halohydrocarbons, and esters. Exemplary solvents include acetonitrile, propionitrile, DMF, N,N-dimethylacetamide,

- 15 DMPU, DMEU, THF, MTBE, ethyl ether, dioxane, 1,2-dimethoxyethane, N-methylpyrrolidone, N-ethylpyrrolidone, pyridine, 2- or 3- or 4-picoline, 2,4,6-collidine, carbon tetrachloride, chloroform, methylene chloride, 1,2-dichloroethane, 1,1,2-trichloroethane, 1,1,2,2-tetrachloroethane, methyl acetate, ethyl acetate, and isopropyl acetate.
- 20 In one embodiment, the solvent is selected from the group consisting of nitriles, tertiary amides (e.g., N,N-dialkylamides), ethers, N-alkylpyrrolidones, and pyridines. In another embodiment, the solvent is selected from the group consisting of acetonitrile, propionitrile, DMF, N,N-dimethylacetamide, pyridine, 2-picoline, 3-picoline, 4-picoline, and 2,4,6-collidine.

Step C is suitably conducted at a temperature in the range of from about 20 to about 300 °C, and is typically conducted at a temperature in the range of from about 70 to about 150°C (e.g., from about 90 to about 150°C). In one embodiment, the temperature is in the range of from about 85 to about 130 °C (e.g., from about 90 to about 125°C).

WO 03/016309

PCT/US02/27151

The copper promoter in Step C is suitably copper metal, a copper oxide, or a copper salt selected from the group consisting of copper sulfides, halides, sulfonates, alkoxides, carbonates, carboxylates, sulfates, sulfites, thiocyanates, and nitrates. Exemplary copper promoters include CuO, Cu<sub>2</sub>O, CuS, Cu<sub>2</sub>S, CuCl, CuBr, CuI, CuCl<sub>2</sub>, CuBr<sub>2</sub>, Cu<sub>2</sub>, CuCO<sub>3</sub>, CuSO<sub>4</sub>, Cu<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, CuSO<sub>3</sub>, Cu(acetate)<sub>2</sub>, CuOTf and Cu(SCN)<sub>2</sub>. In one embodiment, the copper promoter is copper metal, cuprous oxide (Cu<sub>2</sub>O), cuprous chloride (CuCl), cuprous bromide (CuBr), cuprous iodide (CuI), or copper(I) trifluoromethanesulfonate (CuOTf).

The copper chelating agent can be any organic compound that binds to copper by multiple coordinate bonding between two or more electron-pair-donor groups of the chelating agent and the copper as an electron pair acceptor. The chelating agent is suitably a polyamine, a polyaminocarboxylic acid, or a fused or singly bonded bipyridyl compound. Suitable polyamines include the ethylene polyamines (e.g., ethylenediamine, diethylenetriamine, and triethylenetetramine) and 1,2-diaminocycloalkanes (e.g., 1,2-diaminocyclohexane). Suitable polyaminocarboxylic acids include the carboxylic acid derivatives of the ethylene polyamines such as EDTA and carboxylic acid derivatives of 1,2-diaminocycloalkanes such as 1,2-diaminocyclohexanetetracetic acid. Suitable bipyridyl compounds include 2,2'-bipyridyl and 1,10-phenanthroline.

In one embodiment of the present invention, the copper chelating agent is 2,2'-bipyridyl, ethylenediamine, 1,2-diaminocyclohexane, or 1,10-phenanthroline.

Sulfonamide IV can be employed in Step C in any proportion with respect to Compound IIIa or IIIb which will result in the formation of at least some of Compound Va or Vb. Typically, however, the reactants are employed in proportions which can optimize conversion of at least one of the reactants. In one embodiment, sulfonamide IV is employed in Step C in an amount of from about 0.5 to about 5 equivalents per equivalent of Compound IIIa or IIIb. In another embodiment, the sulfonamide IV is employed in an amount of from about 0.8 to about 3 equivalents per equivalent of Compound IIIa or IIIb. In still another embodiment, the amount of sulfonamide IV employed in Step C is from about 0.9 to about 2 equivalents (e.g., from about 1.0 to about 1.2 equivalents) per equivalent of Compound IIIa or IIIb.

The copper promoter is suitably employed in Step C in an amount in the range of from about 0.1 to about 10 equivalents per equivalent of Compound IIIa or IIIb. In one embodiment, the amount of copper promoter is in the range of from about 0.5 to about 5 equivalents per equivalent of Compound IIIa or IIIb. In another

WO 03/016309

PCT/US02/27151

embodiment, the amount of copper promoter is in the range of from about 0.9 to about 3 equivalents (e.g., from about 1 to about 1.2 equivalents) per equivalent of IIIa or IIIb.

- The copper chelating agent is suitably present in Step C in a ratio of 5 equivalents of copper chelating agent to copper promoter in the range of from about 1:2 to about 2:1. The ratio of equivalents of copper chelating agent to copper promoter in Step C is typically in the range of from about 1:1.2 to about 1.2:1 (e.g., about 1:1).

The Step C reaction can be conducted by charging the solvent, 10 sulfonamide IV, Compound IIIa or IIIb, copper promoter and copper chelating agent to a suitable reaction vessel, bringing the resulting mixture to reaction temperature, and maintaining the mixture at reaction temperature until the reaction is complete or the desired degree of conversion of the reactants is achieved. The order of addition of the reactants and reagents to the reaction vessel is not critical; i.e., they can be charged 15 concurrently or sequentially in any order. The reaction is generally conducted under an inert atmosphere (e.g., nitrogen or argon gas). The reaction time can vary widely depending upon, *inter alia*, the reaction temperature and the choice and relative amounts of reactants and promoter, but the reaction time is typically in the range of from about 0.5 to about 24 hours. The product Va or Vb can be subsequently isolated 20 (alternatively referred to as recovered) by, for example, diluting the product mixture with an organic solvent (e.g., chloroform), washing the diluted mixture with an aqueous salt solution, separating the organic and aqueous phases, and recovering Compound Va or Vb from the organic phase. In one embodiment, when a Cu(I) promoter is employed in the Step C reaction, the copper can be removed post-reaction 25 by diluting the product mixture with organic solvent (e.g., CHCl<sub>3</sub>), adding an aqueous solution of disodium EDTA, and then oxidizing Cu(I) to Cu(II) with air or H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> to form a water-soluble blue Cu(II) EDTA complex.

In Step D1, Compound Va is treated with a phenol deprotecting agent 30 to remove the phenol protective group G and thereby obtain Compound VI. Similarly, in Step E, Compound Vb is treated with a phenol deprotecting agent to 35 obtain Compound VIII. As noted above, the -OG group on Compound Va or Vb can be an ether, a silyl ether, a carboxylic ester, a carbonate, a phosphinate or a sulfonate. These -OG groups can be formed by treating the hydroxynaphthyridine precursors of the compounds with phenol protecting agents. Suitable protecting agents and treatment methods are described below in the discussion of Step B. Ether and silyl

WO 03/016309

PCT/US02/27151

- ether protective groups can subsequently be removed by treatment with acidic reagents including mineral, halogen, and Lewis acids. Suitable acids include HCl, HBr, HF, sulfuric acid, nitric acid, triflic acid (TFOH), trifluoroacetic acid (TFA), acetic acid,  $\text{BF}_3$ , and  $\text{BCl}_3$ . Cleavage conditions (e.g., temperature, choice and concentration of acid) can vary from mild to harsh depending upon the lability of the ether protective group. The acyl, sulfonyl, carbonate, and phosphinyl ester protective groups can often be removed via acid or base hydrolysis (e.g., cleavage by treatment with an aqueous alkali metal hydroxide such as NaOH or an aqueous alkoxide such as NaOMe or NaOEt), although occasionally other means (e.g., hydrogenolysis) may need to be employed. Further description of phenol deprotecting agents and deprotection treatments suitable for use in either Step D1 or Step E can be found in Protective Groups in Organic Chemistry, edited by J.F.W. McOmie, Plenum Press, New York, 1973, pp. 145-182; and in T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2<sup>nd</sup> edition, John Wiley, New York, 1991, pp. 143-174.
- Step D2 concerns the coupling of Compound VI with amine VII to obtain Compound VIII. The coupling reaction is suitably conducted in solvent at a temperature in the range of from about 40 to about 200°C, and is typically conducted at a temperature in the range of from about 50 to about 160°C. Suitable solvents include aliphatic hydrocarbons, alicyclic hydrocarbons, aromatic hydrocarbons, halogenated aliphatic hydrocarbons, alcohols, esters, ethers, and nitriles. Exemplary solvents include pentane, hexane, carbon tetrachloride, chloroform, methylene chloride, 1,2-dichloroethane, 1,1,2-trichloroethane, 1,1,2,2-tetrachloroethane, cyclohexane, toluene, o- and m- and p-xylene, ethylbenzene, methanol, ethanol, isopropanol, n-butanol, *t*-butyl alcohol, ethyl ether, MTBE, THF, dioxane, 1,2-dimethoxyethane, anisole, phenetole, methyl acetate, ethyl acetate, isopropyl acetate, acetonitrile, and propionitrile. In one embodiment, the solvent is selected from the group consisting of C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> linear and branched alkanes, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> linear and branched halogenated alkanes, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> cycloalkanes, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> aromatic hydrocarbons, dialkyl ethers wherein each alkyl is independently a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> linear and branched alkanes substituted with two -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl groups (which are the same or different), C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> cyclic ethers and diethers, C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> aromatic ethers, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> aliphatic nitriles, and C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl esters of C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylcarboxylic acids. In another embodiment, the solvent is selected from alcohols, esters and ethers. In an aspect of the preceding embodiment, the solvent is selected from the group consisting of C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl alcohols, dialkyl ethers wherein each alkyl is independently a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>

WO 03/016309

PCT/US02/27151

cyclic ethers, and C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl esters of C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylcarboxylic acids. In another aspect of the preceding embodiment, the solvent is methanol, ethanol, *n*-propanol, isopropanol, *t*-butyl alcohol, diethylether, 1,2-dimethoxyethane, THF, methyl acetate, ethyl acetate, or isopropyl acetate.

- 5 Amine VII can be employed in Step D2 in any proportion which will result in the formation of at least some of Compound VIII. Typically, however, the reactants are employed in proportions which can optimize conversion of at least one of the reactants, and usually amine VII is employed in an amount that can optimize the conversion of Compound VI. In one embodiment, amine VII is employed in an  
10 amount of from about 0.5 to about 10 equivalents (e.g., from about 1 to about 10 equivalents) per equivalent of Compound VI. It is preferred to use an excess of amine VII in order to increase the degree of conversion and/or shorten the reaction time. Accordingly, in other embodiments, amine VII is employed in an amount of from about 1.1 to about 10 equivalents, or an amount of from about 2 to about 10  
15 equivalents, or an amount of from about 2 to about 5 equivalents, or from about 2.5 to about 3.5 equivalents (e.g., about 3 equivalents), per equivalent of Compound VI.

The reaction of Step D2 is suitably conducted by adding amine VII to a solution or suspension of Compound VI in the selected solvent and then heating the mixture to reaction temperature and maintaining at reaction temperature until the reaction is complete or the desired degree of conversion of the reactants is achieved. When Compound VII is a carboxylic acid (i.e., when R<sub>7</sub> = H), the coupling reaction is typically conducted in the presence of a dehydrating/condensing agent such as dicyclohexylcarbodiimide, EDC, or 2-chloropyridinium iodide, in order to promote conversion to the amide and minimize back reaction to the acid. Alternatively, the  
20 acid-amine coupling reaction can be conducted with concurrent removal (e.g., by distillation into a trap) of the water by-product. Recovery and isolation of the amide product can be accomplished using conventional procedures.

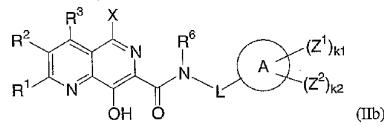
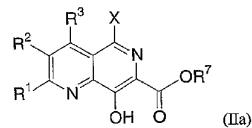
Amines of Formula (VII) can be prepared using the methods described in Richard Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc, 30 1989, pp 385-438, or as described in Morrison and Boyd, Organic Chemistry, 4<sup>th</sup> edition, Allyn and Bacon, 1983, pp. 893-897, or routine variations thereof.

The present invention includes a process for preparing a compound of Formula (VIII) which comprises Steps C, D and E as described above and which further comprises:

WO 03/016309

PCT/US02/27151

(B) treating a compound of Formula (IIa) or (IIb):



5

with a phenol protecting agent to obtain Compound IIIa or IIIb. It is understood that embodiments of this process include the Steps B, C, D and E as originally described above, incorporating one or more embodiments, aspects, or features of one or more of  
10 Steps C, D and E as set forth above and/or incorporating one or more embodiments, aspects or features of Step B as set forth below.

Suitable protecting agents include compounds selected from the group consisting of:

- (i) a compound of formula Ga-Q, wherein Q is halide and Ga is:
  - (1) -C1-6 alkyl,
  - (2) -C1-6 alkyl-aryl,
  - (3) -C1-6 alkyl-O-C1-6 alkyl,
  - (4) -C1-6 alkyl-O-C1-6 alkyl-aryl,
  - (5) -C3-8 cycloalkyl,
  - (6) allyl,
  - (7) -Si(C1-6 alkyl)<sub>n</sub>(aryl)3-n, wherein n is an integer equal to zero, 1, 2, or 3;
  - (8) -C(=O)-C1-6 alkyl,
  - (9) -C(=O)-aryl,
  - (10) -C(=O)-C1-6 alkyl-aryl,
  - (11) -C(=O)-O-C1-6 alkyl,

WO 03/016309

PCT/US02/27151

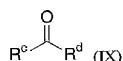
- (12) -C(=O)-O-aryl,
- (13) -C(=O)-O-C<sub>1-6</sub> alkyl-aryl,
- (14) -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> alkyl,
- (15) -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, or
- 5 (16) -SO<sub>2</sub>-aryl,
- (ii) a sulfate compound of formula (G<sup>b</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, wherein G<sup>b</sup> is -C<sub>1-6</sub> alkyl or -C<sub>1-6</sub> alkyl-aryl; and
- (iii) an anhydride of formula (G<sup>c</sup>)<sub>2</sub>O, wherein G<sup>c</sup> is -C(=O)-C<sub>1-6</sub> alkyl, -C(=O)-aryl, or -C(=O)-C<sub>1-6</sub> alkyl-aryl;
- 10 (iv) a diazo compound of formula G<sup>d</sup>-N<sub>2</sub>, wherein G<sup>d</sup> is -C<sub>1-6</sub> alkylideny, -C<sub>1-6</sub> alkylideny-aryl or -C<sub>3-8</sub> cycloalkylideny, wherein each aryl in (i), (iii), or (iv) is optionally substituted with from 1 to 5 substituents each of which is independently halogen, -C<sub>1-4</sub> alkyl, -O-C<sub>1-4</sub> alkyl, or nitro;
- 15 and wherein treatment with G<sup>a</sup>-Q, (G<sup>b</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, or (G<sup>c</sup>)<sub>2</sub>O results in the attachment of G<sup>a</sup>, G<sup>b</sup>, or G<sup>c</sup> as the phenol protective group G in Compound IIIa or IIIb, and treatment with G<sup>d</sup>-N<sub>2</sub> results in the attachment of G<sup>d</sup>H as the phenol protective group G in Compound IIIa or IIIb.
- Treating either Compound IIa or IIb with a compound of formula
- 20 G<sup>a</sup>-Q, typically in the presence of base, will result in the alkylation, acylation or sulfonylation of the hydroxy group on the naphthyridine ring (also referred to herein as the "phenolic group") to give the corresponding ether or ester group -OG<sup>a</sup> (i.e., protective group G in Compound IIIa or IIIb = G<sup>a</sup>). Reaction of the phenolic group with the alkyl or aralkyl sulfate (G<sup>b</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, typically in the presence of a base, will
- 25 form the phenolic ether group -OG<sup>b</sup> (i.e., protective group G in Compound IIIa or IIIb = G<sup>b</sup>). Treatment of the phenolic group with the anhydride (G<sup>c</sup>)<sub>2</sub>O results in the acylation of the phenolic group to form the phenolic ester group -OG<sup>c</sup> (i.e., protective group G in Compound IIIa or IIIb = G<sup>c</sup>). Reaction of the phenolic group with azo compound G<sup>d</sup>-N<sub>2</sub> will result in the formation of the phenolic ether group -OG<sup>d</sup>H (i.e.,
- 30 the alkylideny, aryalkylideny, and cycloalkylideny in the azo compound respectively result in the formation of an alkyl, arylalkyl, and cycloalkyl phenolic ether, such that the protective group G in Compound IIIa or IIIb = G<sup>d</sup>H). Further description of these and other phenol protecting agents suitable for use in Step B can be found in Protective Groups in Organic Chemistry, edited by J.F.W. McCormick, Plenum Press,
- 35 New York, 1973, pp. 145-182; and in T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective

WO 03/016309

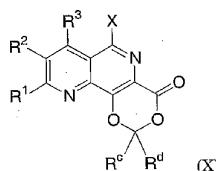
PCT/US02/27151

*Groups in Organic Synthesis*, 2<sup>nd</sup> edition, John Wiley, New York, 1991, pp. 143-174; the disclosures of which are hereby incorporated by reference in their entireties.

The phenolic group in Compound IIa can also be protected by the formation of an alkyleneoxy group; i.e., Compound IIa can be treated with a carbonyl-containing compound of Formula (IX):

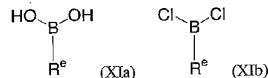


in the presence of an acid to form a compound of Formula (X):



wherein R<sup>c</sup> and R<sup>d</sup> are as heretofore defined. In one embodiment, Compound IX is acetone (or, alternatively, an "acetone equivalent" such as 2,2-dimethoxyp propane or 2-methoxypropene) and the protective group in Compound X is an acetonide. Acids which can be employed in the treatment of Compound IIa with IX include HCl, HBr, sulfuric acid, methanesulfonic acid, acetic acid, and TFA. The acid is suitably employed in a catalytic amount, a stoichiometric amount or an excess amount with respect to the amount of Compound IX. The alkyleneoxy protective group can subsequently be removed (e.g., from Compound Va or Vb) by acid or base hydrolysis.

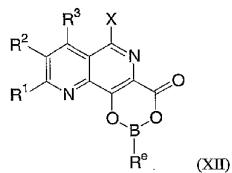
The phenolic group in Compound IIa can also be protected by the formation of a borate ester group; i.e., Compound IIa can be treated with a boronic acid alone or in the presence of an acid or base. In one embodiment, a compound of Formula (XIa) or (XIb):



WO 03/016309

PCT/US02/27151

can be employed to treat Compound IIa in the presence of an acid or base to form a compound of Formula (XII):

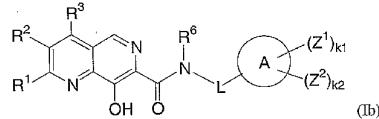


wherein  $R^6$  is as heretofore defined. The protective group can subsequently be removed by acid or base hydrolysis.

The present invention includes a process for preparing a compound of Formula (VIII) which comprises Steps B, C, D and E as described above and which further comprises:

(A) contacting a compound of Formula (Ia) or (Ib):

10



15 with a halogenating agent to obtain Compound (IIa) or (IIb). It is understood that embodiments of this process include the Steps A, B, C, D and E as originally described above, incorporating one or more embodiments, aspects, or features of one or more of Steps B, C, D and E as set forth above and/or incorporating one or more embodiments, aspects or features of Step A as set forth below.

WO 03/016309

PCT/US02/27151

- Halogenating agents suitable for use in Step A include halogens, interhalogen compounds, hypohalite salts or esters, phosphoryl halides, oxalyl halides, haloamides, haloureas, halocarbamates, halosulfonamides, halosuccinimides, and halohydantoins. Exemplary halogenating agents include Cl<sub>2</sub>, Br<sub>2</sub>, ICl, IBr, POCl<sub>3</sub>, 5 POBr<sub>3</sub>, NaOCl, NaOBr, oxalyl chloride, sulfonyl chloride, N-bromosuccinimide, N-chlorosuccinimide, N-iodosuccinimide, 1,3-dichloro-5,5-dimethylhydantoin, and 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin. In one embodiment of Step A, the halogenating agent is selected from the group consisting of N-halosuccinimides and halo hydantoins. In an aspect of this embodiment, the halogenating agent is N-bromosuccinimide and 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin.
- 10 The halogenation in Step A is typically conducted in a solvent, which may be any organic compound which under the halogenation conditions employed is in the liquid phase, is chemically inert, and will dissolve, suspend, and/or disperse the reactants so as to permit the halogenation to proceed. Suitable solvents include ethers, esters, halogenated aliphatic hydrocarbons, halogenated aromatic hydrocarbons, alcohols, nitriles, and tertiary amides. In one embodiment the solvent is selected from the group consisting of chlorinated aliphatic hydrocarbons, ethers and esters. In another embodiment, the solvent is selected from the group consisting of C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> linear and branched halogenated alkanes, halogenated C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> aromatic hydrocarbons, dialkyl ethers wherein each alkyl is independently a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, 15 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> linear and branched alkanes substituted with two -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl groups (which are the same or different), C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> cyclic ethers and diethers, C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> aromatic ethers, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl esters of C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl carboxylic acids, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl alcohols, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> aliphatic nitriles, C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub> aromatic nitriles, and N,N-di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 20 alkyl carboxylic acid amides. Exemplary solvents include carbon tetrachloride, chloroform, methylene chloride, 1,2-dichloroethane (DCE), 1,1,2-trichloroethane (TCE), 1,1,2,2-tetrachloroethane, mono- and di- and tri-chlorobenzenes, ethyl ether, MTBE, THF, dioxane, 1,2-dimethoxyethane (DME), anisole, phenetole, methyl acetate, ethyl acetate, isopropyl acetate, ethanol, *n*- and *iso*-propanol, *tert*-butyl alcohol, *tert*-amyl alcohol, acetonitrile, propionitrile, benzonitrile, p-tolunitrile, DMF, and N,N-dimethylacetamide.
- 25 The halogenation in Step A is suitably conducted at a temperature in the range of from about -80 to about 150 °C, and is typically conducted at a temperature in the range of from about 10 to about 60°C.

WO 03/016309

PCT/US02/27151

The halogenation in Step A can be conducted by adding the halogenation agent (e.g., a halosuccinimide) to Compound Ia or Ib dissolved, dispersed or suspended in solvent, and then bringing the mixture to reaction temperature and maintaining at reaction temperature until the halogenation is complete or the desired degree of conversion of the reactants is achieved.

In a further embodiment, the compound employed in Step A is Compound Ib, and the process further comprises coupling Compound Ia with an amine of Formula (VII), as heretofore defined. The procedure and conditions for coupling amines of Formula (VII) with Compound VI set forth above in the description of Step D2 (including the choice of solvent, reaction temperature, and relative amounts of reactants) can be employed in an analogous manner to the coupling of amine VII with Compound Ia.

Compounds of Formula (Ia) can be prepared as follows:

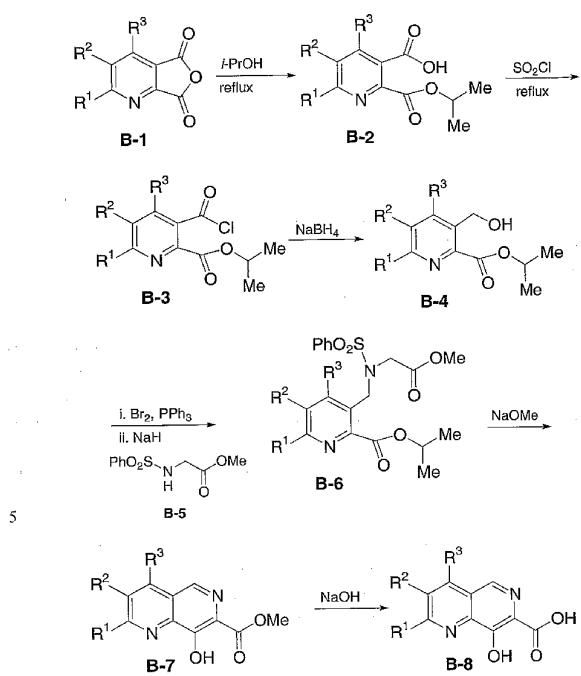
In Scheme B, following the procedure set forth in Ornstein et al., *J. Med. Chem.* 1989, **32**: 827-833, a cyclic anhydride such as quinolinic anhydride (i.e., R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H in B-1) can be opened with isopropanol to provide mono acid B-2, which can be converted to the corresponding acyl chloride B-3 (e.g., by refluxing thionyl chloride). Acyl chloride B-3 can then be reduced to the corresponding alcohol B-4, which can be converted to the corresponding bromide through the action of bromine in the presence of triphenylphosphine. Alkylation of the bromide with the sodium anion of phenylsulfonamide B-5 in a polar aprotic solvent like DMF can provide sulfonamide B-6, which can be treated with a base (e.g., alkali metal alkoxide such as sodium methoxide) to provide the bicyclic ester B-7 via a Dieckmann cyclization. Saponification of the ester (e.g., with aqueous NaOH at reflux) will afford the corresponding acid. Transesterification of B-7 or esterification of B-8 can afford other esters embraced by Formula (Ia).

The starting anhydrides of formula B-1 can be prepared via methods described in Philips et al., *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1895, **288**: 2535; Bernthsen et al., *Chem.Ber.* 1887; **20**: 1209; Bly et al., *J.Org.Chem.* 1964, **29**: 2128-2135; and Krapcho et al., *J.Heterocycl.Chem.* 1993, **30**: 1597-1606; or routine variations thereof.

Scheme B

WO 03/016309

PCT/US02/27151

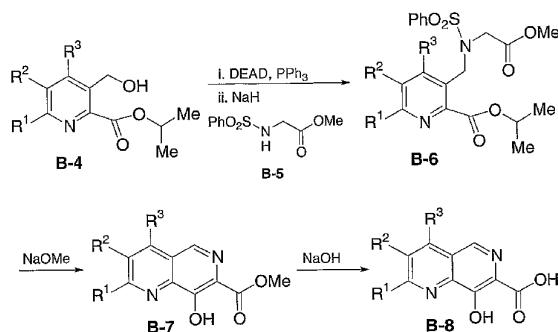


Scheme C depicts an alternative synthesis in which alcohol **B-4** can  
 10 undergo the Mitsunobu reaction with the phenylsulfonamide of glycine methyl ester to provide **B-6**. The sulfonamide **B-6** can again be elaborated to provide the acid **B-8**, or esters thereof.

Scheme C

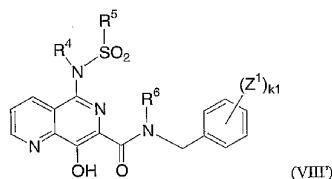
WO 03/016309

PCT/US02/27151



5

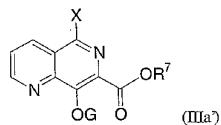
The present invention also includes a process for preparing a compound of Formula (VIII):



10

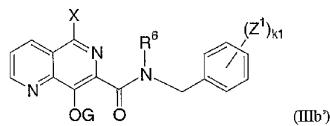
which comprises:

(C) reacting a compound of Formula (IIIa') or (IIIb'):



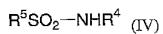
WO 03/016309

PCT/US02/27151



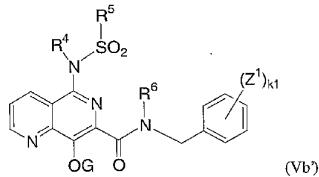
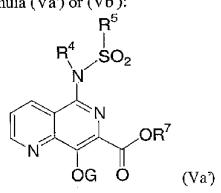
with a sulfonamide of Formula (IV):

5



in solvent and in the presence of a copper promoter and a copper chelating agent to obtain a compound of Formula (Va) or (Vb):

10



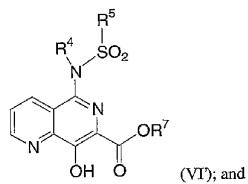
(D) when the compound resulting from Step C is Compound Va',

15

(D1) treating Compound Va' with a phenol deprotecting agent to obtain a compound of Formula (VI):

WO 03/016309

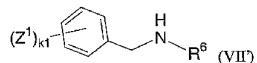
PCT/US02/27151



(D2) coupling Compound VI' with an amine of Formula

(VII):

5



to obtain Compound VIII'; and

10 (E) when the compound resulting from Step C is Compound Vb', reacting Compound Vb' with a phenol deprotecting agent to obtain Compound VIII';

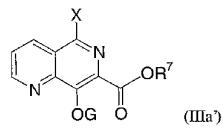
wherein G, X, Z<sup>1</sup>, k1, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, and R<sup>7</sup> are each as originally defined above in the Summary of the Invention.

15

An embodiment of the process for preparing Compound VIII' is a process which comprises

(C) reacting a compound of Formula (IIIa):

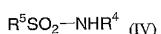
20



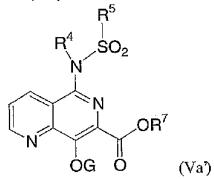
with a sulfonamide of Formula (IV):

WO 03/016309

PCT/US02/27151

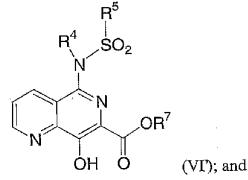


in solvent and in the presence of a copper promoter and a copper chelating agent to obtain a compound of Formula (Va):



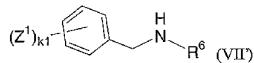
5

(D1) treating Compound Va' with a phenol deprotecting agent to obtain a compound of Formula (VI):



10

(D2) coupling Compound VI with an amine of Formula (VII):



15 to obtain Compound VIII.

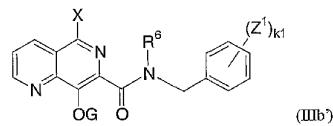
Another embodiment of the process for preparing Compound VIII' is a process which comprises:

(C) reacting a compound of Formula (IIIb):

20

WO 03/016309

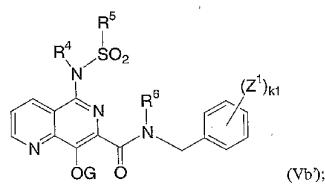
PCT/US02/27151



with a sulfonamide of Formula (IV):



in solvent and in the presence of a copper promoter and a copper chelating agent to obtain a compound of Formula (Vb):



10

(E) reacting Compound Vb' with a phenol deprotecting agent to obtain Compound VIII'.

15                   An aspect of the process for preparing Compound VIII' is the process as defined above or as set forth in either of the two preceding embodiments, wherein the solvent in Step C is a polar aprotic solvent selected from the group consisting of nitriles, tertiary amides, ureas, ethers, N-alkylpyrrolidones, pyridines, halohydrocarbons, and esters;

20                   the sulfonamide IV is employed in Step C in the amount of from about 0.8 to about 3 equivalents per equivalent of Compound IIIa' or IIIb'; and  
Step C is conducted at a temperature in the range of from about 70 to about 150°C.

WO 03/016309

PCT/US02/27151

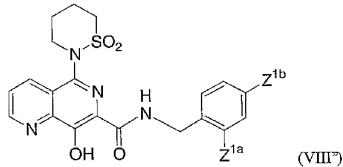
A further aspect of the process for preparing Compound VIII' is the process as defined above or as set forth in either of the two preceding embodiments, and optionally also incorporating the preceding aspect, wherein

- the copper promoter in Step C is copper metal, a copper oxide, or a
- 5 copper salt selected from the group consisting of copper sulfides, halides, sulfonates, alkoxides, carbonates, carboxylates, sulfates, sulfites, thiocyanates, and nitrates;
- the copper chelating agent in Step C is a polyamine, a
- polyaminocarboxylic acid, or a fused or singly bonded bipyridyl compound;
- the copper promoter is employed in Step C in an amount in the range
- 10 of from about 0.9 to about 3 equivalents per equivalent of Compound IIIa' or IIIb'; and
- the ratio of equivalents of copper chelating agent to copper promoter in
- Step C is in the range of from about 1:1.2 to about 1.2:1.

- Additional embodiments of the process for preparing Compound VIII'
- 15 include the process as defined above or as defined in either of the two preceding embodiments thereof and incorporating any one or more of the embodiments set forth earlier in the process for preparing Compound VII, such as the embodiments restricting the definitions of one or more of G, T, T', X, Y, Z<sup>1</sup>, k1, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, and R<sup>d</sup>; and/or describing one or more reaction conditions, and/or
  - 20 describing one or more reagents (e.g., the copper promoter, chelating agent, solvent, or the like).

The process for preparing Compound VIII' can be conducted in a manner analogous to that described earlier for the process for preparing Compound VIII.

- 25 The present invention also includes a process for preparing a compound of Formula (VIII''):

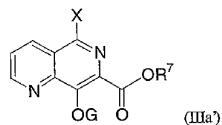
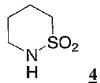


which comprises:

WO 03/016309

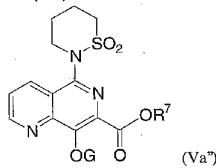
PCT/US02/27151

(C) reacting a compound of Formula (IIIa'):

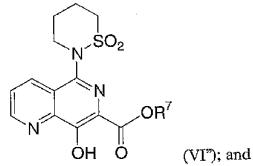
with sultam **4**:

5

in solvent and in the presence of a copper promoter and a copper chelating agent to obtain a compound of Formula (Va''):



10 (D1) treating Compound Va'' with a phenol deprotecting agent to obtain a compound of Formula (VI''):

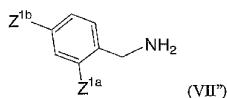


(D2) coupling Compound VI'' with an amine of Formula (VII''):

15

WO 03/016309

PCT/US02/27151



(VII'')

to obtain Compound VIII''; wherein:

5 G is a phenol protective group;

X is halo;

$Z^{1a}$  and  $Z^{1b}$  are each independently -H or halo; and

10 R<sup>7</sup> is -C<sub>1-6</sub> alkyl, phenyl, or benzyl.

Embodiments of the process for preparing Compound VIII'' include the process as just described incorporating any one or more of the following features:

15 the -OG group on Compound IIIa' and Va'' is an ether, a silyl ether, a carboxylic ester, or a sulfonate;

G is -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> alkyl, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, or -SO<sub>2</sub>-aryl, wherein the aryl is optionally substituted with from 1 to 5 substituents each of which is independently halogen, -C<sub>1-4</sub> alkyl, -O-C<sub>1-4</sub> alkyl, or nitro;

20 G is CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub><sup>+</sup>, CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub><sup>+</sup>, or p-toluenesulfonyl;

G is p-toluenesulfonyl;

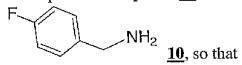
X is Cl or Br;

R<sup>7</sup> is -C<sub>1-4</sub> alkyl;

one of  $Z^{1a}$  and  $Z^{1b}$  is fluoro or chloro, and the other of  $Z^{1a}$  and  $Z^{1b}$  is

25 H, fluoro, or chloro;

amine VII'' in Step D2 is Compound **10**:

**10**, so that

Compound VIII'' is Compound **15**:

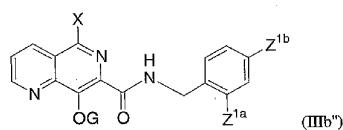
the solvent in Step C is a polar aprotic solvent selected from the group consisting of nitriles, tertiary amides, ethers, N-alkylpyrrolidones, and pyridines;

WO 03/016309

PCT/US02/27151

Step C is conducted at a temperature in the range of from about 70 to about 150°C;  
 the copper promoter in Step C is copper metal, a copper oxide, or a copper salt selected from the group consisting of copper sulfides, halides, sulfonates, alkoxides, carboxylates, sulfates, thiocyanates, and nitrates;  
 5 the copper chelating agent in Step C is a polyamine, a polyaminocarboxylic acid, or a fused or singly bonded bipyridyl compound;  
 the copper promoter is employed in Step C in an amount in the range of from about 0.9 to about 3 equivalents per equivalent of Compound IIIa';  
 10 the ratio of equivalents of copper chelating agent to copper promoter in Step C is in the range of from about 1:1.2 to about 1.2:1; and  
 the sultam **4** is employed in Step C in the amount of from about 0.8 to about 3 equivalents per equivalent of Compound IIIa'.

15 The present invention further includes a process for preparing Compound VIII" which comprises:  
 (C) reacting a compound of Formula (IIIb"):



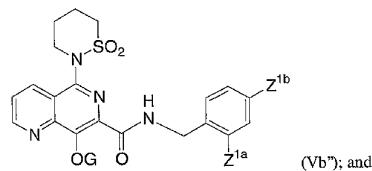
20 with sultam **4**:



in solvent and in the presence of a copper promoter and a copper chelating agent to obtain a compound of Formula (Vb"):  
 25

WO 03/016309

PCT/US02/27151



(E) reacting Compound Vb'' with a phenol deprotecting agent to obtain Compound VIII''; wherein:

5

G is a phenol protective group;

X is halo; and

10 Z<sup>1a</sup> and Z<sup>1b</sup> are each independently -H or halo.

Embodiments of the process for preparing Compound VIII'' include the process as just described incorporating any one or more of the following features:

15 the -OG group on Compound IIIb'' and Vb'' is an ether, a silyl ether, a carboxylic ester, or a sulfonate;

G is -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> alkyl, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, or -SO<sub>2</sub>-aryl, wherein the

aryl is optionally substituted with from 1 to 5 substituents each of which is independently halogen, -C<sub>1-4</sub> alkyl, -O-C<sub>1-4</sub> alkyl, or nitro;

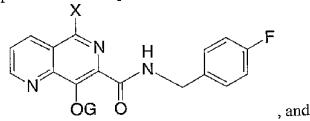
G is CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub><sup>-</sup>, CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub><sup>-</sup>, or p-toluenesulfonyl;

20 G is p-toluenesulfonyl;

X is Cl or Br;

one of Z<sup>1a</sup> and Z<sup>1b</sup> is fluoro or chloro, and the other of Z<sup>1a</sup> and Z<sup>1b</sup> is H, fluoro, or chloro;

Compound IIIb' in Step C is:



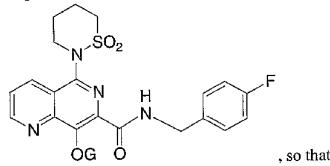
25

, and

WO 03/016309

PCT/US02/27151

Compound Vb" in Step E is

Compound VIII" is Compound 15:

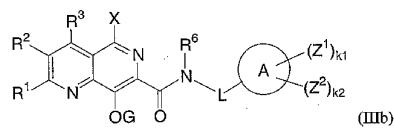
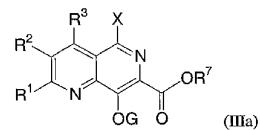
- the solvent in Step C is a polar aprotic solvent selected from the group consisting of nitriles, tertiary amides, ethers, N-alkylpyrrolidones, and pyridines;
- Step C is conducted at a temperature in the range of from about 70 to about 150°C;
- the copper promoter in Step C is copper metal, a copper oxide, or a copper salt selected from the group consisting of copper sulfides, halides, sulfonates, alkoxides, carboxylates, sulfates, thiocyanates, and nitrates;
- the copper chelating agent in Step C is a polyamine, a polyaminocarboxylic acid, or a fused or singly bonded bipyridyl compound;
- the copper promoter is employed in Step C in an amount in the range of from about 0.9 to about 3 equivalents per equivalent of Compound IIIb"; and
- the ratio of equivalents of copper chelating agent to copper promoter in Step C is in the range of from about 1:1.2 to about 1.2:1; and
- the sultam 4 is employed in Step C in the amount of from about 0.8 to about 3 equivalents per equivalent of Compound IIIb".

- The present invention also includes a process for preparing Compound VIII which comprises Step C' as described below and Steps D and E as originally defined above; i.e., Step C' as defined below replaces Step C in the process for preparing Compound VIII as originally described above in the Summary of the Invention. Step C' is as follows:

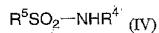
- 25 (C') reacting a compound of Formula (IIIa) or (IIIb):

WO 03/016309

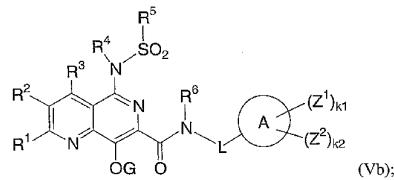
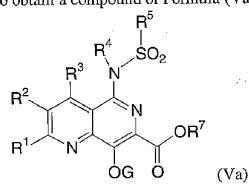
PCT/US02/27151



5 with a sulfonamide of Formula (IV):



in solvent and in the presence of a catalytic amount of a copper (I) compound, a base  
10 and optionally a ligand to obtain a compound of Formula (Va) or (Vb):



WO 03/016309

PCT/US02/27151

wherein A, G, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, k<sub>1</sub> and k<sub>2</sub> are all as originally defined above. Embodiments of the process for preparing Compound VIII via Step C', D and E include all of the earlier-described embodiments or aspects for preparing Compound VIII via Step C in which one or more of the definitions of A, G, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, k<sub>1</sub> and k<sub>2</sub> is restricted. Embodiments of the process for preparing Compound VIII via Step C' also include embodiments analogous to those involving Step C which further comprise Step B or Step B and Step A as heretofore described. In the same manner, the present invention also includes the processes for preparing Compound VIII' and for preparing Compound VIII'' in which Step C is replaced with a Step C' in a manner analogous to that just described with respect to the preparation of Compound VIII.

In Step C', the copper catalyst is an inorganic copper I compound. Suitable catalysts include copper I oxide, sulfide, halides, and thiocyanate. In one aspect, the catalyst is selected from cuprous oxide (Cu<sub>2</sub>O) and the cuprous halides (e.g., CuI). The copper I compound is employed in a catalytic amount, and may be employed, for example, in an amount of from about 1 to about 20 mole% (e.g., from about 5 to about 15 mole%, or about 10 mole%), relative to the moles of Compound IIIa or IIIb. The base is typically an inorganic base (e.g., K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) and is suitably employed in an amount of from about 0.9 to about 2 equivalents (e.g., from about 1 to about 1.5 equivalents) per equivalent of Compound IIIa or IIIb. Suitable solvents include the solvents described above as suitable for use in Step C.

Suitable ligands for use in Step C' include bipyridyl, PPh<sub>3</sub>, P(o-Tolyl)<sub>3</sub>, P(furyl)<sub>3</sub>, P(OnBu)<sub>3</sub>, P(2,4-di-t-Butylphenoxy)<sub>3</sub>, AsPh<sub>3</sub>, bis-diphenylphosphinoethane, bis-diphenylphosphinopropane, bis-diphenylphosphinobutane, o-bis-diphenylphosphinobenzene, bis-diphenylphosphinoferrocene, bis-di-o-tolylphosphinoferrocene, bis-diphenylphosphinobinaphthyl, bis-ditolyphosphinobinaphthyl, NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, MeNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHMe, Me<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHMe, MeNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHMe, 2-pyridyl-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 2-pyridyl-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 2-pyridyl-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHMe, 2,2'-Binaphthyl diamine, o-phenylene diamine, 1,2-cyclohexanediamine, bis-dimethyloxalamide, 2,2'-bis-4-benzyl-2-oxazoline, 2,2'-bis-4-t-butyl-2-oxazoline, 2,2'-methylenebis-4-phenyl-2-oxazoline, 2,2'-methylenebis-4,5-diphenyl-2-oxazoline, 2,2'-methylenebis-4,5-indano-2-oxazoline, 2,2'-isopropylidenebis-4-t-butyl-2-oxazoline, 2,6-bis-(4,5-dihydro-4-isopropyl-2-oxazolyl)pyridine, 2,6-bis-(4,5-dihydro-4-phenyl-2-oxazolyl)pyridine,

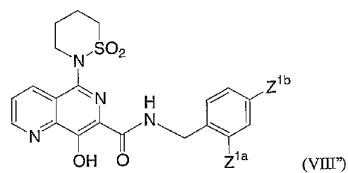
WO 03/016309

PCT/US02/27151

- 2,6-bis-(4,5-dihydro-4-methyl-5-phenyl-2-oxazolyl)pyridine, (DHQ)<sub>2</sub>AQN, (DHQD)<sub>2</sub>PHAL, (DHQ)<sub>2</sub>PHAL, Trost Ligand, Jacobsens Ligand, 1,3-Dimesitylimidasolonium tetrafluoborate, TsNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHTs,  
TsNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHTs, TsNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NTsCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHTs,  
5 TsNHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NTsCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHTs, di-p-tosyl-1,2-cyclohexanediamine, 1,2-diphenylethylenediamine, QUINAP, NMe<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, and 9,10-phenanthroline. These ligands are commercially available (e.g., from Sigma-Aldrich and Strem Chemicals). The ligand is suitably present in Step C' in an amount of from about 5 to about 50 mole% (e.g., from about 10 to about 25 mole%), relative to the moles of  
10 Compound IIIa or IIIb.
- Sulfonamide IV is employed in Step C' in the same proportions with respect to Compound IIIa or IIIb as set forth above for Step C.  
Step C' is suitably conducted at a temperature in the range of from about 20 to about 300 °C, and is typically conducted at a temperature in the range of  
15 about 70 to about 150°C (e.g., from about 90 to about 150°C). In one embodiment, the temperature is in the range of from about 85 to about 130 °C (e.g., from about 90 to about 125°C).
- The Step C' reaction is conducted in substantially the same manner as described above for Step C; e.g., the Step C' reaction can be conducted by charging  
20 the solvent, sulfonamide IV, Compound IIIa or IIIb, copper catalyst, base, and optional ligand to a suitable reaction vessel, bringing the resulting mixture to reaction temperature, and maintaining the mixture at reaction temperature until the reaction is complete or the desired degree of conversion of the reactants is achieved. The order of addition of the reactants and reagents to the reaction vessel is not critical; i.e., they can be charged concurrently or sequentially in any order.
- The Step C' reaction has been conducted with the ligands listed above, wherein 0.20 mmol tosyl bromonaphthyridine 7 (see Step 3 of Example 2 below), 0.22 mmol sultam 4, 0.22 mmol K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 0.020 mmol Cu<sub>2</sub>O, 0.50 mL DMF and 0.050 mmol of the ligand were heated to 100 °C for 18 hours, and each run was assayed by  
25 HPLC. Yields of product 8 were in the range of 50-80%.
- An embodiment of particular interest with respect to Step C' is as follows:  
A process for preparing a compound of Formula (VIII"):

WO 03/016309

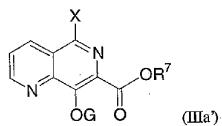
PCT/US02/27151



which comprises:

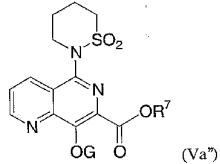
(C) reacting a compound of Formula (IIIa):

5

with sultam **4**:

10

in solvent and in the presence of a catalytic amount of a copper (I) compound, a base and optionally a ligand to obtain a compound of Formula (Va''):

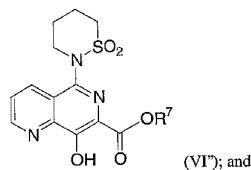


15

(D1) treating Compound Va'' with a phenol deprotecting agent to obtain a compound of Formula (VI'').

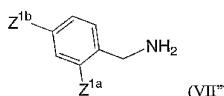
WO 03/016309

PCT/US02/27151



(VI');

(D2) coupling Compound VI' with an amine of Formula (VII''):



5

(VII'')

to obtain Compound VIII'; wherein G is a phenol protective group; X is halo; Z<sup>1a</sup> and Z<sup>1b</sup> are each independently -H or halo; and R<sup>7</sup> is -C<sub>1-6</sub> alkyl, phenyl, or benzyl.

10 Embodiments of the process for preparing Compound VIII'' via Step C' include the process as just described incorporating any one or more of the following features:

the -OG group on Compound III'a and Va" is an ether, a silyl ether, a carboxylic ester, or a sulfonate;

15 G is -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> alkyl, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, or -SO<sub>2</sub>-aryl, wherein the aryl is optionally substituted with from 1 to 5 substituents each of which is independently halogen, -C<sub>1-4</sub> alkyl, -O-C<sub>1-4</sub> alkyl, or nitro;

G is CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub><sup>-</sup>, CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub><sup>-</sup>, or p-toluenesulfonyl;

G is p-toluenesulfonyl;

20 X is Cl or Br;

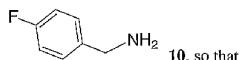
R<sup>7</sup> is -C<sub>1-4</sub> alkyl;

one of Z<sup>1a</sup> and Z<sup>1b</sup> is fluoro or chloro, and the other of Z<sup>1a</sup> and Z<sup>1b</sup> is H, fluoro, or chloro;

amine VII'' in Step D2 is Compound **10**:

WO 03/016309

PCT/US02/27151



Compound VIII" is Compound **15**:

the solvent in Step C is a polar aprotic solvent selected from the group consisting of nitriles, tertiary amides, ethers, N-alkylpyrrolidones, and pyridines;

Step C is conducted at a temperature in the range of from about 70 to about 150°C;

the base is K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>; and

the copper catalyst is CuO.

10 Still other embodiments of the present invention include any of the processes as originally defined and described above and any embodiments or aspects thereof as heretofore defined, further comprising isolating (which may be alternatively referred to as recovering) the compound of interest (e.g., Compound VIII) from the reaction medium.

15 If desired, the progress of the reaction in any of the above-described chemical reactions can be followed by monitoring the disappearance of a reactant and/or the appearance of the product using TLC, HPLC, NMR, or GC.

As used herein, the term "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl" (which may alternatively be referred to herein "C<sub>1</sub>-6 alkyl") means linear or branched chain alkyl groups having 20 from 1 to 6 carbon atoms and includes all of the hexyl alkyl and pentyl alkyl isomers as well as *n*-, *iso*-, *sec*- and *t*-butyl, *n*- and isopropyl, ethyl and methyl. "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl" (or "C<sub>1</sub>-4 alkyl") means *n*-, *iso*-, *sec*- and *t*-butyl, *n*- and isopropyl, ethyl and methyl.

The term "C<sub>0</sub>" as employed in expressions such as "C<sub>0-6</sub> alkyl" means 25 a direct covalent bond.

The term "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl" (or "C<sub>2-6</sub> alkenyl") refers to a linear or branched chain alkenyl group having from 2 to 6 carbon atoms, and is selected from the hexyl alkenyl and pentyl alkenyl isomers, 1-, 2- and 3-but enyl, 1- and 2-isobut enyl, 1- and 2-propenyl, and ethenyl. "C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkenyl" (or "C<sub>2-4</sub> alkenyl") has 30 an analogous definition.

The term "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl" (or "C<sub>3-8</sub> cycloalkyl") refers to a cyclic ring selected from cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl and cyclooctyl. "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl" has an analogous meaning.

WO 03/016309

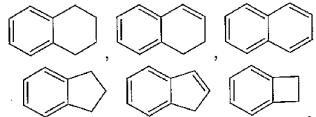
PCT/US02/27151

The term "halogen" (or "halo") refers to fluorine, chlorine, bromine and iodine (alternatively, fluoro, chloro, bromo, and iodo).

The term "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalkyl" (or "C<sub>1</sub>-6 haloalkyl") means a C<sub>1</sub> to C<sub>6</sub> linear or branched alkyl group as defined above with one or more halogen substituents. The term "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalkyl" (or "C<sub>1</sub>-4 haloalkyl") has an analogous meaning.

The term "aryl" refers herein to phenyl, naphthyl, anthryl, or phenanthryl.

- The term "heteroaryl" refers to a 5- or 6-membered heteroaromatic ring containing from 1 to 3 heteroatoms selected from N, O and S and a balance of carbon atoms. Representative examples of 5- or 6-membered heteroaromatic rings include pyridyl, pyrrolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thiényl (or thiophenyl), thiazolyl, furanyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, isoaxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, and thiadiazolyl.
- The term "carbocycle" (and variations thereof such as "carbocyclic" or "carbocyclyl") as used herein refers to a C<sub>3</sub> to C<sub>8</sub> monocyclic, saturated or unsaturated ring or a C<sub>7</sub> to C<sub>12</sub> bicyclic ring system in which the rings are independent or fused and in which each ring is saturated or unsaturated. The carbocycle may be attached at any carbon atom which results in a stable compound.
- The fused bicyclic carbocycles are a subset of the carbocycles; i.e., the term "fused bicyclic carbocycle" generally refers to a C<sub>7</sub> to C<sub>10</sub> bicyclic ring system in which each ring is saturated or unsaturated and two adjacent carbon atoms are shared by each of the rings in the ring system. A subset of the fused bicyclic carbocycles are those bicyclic carbocycles in which one ring is a benzene ring and the other ring is saturated or unsaturated, with attachment via any carbon atom that results in a stable compound. Representative examples of this subset include the following:

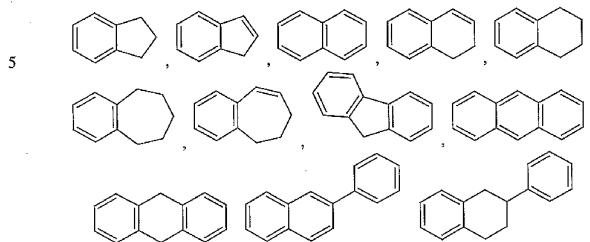


30

WO 03/016309

PCT/US02/27151

As used herein, the term "fused carbocyclic ring system" refers to a carbocycle as defined above which is fused to a phenyl ring. Representative examples include:



- The term "substituted" (which appears in such expressions as  
10 "substituted with from 1 to 7 substituents") includes mono- and poly-substitution by a named substituent to the extent such single and multiple substitution is chemically allowed and results in a chemically stable compound.

The symbol "~~~" in front of an open bond in the structural formula of a group marks the point of attachment of the group to the rest of the molecule.

- 15 The term "catalytic amount" refers herein to any amount of a reagent which allows the reaction to proceed under less extreme conditions (e.g., at a lower reaction temperature) and/or in a shorter reaction time compared to the reaction conditions and/or reaction time in the absence of the reagent. A catalytic amount of a reagent is generally a substoichiometric amount of the reagent relative to the reactants,  
20 and herein is typically from about 0.001 to less than 1 molar equivalent (e.g., from about 0.001 to about 0.9 equivalent, or from about 0.01 to about 0.5 equivalent) per mole of reactant.

Combinations of substituents and/or variables are permitted only to the extent such combinations result in chemically stable compounds.

- 25 When any variable (e.g., Z1, Z2, Ra, and Rb) occurs more than one time in any constituent or in any formula, its definition on each occurrence is independent of its definition at very other occurrence.

Abbreviations used in the instant specification include the following:

WO 03/016309

PCT/US02/27151

	AcOH = acetic acid
	AIDS = acquired immunodeficiency syndrome
	ARC = AIDS related complex
	DEAD = diethylazodicarboxylate
5	DMEU = 1,3-dimethyl-2-imidazolidinone (or N,N'-dimethylethylenurea)
	DMF = N,N-dimethylformamide
	DMPU = 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone (or N,N'-dimethylpropyleneurea)
10	DIPA = diisopropylamine
	DMSO = dimethylsulfoxide
	EDC = 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide
	EDTA = ethylenediamine tetraacetic acid
	EtOH = ethanol
15	g = gram(s)
	GC = gas chromatography
	h = hour(s)
	HEDTA = hydroxyethylenediamine triacetic acid
	HIV = human immunodeficiency virus
20	HPLC = high-performance liquid chromatography
	Me = methyl
	MeCN = acetonitrile
	MeOH = methanol
	min = minute(s)
25	Ms = mesyl (methanesulfonyl)
	MTBE = methyl t-butyl ether
	NBS = N-bromosuccinimide
	NMR = nuclear magnetic resonance
	Ph = phenyl
30	n-PrOH = n-propyl alcohol
	TEA = triethylamine
	Tf = triflyl (trifluoromethanesulfonyl)
	THF = tetrahydrofuran
	Ts = tosyl
35	

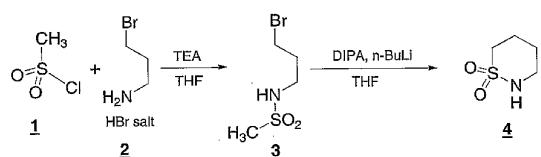
WO 03/016309

PCT/US02/27151

The following examples serve only to illustrate the invention and its practice. The examples are not to be construed as limitations on the scope or spirit of the invention.

5

## EXAMPLE 1

Preparation of 1,4-Butanesultam

	Weight	FW	Moles	Equiv.	Density	Volume
MsCl (1)	2.36 Kg	114.55	20.6	1.03	1.480	1.59 L
3-bromopropylamine (2) HBr salt	4.40 Kg	220	20.0	1.00		
TEA	4.07 Kg	101.19	40.2	2.01	0.726	5.60 L
THF					43 + 4 + 8 = 55 L	
DIPA	481 g	101.19	4.75	0.25	0.722	666 mL
1,10-Phenanthroline	4.11 g	180.21				
n-BuLi, 1.6 M in hexane						

10

The 3-bromopropylamine-HBr salt (2) and THF (43 L) were placed in a 72 L round-bottomed-flask under N<sub>2</sub> and the resulting slurry was cooled to 0 °C. Two dropping funnels were fitted to the flask. One was charged with the TEA and the other with a solution of the MsCl (1) and THF (4L). The contents of the addition 15 funnels were added at roughly the same rate (the TEA was added slightly faster than the MsCl) while maintaining an internal reaction temperature below 10 °C. The addition required 2 h. The resulting white suspension was warmed to 23 °C and aged

WO 03/016309

PCT/US02/27151

for 1 h. The suspended solids (a mixture of TEA-HBr and TEA-HCl) were removed by filtration through a dry frit. The cake was washed with THF (8L). The combined filtrate and cake-rinse, a THF solution of **3**, was collected in a 100 L round-bottomed flask under N<sub>2</sub>. To the solution of **3** was added the 1,10-phenanthroline and the DIPA  
5 and the resulting solution was cooled to -30 °C. The *n*-BuLi was added over about 4 h maintaining the internal temperature below -20 °C. After 1.25 eq of the *n*-BuLi was added the reaction mixture became deep brown and the color remained as the addition was completed. The reaction mixture was warmed to 0 °C over 3 h. A small aliquot was removed, and partitioned between saturated NH<sub>4</sub>Cl and EtOAc. The EtOAc was  
10 evaporated and the residue examined by <sup>1</sup>H NMR to confirm consumption of **3** and conversion to **4**. To the reaction mixture at 0 °C was added saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (12 L, the first 1 L slowly, a heat kick to 6 °C was observed) and then brine (12 L). The phases were partitioned and the aqueous phase was extracted with EtOAc (20 L). The organic phases were combined, washed with brine (4 L) and then concentrated  
15 under vacuum to about 12 L. The solvent was switched to EtOAc (20 L used) maintaining a volume of 12 L. After the solvent switch, a yellow slurry resulted. *n*-Heptane (20 L) was added with stirring and the slurry was cooled to 5 °C. After a 1h age the solids were collected on a frit and rinsed with cold (5 °C) 3:5 EtOAc/*n*-heptane. The wet cake was dried for 24 h under a stream of dry N<sub>2</sub> to provide 1.44  
20 Kg (53% from **2**) of sultam **4** as a crystalline yellow solid.  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 4.36 (br s, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 1.64 (m, 2H).

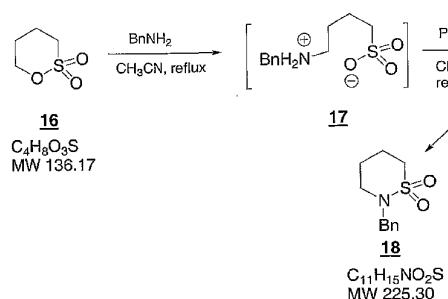
## EXAMPLE 1B

## 25 Alternative Preparation of 1,4-Butanesultam

## Step 1:

WO 03/016309

PCT/US02/27151

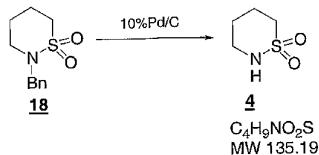


Materials	MW	Amount	Moles	Equivalent
1,4-Butane sultone	136.17	68.10 g	0.5000	1
Benzylamine	107.16	69.70 g	0.6500	1.3
Acetonitrile		625 mL		
Phosphorus oxychloride	153.33	153.33 g	1.000	2

A solution of 1,4-butane sultone **16** (68.10 g, 0.5000 moles) and 10 benzylamine (69.70 g, 0.6500 moles) in acetonitrile (625 mL) was refluxed at 82°C for 24 hours, with the reaction monitored by <sup>1</sup>H NMR until conversion of **16** to **17** was >98%. While the resulting slurry was cooled to 50°C, phosphorus oxychloride (153.33 g, 1.000 moles) was slowly added via a dropping funnel. After complete addition, the mixture was refluxed at 82 °C for 8 hours, with the reaction monitored 15 by HPLC until conversion was > 98%. The reaction mixture was concentrated to remove acetonitrile, and the residue was cooled to 0-5°C and neutralized with 20% sodium hydroxide to pH = 7. The resulting mixture was extracted with iPAc (3 x 350 mL), and the combined extracts were washed with 10% sodium bicarbonate (2 x 100 mL) and 25% of brine (100 mL). The resulting clear solution was concentrated and 20 solvent switched to methanol (total volume 1000 mL), which was used in the next step of the reaction. For compound **18**: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 7.38-7.32 (m, 5 H), 4.32 (s, 2H), 3.23 (m, 2 H), 3.11 (m, 2 H), 2.22 (m, 2 H), 1.62 (m, 2 H).

WO 03/016309

PCT/US02/27151

Step 2:

**4**  
C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>S  
MW 135.19

Materials	MW	Amount	Moles	Equivalent
5 <i>N</i> -Benzyl-1,4-butanesultam	225.30	0.5000	1	
10% Pd/C		12.0 g		10%wt
1 N HCl (aqueous)		80 mL		
Solka Flock		20 g		

10       To a solution of *N*-Benzyl-1,4-butanesultam **18** (0.5000 moles) in methanol (total volume 1000 mL) and 1 N HCl aqueous (80 mL) was added 10% Pd/C (12.0 g). The resulting slurry was submitted to hydrogenation at 40°C, 45 psi for 24 hours, with the reaction monitored by HPLC until conversion of **18** to **4** was >99%. The reaction mixture was cooled to ambient temperature and filtered by 15 passing through a pad of Solka Flock (20 g) and washed with methanol (3 x 100 mL). The combined filtrates were concentrated to remove the methanol, and a crystalline solid was precipitated out during the concentration. To the slurry solution was added heptane/MTBE (3:2, 100 mL). The resulting mixture was cooled to 0 °C, and aged for 0.5 hour. The crystalline solid was filtered off and washed with cold heptane/MTBE (3:2, 50 mL), and dried under vacuum with a nitrogen sweep to give 1,4-butanesultam 20 **4** (49.8 g, 74% overall from **16**).

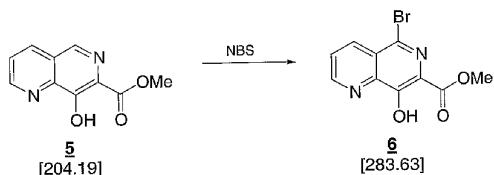
## EXAMPLE 2

Preparation of 5-(1,1-dioxido-1,2-thiazinan-2-yl)-*N*-(4-fluorobenzyl)-8-hydroxy-1,6-25 naphthyridine-7-carboxamide from methyl 5-bromo-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxylate

Step 1:      5-Bromo-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxylic acid methyl ester

WO 03/016309

PCT/US02/27151



*N*-bromosuccinimide (7.83 g, 44.0 mmol) was added to a solution of 8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxylic acid methyl ester (**5**, 8.17 g, 40.0 mmol) in chloroform (32 mL) over 20 min maintaining the temperature at 20-50 °C and the mixture was aged for 30 min at 50 °C. The mixture became a thick, stirrable slurry and HPLC analysis indicated <2% starting material remaining. The mixture was cooled to 30 °C over 15 min. MeOH (64 mL) was added over 30 min then a 1:1 mixture of MeOH-water (64 mL) was added over 30 min. The mixture was cooled to -40 °C over 30 min and aged at -40 °C for 30 min. The cold mixture was filtered and the solid was washed with 1:1 MeOH:water (100 mL) at 10-20 °C. The off white crystalline solid was dried under a stream of nitrogen to provide 10.48 g (93% yield) of 5-bromo-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxylic acid methyl ester (**6**).

HPLC retention times: **5** = 2.2 min, **6** = 6.0 min, HPLC conditions: 150 × 4.6 mm ACE 3 C18 column, isocratic elution with 30% MeCN in 0.025% aq H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> at 1 mL/min, 25 °C with detection at 254 nm.

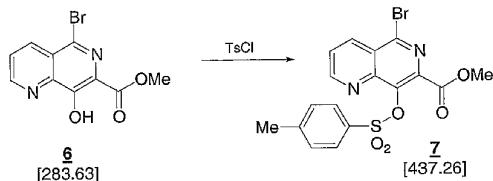
HPLC retention times: **5** = 1.8 min, **6** = 3.1 min, HPLC conditions: 150 × 4.6 mm ACE 3 C18 column, isocratic elution with 46% MeCN in 0.025% aq H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> at 1 mL/min, 25 °C with detection at 254 nm.

<sup>13</sup>C NMR of **6** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): 169.7, 156.3, 154.5, 143.9, 137.1, 132.4, 128.0, 126.1, 124.2, 53.4.

**Step 2:** 5-Bromo-8-(4-toluenesulfonyloxy)-1,6-naphthyridin-7-carboxylic acid methyl ester

WO 03/016309

PCT/US02/27151

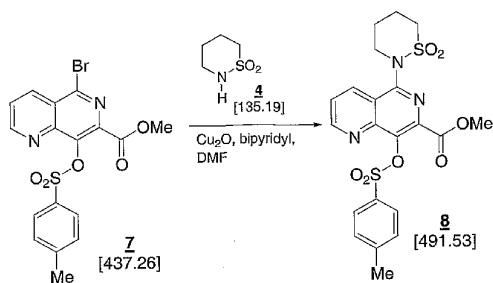


- Triethylamine (0.759 g, 7.50 mmol) was added to a suspension of 5-bromo-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxylic acid methyl ester (**6**, 1.415 g, 5.000 mmol) in chloroform (5 mL) over 5 min maintaining the temperature at 20-50 °C to give a yellow suspension. *p*-Toluenesulfonyl chloride (1.15 g, 6.00 mmol) was added over 5 min maintaining the temperature at 20-40 °C to give a yellow solution. The mixture was aged at 40 °C for 2 h during which a crystalline solid precipitated out of the mixture and the color faded (HPLC analysis indicated <0.5% starting material remaining). The mixture was cooled to 20 °C over 15 min. MeOH (10 mL) was added over 30 min then a 1:1 mixture of MeOH:water (10 mL) was added over 30 min. The mixture was cooled to -40 °C over 30 min and aged at -40 °C for 30 min. The cold mixture was filtered and the solid was washed with 1:1 MeOH:water (10 mL), MeOH (5 mL), MTBE (10 mL) and hexanes (10 mL) all at 10-20 °C. The off-white crystalline solid was dried under a stream of nitrogen to provide 2.112 g (97% yield) of 5-bromo-8-(*p*-toluenesulfonyloxy)-1,6-naphthyridine-7-carboxylic acid methyl ester (**7**).
- HPLC retention times: **6** = 3.1 min, **7** = 12.4 min, HPLC conditions: 150 × 4.6 mm ACE 3 C18 column, isocratic elution with 46% MeCN in 0.025% aq H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> at 1 mL/min, 25 °C with detection at 254 nm.
- 13**C NMR of **7** (d<sub>6</sub>-DMSO, 100 MHz): 163.2, 157.0, 146.5, 145.8, 141.9, 141.3, 139.2, 137.2, 132.3, 130.4, 129.0, 127.6, 127.1, 53.3, 21.7.

Step 3: 5-(1,1-Dioxido-1,2-thiazinan-2-yl)-8-(4-toluenesulfonyloxy)-1,6-naphthyridine-7-carboxylic acid methyl ester.

WO 03/016309

PCT/US02/27151



A mixture of 5-bromo-8-(*p*-toluenesulfonyloxy)-1,6-naphthyridine-7-carboxylic acid methyl ester (**7**, 2.186 g, 5.000 mmol), 1,4-butane sultam (**4**, 811 mg, 6.00 mmol), copper (I) oxide (858 mg, 6.00 mmol, <5 micron), 2,2'-bipyridyl (937 mg, 6.00 mmol) and DMF (10 mL) was degassed by stirring under a stream of nitrogen for 1 min and heated to 120 °C for 4 h. The brown suspension became a dark red solution with a small amount of undissolved copper (I) oxide remaining (HPLC analysis indicated <0.5% starting material remaining). The mixture was diluted with chloroform (10 mL), Solkaflok (200 mg) was added and the resulting mixture was filtered through a plug of Solkaflok. The plug was washed with chloroform (10 mL) and the combined filtrates were stirred vigorously with a solution of EDTA disodium salt dihydrate (3.8 g, 10.2 mmol) in water (40 mL) while air was slowly bubbled in for 40 min. The upper aqueous phase became turquoise while the lower organic phase became yellow. The organic phase was washed with a solution of 15 EDTA disodium salt (1.9 g, 5.1 mmol) in water (30 mL) and a solution of sodium bisulfate monohydrate (0.87g, 6.3 mmol) in water (30 mL). Each of the above three aqueous phases was back extracted sequentially with one portion of chloroform (15 mL). The organic phases were dried over sodium sulfate and filtered. The dried organic extracts were concentrated and solvent switched to a final volume of 15 mL MeOH using a total of 30 mL MeOH for the switch at atmospheric pressure. Product crystallized during the solvent switch. The resulting slurry was cooled to 0 °C over 30 min and aged at 0 °C for 30 min. The slurry was filtered cold and the solid was washed with MeOH (15 mL). The off white solid was dried under a stream of

10  
15  
20

WO 03/016309

PCT/US02/27151

nitrogen to provide 1.910 g (78%) of 5-(*N*-1,4-butanesultam)-8-(*p*-toluenesulfonyloxy)-1,6-naphthyridine-7-carboxylic acid methyl ester (**8**).

HPLC retention times: **7** = 12.4 min, **8** = 10.3 min, DMF = 1.3 min, Bipy = 1.5 min, HPLC conditions: 150 × 4.6 mm ACE 3 C18 column, isocratic elution with 5 46% MeCN in 0.025% aq H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> at 1 mL/min, 25 °C with detection at 254 nm.

<sup>13</sup>C NMR of **8** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): 164.2, 155.3, 151.9, 146.7, 145.4, 141.2, 137.8, 135.3, 133.6, 129.6, 128.9, 125.4, 124.3, 53.4, 52.9, 48.7, 24.2, 22.0, 21.7.

In an alternative procedure, HEDTA and THF have been used in the recovery of **8**:

10 An HEDTA solution was prepared as follows: 37% aq HCl (710 g, 591 mL, 7.20 mol) was added to a slurry of 41.7 wt% aq Na<sub>2</sub>HEDTA (4.952 kg, 3.869 L, 6.00 mol), and the temperature reached 35-40 °C. Water (500 mL) was then added to the mixture and the mixture was cooled to 20-25 °C to give a homogeneous solution of 1.2M HEDTA (5.00 L, pH = 7-8, d=1.23g/mL). A total of 80 mL of this 15 HEDTA solution was employed for the 20 mmol scale run described in the next paragraph.

A 200 mL flask was charged with the methyl ester **7** (8.745 g, 20.0 mmol), sultam **4** (2.974 g, 22.0 mmol), 2,2'-bipyridyl (3.436 g, 22 mmol), copper (I) oxide (3.148 g, 22.0 mmol) and DMF (20 mL) at 20-25 °C. The mixture was degassed via three vacuum/nitrogen cycles and was then maintained under nitrogen atmosphere. The mixture was heated to 95-100 °C for 18 hours. The brown suspension became a deep red, nearly homogeneous mixture. The mixture was cooled to 25 °C, and then THF (20 mL) and SolkaFloc (0.40 g) were added to the mixture. The mixture was filtered through a SolkaFloc pad using THF (20 mL) to wash the pad. 20 The HEDTA solution (40 mL) was added to the mixture. With agitation 5.25% sodium hypochlorite (bleach, 53 mL) was added over 20-40 min maintaining the temperature at 20-35 °C, then THF (20 mL) was added. The mixture was warmed to 45-50 °C and the phases were separated. The upper yellow organic phase was washed with HEDTA solution (20 mL) and the phases were separated at 45-50 °C. Again, the 25 upper yellow organic phase was washed with HEDTA solution (20 mL) and the phases were separated at 45-50 °C. The upper yellow organic phase was washed with a solution containing 3 M aq sodium bisulfate (10 mL), saturated aq NaCl (15 mL) and water (10 mL) and the phases were separated at 45-50 °C. Each of the lower aqueous phases obtained above were back extracted in the order they were obtained 30 with a single portion of THF (20 mL) at 35-40 °C. The main THF extract and the 35 with a single portion of THF (20 mL) at 35-40 °C. The main THF extract and the

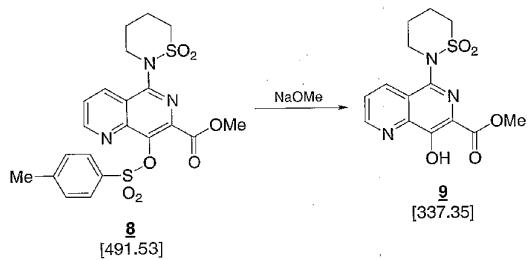
WO 03/016309

PCT/US02/27151

back extract were combined. The combined organic phases concentrated to about 40 mL and constant volume solvent switched to MeOH at atmospheric pressure, feeding in a total of 60 mL MeOH. The final residual volume was 40-50 mL and the final pot temperature was 60-65 °C. The mixture was cooled to 10 °C over 30-60 minutes and aged at 5-10 °C for 30 minutes. The crystalline solid was filtered off on a filter pot and washed with MeOH (40 mL) at 20-25 °C. The solid was dried under a stream of nitrogen to provide 8.116 g of product **8** (83%).

The use of HEDTA and THF is beneficial because it avoids the use of less environmentally friendly solvents such as chloroform and dichloromethane. In addition, THF extractions are comparatively easier due to better phase cuts (less emulsion).

Step 4: 5-(1,1-Dioxido-1,2-thiazinan-2-yl)-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxylic acid methyl ester.



15 5-(*N*-1,4-butanesultam)-8-(*p*-toluenesulfonyloxy)-1,6-naphthyridine-7-carboxylic acid methyl ester (**8**, 1.597 g, 3.250 mmol) was dissolved in DMF (3.25 mL) at 40 °C and transferred to a solution of 0.5M NaOMe in MeOH (16.25 mL, 8.125 mmol) over ca 1-2 min at 20-25 °C. The resulting yellow homogenous mixture 20 was heated to 50 °C and aged for 5 min (HPLC analysis indicated <0.5% starting material remaining). Mixture was cooled to 25 °C over 15 min and aged at 25 °C for 15 min during which a yellow crystalline precipitate was deposited. Acetic acid (390 mg, 6.50 mmol) was added over 1 min (yellow color faded) then water (32.5 mL) was added over 15 min at 25 °C. The slurry was aged for 30 min 25 °C and filtered. The

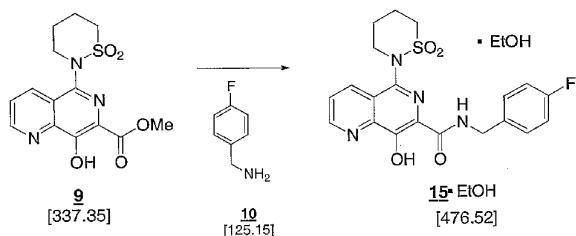
WO 03/016309

PCT/US02/27151

filter cake was washed with 1:1 MeOH:water (32.5 mL) and then with 1:1 MTBE:hexanes (8 mL). The filter cake was dried under a stream of nitrogen to provide 1.064 g (97%) of 5-(*N*-1,4-butanesultam)-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxylic acid methyl ester (**9**) as an off white crystalline solid.

- 5 HPLC retention times: **8** = 10.3 min, **9** = 2.9 min, HPLC conditions: 150 × 4.6 mm ACE 3 C18 column, isocratic elution with 46% MeCN in 0.025% aq H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> at 1 mL/min, 25 °C with detection at 254 nm.  
**13**C NMR of **9** (d6-DMSO, 100 MHz): 167.8, 154.4, 153.5, 143.9, 143.7, 135.2, 125.9, 125.2, 124.4, 53.2, 53.1, 49.1, 24.4, 21.9.

- 10 **Step 5:** 5-(1,1-Dioxido-1,2-thiazinan-2-yl)-N-(4-fluorobenzyl)-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxamide, monoethanolate.



- A suspension of 5-(*N*-1,4-butanesultam)-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxylic acid methyl ester (**9**, 1.012 g, 3.00 mmol) and 4-fluorobenzylamine (**10**, 1.314 g, 10.5 mmol) in EtOH (9.0 mL) was heated to 75-77 °C for 2 h during which the mixture became a yellow homogeneous solution (HPLC analysis indicated <0.5% starting material remaining). Acetic acid (0.630 mg, 10.5 mmol) was added over 1 min (yellow color faded) then water (9.0 mL) was added over 10 min at 75 °C. An off white crystalline solid began to precipitate near the end of addition of the water. The slurry was cooled to 0 °C over 30 min then aged for 30 min at 0 °C and filtered. The filter cake was washed with 5% HOAc in 1:1 EtOH:water (5 mL) then with 1:1 EtOH:water (10 mL) and then with EtOH (5 mL). The filter cake was dried under a stream of nitrogen to provide 1.343 g (94%) of the monoethanolate of 5-(*N*-1,4-

WO 03/016309

PCT/US02/27151

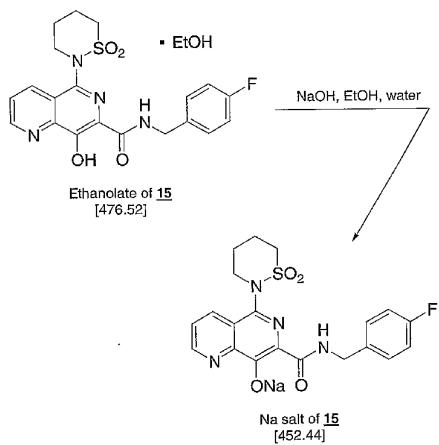
butanesultam)-*N*-(4-fluorobenzyl)-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxamide (**15**) as an off white crystalline solid.

HPLC retention times: **9** = 2.9 min, **15** = 6.7 min, **10** = 1.4 min, impurity present in **10** = 4.3 min, HPLC conditions: 150 × 4.6 mm ACE 3 C18 column, isocratic elution with 46% MeCN in 0.025% aq H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> at 1 mL/min, 25 °C with detection at 254 nm;

HPLC retention time: **9** = 10.9 min, HPLC conditions: 150 × 4.6 mm ACE 3 C18 column, isocratic elution with 24% MeCN in 0.025% aq H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> at 1 mL/min, 25 °C with detection at 254 nm.

**10** <sup>1</sup>H NMR (d6-DMSO, 400 MHz): 9.25 (t, J=6.4, 1H), 9.16 (d, J=8.4, 1H), 8.56 (d, J=8.4, 1H), 7.86 (dd, J=8.4, 4.1, 1H), 7.41 (dd, J=8.4, 5.7, 2H), 7.16, t, J=8.8, 2H), 4.60 (d, 6.3, 2H), 4.00-3.70 (m, 2H), 3.65-3.45 (m, 2H), 2.35-2.10 (m, 3H), 1.7 (m, 1H).

**15** **Step 6:** Sodium salt of 5-(1,1-Dioxido-1,2-thiazinan-2-yl)-*N*-(4-fluorobenzyl)-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxamide



WO 03/016309

PCT/US02/27151

5-(N-1,4-Butanesultam)-*N*-(4-fluorobenzyl)-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxamide (**15**) monoethanolate (1.207 g, 2.533 mmol) was dissolved in a mixture of EtOH (24 mL) and water (11 mL) by heating to 78 °C for 1 h. A solution of 5M aq NaOH (0.608 mL, 3.04 mmol) was added over 15 min at 78 °C. A yellow crystalline precipitate was deposited. The mixture was aged at 78 °C for 20 min, then cooled to 20 °C over 30 min and aged for 30 min at 20 °C. The slurry was filtered and the filter cake was washed with 2:1 EtOH:water (5 mL) and EtOH (15 mL). The filter cake was dried under a stream of nitrogen to provide 1.088 g (95%) of 5-(N-1,4-butanesultam)-*N*-(4-fluorobenzyl)-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxamids sodium salt (**15** sodium salt) as a yellow crystalline solid.

10 The Na salt was analyzed by differential scanning calorimetry at a heating rate of 10°C/min in an open cup under flowing nitrogen and was found to have a DSC curve exhibiting an endotherm with a peak temperature of about 348°C and an associated heat of fusion of about 45 J/gm followed by an exotherm with a peak temperature of about 352°C and an associated heat of fusion of about 45 J/gm.

15 The XRPD pattern of the Na salt was generated on a Philips Analytical X-ray powder diffraction (XRPD) instrument with XRG 3100 generator using a continuous scan from 2 to 40 degrees 2 theta over about 126 minutes. The resulting XRPD pattern was analyzed using Philips X'Pert Graphics and Identify software.

20 Copper K-Alpha 1 radiation was used as the source. The experiment was run under ambient conditions. The XRPD pattern was found to have characteristic diffraction peaks corresponding to d-spacings of 12.63, 5.94, 5.05, 4.94, 4.81, 4.61, 4.54, 4.34, 3.88, 3.73, 3.49, 3.45, 3.22, 3.15, 3.12, and 2.86 angstroms.

25 Compound **15** is a potent HIV integrase inhibitor. The Na salt of Compound **15** exhibits superior oral absorption and improved pharmacokinetics in animal models compared to Compound **15** per se.

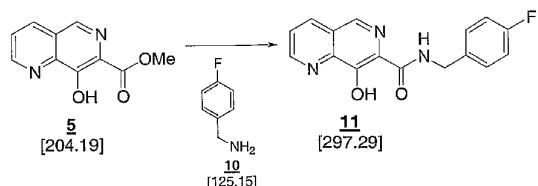
#### EXAMPLE 3

30 Preparation of 5-(1,1-dioxido-1,2-thiazinan-2-yl)-*N*-(4-fluorobenzyl)-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxamide from *N*-(4-fluorobenzyl)-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxamide

Step 1:      *N*-(4-Fluorobenzyl)-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxamide

WO 03/016309

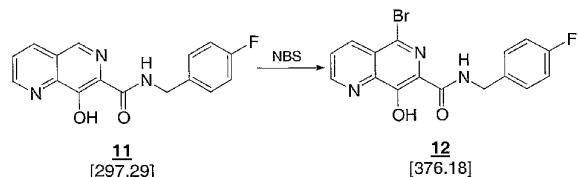
PCT/US02/27151



A mixture of 8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxylic acid methyl ester (**5**, 408 mg, 2.00 mmol) and 4-fluorobenzylamine (**10**, 876 mg, 7.00 mmol) in EtOH (2 mL) were heated to 78 °C for 2 h giving homogeneous yellow solution (HPLC analysis indicated <0.5% starting material remaining). HOAc (420 mg, 7.00 mmol) was added (yellow color faded) and water (5.0 mL) was added over 10 min at 78 °C during which a white crystalline precipitate was deposited. The mixture was cooled to 20 °C over 10 min, aged for 40 min at 20 °C and filtered. The filter cake was washed with 1:1 MeOH:water (5 mL) and dried under a stream of nitrogen to provide 569 mg (96%) of *N*-(4-fluorobenzyl)-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxamide (**11**) as a white crystalline solid.

HPLC retention times: **5** = 1.8 min, **11** = 5.3 min, **10** = 1.4 min, impurity present in **10** = 4.3 min, HPLC conditions: 150 × 4.6 mm ACE 3 C18 column, isocratic elution with 46% MeCN in 0.025% aq H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> at 1 mL/min, 25 °C with detection at 254 nm.

**Step 2a:** 5-Bromo-N-(4-fluorobenzyl)-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxamide via bromination of **11**



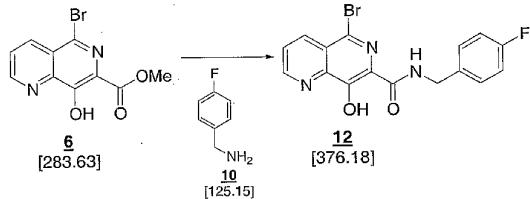
WO 03/016309

PCT/US02/27151

NBS (467 mg, 2.63 mmol) was added to a solution of *N*-(4-fluorobenzyl)-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxamide (**11**, 743 mg, 2.50 mmol) in CHCl<sub>3</sub> (3 mL) over 15 min at 30 °C. The mixture was aged 30 min at 30 °C (HPLC analysis indicated <0.5% starting material remaining). The mixture was constant volume (3 mL) solvent switched at atmospheric pressure to MeOH using a total of 6 mL MeOH. The mixture was cooled from 65 °C to 0 °C over 30 min and water (4 mL) was added over 10 min. The slurry was aged 30 min at 0 °C and filtered. The filter cake was washed with 1:1 MeOH/water (5 mL) and dried under a stream of nitrogen to provide 913 mg (97%) of 5-bromo-*N*-(4-fluorobenzyl)-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxamide (**12**) as a white crystalline solid.

HPLC retention times: **11** = 5.3 min, **12** = 13.0 min, HPLC conditions: 150 × 4.6 mm ACE 3 C18 column, isocratic elution with 46% MeCN in 0.025% aq H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> at 1 mL/min, 25 °C with detection at 254 nm.

**15 Step 2b:** 5-Bromo-*N*-(4-fluorobenzyl)-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxamide via aminolysis of **6**



A mixture of 5-bromo-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxylic acid methyl ester (**6**, 567 mg, 2.00 mmol) and 4-fluorobenzylamine (876 mg, 7.00 mmol) in EtOH (2 mL) and DMF (0.5 mL) were heated to 78 °C for 1.5 h giving a yellow homogeneous solution (HPLC analysis indicated <0.5% starting material remaining). HOAc (420 mg, 7.00 mmol) was added (yellow color faded) and water (5.0 mL) was added over 10 min at 78 °C during which a white crystalline precipitate was deposited. The mixture was cooled to 20 °C over 10 min, aged for 40 min at 20 °C and filtered. The filter cake was washed with 1:1 MeOH:water (5 mL) and dried

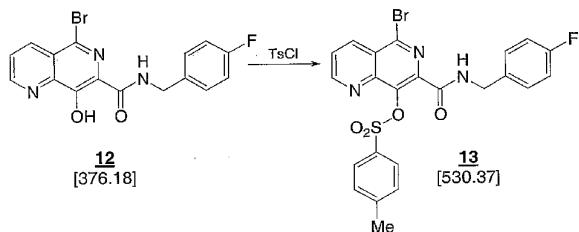
WO 03/016309

PCT/US02/27151

under a stream of nitrogen to provide 721 mg (96%) of *N*-(4-fluorobenzyl)-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxamide (**12**) as a white crystalline solid.

HPLC retention times: **6** = 3.1 min, **12** = 13.0 min, **10** = 1.4 min, impurity present in **7** = 4.3 min, HPLC conditions: 150 × 4.6 mm ACE 3 C18 column, isocratic elution with 46% MeCN in 0.025% aq H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> at 1 mL/min, 25 °C with detection at 254 nm.

**Step 3:** 5-Bromo-*N*-(4-fluorobenzyl)-8-(toluenesulfonyloxy)-1,6-naphthyridine-7-carboxamide



10

Triethylamine (12.75 g, 126.0 mmol) was added to a suspension of 5-bromo-*N*-(4-fluorobenzyl)-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxamide (**12**, 31.60 g, 84.00 mmol) in chloroform (84 mL) over 5 min maintaining the temperature at 22–27 °C to give a yellow cloudy solution. *p*-Toluenesulfonyl chloride (19.22 g, 100.8 mmol) was added over 5 min maintaining the temperature at 27 °C to give a yellow homogeneous solution (virtually no exotherm). The mixture was aged at 35–40 °C for 1 h (HPLC analysis indicated <0.5% starting material remaining). The mixture was washed with 1M NaHSO<sub>4</sub> (126 mL) and then with water (126 mL) at 40 °C. The resulting aqueous phases were each back extracted with one portion of chloroform (21 mL). The organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (4 g) and filtered. The filtrates were concentrated to 84 mL residual volume at atmospheric pressure and constant volume (84 mL) solvent switched to MTBE using a total volume of 126 mL MTBE at atmospheric pressure (a crystalline precipitate was deposited). MTBE (42 mL) was added to the mixture at 50 °C over 10 min. Hexanes (105 mL) were added to the mixture at 50 °C over 20 min. The mixture was cooled to 20 °C over 30 min and

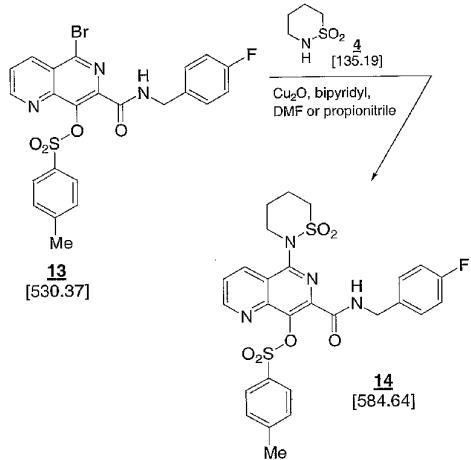
WO 03/016309

PCT/US02/27151

aged at 20 °C for 30 min. The mixture was filtered and the solid was washed with MTBE (105 mL) and hexanes (126 mL). The white crystalline solid was dried under a stream of nitrogen to provide 44.32 g (99% yield) of 5-bromo-N-(4-fluorobenzyl)-8-(*p*-toluenesulfonyloxy)-1,6-naphthyridine-7-carboxamide (**13**).

5 HPLC retention times: **12** = 13.0 min, **13** = 22.1 min, HPLC conditions: 150 × 4.6 mm ACE 3 C18 column, isocratic elution with 46% MeCN in 0.025% aq H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> at 1 mL/min, 25 °C with detection at 254 nm.

10 Step 4: 5-(1,1-Dioxido-1,2-thiazinan-2-yl)-N-(4-fluorobenzyl)-8-(*p*-toluenesulfonyloxy)-1,6-naphthyridine-7-carboxamide



METHOD 1: A mixture of 5-bromo-N-(4-fluorobenzyl)-8-(*p*-toluenesulfonyloxy)-1,6-naphthyridine-7-carboxamide (**13**, 43.49 g, 82.00 mmol), 1,4-butane sultam (**4**, 13.30 g, 98.40 mmol), copper (I) oxide (14.08g, 98.40 mmol, <5 microm), 2,2'-bipyridyl (15.57 g, 98.40 mmol) and DMF (164 mL) was degassed by stirring under a stream of nitrogen for 1 min and heated to 115–118 °C for 1 h. The

WO 03/016309

PCT/US02/27151

brown suspension became a dark red solution with a small amount of undissolved copper (I) oxide remaining (HPLC analysis indicated <0.5% starting material remaining). The mixture was diluted with chloroform (164 mL), Solkaflok (4.1 g) was added and the resulting mixture was filtered through a plug of Solkaflok (4.1 g).

5 The plug was washed with chloroform (164 mL) and the combined filtrates were stirred vigorously with a solution of 10% aq EDTA disodium salt dihydrate (500 mL, 0.13 mol) while 30% aq H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (8.0 mL, 80 mmol) was added over 1 h. The upper aqueous phase became turquoise while the lower organic phase became yellow and the temperature rose from 24 to 32 °C. A solution of 5M aq NaOH was added and the 10 mixture was filtered through a pad of Solkaflok (2 g). The organic phase was stirred with 5% aq EDTA disodium salt dihydrate (400 mL, 5.4 mmol) and 30% aq H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1.0 mL, 10 mmol). The organic phase was washed with 5% aq EDTA disodium salt dihydrate (400 mL, 5.4 mmol) and a solution of sodium bisulfate monohydrate (16.3 g, 118 mmol) in water (326 mL). Each of the above four aqueous phases was back 15 extracted sequentially with chloroform (2 x 41 mL). The combined organic phases were dried over sodium sulfate and filtered. The dried organic extracts were concentrated to a final volume of 100-150 mL and constant volume (100-150 mL) solvent switched at atmospheric pressure to a final volume of *n*-PrOH using a total of 4 x 50 mL *n*-PrOH for the switch. The final still head temperature was 95 °C and 20 product crystallized near the end of the solvent switch. *n*-PrOH (200 mL) was added and the resulting slurry was aged at 90 °C for 10 min. The slurry was cooled to 20 °C over 30 min and aged at 20 °C for 1 h. The solid was filtered and washed with *n*-PrOH (100 mL), EtOH (100 mL) and MeOH (100 mL). The off white solid was dried under a stream of nitrogen to provide 33.22 g (69%) of 5-(*N*-1,4-butanesultam)-*N*-(4-fluorobenzyl)-8-(*p*-toluenesulfonyloxy)-1,6-naphthyridine-7-carboxamide (**14**) as a pale tan crystalline solid.

HPLC retention times: **13** = 22.1 min, **14** = 14.8 min, DMF = 1.3 min, Bipy = 1.5 min, HPLC conditions: 150 × 4.6 mm ACE 3 C18 column, isocratic elution with 46% MeCN in 0.025% aq H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> at 1 mL/min, 25 °C with detection at 254 nm.

30 METHOD 2: A mixture of 5-bromo-*N*-(4-fluorobenzyl)-8-(*p*-toluenesulfonyloxy)-1,6-naphthyridine-7-carboxamide (**13**, 4.932 g, 9.300 mmol), 1,4-butane sultam (**4**, 1.509 g, 11.16 mmol), copper (I) oxide (1.597 g, 11.16 mmol, <5 micron), 2,2'-bipyridyl (1.743 g, 11.16 mmol) and propionitrile (20 mL) was degassed by stirring 35 under a stream of nitrogen for 1 min and heated to 95 °C for 5 h. The brown

WO 03/016309

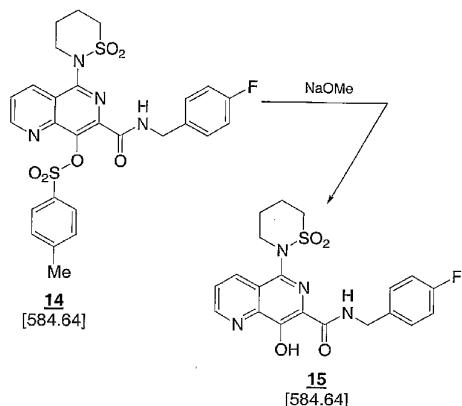
PCT/US02/27151

suspension became a dark red solution with a small amount of undissolved copper (I) oxide remaining (HPLC analysis indicated <0.5% starting material remaining). The mixture was diluted with chloroform (20 mL), Soltakaflok (500 mg) was added and the resulting mixture was filtered through a plug of Soltakaflok (1 g). The plug was  
5 washed with chloroform (20 mL) and the combined filtrates were stirred vigorously with a solution of EDTA disodium salt dihydrate (7.6 g, 20 mmol) in water (80 mL) while air was slowly bubbled in for 40 min. The upper aqueous phase became turquoise while the lower organic phase became yellow. The organic phase was washed with a solution of EDTA disodium salt dihydrate (3.8 g, 10 mmol) in water  
10 (60 mL) and a solution of sodium bisulfate monohydrate (1.7g, 12 mmol) in water (30 mL). Each of the above three aqueous phases was back extracted sequentially with chloroform (2 x 20 mL). The organic phases were dried over sodium sulfate and filtered. The dried organic extracts were concentrated to a final volume of 30 mL and constant volume (30-35 mL) solvent switched at atmospheric pressure to *n*-PrOH  
15 using a total of 3 x 25 mL *n*-PrOH for the switch. The slurry was cooled to 0 °C over 2 h. The solid was filtered and washed with *n*-PrOH (10 mL) and MeOH (30 mL). The solid was dried under a stream of nitrogen to provide 4.137 g (76%) of 5-(*N*-1,4-butanesultam)-*N*-(4-fluorobenzyl)-8-(*p*-toluenesulfonyloxy)-1,6-naphthyridine-7-carboxamide (**14**) as a pale tan crystalline solid.  
20

Step 5: 5-(1,1-Dioxido-1,2-thiazinan-2-yl)-*N*-(4-fluorobenzyl)-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxamide

WO 03/016309

PCT/US02/27151



5-*(N*-1,4-butanesultam)-*N*-(4-fluorobenzyl)-8-(*p*-toluenesulfonyloxy)-1,6-naphthyridine-7-carboxamide (**14**, 3.800 g, 6.500 mmol) was dissolved in DMF (3.25 mL) at 40 °C and transferred to a solution of 0.5M NaOMe in MeOH (32.50 mL, 16.25 mmol) over ca 5 min at 20-25 °C. DMF (0.50 mL) was used to complete the transfer. The resulting yellow homogenous mixture was heated to 50 °C (during which a yellow crystalline precipitate was deposited) and aged for 5 min (HPLC analysis indicated <0.5% starting material remaining). The mixture was cooled to 25 °C over 15 min and aged at 25 °C for 15 min. Acetic acid (781 mg, 13.0 mmol) was added over 1 min (yellow color faded) then water (65 mL) was added over 20 min at 25 °C. The slurry was aged for 30 min 25 °C and filtered. The filter cake was washed with 1:1 MeOH:water (65 mL) and then with 1:1 MTBE:hexanes (18 mL). The filter cake was dried under a stream of nitrogen to provide 2.603 g (93%) of 5-(*N*-1,4-butanesultam)-*N*-(4-fluorobenzyl)-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxamide (**8**) as a pale tan crystalline solid.

HPLC retention times: **14** = 14.8 min, **15** = 6.7 min, HPLC conditions: 150 × 4.6 mm ACE 3 C18 column, isocratic elution with 46% MeCN in 0.025% aq H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> at 1 mL/min, 25 °C with detection at 254 nm.

WO 03/016309

PCT/US02/27151

**Step 6:** Carbon treatment and recrystallization of **15**

The crude free phenol **15** (23.00 g) from a detosylation of **14** was dissolved in a mixture of THF (230 mL), MeOH (13.8 mL) and MeOH (18.4 mL) at reflux (65 °C). Darco-G60 carbon (2.76 g) was added to the mixture and the mixture was aged at 65°C for 30 min. The mixture was filtered through a 1 cm pad of Solkaflok on a 60 cc coarse sintered glass filter at 60-65 °C. The pad was washed with a mixture of THF (46 mL), MeOH (2.3 mL) and MeOH (2.3 mL) at 60 °C. The filtrates were constant volume (180-190 mL) solvent switched at atmospheric pressure to EtOAc using a total of 391 mL (still head temperature rose from 60 °C to 76 °C). *n*-Heptane (253 mL) was added to the mixture over 1 h while the temperature was allowed to fall from 77 °C to 45 °C. The slurry was cooled to 5 °C over 1 h. The solid was filtered and washed with 2:1 *n*-heptane/EtOAc (92 mL) and *n*-heptane (69 mL). The solid was dried under a stream of nitrogen to provide 20.858 g (94% overall yield from **14**) of 5-(*N*-1,4-butanesulfamoyl)-*N*-(4-fluorobenzyl)-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxamide (**15**) as an off white crystalline solid.

The following example illustrates the previous process for preparing Compound **15**, and is provided for the purpose of comparison to Examples 1 and 2 above.

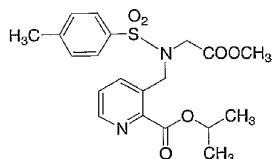
**EXAMPLE 4 (COMPARATIVE)**

5-(1,1-dioxido-1,2-thiazinan-2-yl)-*N*-(4-fluorobenzyl)-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxamide (**15**)

**Step 1:** Preparation of 3-{[Methoxycarbonylmethyl-(toluene-4-sulfonyl)-amino]-methyl}-pyridine-2-carboxylic acid isopropyl ester

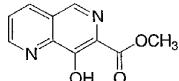
WO 03/016309

PCT/US02/27151



Isopropyl 3-(hydroxymethyl)pyridine-2-carboxylate, (200 g, 1.02 mol; prepared as in P. Ornstein et. al. *J. Med. Chem.* 1989, 32, 827), methyl N-[{4-methylphenyl}sulfonyl]glycinate (249g, 1.02 mol), and triphenylphosphine (403g, 1.5 mol) were dissolved in dry THF (3000 mL) and cooled to 0°C under nitrogen. The diethylazodicarboxylate (DEAD) (267.6 g, 1.5 mol) was dissolved in dry THF (250 mL) and placed in a 500 mL addition funnel. The DEAD was added dropwise over 1 hour. The ice bath was removed and the reaction was allowed to warm slowly to room temperature. After 2 hours, the reaction was checked by HPLC and some glycinate remained. More starting reagents were added and the reaction was left to stir at room temperature. After 30 min, the reaction was checked again and a very small amount of the glycinate remaining. The reaction mixture was concentrated down to a reddish-orange oil that was carried onto the next step.

15 **Step 2:** Preparation of methyl 8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxylate



3-{{[Methoxycarbonylmethyl-(toluene-4-sulfonyl)-amino]-methyl}-pyridine-2-carboxylic acid isopropyl ester (1.02 mol) was dissolved in dry methanol (4000mL) and cooled to 0°C under nitrogen. Then via addition funnel, sodium methoxide (137.8g, 2.5 mol) was added slowly to avoid any exotherm. The reaction was stirred at zero degrees, and checked by HPLC after 1.5 hours and was found to be completed. The solvent was removed *in vacuo* to obtain a reddish-orange oil, which was partitioned between water (1L) and ethyl acetate (1L). The organic layer was back extracted with saturated sodium bicarbonate solution. The pH of the aqueous

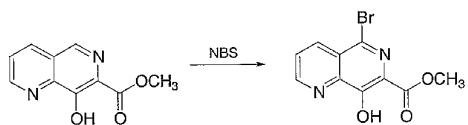
WO 03/016309

PCT/US02/27151

layer was adjusted to 7, and the layer was maintained at this pH while extracting with methylene chloride. The organic layer was dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and the solvent was removed *in vacuo* to obtain a tan solid. The solid was dissolved in hot ethyl acetate, and the solution was filtered while hot to filter out any insoluble material. The product precipitated upon cooling. The precipitate was then filtered and dried in a vacuum oven. The filtrate was recrystallized by concentrating the filtrate and redissolving the resulting solid in a minimal amount of methylene chloride. Sufficient ethyl acetate was added to turn the solution slightly cloudy, after which the solution was boiled to reduce the volume, cooled, and the resulting crystals were filtered out and dried in a vacuum oven (152 g, 73%).  
 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz)  $\delta$  11.794 (3H,s), 9.2 (1H,dd,  $J$ = 1.7 and 6.1Hz), 8.8 (1H,s), 8.3 (1H,dd,  $J$ = 1.5 and 9.7 Hz), 7.7 (1H, dd,  $J$ = 4.2 and 12.4 Hz), 4.1 (3H,s) ppm.  
ES MS exact mass calculated for  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$  204.1869 ( $\text{MH}^+$ ), found 205.1.

15

Step 3: Preparation of methyl 5-bromo-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxylate



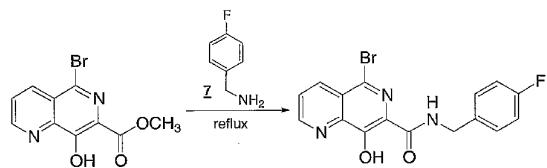
To a solution of methyl 8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxylate from Step 2 (5.0g, 24.49 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) at room temperature was added N-bromosuccinimide (4.36g, 24.49 mmol). The reaction was stirred for 1hr. The solids were collected by filtration and dried in *vacuo* to afford the title compound as an off white solid (4.99 g, 72%).  
FAB MS calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{Br N}_2\text{O}_2$  283 ( $\text{MH}^+$ ), found 283.

25

Step 4: 5-bromo-N-(4-fluorobenzyl)-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxamide

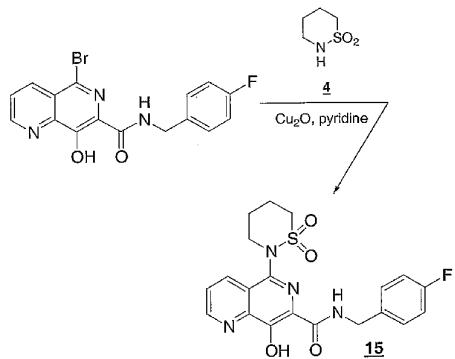
WO 03/016309

PCT/US02/27151



- A slurry of the ester from Step 3 (0.50g, 0.177 mmol) and 4-fluorobenzylamine (0.243g, 1.94 mmol) in toluene (2 mL) were heated at reflux for 20 hrs. Upon cooling to room temperature, the resulting solids were collected by filtration and washed with methanol (3 mL) and then with diethyl ether (5 mL) to afford the title compound as a white solid (0.601 g, 90%).
- <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 9.20 (1H, d, J=4.3 Hz), 8.56 (1H, d, J=8.4Hz), 8.17 (1H, m), 7.74 (1H, dd, J=8.4 and 4.3 Hz), 7.39 (2H, m), 7.07 (2H, t, J=8.6Hz), 4.67 (2H, d, J=6.2 Hz) ppm.
- FAB MS calcd for BrC<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>F 376 (MH<sup>+</sup>), found 376.

Step 5: 5-(1,1-dioxido-1,2-thiazinan-2-yl)-N-(4-fluorobenzyl)-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxamide (**15**)



WO 03/016309

PCT/US02/27151

Run 1

To a mixture of 1,4 butanesultam (prepared as in White et al, *J.Org Chem.* 1987, **52**: 2162) (1.00 g, 7.40 mmol), 5-bromo-N-(4-fluorobenzyl)-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxamide (3.06 g, 8.14 mmol), and Cu<sub>2</sub>O (1.06 g, 7.40 mmol) under an atmosphere of argon was added pyridine (50 mL), and the suspension was stirred at reflux for 16 h. The reaction was allowed to cool to room temperature and filtered to remove the solids. The solids were washed with chloroform (500 mL). The resulting filtrate was evaporated to dryness and the residue was dissolved in chloroform (1 L) and vigorously stirred with a slurry of EDTA (4.0 g) in water (150 mL). After a period of 16 h, the chloroform extracts were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and evaporated in vacuo. The residue was purified by reverse phase HPLC. (Waters PrePak 500 cartridge C18, Gradient elution with Water : Acetonitrile 95:5 to 5:95 with 0.1% TFA at 75mL/min over 45mins). Lyophilization of the pure fractions afforded the title compound **15** as an off-white solid (0.660, 19%).

15      <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>DMSO, 400MHz) δ 9.25 (1H, t, J=6.4Hz), 9.16 (1H, d, J=4.1Hz), 8.56 (1H, d, J=8.4Hz), 7.86 (1H, dd, J=8.4 and 4.1Hz), 7.41 (2H, dd, J=8.4 and 5.7Hz), 7.16 (2H, t, J=8.8Hz), 4.60 (2H, d, J=6.3Hz) 4.00-3.70(2H, m), 3.65-3.45 (2H, m), 2.35-2.10(3H, m), 1.70 (1H, m) ppm.  
FAB MS calcd for C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S 431 (MH<sup>+</sup>), found 431.

20

Run 2

To a mixture of 1,4 butanesultam (7.187 g, 53.17 mmol), 5-bromo-N-(4-fluorobenzyl)-8-hydroxy-1,6-naphthyridine-7-carboxamide (20.00 g, 53.17 mmol), and Cu<sub>2</sub>O (7.607 g, 53.17 mmol) under an atmosphere of argon was added pyridine (500 mL), and the suspension was stirred at reflux for 16 h. The reaction was allowed to cool to room temperature and filtered to remove the solids. The solids were washed with chloroform. The resulting filtrate was evaporated to dryness and the residue was dissolved in chloroform (600mL) and vigorously stirred with a saturated aqueous solution of disodium EDTA (450 mL). After 0.5 hr, the chloroform extracts were separated and treated again with a saturated aqueous solution of disodium EDTA (350 mL). After 0.5 hr, the chloroform extracts were separated, dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and evaporated in vacuo. The sticky residue (23.0g) was dissolved in refluxing 95% aqueous ethanol (900 mL) and filtered hot to remove traces of solid. The filtrate was cooled and concentrated in vacuo until a solid began to precipitate. The solution was

WO 03/016309

PCT/US02/27151

allowed to crystallize at room temperature for 16 hrs. The resulting solids were collected by filtration, washed with diethyl ether and air dried to afford the crude product (12.5g). The solids (12.5g) were recrystallized from 95% aqueous ethanol (500 mL) to afford the product **15** as its monoethanolate (10.76g, 42%).

- 5    <sup>1</sup>H NMR (<sup>1</sup>D DMSO, 400MHz) δ 9.25 (1H, t, *J*=6.4Hz), 9.16 (1H, d, *J*=4.1Hz), 8.56 (1H, d, *J*=8.4Hz), 7.86 (1H, dd, *J*=8.4 and 4.1Hz), 7.41 (2H, dd, *J*=8.4 and 5.7Hz), 7.16 (2H, t, *J*=8.8Hz), 4.60 (2H, d, *J*=6.3Hz) 4.00-3.70(2H, m), 3.65-3.45 (2H, m), 2.35-2.10(3H, m), 1.70 (1H, m) ppm.  
FAB MS calcd for C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S 431 (MH<sup>+</sup>), found 431.

10

While the foregoing specification teaches the principles of the present invention, with examples provided for the purpose of illustration, the practice of the invention encompasses all of the usual variations, adaptations and/or modifications that come within the scope of the following claims.

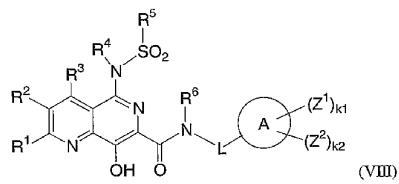
15

WO 03/016309

PCT/US02/27151

## WHAT IS CLAIMED IS:

1. A process for preparing a compound of Formula (VIII):

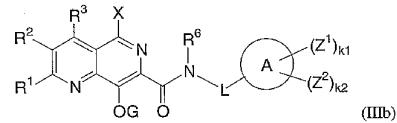
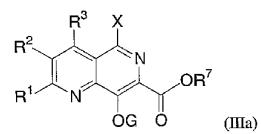


5

which comprises:

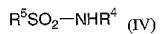
- (C) reacting a compound of Formula (IIIa) or (IIIb):

10



15

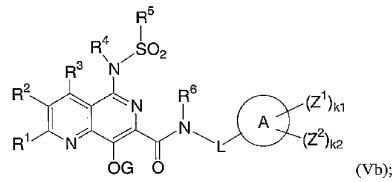
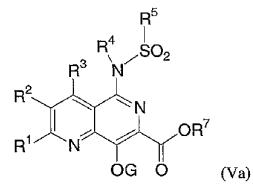
- with a sulfonamide of Formula (IV):



in solvent and in the presence of a copper promoter and a copper chelating agent to  
20 obtain a compound of Formula (Va) or (Vb):

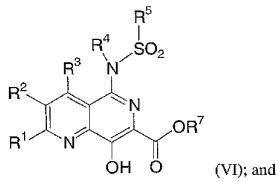
WO 03/016309

PCT/US02/27151



5 (D) when the compound resulting from Step C is Compound Va,

(D1) treating Compound Va with a phenol deprotecting agent  
to obtain a compound of Formula (VI):

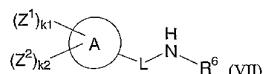


10

(D2) coupling Compound VI with an amine of Formula  
(VII):

WO 03/016309

PCT/US02/27151



to obtain Compound VIII; and

- 5 (E) when the compound resulting from Step C is Compound Vb,  
treating Compound Vb with a phenol deprotecting agent to obtain Compound VIII;

wherein

- 10 A is phenyl or phenyl fused to a carbocycle to form a fused carbocyclic ring system;

G is a phenol protective group; or alternatively and with the proviso that the reactant  
in Step C is Compound IIIa, G and R<sup>7</sup> together with the phenolic oxygen moiety and  
carbonyloxy moiety to which they are attached form a phenol protective cyclic group.

- 15 of formula:



- 20 wherein \* and \*\* respectively denote the points of fusion to ring carbons 7 and 8 in  
the naphthyridine ring; and Y is -C(R<sup>c</sup>)(R<sup>d</sup>)- or -B(R<sup>e</sup>)-;

L is a linker connecting a ring atom of A to the nitrogen of the -N(R<sup>6</sup>)- moiety,  
wherein L is

- 25 (i) a single bond connecting ring system A directly to N(R<sup>6</sup>),  
(ii) -(C<sub>1-6</sub> alkyl),  
(iii) -(C<sub>2-6</sub> alkenyl)-, or  
(iv) -(C<sub>0-6</sub> alkyl)-(C<sub>3-6</sub> cycloalkyl)-(C<sub>0-6</sub> alkyl)-;

X is halo;

- 30 each Z<sup>1</sup> is a substituent on A independently selected from the group consisting of:  
- 79 -

WO 03/016309

PCT/US02/27151

- (1) -H,
- (2) -C<sub>1-6</sub> alkyl, which is optionally substituted with from 1 to 7 substituents each of which is independently halogen, -O-C<sub>1-6</sub> alkyl, -O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, or -C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>,
- 5 (3) -O-C<sub>1-6</sub> alkyl, which is optionally substituted with from 1 to 7 substituents each of which is independently halogen, -O-C<sub>1-6</sub> alkyl, -OH, or -SR<sup>a</sup>,
- (4) -OH,
- 10 (5) halogen,
- (6) -NO<sub>2</sub>,
- (7) -CN,
- (8) -C(=O)R<sup>a</sup>,
- (9) -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>,
- 15 (10) -SR<sup>a</sup>,
- (11) -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>,
- (12) -C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>,
- (13) -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>,
- (14) -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, and
- 20 (15) -C<sub>2-5</sub> alkenyl;

k1 is an integer equal to zero, 1, 2, 3, 4 or 5;

each Z<sup>2</sup> is a substituent on A independently selected from the group consisting of:

- 25 (1) -H,
  - (2) aryl,
  - (3) -O-aryl,
  - (4) -C<sub>1-6</sub> alkyl-aryl,
  - (5) -O-C<sub>1-6</sub> alkyl-aryl,
  - 30 (6) heteroaryl
  - (7) -O-heteroaryl,
  - (8) -C<sub>1-6</sub> alkyl-heteroaryl, and
  - (9) -O-C<sub>1-6</sub> alkyl-heteroaryl,
- wherein the aryl in any of (2) to (5) or the heteroaryl in any of (6) to (9) is optionally substituted with from 1 to 5 substituents each of which is

35 - 80 -

WO 03/016309

PCT/US02/27151

independently halogen, -C<sub>1-6</sub> alkyl, -C<sub>1-6</sub> haloalkyl, -O-C<sub>1-6</sub> alkyl, -O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, or -C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>;

5 k2 is an integer equal to zero, 1, or 2;

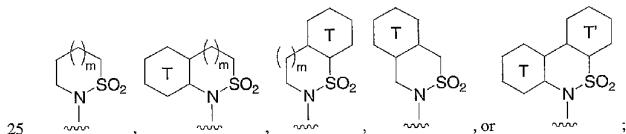
each of R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> is independently:

- (1) -H,
- (2) -C<sub>1-6</sub> alkyl, which is optionally substituted with from 1 to 7 substituents each of which is independently halogen, -O-C<sub>1-6</sub> alkyl, -O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, or -C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>,
- (3) -O-C<sub>1-6</sub> alkyl, which is optionally substituted with from 1 to 7 substituents each of which is independently halogen, -O-C<sub>1-6</sub> alkyl, -OH, or -SR<sup>a</sup>,
- (4) -OH,
- (5) halogen,
- (6) -NO<sub>2</sub>,
- (7) -CN,
- (8) -C(=O)R<sup>a</sup>,
- (9) -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>,
- (10) -SR<sup>a</sup>,
- (11) -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>,
- (12) -C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>,
- (13) -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>,
- (14) -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, and
- (15) -C<sub>2-5</sub> alkenyl;
- (16) aryl,
- (17) -O-aryl,
- (18) -C<sub>1-6</sub> alkyl-aryl,
- (19) -O-C<sub>1-6</sub> alkyl-aryl,
- (20) heteroaryl
- (21) -O-heteroaryl,
- (22) -C<sub>1-6</sub> alkyl-heteroaryl, and

WO 03/016309

PCT/US02/27151

- (23) -O-C1-6 alkyl-heteraryl,  
 wherein the aryl in any of (16) to (19) or the heteraryl in any of (20)  
 to (23) is optionally substituted with from 1 to 5 substituents each of  
 which is independently halogen, -C1-6 alkyl, -C1-6 haloalkyl, -O-C1-6  
 alkyl, -O-C1-6 haloalkyl, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>,  
 -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, or -C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>;
- 5 R<sup>4</sup> is -H, -C1-6 alkyl, or aryl; wherein the alkyl is optionally substituted with from 1  
 to 7 substituents each of which is independently halogen, -O-C1-6 alkyl, -O-C1-6  
 haloalkyl, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, or -C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>;  
 10 and the aryl is optionally substituted with from 1 to 7 substituents each of which is  
 independently halogen, -C1-6 alkyl, -C1-6 haloalkyl, -O-C1-6 alkyl, -O-C1-6  
 haloalkyl, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, or -C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>;
- 15 R<sup>5</sup> is C1-6 alkyl or aryl; wherein the alkyl is optionally substituted with from 1 to 7  
 substituents each of which is independently halogen, -O-C1-6 alkyl, -O-C1-6  
 haloalkyl, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, or -C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>;  
 20 and the aryl is optionally substituted with from 1 to 7 substituents each of which is  
 independently halogen, -C1-6 alkyl, -C1-6 haloalkyl, -O-C1-6 alkyl, -O-C1-6  
 haloalkyl, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, or -C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>;
- or alternatively R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> together with the -NSO<sub>2</sub>- moiety to which they are  
 attached form a sultam group of formula:



wherein T and T' are each independently a 6-membered carbocyclic ring which is  
 saturated, partially unsaturated, or aromatic; m is an integer equal to zero, 1, or 2; and  
 the sultam group is optionally substituted with from 1 to 4 substituents each of which

WO 03/016309

PCT/US02/27151

is independently halogen, -C<sub>1-6</sub> alkyl, -C<sub>1-6</sub> haloalkyl, -O-C<sub>1-6</sub> alkyl, -O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, or -C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>;

R<sup>6</sup> is -H or -C<sub>1-6</sub> alkyl, wherein the alkyl is optionally substituted with from 1 to 7 substituents independently selected from halogen, -O-C<sub>1-6</sub> alkyl, -O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, and -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>;

R<sup>7</sup> is -H, -C<sub>1-6</sub> alkyl or aryl, wherein the alkyl is optionally substituted with from 1 to 7 substituents each of which is independently halogen, -O-C<sub>1-6</sub> alkyl, -O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, or phenyl, and the aryl is optionally substituted with from 1 to 7 substituents each of which is independently halogen, -C<sub>1-6</sub> alkyl, -C<sub>1-6</sub> haloalkyl, -O-C<sub>1-6</sub> alkyl, -O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, or -C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>;

each R<sup>a</sup> is independently -H or -C<sub>1-6</sub> alkyl;

each R<sup>b</sup> is independently -C<sub>1-6</sub> alkyl; and

R<sup>c</sup> and R<sup>d</sup> are each independently -H or -C<sub>1-6</sub> alkyl which is optionally substituted with from 1 to 7 substituents each of which is independently halogen, -O-C<sub>1-6</sub> alkyl, or -O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl;

R<sup>e</sup> is -C<sub>1-6</sub> alkyl, -O-C<sub>1-6</sub> alkyl, aryl, or -O-aryl; wherein the alkyl is optionally substituted with from 1 to 7 substituents each of which is independently halogen, -O-C<sub>1-6</sub> alkyl, or -O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl; and the aryl is optionally substituted with from 1 to 7 substituents each of which is independently halogen, -C<sub>1-6</sub> alkyl, -C<sub>1-6</sub> haloalkyl, -O-C<sub>1-6</sub> alkyl, -O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CHO, -C(=O)-C<sub>1-6</sub> alkyl, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> alkyl, -SH, -S-C<sub>1-6</sub> alkyl, -N(-C<sub>1-6</sub> alkyl)<sub>2</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, or -C(=O)N(-C<sub>1-6</sub> alkyl)<sub>2</sub>;

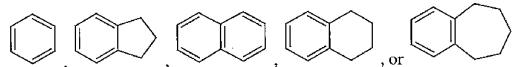
and wherein each aryl is independently phenyl, naphthyl, anthryl, or phenanthryl;

WO 03/016309

PCT/US02/27151

and each heteroaryl is independently a 5- or 6-membered heteroaromatic ring containing from 1 to 3 heteroatoms selected from N, O and S and a balance of carbon atoms.

5           2.     The process according to claim 1, wherein A is



3.     The process according to claim 2, wherein A is



10           4.     The process according to claim 1, wherein the -OG group on Compounds IIIa and Va or Compounds IIIb or Vb is an ether, a silyl ether, a carboxylic ester, a carbonate, a phosphinate or a sulfonate.

15           5.     The process according to claim 4, wherein G is:

- (1) -C<sub>1-6</sub> alkyl,
- (2) -C<sub>1-6</sub> alkyl-aryl,
- (3) -C<sub>1-6</sub> alkyl-O-C<sub>1-6</sub> alkyl,
- (4) -C<sub>1-6</sub> alkyl-O-C<sub>1-6</sub> alkyl-aryl,
- (5) -C<sub>3-8</sub> cycloalkyl,
- (6) allyl,
- (7) -Si(C<sub>1-6</sub> alkyl)<sub>n</sub>(aryl)<sub>3-n</sub>, wherein n is an integer equal to zero, 1, 2, or 3;
- (8) -C(=O)-C<sub>1-6</sub> alkyl,
- (9) -C(=O)-aryl,
- (10) -C(=O)-C<sub>1-6</sub> alkyl-aryl,
- (11) -C(=O)-O-C<sub>1-6</sub> alkyl,
- (12) -C(=O)-O-aryl,
- (13) -C(=O)-O-C<sub>1-6</sub> alkyl-aryl,

WO 03/016309

PCT/US02/27151

- (14) -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> alkyl,  
(15) -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> haloalkyl,  
(16) -SO<sub>2</sub>-aryl, or  
(17) -P(O)(-C<sub>1-6</sub> alkyl)<sub>2</sub>
- 5           wherein the aryl in (2), (4), (9), (10), (12), (13), or (16), and each aryl in (7) is optionally substituted with from 1 to 5 substituents each of which is independently halogen, -C<sub>1-4</sub> alkyl, -O-C<sub>1-4</sub> alkyl, or nitro.
- 10          6. The process according to claim 1, wherein L is -(C<sub>1-6</sub> alkyl)-.
7. The process according to claim 6, wherein L is -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-.
8. The process according to claim 1, wherein each Z<sup>1</sup> is
- 15          independently selected from the group consisting of:
- (1) H,  
(2) -C<sub>1-4</sub> alkyl, which is optionally substituted with from 1 to 5 substituents each of which is independently halogen, -O-C<sub>1-4</sub> alkyl, or -O-C<sub>1-4</sub> haloalkyl,
- 20          (3) -O-C<sub>1-4</sub> alkyl, which is optionally substituted with from 1 to 5 substituents each of which is independently halogen or -O-C<sub>1-4</sub> alkyl,  
(4) halogen,  
(5) -CN,  
25          (6) -C(=O)R<sup>a</sup>,  
(7) -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>,  
(8) -SR<sup>a</sup>,  
(9) -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>,  
(10) -C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>,
- 30          (11) -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>,  
(12) -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, and  
(13) -C<sub>2-5</sub> alkenyl; and

each Z<sup>2</sup> is independently selected from the group consisting of:

WO 03/016309

PCT/US02/27151

- (1) -H,  
(2) aryl,  
(3) -O-aryl,  
(4) -C<sub>1-4</sub> alkyl-aryl, and  
5 (5) -O-C<sub>1-4</sub> alkyl-aryl,  
wherein the aryl in any of (2) to (5) is phenyl or naphthyl and is optionally substituted with from 1 to 5 substituents each of which is independently halogen, -C<sub>1-4</sub> alkyl, -C<sub>1-4</sub> haloalkyl, -O-C<sub>1-4</sub> alkyl, or -O-C<sub>1-4</sub> haloalkyl.

10 9. The process according to claim 8, wherein k1 is an integer equal to zero, 1, 2 or 3; and k2 is an integer equal to zero or 1.

10. The process according to claim 1, wherein each of R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and  
15 R<sup>3</sup> is independently:  
(1) -H,  
(2) -C<sub>1-4</sub> alkyl  
(3) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>CF<sub>3</sub>,  
(4) -O-C<sub>1-4</sub> alkyl,  
20 (5) -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>CF<sub>3</sub>,  
(6) halogen selected from -F, -Cl and -Br,  
(7) phenyl,  
(8) -O-phenyl,  
25 (9) -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-phenyl, or  
(10) -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-phenyl,  
wherein the phenyl in any of (7) to (10) is optionally substituted with from 1 to 4 substituents each of which is independently -F, -Cl, -Br, -C<sub>1-4</sub> alkyl, -C<sub>1-4</sub> haloalkyl, -O-C<sub>1-4</sub> alkyl, or -O-C<sub>1-4</sub> haloalkyl.

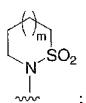
30 11. The process according to claim 10, wherein R<sup>1</sup> is -H, and R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are each as heretofore defined.

12. The process according to claim 11, wherein each of R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and  
35 R<sup>3</sup> is -H.

WO 03/016309

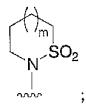
PCT/US02/27151

13. The process according to claim 1, wherein R<sup>4</sup> is -H, -C<sub>1-4</sub> alkyl, or phenyl, wherein the alkyl is optionally substituted with from 1 to 5 substituents each of which is independently halogen, -O-C<sub>1-4</sub> alkyl, or -O-C<sub>1-4</sub> haloalkyl; the phenyl is optionally substituted with from 1 to 4 substituents each of which is independently halogen, -C<sub>1-4</sub> alkyl, -C<sub>1-4</sub> haloalkyl, -O-C<sub>1-4</sub> alkyl, or -O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl;
- 5 R<sup>5</sup> is C<sub>1-4</sub> alkyl or phenyl, wherein the alkyl is optionally substituted with from 1 to 5 substituents each of which is independently halogen, -O-C<sub>1-4</sub> alkyl, or -O-C<sub>1-4</sub> haloalkyl; the phenyl is optionally substituted with from 1 to 4 substituents each of which is independently halogen, -C<sub>1-4</sub> alkyl, -C<sub>1-4</sub> haloalkyl, -O-C<sub>1-4</sub> alkyl, or -O-C<sub>1-4</sub> haloalkyl; or
- 10 15 alternatively R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> together with the -NSO<sub>2</sub>- moiety to which they are attached form a sultam group of formula:



- 20 wherein m is an integer equal to zero, 1, or 2; and the sultam group is optionally substituted with from 1 to 3 substituents each of which is independently halogen, -C<sub>1-4</sub> alkyl, -C<sub>1-4</sub> haloalkyl, -O-C<sub>1-4</sub> alkyl, or -O-C<sub>1-4</sub> haloalkyl.

14. The process according to claim 13, wherein R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> together with the -NSO<sub>2</sub>- moiety to which they are attached form a sultam group of formula:
- 25



WO 03/016309

PCT/US02/27151

wherein m is an integer equal to zero, 1, or 2.

15. The process according to claim 1, wherein R<sup>6</sup> is -H or -C<sub>1-4</sub> alkyl.

5

16. The process according to claim 21, wherein R<sup>6</sup> is -H.

17. The process according to claim 1, wherein R<sup>7</sup> is -C<sub>1-4</sub> alkyl.

10 18. The process according to claim 1, wherein the solvent in Step C is a polar aprotic solvent selected from the group consisting of nitriles, tertiary amides, ureas, ethers, N-alkylpyrrolidones, pyridines, halohydrocarbons, and esters.

15 19. The process according to claim 1, wherein Step C is conducted at a temperature in the range of from about 20 to about 300°C.

20 20. The process according to claim 1, wherein the copper promoter in Step C is copper metal, a copper oxide, or a copper salt selected from the group consisting of copper sulfides, halides, sulfonates, alkoxides, carboxylates, sulfates, thiocyanates, and nitrates.

21. The process according to claim 1, wherein the copper chelating agent in Step C is a polyamine, a polyaminocarboxylic acid, or a fused or singly bonded bipyridyl compound.

25

22. The process according to claim 1, wherein the copper promoter is employed in Step C in an amount in the range of from about 0.1 to about 10 equivalents per equivalent of Compound IIIa or IIIb.

30 23. The process according to claim 1, wherein the ratio of equivalents of copper chelating agent to copper promoter in Step C is in the range of from about 1:2 to about 2:1.

WO 03/016309

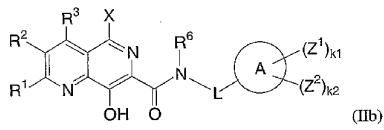
PCT/US02/27151

24. The process according to claim 1, wherein the sulfonamide IV is employed in Step C in the amount of from about 0.5 to about 5 equivalents per equivalent of Compound IIIa or IIIb.

5 25. The process according to claim 1, wherein the -OG group on Compound Va or Vb is an ether, a silyl ether, a carboxylic ester, or a sulfonate and treating in Step D1 or Step E comprises contacting Compound Va or Vb with an acid or base to cleave G to obtain Compound VI or VII.

10 26. The process according to claim 1, wherein the coupling of Step (D2) comprises reacting amine VII with Compound VI in solvent at a temperature in the range of from about 40 to about 200°C.

15 27. The process according to claim 1, which further comprises:  
 (B) treating a compound of Formula (IIa) or (IIb):



with a phenol protecting agent to obtain Compound (IIIa) or (IIIb).

28. The process according to claim 27, wherein the phenol  
 25 protecting agent in Step B is selected from the group consisting of:  
 (i) a compound of formula Ga-Q, wherein Q is halide and Ga is:

WO 03/016309

PCT/US02/27151

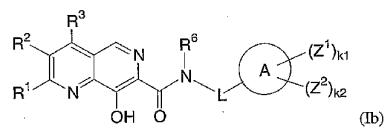
- (1) -C<sub>1-6</sub> alkyl,  
 (2) -C<sub>1-6</sub> alkyl-aryl,  
 (3) -C<sub>1-6</sub> alkyl-O-C<sub>1-6</sub> alkyl,  
 (4) -C<sub>1-6</sub> alkyl-O-C<sub>1-6</sub> alkyl-aryl,  
 5 (5) -C<sub>3-8</sub> cycloalkyl,  
 (6) allyl,  
 (7) -Si(C<sub>1-6</sub> alkyl)<sub>n</sub>(aryl)<sub>3-n</sub>, wherein n is an integer equal  
     to zero, 1, 2, or 3;  
 (8) -C(=O)-C<sub>1-6</sub> alkyl,  
 10 (9) -C(=O)-aryl,  
 (10) -C(=O)-C<sub>1-6</sub> alkyl-aryl,  
 (11) -C(=O)-O-C<sub>1-6</sub> alkyl,  
 (12) -C(=O)-O-aryl,  
 (13) -C(=O)-O-C<sub>1-6</sub> alkyl-aryl,  
 15 (14) -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> alkyl,  
 (15) -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, or  
 (16) -SO<sub>2</sub>-aryl,  
 (ii) a sulfate compound of formula (Gb)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, wherein Gb is -C<sub>1-6</sub>  
 alkyl or -C<sub>1-6</sub> alkyl-aryl; and  
 20 (iii) an anhydride of formula (Gc)<sub>2</sub>O, wherein Gc is -C(=O)-C<sub>1-6</sub>  
 alkyl, -C(=O)-aryl, or -C(=O)-C<sub>1-6</sub> alkyl-aryl;  
 (iv) a diazo compound of formula Gd-N<sub>2</sub>, wherein Gd is -C<sub>1-6</sub>  
 alkylideny, -C<sub>1-6</sub> alkylidene-aryl or -C<sub>3-8</sub> cycloalkylideny;  
 wherein each aryl in (i), (iii), or (iv) is optionally substituted with from  
 25 1 to 5 substituents each of which is independently halogen, -C<sub>1-4</sub> alkyl, -O-C<sub>1-4</sub>  
 alkyl, or nitro;  
 and wherein treatment with Ga-Q, (Gb)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, or (Gc)<sub>2</sub>O results in the  
 attachment of Ga, Gb, or Gc as the phenol protective group G in Compound IIIa or  
 IIIb, and treatment with Gd-N<sub>2</sub> results in the attachment of GdH as the phenol  
 30 protective group G in Compound IIIa or IIIb.
29. The process according to claim 27, which further comprises:  
 (A) contacting a compound of Formula (Ia) or (Ib):

WO 03/016309

PCT/US02/27151



(Ia)

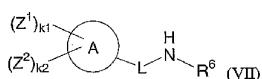


(Ib)

5 with a halogenating agent to obtain Compound (IIa) or (IIb).

30. The process according to claim 29, wherein the compound employed in Step A is Compound Ib, and the process further comprises coupling Compound (Ia) with an amine of Formula (VII):

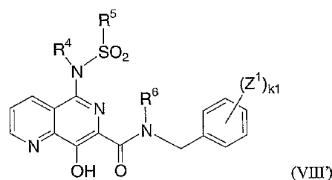
10



to obtain Compound IIb.

15

31. A process for preparing a compound of Formula (VIII):



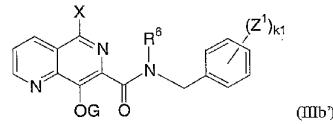
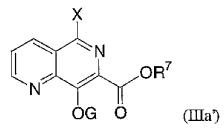
WO 03/016309

PCT/US02/27151

which comprises:

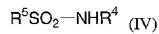
- (C) reacting a compound of Formula (IIIa') or (IIIb'):

5



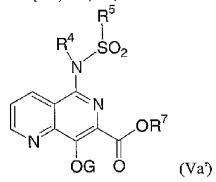
with a sulfonamide of Formula (IV):

10



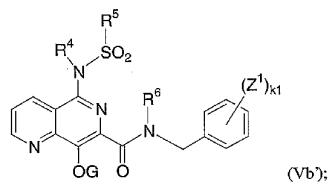
in solvent and in the presence of a copper promoter and a copper chelating agent to obtain a compound of Formula (Va') or (Vb'):

15



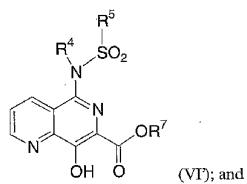
WO 03/016309

PCT/US02/27151

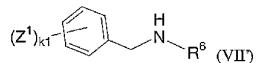


(D) when the compound resulting from Step C is Compound Va';

5 (D1) treating Compound Va' with a phenol deprotecting agent to obtain a compound of Formula (VI):



10 (D2) coupling Compound VI with an amine of Formula (VII):



15 to obtain Compound VII'; and

(E) when the compound resulting from Step C is Compound Vb', treating Compound Vb' with a phenol deprotecting agent to obtain Compound VII';

20 wherein:

WO 03/016309

PCT/US02/27151

each Z<sup>1</sup> is independently selected from the group consisting of:

- (1) -H,
- (2) -C<sub>1-6</sub> alkyl, which is optionally substituted with from 1 to 7 substituents each of which is independently halogen, -O-C<sub>1-6</sub> alkyl, -O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, or -C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>,
- (3) -O-C<sub>1-6</sub> alkyl, which is optionally substituted with from 1 to 7 substituents each of which is independently halogen, -O-C<sub>1-6</sub> alkyl, -OH, or -SR<sup>a</sup>,
- (4) -OH,
- (5) halogen,
- (6) -NO<sub>2</sub>,
- (7) -CN,
- (8) -C(=O)R<sup>a</sup>,
- (9) -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>,
- (10) -SR<sup>a</sup>,
- (11) -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>,
- (12) -C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>,
- (13) -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>,
- (14) -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, and
- (15) -C<sub>2-5</sub> alkenyl;

k<sub>1</sub> is an integer equal to zero, 1, 2, 3, 4 or 5;

G is a phenol protective group; or alternatively and with the proviso that the reactant in Step C is Compound IIIa', G and R<sup>7</sup> together with the phenolic oxygen moiety and carbonyloxy moiety to which they are attached form a phenol protective cyclic group of formula:

30



WO 03/016309

PCT/US02/27151

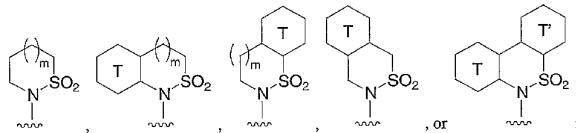
wherein \* and \*\* respectively denote the points of fusion to ring carbons 7 and 8 in the naphthyridine ring; and Y is -C(R<sup>c</sup>)(R<sup>d</sup>)- or -B(R<sup>e</sup>)-;

X is halo;

5 R<sup>4</sup> is -H, -C<sub>1-6</sub> alkyl, or aryl; wherein the alkyl is optionally substituted with from 1 to 7 substituents each of which is independently halogen, -O-C<sub>1-6</sub> alkyl, -O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, or -C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>; and the aryl is optionally substituted with from 1 to 7 substituents each of which is independently halogen, -C<sub>1-6</sub> alkyl, -C<sub>1-6</sub> haloalkyl, -O-C<sub>1-6</sub> alkyl, -O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, or -C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>;

10 R<sup>5</sup> is C<sub>1-6</sub> alkyl or aryl; wherein the alkyl is optionally substituted with from 1 to 7 substituents each of which is independently halogen, -O-C<sub>1-6</sub> alkyl, -O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, or -C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>; and the aryl is optionally substituted with from 1 to 7 substituents each of which is independently halogen, -C<sub>1-6</sub> alkyl, -C<sub>1-6</sub> haloalkyl, -O-C<sub>1-6</sub> alkyl, -O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, or -C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>;

15 20 or alternatively R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> together with the -NSO<sub>2</sub>- moiety to which they are attached form a sultam group of formula:



25 30 wherein T and T' are each independently a 6-membered carbocyclic ring which is saturated, partially unsaturated, or aromatic; m is an integer equal to zero, 1, or 2; and the sultam group is optionally substituted with from 1 to 4 substituents each of which is independently halogen, -C<sub>1-6</sub> alkyl, -C<sub>1-6</sub> haloalkyl, -O-C<sub>1-6</sub> alkyl, -O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, or -C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>;

WO 03/016309

PCT/US02/27151

R<sup>6</sup> is -H or -C<sub>1-6</sub> alkyl, wherein the alkyl is optionally substituted with from 1 to 7 substituents independently selected from halogen, -O-C<sub>1-6</sub> alkyl, -O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, and -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>;

5 R<sup>7</sup> is -H, -C<sub>1-6</sub> alkyl or aryl, wherein the alkyl is optionally substituted with from 1 to 7 substituents each of which is independently halogen, -O-C<sub>1-6</sub> alkyl, -O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, or phenyl; and the aryl is optionally substituted with from 1 to 7 substituents each of which is independently halogen, -C<sub>1-6</sub> alkyl, -C<sub>1-6</sub> haloalkyl, -O-C<sub>1-6</sub> alkyl, -O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, or -C(=O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>;

each R<sup>a</sup> is independently -H or -C<sub>1-6</sub> alkyl;

each R<sup>b</sup> is independently -C<sub>1-6</sub> alkyl; and

15 R<sup>c</sup> and R<sup>d</sup> are each independently -H or -C<sub>1-6</sub> alkyl which is optionally substituted with from 1 to 7 substituents each of which is independently halogen, -O-C<sub>1-6</sub> alkyl, or -O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl;

20 R<sup>e</sup> is -C<sub>1-6</sub> alkyl, -O-C<sub>1-6</sub> alkyl, aryl, or -O-aryl; wherein the alkyl is optionally substituted with from 1 to 7 substituents each of which is independently halogen, -O-C<sub>1-6</sub> alkyl, or -O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl; and the aryl is optionally substituted with from 1 to 7 substituents each of which is independently halogen, -C<sub>1-6</sub> alkyl, -C<sub>1-6</sub> haloalkyl, -O-C<sub>1-6</sub> alkyl, -O-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CHO, -C(=O)-C<sub>1-6</sub> alkyl, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> alkyl, -SH, -S-C<sub>1-6</sub> alkyl, -N(C<sub>1-6</sub> alkyl)<sub>2</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, or -C(=O)N(C<sub>1-6</sub> alkyl)<sub>2</sub>;

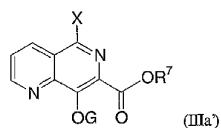
and wherein each aryl is independently phenyl, naphthyl, anthryl, or phenanthryl.

30 32. The process according to claim 31, which is a process for preparing Compound VIII' which comprises:

(C) reacting a compound of Formula (IIIa'):

WO 03/016309

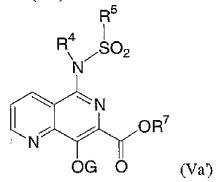
PCT/US02/27151



with a sulfonamide of Formula (IV):

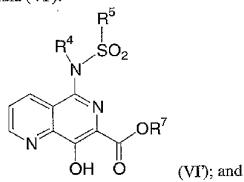


in solvent and in the presence of a copper promoter and a copper chelating agent to obtain a compound of Formula (Va):



10

(D1) treating Compound Va' with a phenol deprotecting agent to obtain a compound of Formula (VI):

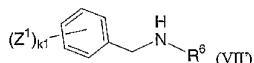


15

(D2) coupling Compound VI' with an amine of Formula (VII):

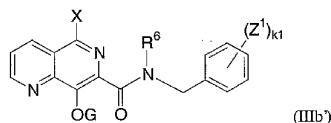
WO 03/016309

PCT/US02/27151

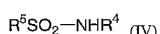


to obtain Compound VIII'.

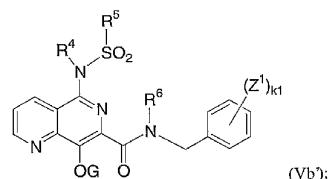
- 5           33. The process according to claim 31, which is a process for preparing Compound VIII', which comprises:
- (C) reacting a compound of Formula (IIIb):



- 10           with a sulfonamide of Formula (IV):



- 15           in solvent and in the presence of a copper promoter and a copper chelating agent to obtain a compound of Formula (Vb'):



- 20           (E) treating Compound Vb' with a phenol deprotecting agent to obtain Compound VIII'.

WO 03/016309

PCT/US02/27151

34. The process according to claim 31, wherein the -OG group on Compounds IIIa' and Va' or Compounds IIIb' or Vb' is an ether, a silyl ether, a carboxylic ester, a carbonate, a phosphinate or a sulfonate.

- 5           35. The process according to claim 34, wherein G is:  
(1) -C<sub>1-6</sub> alkyl,  
(2) -C<sub>1-6</sub> alkyl-aryl,  
(3) -C<sub>1-6</sub> alkyl-O-C<sub>1-6</sub> alkyl,  
(4) -C<sub>1-6</sub> alkyl-O-C<sub>1-6</sub> alkyl-aryl,  
10          (5) -C<sub>3-8</sub> cycloalkyl,  
(6) allyl,  
(7) -Si(C<sub>1-6</sub> alkyl)<sub>n</sub>(aryl)<sub>3-n</sub>, wherein n is an integer equal to zero, 1, 2, or 3;  
(8) -C(=O)-C<sub>1-6</sub> alkyl,  
15          (9) -C(=O)-aryl,  
(10) -C(=O)-C<sub>1-6</sub> alkyl-aryl,  
(11) -C(=O)-O-C<sub>1-6</sub> alkyl,  
(12) -C(=O)-O-aryl,  
(13) -C(=O)-O-C<sub>1-6</sub> alkyl-aryl,  
20          (14) -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> alkyl,  
(15) -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> haloalkyl,  
(16) -SO<sub>2</sub>-aryl, or  
(17) -P(O)(-C<sub>1-6</sub> alkyl)<sub>2</sub>  
wherein the aryl in (2), (4), (9), (10), (12), (13), or (16), and  
25          each aryl in (7) is optionally substituted with from 1 to 5  
substituents each of which is independently halogen, -C<sub>1-4</sub> alkyl, -O-C<sub>1-4</sub> alkyl, or nitro.

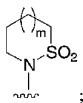
36. The process according to claim 31, wherein each Z<sup>1</sup> is  
30          independently -H, -C<sub>1-4</sub> alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>CF<sub>3</sub>, -O-C<sub>1-4</sub> alkyl, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>CF<sub>3</sub>, or  
halo selected from -F, -Cl and -Br; and

k1 is zero, 1 or 2.

WO 03/016309

PCT/US02/27151

37. The process according to claim 31, wherein R<sup>4</sup> is -H or -C<sub>1-4</sub> alkyl, and R<sup>5</sup> is C<sub>1-4</sub> alkyl; or alternatively R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> together with the -NSO<sub>2</sub>- moiety to which they are attached form a sultam group of formula:



5

wherein m is an integer equal to zero, 1, or 2.

38. The process according to claim 31, wherein R<sup>7</sup> is -C<sub>1-4</sub> alkyl.

10

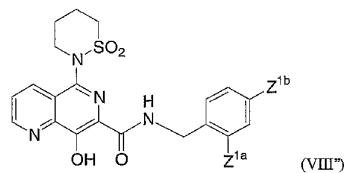
39. The process according to claim 31, wherein:  
the solvent in Step C is a polar aprotic solvent selected from the group consisting of nitriles, tertiary amides, ureas, ethers, N-alkylpyrrolidones, pyridines, halohydrocarbons, and esters;  
15 the sulfonamide IV is employed in Step C in the amount of from about 0.8 to about 3 equivalents per equivalent of Compound IIIa' or IIIb'; and  
Step C is conducted at a temperature in the range of from about 70 to about 150°C.

20 40. The process according to claim 39, wherein  
the copper promoter in Step C is copper metal, a copper oxide, or a copper salt selected from the group consisting of copper sulfides, halides, sulfonates, alkoxides, carbonates, carboxylates, sulfates, sulfites, thiocyanates, and nitrates;  
the copper chelating agent in Step C is a polyamine, a  
25 polyaminocarboxylic acid, or a fused or singly bonded bipyridyl compound;  
the copper promoter is employed in Step C in an amount in the range of from about 0.9 to about 3 equivalents per equivalent of Compound IIIa' or IIIb'; and  
the ratio of equivalents of copper chelating agent to copper promoter in Step C is in the range of from about 1:1.2 to about 1.2:1.

30 41. A process for preparing a compound of Formula (VIII''):

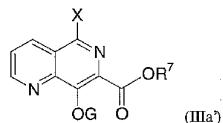
WO 03/016309

PCT/US02/27151

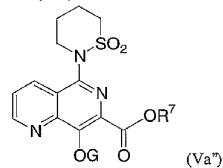


which comprises:

5 (C) reacting a compound of Formula (IIIa'):

with sultam 4:

10 in solvent and in the presence of a copper promoter and a copper chelating agent to obtain a compound of Formula (Va''):

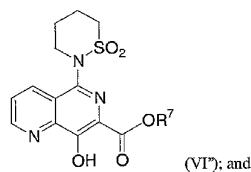


15

(D1) treating Compound Va'' with a phenol deprotecting agent to obtain a compound of Formula (VI''):

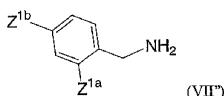
WO 03/016309

PCT/US02/27151



(VI')

(D2) coupling Compound VI' with an amine of Formula (VII''):



5

(VII'')

to obtain Compound VIII'; wherein:

G is a phenol protective group;

10

X is halo;

Z<sup>1a</sup> and Z<sup>1b</sup> are each independently -H or halo; and

15

R<sup>7</sup> is -C<sub>1-6</sub> alkyl, phenyl, or benzyl.

42. The process according to claim 41, wherein the -OG group on Compound Va or Vb is an ether, a silyl ether, a carboxylic ester, or a sulfonate.

20

43. The process according to claim 42, wherein G is -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> alkyl, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, or -SO<sub>2</sub>-aryl, wherein the aryl is optionally substituted with from 1 to 5 substituents each of which is independently halogen, -C<sub>1-4</sub> alkyl, -O-C<sub>1-4</sub> alkyl, or nitro.

25

44. The process according to claim 43, wherein G is CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub><sup>-</sup>, CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub><sup>-</sup>, or p-toluenesulfonyl.

WO 03/016309

PCT/US02/27151

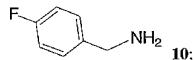
45. The process according to claim 44, wherein G is  
p-toluenesulfonyl.

5 46. The process according to claim 41, wherein X is Cl or Br.

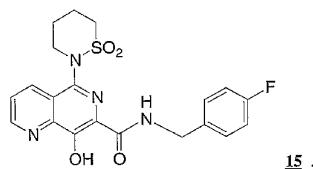
47. The process according to claim 41, wherein R<sup>7</sup> is -C<sub>1-4</sub> alkyl.

48. The process according to claim 41, wherein one of Z<sup>1a</sup> and Z<sup>1b</sup>  
10 is fluoro or chloro, and the other of Z<sup>1a</sup> and Z<sup>1b</sup> is H, fluoro, or chloro.

49. The process according to claim 41, wherein amine VII" in Step  
D2 is Compound 10:



15 and Compound VIII" is Compound 15:



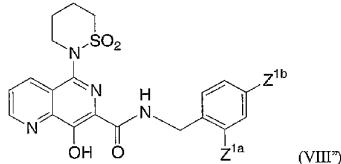
50. The process according to claim 41, wherein  
20 the solvent in Step C is a polar aprotic solvent selected from the group  
consisting of nitriles, tertiary amides, ethers, N-alkylpyrrolidones, and pyridines;  
Step C is conducted at a temperature in the range of from about 70 to  
about 150°C;  
the copper promoter in Step C is copper metal, a copper oxide, or a  
25 copper salt selected from the group consisting of copper sulfides, halides, sulfonates,  
alkoxides, carboxylates, sulfates, thiocyanates, and nitrates;

WO 03/016309

PCT/US02/27151

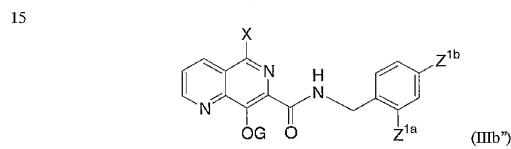
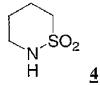
the copper chelating agent in Step C is a polyamine, a polyaminocarboxylic acid, or a fused or singly bonded bipyridyl compound;  
 the copper promoter is employed in Step C in an amount in the range of from about 0.9 to about 3 equivalents per equivalent of Compound IIIa';  
 5 the ratio of equivalents of copper chelating agent to copper promoter in Step C is in the range of from about 1:1.2 to about 1.2:1; and  
 the sultam **4** is employed in Step C in the amount of from about 0.8 to about 3 equivalents per equivalent of Compound IIIa'.

10 51. A process for preparing compound of Formula (VIII''),



which comprises:

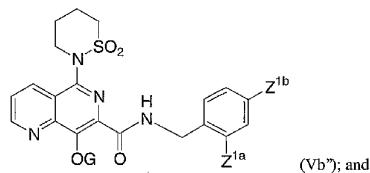
(C) reacting a compound of Formula (IIIb''):

with sultam **4**:

20 in solvent and in the presence of a copper promoter and a copper chelating agent to obtain a compound of Formula (Vb''):

WO 03/016309

PCT/US02/27151



(E) treating Compound Vb" with a phenol deprotecting agent to  
5 obtain Compound VIII"; wherein:

G is a phenol protective group;

X is halo; and

10 Z<sup>1a</sup> and Z<sup>1b</sup> are each independently -H or halo.

52. The process according to claim 51, wherein the -OG group on  
Compound Va or Vb is an ether, a silyl ether, a carboxylic ester, or a sulfonate.

15

53. The process according to claim 52, wherein G is  
-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> alkyl, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> haloalkyl, or -SO<sub>2</sub>-aryl, wherein the aryl is optionally  
substituted with from 1 to 5 substituents each of which is independently halogen,  
-C<sub>1-4</sub> alkyl, -O-C<sub>1-4</sub> alkyl, or nitro.

20

54. The process according to claim 53, wherein G is CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub><sup>-</sup>,  
CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub><sup>-</sup>, or p-toluenesulfonyl.

25 55. The process according to claim 54, wherein G is  
p-toluenesulfonyl.

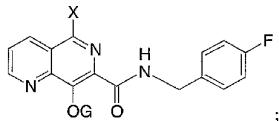
56. The process according to claim 51, wherein X is Cl or Br.

WO 03/016309

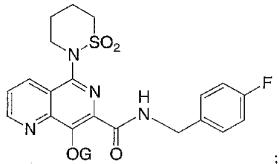
PCT/US02/27151

57. The process according to claim 51, wherein one of Z<sup>1a</sup> and Z<sup>1b</sup> is fluoro or chloro, and the other of Z<sup>1a</sup> and Z<sup>1b</sup> is H, fluoro, or chloro.

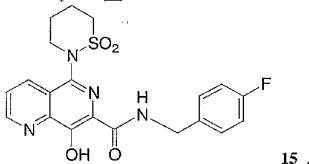
58. The process according to claim 51, wherein Compound IIIb" in Step C is:



Compound Vb" in Step E is



10 and Compound VIII" is Compound 15:



15 59. The process according to claim 51, wherein  
the solvent in Step C is a polar aprotic solvent selected from the group  
consisting of nitriles, N,N-dialkyl amides, ureas, ethers, N-alkylpyrrolidones, and  
pyridines;

Step C is conducted at a temperature in the range of from about 70 to  
about 150°C;

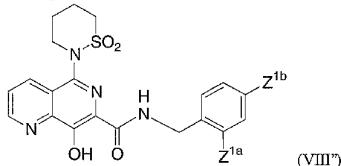
WO 03/016309

PCT/US02/27151

the copper promoter in Step C is copper metal, a copper oxide, or a copper salt selected from the group consisting of copper sulfides, halides, sulfonates, alkoxides, carboxylates, sulfates, thiocyanates, and nitrates;

- the copper chelating agent in Step C is a polyamine, a
- 5 polyaminocarboxylic acid, or a fused or singly bonded bipyridyl compound;
- the copper promoter is employed in Step C in an amount in the range of from about 0.9 to about 3 equivalents per equivalent of Compound IIIb";
- the ratio of equivalents of copper chelating agent to copper promotor in Step C is in the range of from about 1:1.2 to about 1.2:1; and
- 10 the sultam **4** is employed in Step C in the amount of from about 0.8 to about 3 equivalents per equivalent of Compound IIIb".

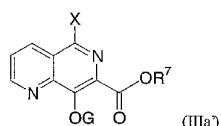
60. A process for preparing a compound of Formula (VIII"):



15

which comprises:

(C) reacting a compound of Formula (IIIa'):



20

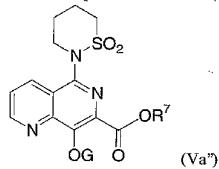
with sultam **4**:



WO 03/016309

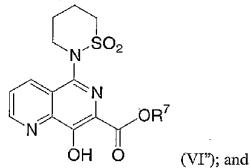
PCT/US02/27151

in solvent and in the presence of a catalytic amount of a copper (I) compound, a base and optionally a ligand to obtain a compound of Formula (Va''):



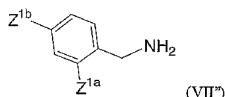
5

(D1) treating Compound Va'' with a phenol deprotecting agent to obtain a compound of Formula (VI''):



10

(D2) coupling Compound VI'' with an amine of Formula (VII''):



to obtain Compound VIII''; wherein G is a phenol protective group; X is halo; Z1a and  
15 Z1b are each independently -H or halo; and R7 is -C1-6 alkyl, phenyl, or benzyl.

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int'l Application No PCT/US 02/27151
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D471/04		
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) IPC 7 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, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category <sup>a</sup>	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 02 30930 A (ANTHONY NEVILLE J ; EGBERTSON MELISSA (US); FISHER THORSTEN E (US);) 18 April 2002 (2002-04-18) cited in the application page 170	1-60
A	CH 214 351 A (CILAG CHEMISCHES IND LAB A G) 15 April 1941 (1941-04-15) the whole document	1-60
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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		
*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention		
*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be made in the manner disclosed or cannot be considered to involve an inventive step when the document is read alone		
*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art		
*Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
6 November 2002	14/11/2002	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5018 Patentlaan 2 NL-2280 Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2440, Tx. 31 651 apo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Baston, E	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family membersInternational Application No  
PCT/US 02/27151

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0230930	A	18-04-2002	AU 1152702 A	22-04-2002
			AU 1187402 A	22-04-2002
			WO 0230930 A2	18-04-2002
			WO 0230931 A2	18-04-2002
CH 214351	A	15-04-1941	CH 212060 A	31-10-1940
			CH 214352 A	15-04-1941

---

フロントページの続き

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

(74)代理人 100103920

弁理士 大崎 勝真

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 マリグレス,ピーター・イー

アメリカ合衆国、ニュージャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 アスキン,デイビッド

アメリカ合衆国、ニュージャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

F ターム(参考) 4C065 AA01 AA04 BB09 CC01 DD02 EE02 HH06 JJ05 JJ08 KK01

LL01 PP03 PP17 QQ04 QQ05

4H039 CA71 CD20