

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4445753号
(P4445753)

(45) 発行日 平成22年4月7日(2010.4.7)

(24) 登録日 平成22年1月22日(2010.1.22)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01)
A61K 31/5415 (2006.01)
A61K 31/542 (2006.01)

C07D 417/14 C S P
A61K 31/436
A61K 31/5383
A61K 31/5415
A61K 31/542

請求項の数 6 (全 79 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-564044 (P2003-564044)
(86) (22) 出願日 平成15年1月27日 (2003.1.27)
(65) 公表番号 特表2005-525324 (P2005-525324A)
(43) 公表日 平成17年8月25日 (2005.8.25)
(86) 國際出願番号 PCT/EP2003/000823
(87) 國際公開番号 WO2003/064421
(87) 國際公開日 平成15年8月7日 (2003.8.7)
審査請求日 平成17年11月17日 (2005.11.17)
(31) 優先権主張番号 0202026.1
(32) 優先日 平成14年1月29日 (2002.1.29)
(33) 優先権主張国 英国(GB)
(31) 優先権主張番号 0229824.8
(32) 優先日 平成14年12月20日 (2002.12.20)
(33) 優先権主張国 英国(GB)

(73) 特許権者 397009934
グラクソ グループ リミテッド
G L A X O G R O U P L I M I T E D
イギリス ミドルセックス ユービー6
Oエヌエヌ グリーンフォード バークレー アベニュー グラクソ ウエルカム
ハウス (番地なし)
G l a x o W e l l c o m e H o u s e , B e r k e l e y A v e n u e G r e e n f o r d , M i d d l e s e x U B 6 O N N , G r e a t B r i t a i n
(74) 代理人 100081422
弁理士 田中 光雄

最終頁に続く

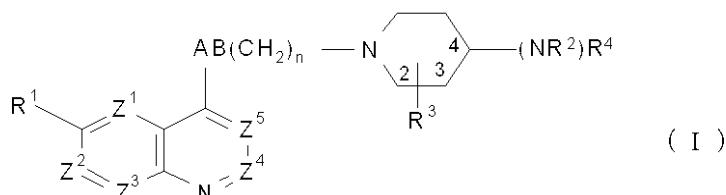
(54) 【発明の名称】アミノビペリジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I) :

【化 1】



10

[式中:

Z⁵はCHまたはC-C1であり、Z³はCHまたはCFであり、Z¹、Z²およびZ⁴は各々CHであるか；Z¹はNであり、Z³はCHであり、Z²およびZ⁴は各々CHであり、Z⁵はCHまたはC-C1であり；

R¹はメトキシまたはフッ素であり；R²は水素であり；R³は3位にあるフッ素であり；

20

R⁴ は、基 - U - R⁵ であり、ここで、

U は、CO、SO₂ および CH₂ から選択され、

R⁵ は：

4H - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 3 - オン - 6 - イル、

2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - イル、

3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - イル、

3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル、

7 - クロロ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル、 10

7 - クロロ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - イル、

7 - フルオロ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - イル、および

2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] チアジン - 7 - イル

から選択される基であり；

n は 0 であり、A は CH₂、または CHOH であり、B は CH₂、である】

で示される化合物または医薬上許容されるその塩。

20

【請求項 2】

- U - g - CH₂ - である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

R⁵ が以下から選択される、請求項 1 または 2 記載の化合物：

4H - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 3 - オン - 6 - イル

2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - イル

3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - イル

3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル 30

7 - クロロ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル

7 - クロロ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - イル。

【請求項 4】

— 6 - [({ (3S , 4R) - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシキノリン - 4 - イル) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 4 H - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 3 - オン および 6 - [({ (3R , 4S) - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシキノリン - 4 - イル) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 4 H - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 3 - オン ; 40

6 - ({ シス - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシキノリン - 4 - イル) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 - オンジアステレオ異性体 1 ;

6 - ({ シス - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシキノリン - 4 - イル) - エチル] - ピペリジン - 4 - イルアミノ } - メチル) - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 - オンジアステレオ異性体 2 ;

7 - クロロ - 6 - ({ シス - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシキノリン - 4 - イル) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 - オンジアステレオ異性体 1 ; 50

4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 - オン ;
 6 - [({ (3 S , 4 S) - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 -
 メトキシキノリン - 4 - イル) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 1 H
 - ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] チアジン - 3 - オンおよび 6 - [({ (3 R , 4 R)
 - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシキノリン - 4 - イ
 ル) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 1 H - ピリド [2 , 3 - b] [
 1 , 4] チアジン - 3 - オン ;
 6 - ({ シス - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシ - [
 1 , 5] ナフチリジン) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 4 H - ピリ
 ド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オンジアステレオ異性体 1 ;
 6 - ({ シス - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシ - [
 1 , 5] ナフチリジン) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 4 H - ピリ
 ド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オンジアステレオ異性体 2 ;
 6 - ({ シス - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシ - [
 1 , 5] ナフチリジン) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 4 H - ピリ
 ド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 - オンジアステレオ異性体 1 ;
 6 - ({ シス - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシ - [
 1 , 5] ナフチリジン) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 4 H - ピリ
 ド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 - オンジアステレオ異性体 2 ;
 7 - クロロ - 6 - ({ シス - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 -
 メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル)
 - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オンジアステレオ異性体 1 ;
 7 - クロロ - 6 - ({ シス - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 -
 メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル)
 - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オンジアステレオ異性体 2 ;
 6 - ({ シス - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (8 - フルオロ - 6
 - メトキシ - キノリン - 4 - イル) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) -
 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オンジアステレオ異性体 1 ;
 6 - ({ シス - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (8 - フルオロ - 6
 - メトキシ - キノリン - 4 - イル) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) -
 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 - オンジアステレオ異性体 1 ;
 6 - ({ (3 R , 4 S) - 1 - [2 - (3 - クロロ - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル
) - エチル] - 3 - フルオロ - ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 4 H - ピリド [
 3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 - オンおよび 6 - ({ (3 S , 4 R) - 1 - [2 -
 (3 - クロロ - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル) - エチル] - 3 - フルオロ - ピペリ
 ジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3
 - オン ;
 6 - ({ (3 R , 4 S) - 3 - フルオロ - 1 - [2 - (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチ
 リジン - 4 - イル) - エチル] - ピペリジン - 4 - イルアミノ } - メチル) - 4 H - ピリ
 ド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 - オンおよび 6 - ({ (3 S , 4 R) - 3 - フ
 ルオロ - 1 - [2 - (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - エチル] -
 ピペリジン - 4 - イルアミノ } - メチル) - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チア
 ジン - 3 - オン ;
 6 - [({ (3 S , 4 R) - 3 - フルオロ - 1 - [(S) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 -
 メトキシキノリン - 4 - イル) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 4 H
 - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 - オンおよび 6 - [({ (3 R , 4 S)
 - 3 - フルオロ - 1 - [(S) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシキノリン - 4 - イ
 ル) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [
 1 , 4] チアジン - 3 - オン ;
 6 - ({ (3 R , 4 S) - 1 - [2 - (2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 4] ジオキシノ [2 ,
 10
 20
 30
 40
 50

3 - f] キノリン - 1 0 - イル) - エチル] - 3 - フルオロ - ピペリジン - 4 - イルアミノ } - メチル) - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 - オンおよび 6 - ({ (3 S , 4 R) - 1 - [2 - (2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - f] キノリン - 1 0 - イル) - エチル] - 3 - フルオロ - ピペリジン - 4 - イルアミノ } - メチル) - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 - オン ;
 6 - ({ (3 R , 4 S) - 1 - [2 - (6 , 8 - ジフルオロ - キノリン - 4 - イル) - エチル] - 3 - フルオロ - ピペリジン - 4 - イルアミノ } - メチル) - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 - オンおよび 6 - ({ (3 S , 4 R) - 1 - [2 - (6 , 8 - ジフルオロ - キノリン - 4 - イル) - エチル] - 3 - フルオロ - ピペリジン - 4 - イルアミノ } - メチル) - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 - オン ;
 6 - [({ (3 S , 4 R) - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 4 H - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 3 - オンおよび 6 - [({ (3 R , 4 S) - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 4 H - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 3 - オン ;
 6 - [({ (シス - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 4 H - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 3 - オン ;
 6 - ({ 2 S , 4 R) - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) エチル] - 2 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 4 H - ピリド [1 , 4] チアジン - 3 - オン
 から選択される化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 5】

哺乳類における細菌感染の治療に用いる薬物の製造のための請求項 1 の化合物の使用。

【請求項 6】

請求項 1 の化合物および医薬上許容される担体を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

30

本発明は新規化合物、それを含む組成物およびその抗菌薬としての使用に関する。

【背景技術】**【0002】**

国際特許出願第 WO 99 / 37635 号、第 WO 00 / 21948 号、第 WO 00 / 21952 号、第 WO 00 / 43383 号、第 WO 00 / 78748 号、第 WO 01 / 07432 号および第 WO 01 / 07433 号は、抗菌活性を有するピペリジンおよびピペラジン誘導体を開示する。

【発明の開示】**【発明が解決しようとする課題】****【0003】**

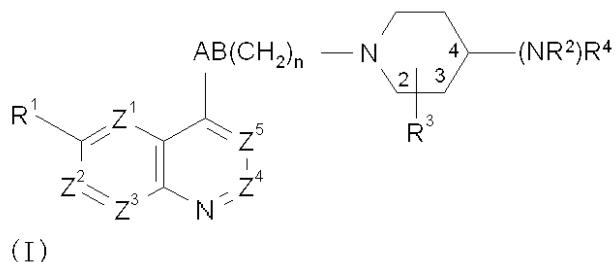
40

本発明者らはこのたび、抗菌活性を有する新規な群のアミノピペリジンを見いだした。

【課題を解決するための手段】**【0004】**

本発明は式 (I) の化合物またはその医薬上許容される誘導体を提供する：

【化1】



[式中:

Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 および Z^5 の1つはNであり、1つはCR^{1a}であり、残りはCHであるか、あるいは Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 および Z^5 の1つはCR^{1a}であり、残りはCHである；

R¹およびR^{1a}は独立に、水素；ヒドロキシ；(C₁₋₆)アルコキシ(任意に(C₁₋₆)アルコキシ、アミノ、ペリジル、グアニジノまたはアミジノによって置換されてもよく、これらは任意に1または2の(C₁₋₆)アルキル、アシルまたは(C₁₋₆)アルキルスルホニル基、CONH₂、ヒドロキシ、(C₁₋₆)アルキルチオ、ヘテロサイクリルチオ、ヘテロサイクリルオキシ、アリールチオ、アリールオキシ、アシルチオ、アシルオキシまたは(C₁₋₆)アルキルスルホニルオキシによってN-置換されてもよい)；(C₁₋₆)アルコキシ置換(C₁₋₆)アルキル；ハロゲン；(C₁₋₆)アルキル；(C₁₋₆)アルキルチオ；トリフルオロメチル；トリフルオロメトキシ；ニトロ；アジド；アシル；アシルオキシ；アシルチオ；(C₁₋₆)アルキルスルホニル；(C₁₋₆)アルキルスルホキシド；アリールスルホニル；アリールスルホキシドまたはアミノ、ペリジル、グアニジノまたはアミジノ基(任意に1または2の(C₁₋₆)アルキル、アシルまたは(C₁₋₆)アルキルスルホニル基によってN-置換されてもよい)である；

【0005】

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

または近接する位置のR¹およびR^{1a}はともにエチレンジオキシを形成してもよい；ただし、Z¹、Z²、Z³、Z⁴およびZ⁵のいずれもがNでない場合、R¹は水素ではない；

【0006】

R²は、水素、または(C₁₋₄)アルキルまたは(C₂₋₄)アルケニル(以下から選択される1から3の基によって任意に置換されてもよい：1または2の(C₁₋₄)アルキル基によって任意に置換されてもよいアミノ；カルボキシ；(C₁₋₄)アルコキシカルボニル；(C₁₋₄)アルキルカルボニル；(C₂₋₄)アルケニルオキシカルボニル；(C₂₋₄)アルケニルカルボニル；アミノカルボニル(ここでアミノ基は、ヒドロキシ、(C₁₋₄)アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₄)アルキル、アミノカルボニル(C₁₋₄)アルキル、(C₂₋₄)アルケニル、(C₁₋₄)アルキルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、(C₂₋₄)アルケニルスルホニル、(C₁₋₄)アルコキシカルボニル、(C₁₋₄)アルキルカルボニル、(C₂₋₄)アルケニルオキシカルボニルまたは(C₂₋₄)アルケニルカルボニルによって任意に置換されてもよい)；シアノ；テトラゾリル；R¹⁰によって任意に置換されてもよい2-オキソ-オキサゾリジニル；3-ヒドロキシ-3-シクロブテン-1,2-ジオン-4-イル；2,4-チアゾリジンジオン-5-イル；テトラゾール-5-イルアミノカルボニル；R¹⁰によって任意に置換されてもよい1,2,4-トリアゾール-5-イル；5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル；ハロゲン；(C₁₋₄)アルキルチオ；トリフルオロメチル；(C₁₋₄)アルキル、(C₂₋₄)アルケニル、(C₁₋₄)アルコキシカルボニル、(C₁₋₄)アルキルカルボニル、(C₂₋₄)アルケニルオキシ

10

20

30

40

50

カルボニル、(C₂~4)アルケニルカルボニルによって任意に置換されていてもよいヒドロキシ；オキソ；(C₁~4)アルキルスルホニル；(C₂~4)アルケニルスルホニル；または(C₁~4)アミノスルホニル(ここでアミノ基は(C₁~4)アルキルまたは(C₂~4)アルケニルによって任意に置換されていてもよい；)

【0007】

R³は2-、3-または4-位でありトリフルオロメチル、あるいは2-位でありオキソ；または

R³は3-位でありフッ素またはアミノ、ここでアミノ基は以下によって任意に置換されていてもよい：ヒドロキシ；(C₁~6)アルキルスルホニル；トリフルオロメチルスルホニル；(C₂~6)アルケニルスルホニル；(C₁~6)アルキルカルボニル；(C₂~6)アルケニルカルボニル；(C₁~6)アルコキシカルボニル；(C₂~6)アルケニルオキシカルボニル；(C₁~6)アルキル；または(C₂~6)アルケニル；ここで(C₁~6)アルキルまたは(C₂~6)アルケニル部分は以下から独立に選択される2までの基R^{1~2}によって任意に置換されていてもよい：ハロゲン；(C₁~6)アルキルチオ；トリフルオロメチル；シアノ；カルボキシ；テトラゾリル；2-オキソ-オキサゾリジニル；3-ヒドロキシ-3-シクロブテン-1,2-ジオン-4-イル；2,4-チアゾリジンジョン-5-イル；テトラゾール-5-イルアミノカルボニル；R^{1~0}によって任意に置換されていてもよい1,2,4-トリアゾール-5-イル；または5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル；(C₁~6)アルコキシカルボニル；(C₁~6)アルキルカルボニル；(C₂~6)アルケニルオキシカルボニル；(C₂~6)アルケニルカルボニル；(C₁~6)アルキル、(C₂~6)アルケニル、(C₁~6)アルキルカルボニル、(C₂~6)アルケニルカルボニルまたはアミノカルボニルによって任意に置換されていてもよいヒドロキシ、ここでアミノ基は(C₁~6)アルキル、(C₂~6)アルケニルによって任意に置換されていてもよい；任意に以下によってモノまたはジ置換されていてもよいアミノ；(C₁~6)アルコキシカルボニル、(C₁~6)アルキルカルボニル、(C₂~6)アルケニルオキシカルボニル、(C₂~6)アルケニルカルボニル、(C₁~6)アルキル、(C₂~6)アルケニル、(C₁~6)アルキルスルホニル、(C₂~6)アルケニルスルホニルまたはアミノカルボニル、ここでアミノ基は(C₁~6)アルキルまたは(C₂~6)アルケニルによって任意に置換されていてもよい；

さらにR³がヒドロキシまたはアミノ含有置換基およびカルボキシ含有置換基によってジ置換されている場合、これらはともにそれぞれ環状エステルまたはアミド結合を形成してもよい；

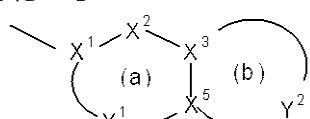
【0008】

R⁴は基-U-R⁵、ここで、

UはCO、SO₂およびCH₂から選択され、

R⁵は二環式炭素環または複素環系(A)によって任意に置換されていてもよい：

【化2】



(A)

これは各環において4までのヘテロ原子を含み、

環(a)は芳香族であり、環(b)は芳香族でない；

X¹はCまたはN；

X²はN、NR^{1~3}、O、S(O)_x、COまたはCR^{1~4}；

X³およびX⁵は独立にNまたはC；

Y¹は0~4原子リンカー基でありその各原子は、N、NR^{1~3}、O、S(O)_x、C

10

20

30

40

50

O および CR^{1~4} から独立に選択される；

Y² は 2 ~ 6 原子リンカー基であり、 Y² の各原子は N、 NR^{1~3}、 O、 S(O)_x、 CO、 CR^{1~4} および CR^{1~4}R^{1~5} から独立に選択される；

R^{1~4} および R^{1~5} はそれぞれ以下から独立に選択される： H； (C_{1~4}) アルキルチオ； ハロ； カルボキシ (C_{1~4}) アルキル； ハロ (C_{1~4}) アルコキシ； ハロ (C_{1~4}) アルキル； (C_{1~4}) アルキル； (C_{2~4}) アルケニル； (C_{1~4}) アルコキシカルボニル； ホルミル； (C_{1~4}) アルキルカルボニル； (C_{2~4}) アルケニルオキシカルボニル； (C_{2~4}) アルケニルカルボニル； (C_{1~4}) アルキルカルボニルオキシ； (C_{1~4}) アルコキシカルボニル (C_{1~4}) アルキル； ヒドロキシ； ヒドロキシ (C_{1~4}) アルキル； メルカプト (C_{1~4}) アルキル； (C_{1~4}) アルコキシ； トリフルオロメトキシ； ニトロ； シアノ； カルボキシ； R³ における対応する置換基について任意に置換されていてもよいアミノまたはアミノカルボニル； (C_{1~4}) アルキルスルホニル； (C_{2~4}) アルケニルスルホニル； またはアミノスルホニル、 ここでアミノ基は (C_{1~4}) アルキルまたは (C_{2~4}) アルケニルによって任意にモノまたはジ置換されていてもよい； アリール； アリール (C_{1~4}) アルキル； アリール (C_{1~4}) アルコキシ；

【0009】

各 R^{1~3} は独立に、 H； トリフルオロメチル； ヒドロキシ、 (C_{1~6}) アルコキシ、 (C_{1~6}) アルキルチオ、 ハロまたはトリフルオロメチルによって任意に置換されていてもよい (C_{1~4}) アルキル； (C_{2~4}) アルケニル； アリール； アリール (C_{1~4}) アルキル； アリールカルボニル； ヘテロアリールカルボニル； (C_{1~4}) アルコキシカルボニル； (C_{1~4}) アルキルカルボニル； ホルミル； (C_{1~6}) アルキルスルホニル； またはアミノカルボニル、 ここでアミノ基は以下によって任意に置換されていてもよい： (C_{1~4}) アルコキシカルボニル、 (C_{1~4}) アルキルカルボニル、 (C_{2~4}) アルケニルオキシカルボニル、 (C_{2~4}) アルケニルカルボニル、 (C_{1~4}) アルキルまたは (C_{2~4}) アルケニル、 これらはさらに (C_{1~4}) アルキルまたは (C_{2~4}) アルケニルによって任意に置換されていてもよい；

【0010】

各 x は独立に 0、 1 または 2、

n は 0 および AB は NR^{1~1}CO、 CO-CR⁸R⁹、 CR⁶R⁷-CO、 NH₂R^{1~1}SO₂、 CR⁶R⁷-SO₂ または CR⁶R⁷-CR⁸R⁹、 ただし、 R⁸ および R⁹ はヒドロキシまたはアミノによって置換されず、 R⁶ および R⁸ は結合を表さない：

または n は 1 および AB は NR^{1~1}CO、 CO-CR⁸R⁹、 CR⁶R⁷-CO、 NR^{1~1}SO₂、 CONR^{1~1}、 CR⁶R⁷-CR⁸R⁹、 O-CR⁸R⁹ または NR^{1~1}-CR⁸R⁹；

各 R⁶、 R⁷、 R⁸ および R⁹ は以下から独立に選択される： 水素； (C_{1~6}) アルコキシ； (C_{1~6}) アルキルチオ； ハロ； トリフルオロメチル； アジド； (C_{1~6}) アルキル； (C_{2~6}) アルケニル； (C_{1~6}) アルコキシカルボニル； (C_{1~6}) アルキルカルボニル； (C_{2~6}) アルケニルオキシカルボニル； (C_{2~6}) アルケニルカルボニル； ヒドロキシ、 R³ における対応する置換基については任意に置換されていてもよいアミノまたはアミノカルボニル； (C_{1~6}) アルキルスルホニル； (C_{2~6}) アルケニルスルホニル； またはアミノスルホニル、 ここでアミノ基は (C_{1~6}) アルキルまたは (C_{2~6}) アルケニルによって任意に置換されていてもよい；

あるいは n = 1 の場合、 R⁶ および R⁸ はともに結合を表し、 R⁷ および R⁹ は上記の通り；

あるいは R⁶ および R⁷ または R⁸ および R⁹ はともにオキソを表す；

【0011】

R^{1~0} は以下から選択される： (C_{1~4}) アルキル； (C_{2~4}) アルケニルおよびアリール、 これらはいずれも上記の基 R^{1~2} によって任意に置換されていてもよい； カルボキシ； アミノカルボニル、 ここでアミノ基は以下によって任意に置換されていてもよい

：ヒドロキシ、(C₁-₆)アルキル、(C₂-₆)アルケニル、(C₁-₆)アルキルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、(C₂-₆)アルケニルスルホニル、(C₁-₆)アルコキシカルボニル、(C₁-₆)アルキルカルボニル、(C₂-₆)アルケニルオキシカルボニルまたは(C₂-₆)アルケニルカルボニル、これらはさらに(C₁-₆)アルキルまたは(C₂-₆)アルケニルによって任意に置換されていてもよい；そして、

【0012】

R¹⁻¹は水素；トリフルオロメチル、(C₁-₆)アルキル；(C₂-₆)アルケニル；(C₁-₆)アルコキシカルボニル；(C₁-₆)アルキルカルボニル；またはアミノカルボニル、ここでアミノ基は以下によって任意に置換されていてもよい：(C₁-₆)アルコキシカルボニル、(C₁-₆)アルキルカルボニル、(C₂-₆)アルケニルオキシカルボニル、(C₂-₆)アルケニルカルボニル、(C₁-₆)アルキルまたは(C₂-₆)アルケニル、これらはさらに(C₁-₆)アルキルまたは(C₂-₆)アルケニルによって任意に置換されていてもよい；

あるいはR³およびR⁶、R⁷、R⁸またはR⁹の一方がカルボキシ基を含み、他方がヒドロキシまたはアミノ基を含む場合、それらはともに環状エステルまたはアミド結合を形成してもよい】。

【0013】

本発明はさらに哺乳類、特にヒトにおける細菌感染の治療方法を提供し、該方法は、かかる治療を必要とする哺乳類に有効量の式(I)の化合物またはその医薬上許容される誘導体を投与することを含む。

【0014】

本発明はまた、哺乳類における細菌感染の治療に使用するための薬物の製造のための式(I)の化合物またはその医薬上許容される誘導体の使用を提供する。

【0015】

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

【0016】

好ましくはZ⁵はCH、C-C1またはN、Z³はCHまたはCFそしてZ¹、Z²およびZ⁴はそれぞれCH、あるいはZ¹はN、Z³はCHそしてZ²およびZ⁴はそれぞれCHおよびZ⁵はCHまたはC-C1である。

【0017】

R¹またはR^{1-a}が置換アルコキシの場合、それは好ましくは任意にN-置換されたアミノ、グアニジノまたはアミジノによって置換された(C₂-₆)アルコキシ、またはピペリジルによって置換された(C₁-₆)アルコキシである。好適なR¹およびR^{1-a}アルコキシの例は、例えば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、n-プロピルオキシ、イソブチルオキシ、アミノエチルオキシ、アミノプロピルオキシ、アミノブチルオキシ、アミノペンチルオキシ、グアニジノプロピルオキシ、ピペリジン-4-イルメチルオキシ、フタルイミドベンチルオキシまたは2-アミノカルボニルプロポ-2-オキシが挙げられる。

。

【0018】

好ましくはR¹およびR^{1-a}は独立にメトキシ、(C₁-₆)アルキル、(C₁-₆)アルキルチオ、アミノ(C₃-₅)アルキルオキシ、グアニジノ(C₃-₅)アルキルオキシ、ピペリジル(C₃-₅)アルキルオキシ、ニトロ、フルオロまたはクロロ；R¹はより好ましくはメトキシ、フルオロまたはクロロである。R^{1-a}はより好ましくはH、FまたはC1である。もっとも好ましくはR¹はメトキシそしてR^{1-a}はH、あるいはZ³がCR^{1-a}の場合、それはC-Fであってもよく、あるいはZ⁵がCR^{1-a}の場合それはC-FまたはC-C1であってもよい。

【0019】

Z⁵がCR^{1-a}の場合、R^{1-a}は好ましくは水素、クロロ、シアノ、ヒドロキシメチル

10

20

30

40

50

またはカルボキシ、もっとも好ましくは水素またはクロロである。

【0020】

好ましくはnは0である。

【0021】

R²は好ましくは水素；カルボキシで置換された(C₁-₄)アルキル、任意に置換されていてもよいヒドロキシ、任意に置換されていてもよいアミノカルボニル、任意に置換されていてもよいアミノまたは(C₁-₄)アルコキシカルボニル；あるいは(C₁-₄)アルコキシカルボニルまたはカルボキシによって置換された(C₂-₄)アルケニルである。より好ましいR²についての基は水素、カルボキシメチル、ヒドロキシエチル、アミノカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルアリルおよびカルボキシアリル、もっとも好ましくは水素である。10

【0022】

R³の例としては、CF₃、フルオロオキソが挙げられる。

【0023】

R³がアミノの場合、それは好ましくは非置換であるか、または(C₁-₆)アルキルまたは(C₂-₆)アルケニルによって置換されている。

【0024】

R³は好ましくは3-または4-位である。

【0025】

もっとも好ましくはR³は3-Fでありより好ましくはそれは(NR²)R⁴に対してシスである。20

【0026】

好ましくはn=0である。

【0027】

AがCH(OH)の場合、R-立体化学が好ましい。

【0028】

好ましくはAはNH、NCH₃、CH₂、CHOH、CH(NH₂)、C(Me)(OH)またはCH(Me)である。

【0029】

好ましくはBはCH₂またはCOである。30

【0030】

好ましくはA-BはCHOH-CH₂、NR¹¹-CH₂、NR¹¹-COまたはCH₂-CH₂である。

【0031】

特に好ましいのはn=0、AはNHおよびBはCO、またはAはCH₂またはCHOHおよびBはCH₂の化合物、より好ましくはAはCHOHのR-異性体である。

【0032】

好ましくはR¹¹は水素または(C₁-₄)アルキル、例えば、メチル、より好ましくは水素である。

【0033】

Uはもっとも好ましくはCH₂である。40

【0034】

好ましくは複素環(A)において、環(a)は任意に置換されていてもよいベンゾおよびピリドから選択され、Y²は3-5原子、より好ましくは4原子であり、X⁵に結合したヘテロ原子が含まれ、X⁵はNR¹³、OまたはSから選択され、ここでR¹³は水素以外であり、NHC OはNを介してX³に結合しているかまたはOまたはNHがX³に結合している。環(a)は好ましくは芳香族窒素を含み、より好ましくは環(a)はピリジンである。環(a)がピリジンの場合、好ましくはX²はNおよびY²はNを介してX³に結合したNHC Oを有するか、あるいは好ましくはY¹はX⁵に結合したNを有し、Y²はX³に結合したOを有する。50

【0035】

環 (A) の例としては任意に置換されていてもよい以下のものが挙げられる：

1 , 1 , 3 - トリオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ 1¹₆ - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 3 - オン - 6 - イル、ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル、2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル、2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル、3 - 置換 - 3H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン - 6 - イル、3 - 置換 - 3H - ベンゾオキサゾール - 2 - チオン - 6 - イル、3 - 置換 - 3H - ベンゾチアゾール - 2 - オン - 6 - イル、4H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン - 6 - イル (3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) 、4H - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 3 - オン - 6 - イル (3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 6 - イル) 、4H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン - 7 - イル、4 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - ベンゾ [b] [1 , 4] チアゼピン - 7 - イル、5 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 5H - チアゾロ [3 , 2 - a] ピリミジン - 6 - イル、ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル、1H - ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] チアジン - 2 - オン - 7 - イル (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピリド [2 , 3 - b] チアジン - 7 - イル) 、2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピリド [2 , 3 - b] チアジン - 7 - イル、2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピリド [3 , 4 - b] チアジン - 7 - イル、2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - c] ピリジン - 6 - イル、2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル、3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イル、3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - イル、3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - イル、3 , 4 - ジヒドロ - 1H - キノリン - 2 - オン - 7 - イル、3 , 4 - ジヒドロ - 1H - キノキサリン - 2 - オン - 7 - イル、6 , 7 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - オン - 2 - イル、5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル、2 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1H - [1 , 8] ナフチリジン - 6 - イル、6 , 7 - ジヒドロ - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル、2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピリド [3 , 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 7 - イル、2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 7 - イル、6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - 8 - チア - 1 , 2 , 5 - トリアザ - ナフタレン - 3 - イル。

【0036】

R¹₃ は環 (a) にある場合好ましくはHであり、あるいは環 (b) にある場合 (C₁-₄) アルキル、例えば、メチルまたはイソプロピルである。より好ましくは、環 (b) においてはR¹₃ はNR¹₃ がX³ に結合している場合Hであり、NR¹₃ がX⁵ に結合している場合 (C₁-₄) アルキルである。

【0037】

R¹₄ およびR¹₅ は好ましくは水素、ハロ、ヒドロキシ、(C₁-₄) アルコキシ、トリフルオロメトキシ、ニトロ、シアノ、アリール (C₁-₄) アルコキシおよび (C₁-₄) アルキルスルホニルから独立に選択される。より好ましくはR¹₅ は水素である。

【0038】

より好ましくは各R¹₄ は水素、クロロ、フルオロ、ヒドロキシ、メトキシ、トリフルオロメトキシ、ベンジルオキシ、ニトロ、シアノおよびメチルスルホニルから選択される。もっとも好ましくはR¹₄ は水素、フッ素またはニトロから選択される。好ましくは0-3の基R¹₄ は水素以外の置換基である。好ましくはR¹₄ が水素でない場合、X⁴ はCR¹₄ および/またはCR¹₄ はY² の成分である。

【0039】

10

20

30

40

50

より好ましい基 R⁵ には以下が含まれる：

2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル
 ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル
 2 , 2 - ジフルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル
 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン - 6 - イル
 4 H - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 3 - オン - 6 - イル
 7 - フルオロ - 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン - 6 - イル
 6 - クロロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル
 5 - フルオロ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン - 6 - イル
 2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - イル 10
 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - イル
 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - イル
 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル
 7 - クロロ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル
 7 - プロモ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - イル
 7 - クロロ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - イル。 20

【0040】

もっとも好ましい基 R⁵ には以下が含まれる：

4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン - 6 - イル
 4 H - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 3 - オン - 6 - イル
 2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - イル
 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - イル
 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル 30
 7 - クロロ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル
 7 - クロロ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - イル。

【0041】

本明細書において用いる場合、「アルキル」の語には、直鎖または分枝鎖を有する基が含まれ、例えば、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、sec - ブチル、t - ブチル、ペンチルおよびヘキシルが挙げられる。「アルケニル」の語も同様に解釈すべきである。

【0042】

ハロまたはハロゲンにはフルオロ、クロロ、プロモおよびヨードが含まれる。

【0043】

ハロアルキル部分は 1 - 3 のハロゲン原子を含む。

【0044】

特に断りのない限り、本明細書において用いる「複素環」の語は、任意に置換されてもよい芳香族および非芳香族の単環および縮合環を含み、環は好ましくは各環において 4 までの酸素、窒素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含み、該環は非置換または C - 置換、例えば以下から選択される 3 までの基によって置換されていてよい：(C_{1 - 4}) アルキルチオ；ハロ；カルボキシ (C_{1 - 4}) アルキル；ハロ (C_{1 - 4}) アルコキシ；ハロ (C_{1 - 4}) アルキル；(C_{1 - 4}) アルキル；(C_{2 - 4}) アルケニル；(C 50

C_{1-4}) アルコキシカルボニル；ホルミル；(C_{1-4}) アルキルカルボニル；(C_{2-4}) アルケニルオキシカルボニル；(C_{2-4}) アルケニルカルボニル；(C_{1-4}) アルキルカルボニルオキシ；(C_{1-4}) アルコキシカルボニル (C_{1-4}) アルキル；ヒドロキシ；ヒドロキシ (C_{1-4}) アルキル；メルカプト (C_{1-4}) アルキル；(C_{1-4}) アルコキシ；ニトロ；シアノ；カルボキシ； R^3 において対応する置換基について任意に置換されていてもよいアミノまたはアミノカルボニル；(C_{1-4}) アルキルスルホニル；(C_{2-4}) アルケニルスルホニル；またはアミノスルホニル、ここでアミノ基は (C_{1-4}) アルキルまたは (C_{2-4}) アルケニルによって任意に置換されていてもよい；任意に置換されていてもよいアリール、アリール (C_{1-4}) アルキルまたはアリール (C_{1-4}) アルコキシおよびオキソ基。

10

【0045】

各複素環は好ましくは 4 ~ 7、好ましくは 5 ~ 6 の環原子を含む。縮合複素環系は炭素環を含んでいてもよく、1 のみの複素環を含む。

【0046】

ヘテロサイクリル基を含む本発明の化合物はヘテロサイクリル基の性質に応じて 2 以上の互変異性体の形態にて存在しうる；すべてのかかる互変異性形態は本発明の範囲に含まれる。

【0047】

アミノ基が上記の単環または縮合非芳香族複素環の一部を形成する場合、かかる置換アミノ基における好適な任意の置換基には以下が含まれる：H；トリフルオロメチル；ヒドロキシ、(C_{1-6}) アルコキシ、(C_{1-6}) アルキルチオ、ハロまたはトリフルオロメチルによって任意に置換されていてもよい (C_{1-4}) アルキル；(C_{2-4}) アルケニル；アリール；アリール (C_{1-4}) アルキル；(C_{1-4}) アルコキシカルボニル；(C_{1-4}) アルキルカルボニル；ホルミル；(C_{1-6}) アルキルスルホニル；またはアミノカルボニル、ここでアミノ基は以下によって任意に置換されていてもよい： (C_{1-4}) アルコキシカルボニル、(C_{1-4}) アルキルカルボニル、(C_{2-4}) アルケニルオキシカルボニル、(C_{2-4}) アルケニルカルボニル、(C_{1-4}) アルキルまたは (C_{2-4}) アルケニル、これらはさらに (C_{1-4}) アルキルまたは (C_{2-4}) アルケニルによって任意に置換されていてもよい。

20

【0048】

本明細書において用いる場合「アリール」の語には任意に置換されたフェニルおよびナフチルが含まれる。

30

【0049】

アリール基は 5 まで、好ましくは 3 までの、以下から選択される基によって任意に置換されていてもよい： (C_{1-4}) アルキルチオ；ハロ；カルボキシ (C_{1-4}) アルキル；ハロ (C_{1-4}) アルコキシ；ハロ (C_{1-4}) アルキル；(C_{1-4}) アルキル；(C_{2-4}) アルケニル；(C_{1-4}) アルコキシカルボニル；ホルミル；(C_{1-4}) アルキルカルボニル；(C_{2-4}) アルケニルオキシカルボニル；(C_{2-4}) アルケニルカルボニル；(C_{1-4}) アルキルカルボニルオキシ；(C_{1-4}) アルコキシカルボニル (C_{1-4}) アルキル；ヒドロキシ；ヒドロキシ (C_{1-4}) アルキル；メルカプト (C_{1-4}) アルキル；(C_{1-4}) アルコキシ；ニトロ；シアノ；カルボキシ； R^3 において対応する置換基について任意に置換されていてもよいアミノまたはアミノカルボニル；(C_{1-4}) アルキルスルホニル；(C_{2-4}) アルケニルスルホニル；またはアミノスルホニル、ここでアミノ基は (C_{1-4}) アルキルまたは (C_{2-4}) アルケニルによって任意に置換されていてもよい；フェニル、フェニル (C_{1-4}) アルキルまたはフェニル (C_{1-4}) アルコキシ。

40

【0050】

「アシリル」の語には、ホルミルおよび (C_{1-6}) アルキルカルボニル基が含まれる。

【0051】

本発明の化合物のいくつかは、水性溶媒または有機溶媒などの溶媒から結晶化または再

50

結晶されうる。このような場合、溶媒和化合物が形成される。本発明にはその範囲に、化学量論的な水和物を含む溶媒和化合物および凍結乾燥などの工程によって生じうる様々な量の水を含む化合物も含まれる。

【0052】

式(I)の化合物は医薬組成物での使用を目的とするため、それらは好ましくは実質的に純粋な形態、例えば少なくとも純度60%、より好ましくは少なくとも純度75%そして好ましくは少なくとも純度85%、特に好ましくは少なくとも純度98%(%はw/w)にて提供されることが理解されよう。化合物の不純な調製物を用いて医薬組成物に使用されるより純粋な形態を調製することができる;これらの化合物のあまり純粋でない調製物は少なくとも1%、より好ましくは少なくとも5%および好ましくは10~59%の式(I)の化合物またはその医薬上許容される誘導体を含む。
10

【0053】

本発明による特に好ましい化合物には実施例において記載されるものおよびそれらの医薬上許容される誘導体が含まれる。

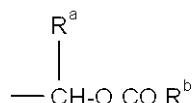
【0054】

上記式(I)の化合物の医薬上許容される誘導体には、遊離塩基形態またはその酸付加塩または四級アンモニウム塩が含まれ、例えばそれらの鉛酸(例えば、塩酸、臭化水素酸、硫黄および硝酸またはリン酸)との塩、または有機酸(例えば、酢酸、フマル酸、コハク酸、マレイン酸、クエン酸、安息香酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸または酒石酸)との塩が含まれる。式(I)の化合物はN-オキシドとしても調製することができる。遊離カルボキシ基を有する式(I)の化合物は生体内加水分解性エステルとして調製することができる。本発明はすべてのかかる誘導体を含む。
20

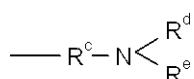
【0055】

好適な医薬上許容される生体内加水分解性エステル形成基の例には、人体内で迅速に分解して親の酸またはその塩を放出するエステル形成基が含まれる。このタイプの好適な基には下記部分式(i)、(i i)、(i i i)、(i v)および(v)が含まれる:

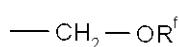
【化3】



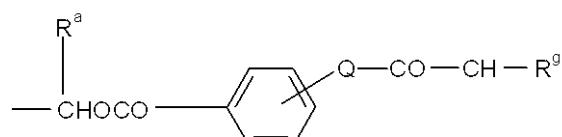
(i)



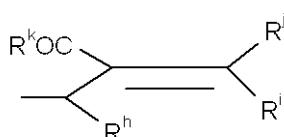
(ii)



(iii)



(iv)



(v)

[式中、R^aは水素、(C_{1~6})アルキル、(C_{3~7})シクロアルキル、メチル、またはフェニル、R^bは(C_{1~6})アルキル、(C_{1~6})アルコキシ、フェニル、ベン
40

50

ジル、(C₃-7)シクロアルキル、(C₃-7)シクロアルキルオキシ、(C₁-6)アルキル(C₃-7)シクロアルキル、1-アミノ(C₁-6)アルキル、または1-(C₁-6アルキル)アミノ(C₁-6)アルキル；あるいはR^aおよびR^bはともに1または2のメトキシ基によって任意に置換されていてもよい1,2-フェニレン基を形成する；R^cは任意にメチルまたはエチル基によって置換されていてもよい(C₁-6)アルキレンを表し、R^dおよびR^eは独立に(C₁-6)アルキルを表す；R^fは(C₁-6)アルキルを表す；R^gは水素またはハロゲン、(C₁-6)アルキル、または(C₁-6)アルコキシから選択される3までの基によって任意に置換されていてもよいフェニルを表す；Qは酸素またはNH；R^hは水素または(C₁-6)アルキル；Rⁱは水素、ハロゲン、(C₂-6)アルケニル、(C₁-6)アルコキシカルボニル、アリールまたはヘテロアリールによって任意に置換されていてもよい(C₁-6)アルキル；あるいはR^jおよびR^kはともに(C₁-6)アルキレンを形成する；R^jは水素、(C₁-6)アルキルまたは(C₁-6)アルコキシカルボニルを表す；そしてR^kは(C₁-8)アルキル、(C₁-8)アルコキシ、(C₁-6)アルコキシ(C₁-6)アルコキシまたはアリールを表す]。 10

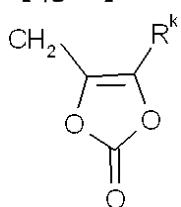
【0056】

好適な生体内加水分解性エステル基には例えば以下が含まれる：アシルオキシ(C₁-6)アルキル基、例えば、アセトキシメチル、ピバロイルオキシメチル、-アセトキシエチル、-ピバロイルオキシエチル、1-(シクロヘキシルカルボニルオキシ)プロブ-1-イル、および(1-アミノエチル)カルボニルオキシメチル；(C₁-6)アルコキシカルボニルオキシ(C₁-6)アルキル基、例えば、エトキシカルボニルオキシメチル、-エトキシカルボニルオキシエチルおよびプロポキシカルボニルオキシエチル；ジ(C₁-6)アルキルアミノ(C₁-6)アルキル、特にジ(C₁-4)アルキルアミノ(C₁-4)アルキル基、例えば、ジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチル、ジエチルアミノメチルまたはジエチルアミノエチル；2-((C₁-6)アルコキシカルボニル)-2-(C₂-6)アルケニル基、例えば、2-(イソブトキシカルボニル)ペント-2-エニルおよび2-(エトキシカルボニル)ブト-2-エニル；ラクトン基、例えば、フタリジルおよびジメトキシフタリジル。 20

【0057】

さらなる好適な医薬上許容される生体内加水分解性エステル形成基は下記式のものである： 30

【化4】



[式中、R^kは水素、C₁-6アルキルまたはフェニル]。

Rは好ましくは水素である。 40

【0058】

式(I)の化合物は対応するN-オキシドとしても調製することができる。

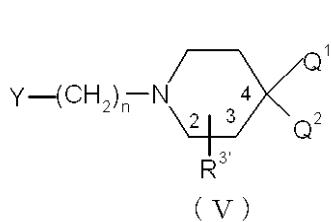
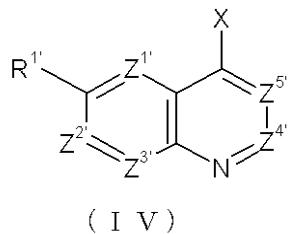
【0059】

特定の式(I)の化合物は光学異性体形態、例えば、ジアステレオ異性体およびあらゆる比の異性体混合物、例えばラセミ混合物形態で存在しうる。本発明にはかかる形態がすべてふくまれ、特に純粋な異性体形態が含まれる。例えば、本発明には、A-B基CH(OH)-CH₂がいずれの異性体配置である化合物も含まれるがR-異性体が好ましい。様々な異性体形態は常套方法によって互いに分離または分割でき、あるいは所与の異性体は常套の合成方法または立体特異的または不斉合成によって得られる。

【0060】

本発明のさらなる態様において、式(I)の化合物およびその医薬上許容される誘導体の調製方法が提供され、該方法は、式(IV)の化合物と式(V)の化合物を反応させる工程：

【化5】



10

[式中、nは式(I)にて定義したとおり；Z^{1'}、Z^{2'}、Z^{3'}、Z^{4'}、Z^{5'}、R^{1'}、およびR^{3'}は式(I)にて定義したZ¹、Z²、Z³、Z⁴、Z⁵、R¹およびR³またはそれらに変換可能な基；

Q¹はNR²、R⁴またはそれらに変換可能な基、ここでR²およびR⁴は式(I)にて定義したR²およびR⁴またはそれらに変換可能な基、そしてQ²はHまたはR³あるいはQ¹およびQ²はともに所望により保護されたオキソ基を形成する；

(i) XはA'-COW、YはHおよびnは0；

(ii) XはCR⁶=CR⁸R⁹、YはHおよびnは0；

20

(iii) Xはオキシラン、YはHおよびnは0；

(iv) XはN=C=OおよびYはHおよびnは0；

(v) XおよびYの一方はCO₂R^yおよび他方はCH₂CO₂R^x；

(vi) XはCHR⁶R⁷およびC(=O)R⁹；

(vii) XはCR⁷=PR²₃およびYはC(=O)R⁹およびn=1；

(viii) XはC(=O)R⁷およびYはCR⁹=PR²₃およびn=1；

(ix) YはCOWおよびXはNHR¹¹、またはNR¹¹COWおよびn=0または1あるいはn=1の場合XはCOWおよびY是NHR¹¹、またはNR¹¹COW；

(x) XはNHR¹¹、およびY是C(=O)R⁸およびn=1；

(xi) X是NHR¹¹、およびY是CR⁸R⁹Wおよびn=1；

30

(xii) X是NR¹¹COCH₂WまたはNR¹¹SO₂CH₂WおよびY是Hおよびn=0；

(xiii) X是CR⁶R⁷SO₂WおよびY是Hおよびn=0；

(xiv) X是WまたはOHおよびY是CH₂OHおよびn=1；

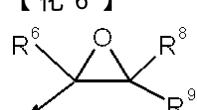
(xv) X是NHR¹¹、およびY是SO₂WまたはX是NR¹¹SO₂WおよびY是H、およびn=0；

(xvi) X是WおよびY是CONHR¹¹；

ここでWは脱離基、例えば、ハロまたはイミダゾリル；R^xおよびR^yは(C₁₋₆)アルキル；R^zはアリールまたは(C₁₋₆)アルキル；A'およびNR¹¹、は式(I)で定義したAおよびNR¹¹、またはそれに変換可能な基；そしてオキシランは：

40

【化6】



ここで、R⁶、R⁸およびR⁹は式(I)に定義したとおり]、

その後所望によりまたは必要な場合、Q¹およびQ²をNR²、R⁴に変換する工程；

A'、Z¹、Z²、Z³、Z⁴、Z⁵、R¹、R²、R³、R⁴、およ

びNR¹¹をA、Z¹、Z²、Z³、Z⁴、Z⁵、R¹、R²、R³、R⁴およびNR¹¹に変換する工程；A-Bを別のA-Bに変換する工程、R¹、R²、R³および/またはR⁴を相互変換する工程および/またはその医薬上許容される誘導体を形成する工程

50

を含む。

【0061】

方法バリアント(i)ではまず、A-BはA'-COである式(I)の化合物を生成する。

【0062】

方法バリアント(ii)ではまず、A-BはCHR⁶-CR⁸R⁹である式(I)の化合物を生成する。

【0063】

方法バリアント(iii)ではまず、A-BはCR⁶(OH)-CR⁸R⁹である式(I)の化合物を生成する。
10

【0064】

方法バリアント(iv)ではまず、A-BはNH-COである式(I)の化合物を生成する。

【0065】

方法バリアント(v)ではまず、A-BはCO-CH₂またはCH₂-COである式(I)の化合物を生成する。

【0066】

方法バリアント(vi)ではまず、A-BはCR⁶R⁷-CR⁹OHである式(I)の化合物を生成する。

【0067】

方法バリアント(vii)および(viii)ではまず、A-BはCR⁷=CR⁹である式(I)の化合物を生成する。
20

【0068】

方法バリアント(ix)ではまず、A-BはCO-NR¹¹またはNR¹¹-COである式(I)の化合物を生成する。

【0069】

方法バリアント(x)ではまず、A-BはNR¹¹-CHR⁸である式(I)の化合物を生成する。

【0070】

方法バリアント(xi)ではまず、A-BはNR¹¹-CR⁸R⁹である式(I)の化合物を生成する。
30

【0071】

方法バリアント(xii)ではまず、A-BはNR¹¹-COまたはNR¹¹-SO₂およびn=1である式(I)の化合物を生成する。

【0072】

方法バリアント(xiii)ではまず、A-BはCR⁶R⁷-SO₂である式(I)の化合物を生成する。

【0073】

方法バリアント(xiv)ではまず、A-BはO-CH₂である式(I)の化合物を生成する。
40

【0074】

方法バリアント(xv)ではまず、A-BはNR¹¹SO₂である式(I)の化合物を生成する。

【0075】

方法バリアント(xvi)ではまず、A-BはNR¹¹-COである式(I)の化合物を生成する。

【0076】

方法バリアント(i)および(ix)では、反応は標準的なアミドまたはウレア形成反応であり、例えば以下を含む：

【0077】

10

20

30

40

50

1. カルボン酸の活性化(例えば、酸塩化物、混合無水物、活性エステル、O-アシリ-イソウレアその他の種への活性化)、およびアミンによる処理(Ogliaruso, M.A.; Wolfe, J.F. in *The Chemistry of Functional Groups* (Ed. Patai, S.) Suppl. B: *The Chemistry of Acid Derivatives*, Pt. 1 (John Wiley and Sons, 1979), pp 442-8; Beckwith, A.L.J. in *The Chemistry of Functional Groups* (Ed. Patai, S.) Suppl. B: *The Chemistry of Amides* (Ed. Zabicky, J.) (John Wiley and Sons, 1970), p 73 ff。酸およびアミンは好ましくは活性化剤、例えば、1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドハイドロクロライド(EDC)または1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)またはO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート(HATU)の存在下で反応させる;または、

2. 以下の特定の方法:

- a. 改変 Curtius 反応法によるインサイチュでの酸からアミン成分への変換(Shioiri, T., Murata, M., Hamada, Y., *Chem. Pharm. Bull.* 1987, 35, 2698)。
- b. 酸成分から酸塩化物への中性条件下でのインサイチュでの変換(Villeneuve, G. B.; Chan, T. H., *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 6489)。

【0078】

A'は例えば保護されたヒドロキシメチレンである。

【0079】

方法バリアント(iii)は当業者に周知の方法を用いる標準的付加反応である。この方法は好ましくは極性有機溶媒、例えば、アセトニトリル中で、有機塩基、例えば、トリエチルアミンの存在下で行う。

【0080】

方法バリアント(iii)において、カップリングは、好適な溶媒、例えば、アセトニトリルまたはジメチルホルムアミド中、室温で、触媒として1等量の過塩素酸リチウムの存在下で行うとよく(J.E. Chateauneuf et al, *J. Org. Chem.*, 56, 5939-5942, 1991の一般的な方法)またはより好ましくはジクロロメタン中のイッテルビウムトリフレートを用いる。場合によってはより高い温度、例えば、40~70が好ましいこともある。あるいは、ピペリジンを塩基、例えば、1等量のブチルリチウムで処理し、その結果得られる塩を不活性溶媒、例えば、テトラヒドロフラン中、好ましくは高温、例えば、80度でオキシランと反応させる。キラルエポキシドの使用により、単一のジアステレオマーが得られる。あるいはジアステレオマー混合物を分取HPLCまたは常套のキラル酸から形成される塩の結晶化による分割によって分離する。

【0081】

方法バリアント(iv)は標準的なウレア形成反応であり、イソシアナートとアミンとの反応を当業者に周知の方法によって行う(例えば、March, J; *Advanced Organic Chemistry*, Edition 3 (John Wiley and Sons, 1985), p802-3を参照されたい)。この方法は好ましくは極性溶媒、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド中で行う。

【0082】

方法バリアント(v)は2段階である: 第1段階は、塩基、好ましくは水素化ナトリウムまたはアルコキシド、ナトリウムアミド、アルキルリチウムまたはリチウムジアルキルアミドを用いた、好ましくは非プロトン溶媒、例えば、エーテル、THFまたはベンゼン中の縮合である; 第2段階は、水性有機溶媒中の無機酸、好ましくはHClを用いた0-100での加水分解である。類似の経路がDE330945、EP31753、EP53964およびH. Sargent, *J. Am. Chem. Soc.* 68, 2688-2692 (1946)に記載されている。同様のClaisen方法がSoszko et. al., *Pr.Kom.Mat. Przyr.Poznan.Tow.Przyj.Nauk.*.. (1962), 10, 15に記載されている。

【0083】

方法バリアント(vi)において、反応は塩基、好ましくは有機金属または金属水素化物、例えば、NaH、リチウムジイソプロピルアミドまたはNaOEtの存在下で、好ま

しくは非プロトン溶媒、好ましくはTHF、エーテルまたはベンゼン中で -78 ~ -25 で行う(Gutswiller et al. (1978) J. Am. Chem. Soc. 100, 576と類似の方法)。

【0084】

方法バリアント(vii)および(viii)において、塩基を用いる場合はそれは好ましくはNaH、KH、アルキルリチウム、例えば、BuLi、金属アルコキシド、例えば、NaOEt、ナトリウムアミドまたはリチウムジアルキルアミド、例えば、ジイソプロピルアミドである。類似の方法がUS 3 989 691およびM.Gates et. al. (1970) J. Amer. Chem. Soc., 92, 205、ならびに Taylor et al. (1972) JACS 94, 6218に記載されている。

【0085】

方法バリアント(x)においてYがCHOの場合は反応は例えば、水素化ホウ素ナトリウムまたはトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを用いた標準的還元的アルキル化である(Gribble, G. W. in Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis (Ed. Paquette, L. A.) (John Wiley and Sons, 1995), p 4649)。

【0086】

方法バリアント(xi)は当業者に周知の標準的アルキル化反応であり、例えば、アルコールまたはアミンを塩基の存在下でハロゲン化アルキルで処理する(例えば、March, J.; Advanced Organic Chemistry, Edition 3 (John Wiley and Sons, 1985), p364-366 および p342-343を参照されたい)。この方法は好ましくは極性溶媒、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド中で行う。

【0087】

方法バリアント(xii)において、反応はアルキル化でありその例はJ. Med. chem. (1979) 22(10) 1171-6に記載されている。式(IV)の化合物はXがNHR^{1,1}である対応する化合物からの酸WCH₂COOHの適当な誘導体、例えば、酸塩化物でのアシル化によるか、あるいはスルホン酸WCH₂SO₃Hの適当な誘導体、例えば、塩化スルホニルによるスルホン化による。

【0088】

方法バリアント(xiii)において反応は当業者に周知の標準的スルホンアミド形成反応である。これは例えば、ハロゲン化スルホニルとアミンとの反応である。

【0089】

方法バリアント(xiv)においてXがW、例えば、ハロゲン、メタンスルホニルオキシまたはトリフルオロメタンスルホニルオキシの場合、Yにおけるヒドロキシ基は好ましくはOM基(ここでMはアルカリ金属)にアルコールの塩基による処理によって変換する。塩基は好ましくは無機塩基、例えば、NaH、リチウムジイソプロピルアミドまたはナトリウムである。XがOHの場合、Yにおけるヒドロキシ基はMitsunobu条件下で活性化する(Fletcher et.al. J Chem Soc. (1995), 623)。あるいはX=OおよびY=CH₂O H基はジクロロカルボジイミド(DCC)による活性化により直接反応できる(Chem. Berichte 1962, 95, 2997 または Angewante Chemie 1963 75, 377)。

【0090】

方法バリアント(xv)において反応は有機塩基、例えば、トリエチルアミンまたはビリジンの存在下で、例えば、Fuhrman et.al.、J. Amer. Chem. Soc.; 67, 1245、1945に記載のように行う。X=NR^{1,1}, SO₂WまたはY=SO₂Wの中間体は要求性アミンから、例えば、Fuhrman et.al.、J. Amer. Chem. Soc.; 67, 1245、1945に記載の方法と同様にSO₂Cl₂との反応により形成できる。

【0091】

方法バリアント(xvi)において脱離基Wは好ましくはクロロ、ブロモまたはヨードあるいはトリフルオロメチルスルホニルオキシであり、反応は「Buchwald」反応として知られているパラジウムに触媒される方法である(J. Yin and S. L. Buchwald, Org. Lett. 2000, 2, 1101)。

【0092】

10

20

30

40

50

カルボニル基 A または B の C H O H への還元は当業者に周知の還元剤、例えば、水性エタノール中の水素化ホウ素ナトリウムまたはエーテル含有溶液中の水素化リチウムアルミニウムを用いて容易に達成できる。これは E P 5 3 9 6 4 、 U S 3 8 4 5 5 6 および J. G utzwiller et al.、 J. Amer. Chem. Soc.、 1978、 100、 576 に記載の方法と類似である。

【0093】

カルボニル基 A または B の C H_2 への還元は還元剤、例えば、エチレングリコール中のヒドラジンによる例えは 1 3 0 - 1 6 0 、水酸化カリウムの存在下での処理による。

【0094】

有機金属試薬によるカルボニル基 A または B の反応により R^6 または R^8 が O H であり R^7 または R^9 がアルキルである基が生じる。

【0095】

A または B 上のヒドロキシ基を当業者に周知の、例えば、二酸化マンガン、ピリジニウムクロロクロメートまたはピリジニウムジクロメートなどの酸化剤によってカルボニル基へと酸化させることができる。

【0096】

ヒドロキシアルキル A - B 基 $\text{C H R}^7 \text{ C R}^9 \text{ O H}$ または $\text{C R}^7 (\text{O H}) \text{ C H R}^9$ を脱水して酸無水物、例えば、無水酢酸による処理により基 $\text{C R}^7 = \text{C R}^9$ が生じる。

【0097】

$\text{C H R}^7 \text{ C H R}^9$ への還元による $\text{C R}^7 = \text{C R}^9$ の変換方法は当業者に周知であり、例えば、触媒として炭素上のパラジウムを使用する水素化による。 $\text{C R}^7 = \text{C R}^9$ から A - B 基 $\text{C R}^7 (\text{O H}) \text{ C H R}^9$ または $\text{C H R}^7 \text{ C R}^9 \text{ O H}$ への変換方法は当業者に周知であり、例えば、エポキシ化とそれに続く金属水素化物、水和、ヒドロホウ素化またはオキシ水銀化による還元による。

【0098】

アミドカルボニル基は対応するアミンへと還元剤、例えば、水素化リチウムアルミニウムを用いて還元することができる。

【0099】

A または B におけるヒドロキシ基は、例えば、Mitsunobu条件下でアジ化水素酸を用いて、あるいはジフェニルホスホリルアジドおよび塩基による処理による、活性化および置換によりアジドへと変換でき、アジド基はまた、水素化によってアミノへと還元できる。

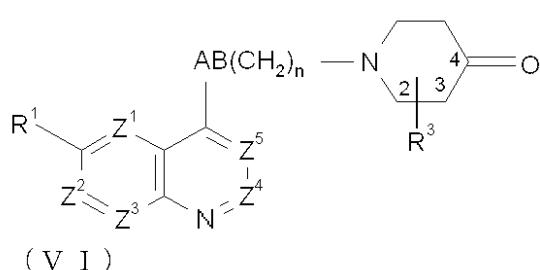
【0100】

$\text{N R}^2 \text{ R}^4$ へと変換可能な基 Q¹ の例は、 N R^2 , R^4 , またはハロゲンである。ハロゲンは常套のアルキル化によってアミン H N R^2 , R^4 , に置換される。

【0101】

Q¹ Q² がともに保護されたオキソ基を形成する場合、これはアセタール、例えば、エチレンジオキシであってよく、これはその後酸処理によって除去されて式 (V I) の化合物が生じる：

【化7】



[式中の基は式 (I) について記載されたものである]。

【0102】

式 (V I) のケトンは方法バリエント (x) に記載のように常套の還元的アルキル化によりアミン H N R^2 , R^4 , と反応させる。

10

20

30

40

50

【0103】

Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 および Z^5 へと変換可能な基 Z^{1a} 、 Z^{2a} 、 Z^{3a} 、 Z^{4a} 、 Z^{5a} の例としては、 CR^{1a} が挙げられ、 R^{1a} は R^{1a} に変換可能な基である。 Z^{1a} 、 Z^{2a} 、 Z^{3a} 、 Z^{4a} および Z^{5a} は好ましくは Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 および Z^5 である。

【0104】

R^{1a} 、 R^{1a} および R^{2a} は好ましくは R^{1a} 、 R^{1a} および R^{2a} である。 R^{1a} は好ましくはメトキシである。 R^{2a} は好ましくは水素である。 R^{3a} は R^{3a} またはより好ましくは水素、ビニル、アルコキシカルボニルまたはカルボキシである。 R^{4a} は R^{4a} またはより好ましくはHまたはN-保護基、例えば、t-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルまたは9-フルオレニルメチルオキシカルボニルである。

10

【0105】

R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} および R^{4a} の変換ならびに R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の相互変換は常套方法による。所望により保護されたヒドロキシ基を含む化合物において、好適な常套のヒドロキシ保護基であって分子の残りの部分を破壊せずに除去できるものにはアシルおよびアルキルシリル基が含まれる。N-保護基は常套の方法によって除去できる。

【0106】

例えば、 R^{1a} メトキシは R^{1a} ヒドロキシヘトリチウムおよびジフェニルホスフィン(Ireland et al、J. Amer. Chem. Soc.、1973、7829に記載の一般方法)またはHBrによる処理により変換可能である。好適な脱離基、例えば、ハライドおよび保護されたアミノ、ピペリジル、アミジノまたはグアニジノ基あるいはそれらに変換可能な基を有するアルキル誘導体によるヒドロキシ基のアルキル化により変換/脱保護の後、任意にN-置換されたアミノ、ピペリジル、グアニジノまたはアミジノによって置換された R^{1a} アルコキシが生じる。

20

【0107】

R^3 基を含む置換された2-オキソ-オキサゾリジニルは対応するアルデヒドから相当するグリシンアニオンによる常套の反応、次いでその結果得られるアミノアルコールの閉環によって調製できる(M. Grauert et al、Ann. Chem.、1985、1817; Rozenberg et al、Angew. Chem. Int. Ed. Engl.、1994、33(1)、91)。その結果得られる2-オキソ-オキサゾリジニル基はカルボキシ基を含み、これは標準的方法により別の R^{1a} 基へと変換できる。

30

【0108】

R^3 中のカルボキシ基は水/メタノール中のクロム酸および硫酸を用いる対応するアルコール $C_2H_2O_4$ のJones酸化により調製できる(E.R.H. Jones et al、J. Chem. Soc.、1946、39)。その他の酸化剤もこの変換に用いることができ、例えば、三塩化ルテニウムに触媒される過ヨウ化酸ナトリウム(G.F. Tutwiler et al、J. Med. Chem.、1987、30(6)、1094)、クロムトリオキシド-ピリジン(G. Just et al、Synth. Commun.、1979、9(7)、613)、過マンガン酸カリウム(D.E. Reedich et al、J. Org. Chem.、1985、50(19)、3535)、およびピリジニウムクロロクロメート(D. Askin et al、Tetrahedron Lett.、1988、29(3)、277)が挙げられる。

40

【0109】

カルボキシ基はあるいは2段階方法で形成される。これはまず、対応するアルデヒドへのアルコールの例えば、塩化オキサリルで活性化されたジメチルスルホキシド(N.Cohen et al、J. Am. Chem. Soc.、1983、105、3661)またはジシクロヘキシリカルボジイミド(R.M.Wengler、Angew. Chem. Int. Ed. Engl.、1985、24(2)、77)を用いる酸化あるいはテトラプロピルアンモニウムペルルテネート(perruthenate)による酸化(Ley et al、J. Chem. Soc. Chem. Commun.、1987、1625)を行う。アルデヒドを次ぎに別々に対応する酸へと、酸化剤、例えば、酸化銀(I I)(R.Grigg et al、J. Chem. Soc. Perkin 1、1983、1929)、過マンガン酸カリウム(A.Zurcher、Helv. Chim. Acta.、1987、70 (7)、1937)、三

50

塩化ルテニウムによって触媒される過ヨウ化酸ナトリウム (T.Sakata et al、Bull. Chem. Soc. Jpn.、1988、61(6)、2025)、ピリジニウムクロロクロメート (R.S.Reddy et al、Synth. Commun.、1988、18(51)、545) またはクロムトリオキシド (R.M.Coates et al、J. Am. Chem. Soc., 1982, 104, 2198) を用いて酸化する。

【0110】

R^3CO_2H 基もまた対応するジオール、 $CH(OH)CH_2OH$ の三塩化ルテニウムに触媒される過ヨウ化酸ナトリウム (アセトニトリル - 四塩化炭素 - 水溶媒系 (V.S.Martin et al、Tetrahedron Letters、1988、29(22)、2701) を用いた酸化的切断によって調製することができる。

【0111】

R^3 中のカルボキシ基のその他の合成系路は当業者に周知である。

10

【0112】

シアノまたはカルボキシ基を含む R^3 基もアルコールから好適な脱離基への、例えば、対応するトシレートへの p -トルエン塩化スルホニルとの反応による変換 (M.R. Bell、J. Med. Chem., 1970, 13, 389)、またはトリフェニルホスフィン、ヨウ素、およびイミダゾールを用いるヨウ化物への変換 (G. Lange、Synth. Commun.、1990、20、1473) によって調製することができる。第2段階は脱離基のシアニドアニオンによる置換である (L.A. Paquette et al、J. Org. Chem., 1979, 44(25)、4603; P.A. Grieco et al、J. Org. Chem.、1988、53(16)、3658)。最後にニトリル基の酸加水分解により所望の酸が得られる (H.Rosemeyer et al、Heterocycles、1985、23 (10)、2669)。加水分解は塩基、例えば、水酸化カリウム (H.Rapoport、J. Org. Chem., 1958, 23, 248) または酵素 (T. Beard et al、Tetrahedron Asymmetry 1993, 4 (6)、1085) によって行ってもよい。

20

【0113】

R^3 'シスまたはトランスヒドロキシを van Deale et al.、Drug Development Research 8:225-232 (1986) または Heterocycles 39(1)、163-170 (1994) の方法によって導入することができる。トランスヒドロキシには、好適な方法では N-保護されたテトラヒドロピリジンをエポキシドへとメタクロロ過安息香酸による処理によって変換し、次いでエポキシドを好適なアミン NR^2 , R^4 ' によって開裂させる。 R^3 ' ヒドロキシを次いで任意に置換されていてもよいアミノへと標準的変換による R^3 ' アミノ誘導体の調製を介して変換する。例えば、Mitsunobu反応 (例えば Misunobu、Synthesis, (1981)、1に概説されている)、例えば、スクシンイミドによりジエチルアゾジカルボキシラートおよびトリフェニルホスフィンの存在下でフタルイミドエチルビペリジンを得る。例えば、メチルヒドラジンでの処理によるフタロイル基の除去により、 R^3 ' アミンが得られる。任意の置換は当業者に周知のアミン置換の標準的方法によって導入できる。

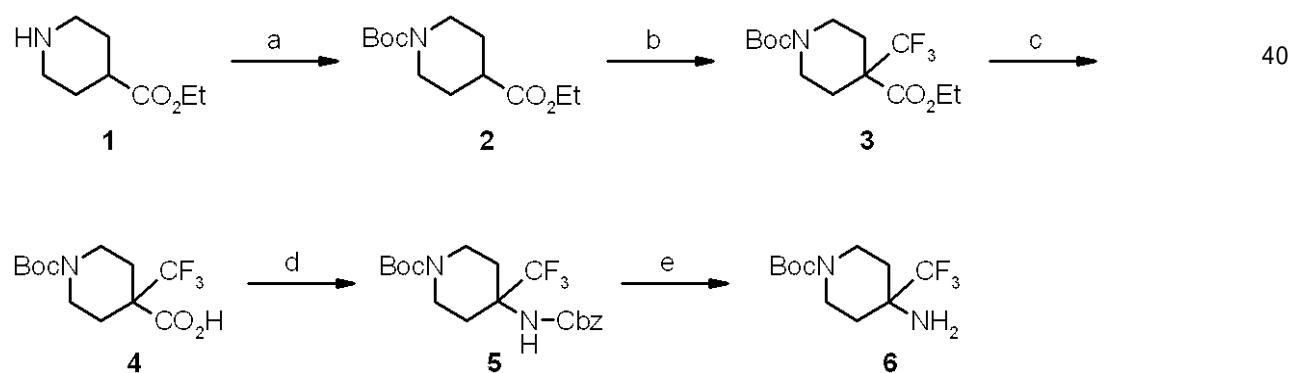
30

【0114】

R^3CF_3 は以下のスキーム I によって導入できる：

スキーム I

【化8】



【0115】

(a) $(Boc)_2O$ 、 CH_2Cl_2 ; (b) LDA、次いで $CF_3 - X$; (c) NaO

50

H、H₂O、EtOH；(d) DPPA、Et₃N、トルエン、次いでBnOH；(e) H₂、Pd/C、EtOH。

【0116】

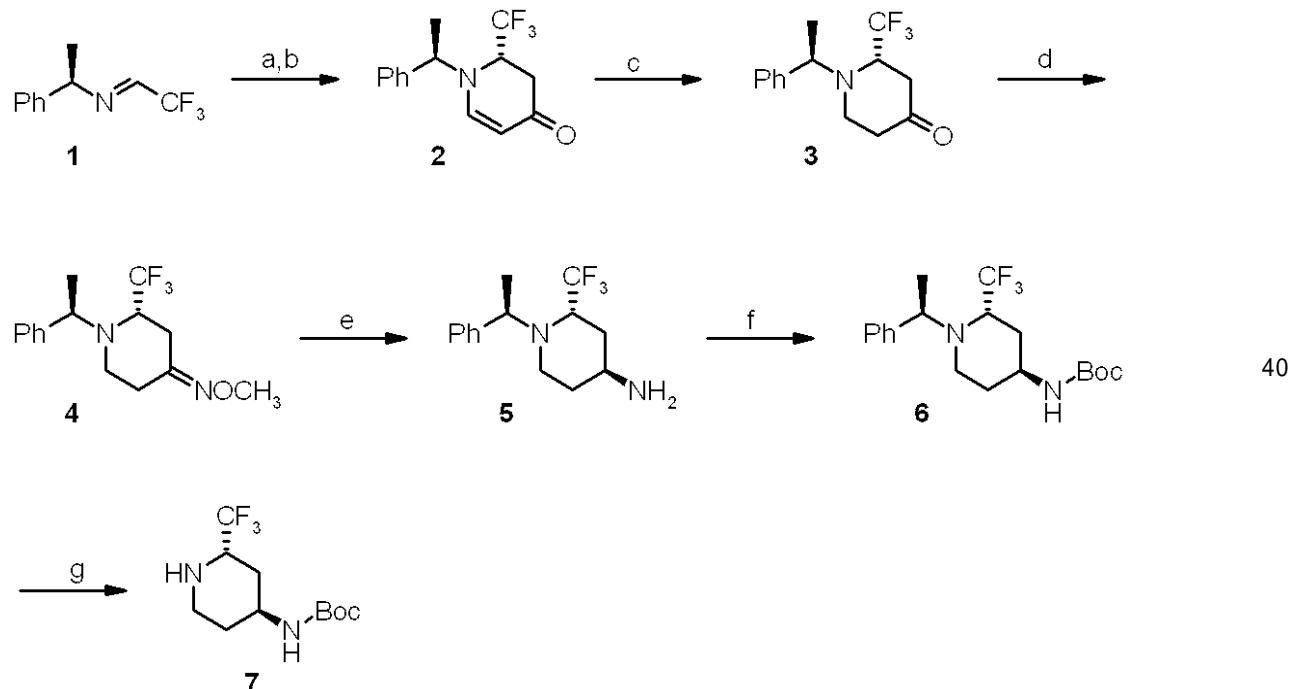
市販のエチルイソニペコテート(I-1)を適当なアシル化剤、好ましくはジ-tert-ブチルジカーボネートと反応させて保護された誘導体I-2を得る。この反応に典型的な溶媒には、CH₂Cl₂、THF、またはDMFが含まれる。アミンのための保護基は後の化学合成に耐えうるものでなければならず、所望の場合は迅速に除去できるものでなければならない。アミン保護方法は当業者に周知であり、標準的参考文献、例えば、Greene "Protective Groups in Organic Synthesis" (published by Wiley-Interscience)に記載されている。I-2のアルキル化は非プロトン溶媒、通常はTHFまたはDMF中での適当な塩基、典型的にはLDAまたはLiN(TMS)₂との反応により達成され、次いで、適当な求電子試薬によるエノラートのトラップによりI-3が得られる。ヨウ化トリフルオロメチル(CF₃I)またはS-(トリフルオロメチル)ジベンゾチオフェニウムトリフルオロメタンスルホナートは典型的な好適な求電子性トリフルオロメチル化剤である。I-3のエチルエステルを塩基水溶液、例えば、水性THF中のLiOHまたは水性メタノールまたはエタノール中のNaOHを用いて加水分解し、中間体カルボン酸塩を好適な酸、例えば、TFAまたはHClにより酸性にし、カルボン酸I-4を得る。I-4のCurtius-タイプ転移により中間体イソシアナートが得られ、これは典型的には単離されず、そのまま適当なアルコール、例えば、ベンジルアルコールと反応させ、I-5を得る。アミン塩基、一般にトリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミン(Hunig's塩基)の存在下でのジフェニルホスホリルアジドはI-4のCurtius-タイプ転移に好適な試薬の組み合わせであるが、より伝統的な条件、例えば、酸塩化物の形成、アジドアニオンとの反応、およびアシルアジドの加熱も利用することができる。I-5におけるベンジルオキシカルボニル基はパラジウム触媒、典型的には活性炭上のパラジウムの存在下での好適な溶媒、通常、EtOH、MeOH、EtOAc、またはそれらの混合物中の水素化分解により除去されアミンI-6が生じる。

【0117】

R³2-CF₃は以下のスキームIIによって導入できる：

スキームII

【化9】



【0118】

(a) 1-メトキシ-3-(トリメチルシリルオキシ)-1,3-ブタジエン、ZnCl₂

50

2、 CH_3CN ；(b)ジアステレオマーの分離；(c)L-セレクトリド(登録商標)(水素化ホウ素物リチウムトリ-sec-ブチル)、THF次いでピリジニウムジクロメート、必要であれば CH_2Cl ；(d) NH_2OCH_3 、p-TsOH、トルエン；または NH_2OCH_3 、NaOAc、EtOH；(e)LiAlH₄、THF；またはAl-Ni、2N NaOH、EtOH；(f)(Boc)₂O、 CH_2Cl_2 またはTHFまたはDMF；(g) H_2 、Pd/C、EtOH。

【0119】

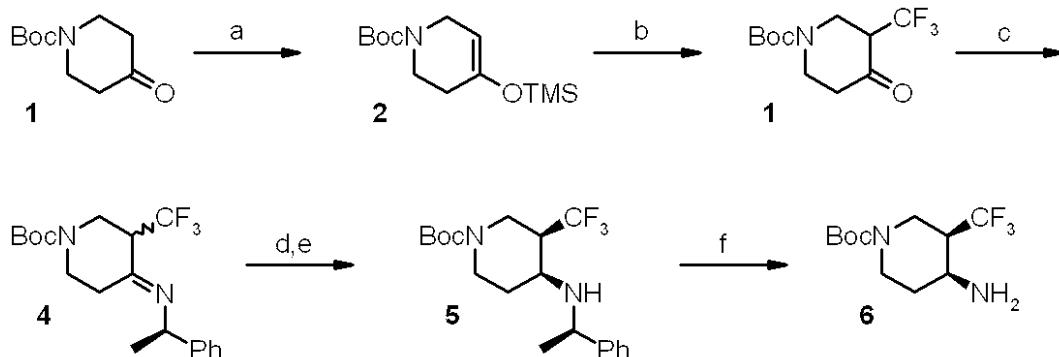
トリフルオロアセタールデヒドエチルヘミアセタールおよび(R)-(+)-(-)-メチルベンジルアミンの酸-触媒反応による標準方法にて調製されたイミンII-1を、シリルオキシジエン、例えば、1-メトキシ-3-(トリメチルシリルオキシ)-1,3-ブタジエンと、ディールス・アルダー反応にて反応させ、ピペリドンII-2を得る。反応は中性溶媒、例えば、 CH_3CN 、THF、または CH_2Cl_2 中で、しばしばルイス酸、例えば、 ZnCl_2 を用いておこなう。ジアステレオマーはこの時点でもっともよく分離される。エノンII-2を対応するケトンまたはアルコールII-3へとL-セレクトリド(登録商標)(水素化ホウ素物リチウムトリ-sec-ブチル)との好適な溶媒、一般にTHFまたはDME中の反応により還元し、必要であれば、アルコールをケトンへと標準条件(ピリジニウムジクロメート)で酸化し、ケトンを当業者に周知の標準条件下で標準条件でのO-メチルヒドロキシルアミンとの反応によりオキシム誘導体に変換する。標準条件でのオキシム誘導体の還元(LiAlH₄またはStaskun and Van Es (J. Chem. Soc. C 1966, 531)による一般的な方法)によりジアステレオマーアミン混合物が得られ、そこからアミンII-5を単離できる。アミンを適当な保護基、好ましくはtert-ブチルカーバメート(スキームIを参照)で保護し、II-6を得る。この反応に典型的な溶媒には CH_2Cl_2 、THF、またはDMFが含まれる。アミンの保護基は続く化学合成に耐えうるものでなければならず、また所望の場合容易に除去できるものでなければならない。アミンの保護方法は当業者に周知であり、標準的参考文献、例えば、Greene Protective Groups in Organic Synthesis (published by Wiley-Interscience)に記載されている。II-6の(-)-メチルベンジル基はパラジウム触媒、典型的には活性炭上のパラジウムの存在下で、好適な溶媒、通常はEtOH、MeOH、EtOAc、またはそれらの混合物中で水素化分解により除去されてアミンII-7が生じる。

【0120】

$\text{R}^3\text{C}\text{F}_3$ は以下のスキームIIIによって導入できる：

スキームIII

【化10】



【0121】

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

【0122】

市販のケトンII-1をシリル化剤、例えば、塩化トリメチルシリルまたはトリメチルシリルトリフレートとのアミン塩基、典型的にはトリエチルアミンの存在下での、好適

10

20

30

40

50

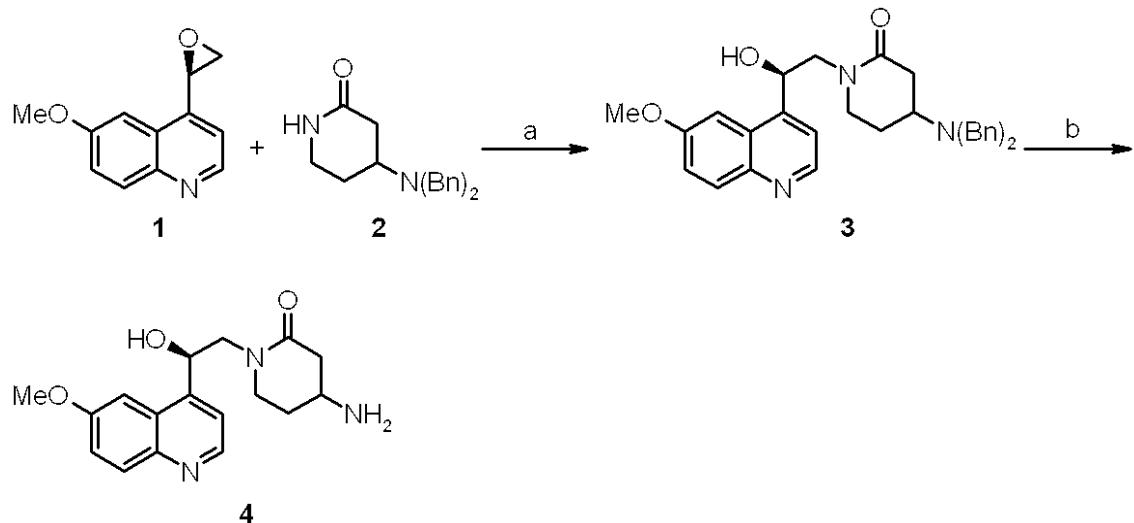
な溶媒、例えば、ジエチルエーテル、THF、DMF、またはそれらの混合物中での反応により、対応するシリルエノールエーテルII-2に変換する。シリルエノールエーテルII-2を求電子性トリフルオロメチル化剤、例えば、ヨウ化トリフルオロメチル(CF₃I)またはより好ましくはS-(トリフルオロメチル)ジベンゾチオフェニウムトリフルオロメタンスルホナート(Tet. Lett. 1990, 31, 3579-3582)を参照)と、適当な溶媒、例えば、THF、DMF、またはそれらの混合物中で反応させて、-トリフルオロメチルケトンII-3を得る。ケトンII-3をキラルアミン、例えば、(R)-(+)-メチルベンジルアミンと、標準的酸触媒下で反応させてイミン誘導体II-4を得、これを還元してアミンII-5を得る。このタイプの還元は典型的には水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムまたは水素化ホウ素(トリアセトキシ)ナトリウムを用いて、適当な溶媒、例えば、EtOH、MeOH、THF、CH₂C₁₂、C₁CH₂CH₂C₁、またはそれらの混合物中で行う。ジアステレオマーはこの時点でもっともよく分離される。II-5の-メチルベンジル基をパラジウム触媒、典型的には活性炭上のパラジウムの存在下で、好適な溶媒、通常はEtOH、MeOH、EtOAc、またはそれらの混合物中での水素化分解により除去して、アミンII-6を得る。

【0123】

R³2-オキソは以下のスキームIVによって導入できる:

スキームIV

【化11】



【0124】

(a) NaH、THF、0 ~ RT; (b) 10% Pd/C、H₂、MeOH。

【0125】

(R, S)-4-(ジベンジルアミノ)ピペリジン-2-オン(IV-2、(R, S)-アスパラギン酸からWeber and Gmeiner, Synlett, 1998, 885-887の方法に従って調製したHomo-Freidinger ラクタム)を適当なエポキシド、例えば、6-メトキシ-4-(R)-オキシラニルキノリン(VI-1)または6-メトキシ-4-(R)-オキシラニル-[1,5]ナフチリジンと反応させて、付加体IV-3を得る。反応はIV-2の脱プロトンに用いられる強塩基、好ましくは水素化ナトリウムによって媒介され、典型的には極性、非プロトン溶媒、例えば、THF、DMF、またはそれらの混合物中で行う。IV-3のベンジル基はパラジウム触媒、典型的には活性炭上のパラジウムの存在下で好適な溶媒、通常はEtOH、MeOH、EtOAc、またはそれらの混合物での水素化分解により除去し、アミンIV-4を得る。

【0126】

R³3-Fは以下のスキームVによって導入することができる:

スキームV

10

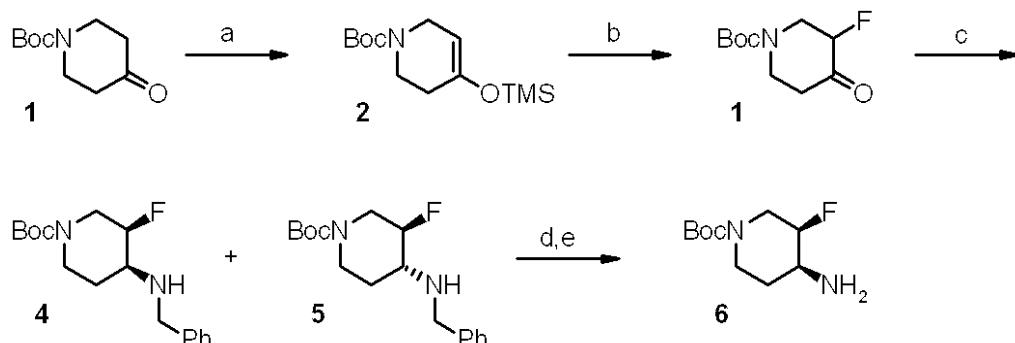
20

30

40

50

【化12】



【0127】

(a) TMSCl、Et₃N、DMF、80；(b) Selectfluor、CH₃CN；(c)ベンジルアミン、1,2-ジクロロエタン、Na(OAc)₃BH；(d)ジアステレオマー分離；(e) 10%Pd/C、H₂、HCl、EtOH。

【0128】

スキームIIに記載のように市販のN-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリドン(V-1)から調製したトリメチルシリルエノールエーテル(V-2)を求電子性フッ素化剤、好ましくはSelectfluor(1-クロロメチル-4-フルオロ-1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタノンビス(テトラフルオロボラート))と、中性溶媒、例えば、CH₃CN中で反応させて-フルオロケトンV-3を得る。V-3のベンジルアミンによるスキームIおよびIIに記載の方法による還元的アミノ化によって期待される4-アミノベンジル3-フルオロ-N-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン誘導体V-4およびV-5がシス-およびトランス-異性体の8:1比の混合物として得られる。これらジアステレオマーはシリカゲルでのクロマトグラフィーにより分離できる。優勢なエナンチオマーのシス-混合物をスキームIIに記載の触媒的水素化によって脱ベンジルしてアミノ誘導体V-6を得る。

【0129】

その他のR³における官能基はヒドロキシ、カルボキシまたはシアノ基の常套の変換により得られる。

【0130】

テトラゾールはナトリウムアジドとシアノ基との反応(例えば、F. Thomas et al, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1996, 6(6), 631; K. Kubo et al, J. Med. Chem., 1993, 36, 2182)またはアジドトリ-n-ブチルスタンナンヒシアノ基との反応、次いで酸加水分解(P.L. Ornstein, J. Org. Chem., 1994, 59, 7682 and J. Med. Chem., 1996, 39 (11), 2219)により簡単に得られる。

【0131】

3-ヒドロキシ-3-シクロブテン-1,2-ジオン-4-イル基(例えば、R.M. Sol, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1993, 3(4), 757 and W.A. Kinney, J. Med. Chem., 1992, 35(25), 4720)は以下の順によって調製できる:(1)基(CH₂)_nCHO(n=0, 1, 2)をトリエチルアミン、四臭化炭素-トリフェニルホスフィンにより処理します(CH₂)_nCH=CHBrを得る;(2)この中間体のデヒドロプロム化により対応するプロモエチン誘導体(CH₂)_nCCBrを得る(この第2段階についてはD. Grandjean et al, Tetrahedron Lett., 1994, 35(21), 3529を参照されたい);(3)パラジウム-触媒によるプロモエチンと4-(1-メチルエトキシ)-3-(トリ-n-ブチルスタンニル)シクロブト-3-エン-1,2-ジオンのカップリング(Liebeskind et al, J. Org. Chem., 1990, 55, 5359);(4)エチン部分の-CH₂CH₂-への標準条件下での水素および炭素上のパラジウム触媒による還元(Howard et al, Tetrahedron, 1980, 36, 171を参照されたい);そして最後に(4)メチルエトキシエステルの酸加水分解による対応する3-ヒドロキシ-3-シクロブテン-1,2-ジオン基の生成(R.M. Sol, 50

Bioorg. Med. Chem. Lett., 1993, 3(4), 757)。

【0132】

テトラゾール - 5 - イルアミノカルボニル基は標準的ペプチドカップリング剤、例えば、1, 1' - カルボニルジイミダゾールを用いた脱水により対応するカルボン酸および2 - アミノテトラゾールから調製できる (P.L. Ornstein et al, J. Med Chem, 1996, 39(11), 2232)。

【0133】

アルキル - およびアルケニル - スルホニルカルボキサミドは同様に対応するカルボン酸およびアルキル - またはアルケニル - スルホンアミドから、標準的ペプチドカップリング剤、例えば、1, 1' - カルボニルジイミダゾールを用いた脱水により調製できる (P.L. Ornstein et al, J. Med. Chem., 1996, 39(11), 2232)。 10

【0134】

ヒドロキサム酸基は対応する酸から標準的アミドカップリング反応、例えば、N.R. Patel et al, Tetrahedron, 1987, 43(22), 5375により調製できる。

【0135】

2, 4 - チアゾリジンジオン基はアルデヒドから、2, 4 - チアゾリジンジオンとの縮合、およびオレフィン性二重結合の水素化による除去により調製できる。

【0136】

5 - オキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾールのニトリルからの調製はY. Kohara et al, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1995, 5(17), 1903によって記載されている。 20

【0137】

1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル基は対応するニトリルから酸条件下でのアルコールとの反応およびヒドラジン次いでR¹⁰ - 置換活性化カルボン酸との反応により調製できる (J.B. Polya in "Comprehensive Heterocyclic Chemistry" Edition 1, p762, Ed A. R. Katritzky and C.W. Rees, Pergamon Press, Oxford, 1984 および J.J. Ares et al, J. Heterocyclic Chem., 1991, 28(5), 1197を参照されたい)。

【0138】

R³ アルキルまたはアルケニル上のその他の置換基は常套の方法により相互変換できる。例えば、ヒドロキシはエステル化、アシル化またはエーテル化により誘導体化できる。ヒドロキシ基はハロゲン、チオール、アルキルチオ、アジド、アルキルカルボニル、アミノ、アミノカルボニル、オキソ、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニルまたはアミノスルホニルに脱離基への変換および所望の基による置換または適当な酸化または活性化された酸、イソシアナートまたはアルコキシイソシアナートとの反応により変換できる。一級および二級ヒドロキシ基はアルデヒドまたはケトンへとそれぞれ酸化することができ、好適な試薬、例えば、有機金属試薬によってアルキル化して適当な二級または三級アルコールとすることができます。カルボキシラート基はこの酸のエステルの好適な還元剤、例えば、水素化リチウムアルミニウムでの還元によりヒドロキシメチル基に変換できる。 30

【0139】

ピペリジン上のNH₂置換基は常套手段、例えば、UがCOまたはSO₂の化合物の場合、アシル誘導体R⁵COWまたはR⁵SO₂Wによるアミドまたはスルホンアミド形成あるいはUがCH₂である化合物の場合は塩基の存在下でのハロゲン化アルキルR⁵CH₂-ハライドによるアルキル化、アシル誘導体R⁵COWによるアシル化 / 還元あるいはアルデヒドR⁵CHOによる還元的アルキル化によりNR²R⁴へと変換できる。 40

【0140】

R³ およびR⁶、R⁷、R⁸またはR⁹の一方がカルボキシ基を含み、他方がヒドロキシまたはアミノ基を含む場合、それらはともに環状エステルまたはアミド結合を形成してもよい。この結合は式(IV)の化合物とピペリジン部分のカップリング中に自然にまたは標準的ペプチドカップリング剤の存在下で形成する。

【0141】

一定の状況では相互変換は、例えば、AまたはBにおけるAまたはBヒドロキシ基を干 50

涉し、R¹、R²、R³、またはR⁴の変換中、または式(IV)および(V)の化合物のカップリング中にピペリジン置換基NH₂は保護、例えば、ヒドロキシについてカルボキシ-またはシリルエステル基を必要とし、ピペリジンNH₂についてアシリル誘導体を必要とすることが明らかであろう。

【0142】

式(IV)および(V)の化合物は公知化合物であるか(例えば、Smith et al. J. Amer. Chem. Soc., 1946, 68, 1301を参照されたい)または同様に調製される。

【0143】

XがCR⁶R⁷SO₂である式(IV)の化合物はAhmed El Hadri et al. J. Heterocyclic Chem., 1993, 30(3), 631と類似の経路によって調製することができる。したがってXがCH₂SO₂OHである式(IV)の化合物は対応する4-メチル化合物とN-ブロモスクシンイミドを反応させ、次いで亜硫酸ナトリウムで処理することによって調製することができる。脱離基Wは別の脱離基W、例えば、ハロゲン基に、常套の方法によって変換することができる。

【0144】

式(IV)のイソシアナートは常套方法により、4-アミノ誘導体、例えば、4-アミノ-キノリン、およびホスゲン、またはホスゲン同等物(例えばトリホスゲン)から調製することができ、あるいはそれはより簡便には4-カルボン酸からジフェニルホスホリルアジド(DPPA)との"one-pot" Curtius反応によって調製することができる[T. Shiori et al. Chem. Pharm. Bull. 35, 2698-2704 (1987)を参照されたい]。

【0145】

4-アミノ誘導体は市販のものかあるいは対応する4-クロロまたは4-トリフルオロメタンスルホナート誘導体からアンモニア(O.G. Backeberg et. al., J. Chem. Soc., 381, 1942)またはプロピルアミンハイドロクロライド(R. Radinov et. al., Synthesis, 886, 1986)での処理によって常套方法により調製できる。

【0146】

式(IV)の4-アルケニル化合物は対応する4-ハロゲノ-誘導体から例えばOrganic Reactions, 1982, 27, 345に記載のHeck合成によって常套方法により調製できる。

【0147】

式(IV)の化合物の4-ハロゲノ誘導体は市販のものか、あるいは当業者に知られた方法によって調製できる。4-クロロキノリンは対応するキノリン-4-オンから、オキシ塩化リン(POCl₃)または五塩化リン、PCl₅との反応によって調製される。4-クロロキナゾリンは対応するキナゾリン-4-オンからオキシ塩化リン(POCl₃)または五塩化リン、PCl₅との反応によって調製される。キナゾリンオンおよびキナゾリンはT.A. Williamson in Heterocyclic Compounds, 6, 324 (1957) Ed. R.C. Elderfieldに記載の標準的経路によって調製できる。

【0148】

式(IV)の化合物の4-カルボキシ誘導体は市販のものか、当業者に周知のカルボキシヘテロ芳香族の常套の調製方法によって調製できる。例えば、キナゾリンはT.A. Williamson in Heterocyclic Compounds, 6, 324 (1957) Ed. R.C. Elderfieldに記載の標準的経路によって調製できる。これら4-カルボキシ誘導体は、常套手段、例えば、ハロゲン化アシリルまたはアシリル無水物への変換によって活性化できる。

【0149】

ピリダジンはComprehensive Heterocyclic Chemistry, Volume 3, Ed A.J. Boulton and A. McKillopに記載のものと類似の経路によって調製でき、ナフチリジンはComprehensive Heterocyclic Chemistry, Volume 2, Ed A.J. Boulton and A. McKillopに記載のものと類似の経路によって調製できる。

【0150】

式(IV)の化合物の4-オキシラン誘導体は便宜に4-カルボン酸から調製できる。これはまず、塩化オキサリルによって酸塩化物に変換し、次いでトリメチルシリルジアゾ

10

20

30

40

50

メタンと反応させてジアゾケトン誘導体を得る。次いで5M塩酸との反応によりクロロメチルケトンを得る。水性メタノール中の水素化ホウ素ナトリウムによる還元によってクロロヒドリンが生じ、これは塩基、例えば、エタノール-テトラヒドロフラン中の水酸化カリウムでの処理により閉環を経てエポキシドとなる。

【0151】

あるいはそして好ましくは、4-オキシラン誘導体は4-ヒドロキシ化合物から当業者に周知のその他の経路によって得られるプロモメチルケトンから調製できる。例えば、ヒドロキシ化合物は対応する4-トリフルオロメタンスルホナートへと標準条件での無水トリフルオロメタンスルホン酸との反応により変換できる(K. Ritter, *Synthesis*, 1993, 735を参照されたい)。対応するブチルオキシビニルエーテルへの変換は、パラジウム触媒下でのブチルビニルエーテルを用いたW. Cabri et al, *J. Org. Chem.*, 1992, 57 (5), 1481の方法にしたがったHeck反応により達成できる(あるいは、同じ中間体はトリフルオロメタンスルホナートまたは類似のクロロ誘導体と(1-エトキシビニル)トリブチルスズとのStilleカップリングにより得られる。T. R. Kelly, *J. Org. Chem.*, 1996, 61, 4623.)。アルキルオキシビニルエーテルは次いで、対応するプロモメチルケトンへとJ. F. W. Keana, *J. Org. Chem.*, 1983, 48, 3621およびT. R. Kelly, *J. Org. Chem.*, 1996, 61, 4623の方法と類似の方法により水性テトラヒドロフラン中のN-プロモスクシンイミドでの処理により変換される。

【0152】

4-ヒドロキシ誘導体はN. E. Heindel et al, *J. Het. Chem.*, 1969, 6, 77に記載の方法と同様にして、アミノ芳香族からメチルプロピオラートとの反応、そして閉環により調製することができる。例えば、5-アミノ-2-メトキシピリジンはこの方法を用いて4-ヒドロキシ-6-メトキシ-[1,5]ナフチリジンに変換できる。

【0153】

キラル還元剤、例えば、(+)または(-)-B-クロロジイソピノカムフェニルボラン[DIP-クロライド]が水素化ホウ素ナトリウムの代わりに用いられる場合、プロキラルなクロロメチルケトンをee値が一般に85-95%のキラルなクロロヒドリンに変換することができる[C. Bolmetal, *Chem. Ber.* 1992, 1169-1190, (1992)を参照されたい]。キラルエポキシドの再結晶により光学純度が上昇した物質が母液中に得られる(典型的にはee 95%)。

【0154】

(R)-エポキシドは、ペリジン誘導体と反応させるとエタノールアミン化合物がベンジル位において(R)-立体化学の单一アステレオマーとして得られる。

【0155】

あるいは、エポキシドは4-カルボキサルデヒドからヨウ化トリメチルスルホニウムを用いたWittigアプローチにより[G.A. Epling and Kylin, *J. Het. Chem.*, 1987, 24, 853-857を参照されたい]、または4-ビニル誘導体のエポキシ化により調製できる。

【0156】

4-ヒドロキシ-1,5-ナフチリジンは、3-アミノピリジン誘導体から、ジエチルエトキシメチレンマロネートとの反応により4-ヒドロキシ-3-カルボン酸エステル誘導体を得、これを次いで加水分解して酸とし、そしてキノリン中で昇温脱炭酸(例えば、4-ヒドロキシ-[1,5]ナフチリジン-3-カルボン酸について、J. T. Adams et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1946, 68, 1317に記載されている)することにより調製できる。

4-ヒドロキシ-[1,5]ナフチリジンは4-クロロ誘導体にオキシ塩化リン中で加熱することにより変換できる。あるいは4-メタンスルホニルオキシまたは4-トリフルオロメタンスルホン酸との有機塩基の存在下での反応により変換できる。4-アミノ1,5-ナフチリジンは4-クロロ誘導体からピリジン中のn-プロピルアミンとの反応により得られる。

【0157】

10

20

30

40

50

同様に、6-メトキシ-1,5-ナフチリジン誘導体は3-アミノ-6-メトキシピリジンから調製できる。

【0158】

1,5-ナフチリジンは当業者に周知のその他の方法により調製できる（例えば、P.A. Lowe in "Comprehensive Heterocyclic Chemistry" Volume 2, p581-627, Ed A.R. Katritzky および C.W. Rees, Pergamon Press, Oxford, 1984を参照されたい）。

【0159】

4-ヒドロキシおよび4-アミノ-シノリンは当業者に周知の方法にしたがって調製できる [A.R. Osborn and K. Schofield, J. Chem. Soc. 2100 (1955)を参照されたい]。例えば、2-アミノアセトフェノンを亜硝酸ナトリウムおよび酸によりジアゾ化して4-ヒドロキシシンノリンを得、1,5-ナフチリジンについて記載のようにクロロおよびアミノ誘導体に変換する。

【0160】

式(V)の化合物については、好適なアミンは対応する4-置換ピペリジン酸またはアルコールから調製できる。第1の例において、置換基を有する酸を含むN-保護されたピペリジンはCurtius転移を経、中間体イソシアナートはアルコールとの反応によりカーバメートに変換できる。アミンへの変換はアミン保護基除去に用いられている当業者に周知の標準的方法により達成できる。例えば、酸置換N-保護ピペリジンはジフェニルホスホリルアジドによる処理と加熱によりCurtius転移を経、中間体イソシアナートは2-トリメチルシリルエタノールの存在下で反応し、トリメチルシリルエチルカーバメートを生じる(T.L. Capson & C.D. Poulter, Tetrahedron Lett., 1984, 25, 3515)。これはテトラブチルアンモニウムフルオリドでの処理による切断を経て、4-アミン置換N-保護ピペリジンを生じる。

【0161】

第2の例において、置換基を有するアルコールを含むN-保護されたピペリジンはジエチルアゾジカルボキシラートとトリフェニルホスフィンの存在下で例えば、スクシンイミドとのMitsunobu反応(例えば、Mitsunobu, Synthesis, (1981), 1に概説されている)を経、フタルイミドエチルピペリジンを生じる。フタロイル基の除去、例えば、メチルヒドラジンでの処理により式(V)のアミンが得られる。

【0162】

R^5CH_2 -ハライド、アシル誘導体 R^5COW および R^5SO_2W またはアルデヒド R^5CHO は市販のものか、あるいは常套方法により調製される。アルデヒドは R^5 -エステルから水素化リチウムアルミニウムまたは水素化ジイソブチルアルミニウムによる部分的還元により調製でき、あるいはより好ましくは水素化リチウムアルミニウムまたは水素化ホウ素ナトリウムまたは水素化ホウ素リチウムトリエチルによりアルコールへ還元した後 (Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis, 2nd ed. Wiley, N.Y 1997; JOC, 3197, 1984; Org. Synth. Coll., 102, 1990; 136, 1998; JOC, 4260, 1990; TL, 995, 1988; JOC, 1721, 1999; Liebigs Ann./Redl 2385, 1997; JOC, 5486, 1987を参照されたい)、二酸化マンガン(II)による酸化によりアルデヒドを得る。アルデヒドはカルボン酸からも混合カーボネートへの変換により2段階で調製でき、例えば、イソブチルクロロホーメートとの反応、次いで水素化ホウ素ナトリウムでの還元 (R. J. Alabaster et al., Synthesis, 598, 1989)によりヒドロキシメチル置換ヘテロ芳香族または芳香族が得られ、次いで標準的酸化剤、例えば、ピリジニウムジクロメートまたは二酸化マンガン(II)により酸化する。アシル誘導体 R^5COW は R^5 -エステルの活性化により調製できる。 R^5CH_2 -ハライド、例えば、プロミドはアルコール R^5CH_2OH からDCM/トリエチルアミン中の三臭化リンとの反応により調製できる。

【0163】

あるいは、アルデヒド R^5CHO およびスルホン酸誘導体 R^5SO_2W は好適な試薬による R^5H 複素環の処理により得られる。例えば、ベンゾキサジノン、またはより好まし

10

20

30

40

50

くはそのN-メチル化誘導体は改変Duff方法でトリフルオロ酢酸またはメタンスルホン酸中のヘキサミンによりホルミル化できる [O. I. Petrov et al. Collect. Czech. Chem. Commun. 62, 494-497 (1997)]。4-メチル-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オンもジクロロメチルエーテルおよび塩化アルミニウムを用いてホルミル化することができもっぱら6-ホルミル誘導体が生じる。R⁵H複素環とクロロスルホン酸との反応によりスルホン酸誘導体が得られる (Techer et. al., C.R. Hebd. Seances Acad. Sci. Ser.C; 270, 1601, 1970と類似の方法)。

【0164】

アルデヒド R⁵CHO は R⁵ハロゲンまたは R⁵トリフルオロメタンスルホニルオキシ誘導体のオレフィンへの変換、次いで標準的方法による酸化的切断により生じる。例えば
10
、パラジウム触媒下でのプロモ誘導体とパラジウム触媒下のトランス-2-フェニルボロン酸との反応によりスチレン誘導体が生じ、これをオゾン分解すると所望の R⁵CHO が得られる (Stephenson, G. R., Adv. Asymmetric Synth. (1996), 275-298. Publisher : Chapman & Hall, London)。

【0165】

R⁵複素環は市販のものか常套の方法により調製できる。例えば、ベンゾキサジノンが必要な場合、ニトロフェノールを例えれば、プロモ酢酸エチルによりアルキル化し、その結果得られるニトロエステルを酢酸中の Fe により還元する (あるいは Zn / AcOH / HCl または H₂Pd / C または H₂ Raney Ni)。その結果得られるアミンは自発的に閉環を経て所望のベンゾキサジノンとなる。あるいはニトロフェノールをアミノフェノールに還元し、これをクロロ塩化アセチル [X. Huang and C. Chan, Synthesis 851 (1994)
20
の方法] または DMSO 中のプロモ酢酸エチル [Z. Moussavi et al. Eur. J. Med. Chim. Ther. 24, 55-60 (1989) の方法] と反応させる。同じ一般経路を用いてベンゾチアジンオンを調製できる [例えれば、 F. Eiden and F. Meinel, Arch. Pharm. 312, 302-312 (1979)、 H. Fenner and R. Grauert Liebigs. Ann. Chem. 193-313 (1978) を参照されたい]。様々な経路を用いて鍵となる対応するアルデヒドを介してベンゾチアジンオンのアザアナログを調製できる。例えれば、2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド [3,4-b]
30
[1,4]チアジン-7-カルボアルデヒドは 5-フルオロ-2-ピコリンから (E. J. Blanz, F. A. French, J. R. DoAmaral and D. A. French, J. Med. Chem. 1970, 13, 124-1130) チアジンオン環をピリジル環上に構築し、メチル置換基を官能化することによって得られる。このアザ置換パターンのジオキシンアナログ、2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ [2,3-c] ピリジン-7-カルボアルデヒドは Kojic 酸からピロンからピリドンへのアミノ分解、そしてジオキシン環のアニレーティングにより得られ、これは実験データに記載されている。ピリドチアジン-3-オン、ピリドオキサジン-3-オン、およびピリドジオキシン環系のその他のアザ置換パターンも類似の方法により得られる。オルト-アミノチオフェノールは便宜に調製でき、その亜鉛複合体として反応しうる [例えれば、 V. Taneja et al. Chem. Ind. 187 (1984) を参照されたい]。ベンゾキサゾロンは対応するアミノフェノールからカルボニルジイミダゾール、ホスゲンまたはトリホスゲンとの反応により調製できる。ベンゾキサゾロンと五硫化ニリンとの反応により対応する 2-チオンが得られる。チアジンおよびオキサジンは対応するチアジンオンまたはオキサジンオンの還元剤、例えれば、水素化リチウムアルミニウムでの還元により調製できる。
40

【0166】

アミン R², R⁴, NH は市販のものか常套方法により調製できる。例えれば、アミン R⁵CH₂NH₂ はプロモメチル誘導体からジメチルホルムアミド (DMF) 中のナトリウムアジドとの反応、次いでアジドメチル誘導体のパラジウム-炭素上の水素化により調製できる。別の方法ではカリウムフタルイミド / DMF を用いてフタルイミドメチル誘導体を得、次いで DCM 中でのヒドラジンとの反応により一级アミンが遊離する。

【0167】

R^{1a}, R¹, R², R³, および R⁴, の変換は式 (IV) および (V) の中間体についておこない、その後それらを反応させて、反応後の変換について前述したよう
50

に式(I)の化合物を得る。

【0168】

式(I)の化合物の調製の詳細は実施例にて説明する。

【0169】

式(I)の化合物は単独で、または少なくとも2、例えば、5~1,000化合物、より好ましくは10~100の式(I)の化合物を含む化合物ライブラリーとして調製できる。式(I)の化合物のライブラリーは液相または固相化学を用いた複数並行合成によるコンビナトリアル「スプリット・アンド・ミックス」アプローチにより当業者に知られた方法を用いて調製できる。

【0170】

10

したがって本発明のさらなる態様では、少なくとも2の式(I)の化合物またはその医薬上許容される誘導体を含む化合物ライブラリーが提供される。

【0171】

式(IV)および(V)の新規な中間体も本発明の一部である。

【0172】

本発明による抗菌化合物はその他の抗菌薬と同様にヒト用または動物用医薬における使用に便宜に投与されるように製剤すればよい。

【0173】

本発明の医薬組成物は経口、局所または非経口使用に適した形態のものを含み、ヒトを含む哺乳類における細菌感染の治療に使用できる。

20

【0174】

組成物はあらゆる経路による投与用に製剤してもよい。組成物は錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒、ロゼンジ、クリームまたは液体製剤、例えば、経口または無菌非経口溶液または懸濁液のいずれの形態でもよい。

【0175】

本発明の局所製剤は、例えば、軟膏、クリームまたはローション、眼軟膏および点眼または点耳薬、浸透性包帯剤およびエアロゾルとして提供でき、適当な常套の添加剤、例えば、保存料、薬剤の浸透を助ける溶媒および軟膏およびクリーム中には緩和剤を含んでいてもよい。

【0176】

30

製剤は適合性の常套の担体、例えば、クリームまたは軟膏基剤およびローション用にはエタノールまたはオレイルアルコールを含んでいてもよい。かかる担体は製剤の約1%~約98%存在していてもよい。通常はそれらは製剤の約80%までである。

【0177】

経口投与用の錠剤およびカプセル剤は単位用量剤形であってよく、常套の賦形剤、例えば、結合剤、例えば、シロップ、アカシア、ゼラチン、ソルビトール、トラガカント、またはポリビニルピロリドン;充填剤、例えば、ラクトース、砂糖、トウモロコシデンプン、リン酸カルシウム、ソルビトールまたはグリシン;錠剤滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコールまたはシリカ;錠剤分解物質、例えば、ジャガイモデンプン;または許容される湿潤剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウムを含んでいてもよい。錠剤は通常の薬学で周知の方法にしたがって被覆してもよい。経口液体製剤は例えば、水性または油性懸濁液、溶液、乳濁液、シロップまたはエリキシル剤の形態であってよく、使用時に水その他の好適な媒体を用いて再構成される乾燥製品として提供してもよい。かかる液体製剤は常套の添加剤、例えば、懸濁剤、例えば、ソルビトール、メチルセルロース、グルコースシロップ、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲルまたは水素化食用脂肪、乳化剤、例えば、レシチン、ソルビタンモノオレアート、またはアカシア;非水性媒体(食用油を含んでいてもよい)、例えば、アーモンド油、油性エステル、例えば、グリセリン、プロピレングリコール、またはエチルアルコール;保存料、例えば、メチルまたはプロピルp-ヒドロキシ安息香酸またはソルビン酸、および所望により常套の香味剤または着色剤

40

50

を含んでいてもよい。

【0178】

坐薬は常套の坐薬基剤、例えばココアバターまたはその他のグリセリドを含む。

【0179】

非経口投与の場合、液体単位用量形態は化合物および無菌媒体を用いて調製される。無菌媒体は水が好ましい。化合物は媒体および使用濃度に応じて、媒体中に懸濁または溶解するとよい。溶液の調製において、化合物を注射用の水に溶解しフィルター滅菌した後、好適なバイアルまたはアンプルに詰めてシールするとよい。

【0180】

好ましくは薬剤、例えば、局所麻酔薬、保存料および緩衝剤は媒体に溶解させうる。安定性の向上のため、組成物をバイアルに詰めた後冷凍し、水を減圧下で除去する。乾燥凍結した散剤をバイアルに密閉し、注射用水のバイアルを使用時に液体を再構成するためにともに提供してもよい。非経口懸濁液も実質的に同様に調製するが、ただし、化合物は媒体に溶解されず懸濁され、滅菌はろ過では達成できない。化合物はエチレンオキシドに曝し、無菌媒体に懸濁する前に滅菌する。好ましくは、界面活性剤または湿潤剤を組成物に含めて化合物の均一な分布を促進する。

【0181】

組成物は0.1重量%以上、好ましくは10~60重量%の活性物質を含むがそれは投与方法によって変動する。組成物が用量単位を含む場合、各単位は好ましくは50~500mgの活性成分を含む。用量は成人ヒト治療用には好ましくは100~3000mg/日の範囲、例えば、1500mg/日であるが、投与経路と頻度に依存する。かかる用量は1.5~50mg/kg/日に対応する。好適な用量は5~20mg/kg/日である。

【0182】

式(I)の化合物またはその医薬上許容される誘導体を上記用量範囲で投与した場合、毒作用はなかった。

【0183】

式(I)の化合物は本発明の組成物における単一の治療薬であってもよいし、その他の抗菌薬と組み合わせてもよい。他の抗菌薬がβ-ラクタムである場合、β-ラクタマーゼ阻害剤を用いてもよい。

【0184】

式(I)の化合物はグラム陰性およびグラム陽性生物を含む多様な生物に対して活性である。

【0185】

これらに限定されないが、特許および特許出願を含む本出願で引用するすべての刊行物をそれらが具体的かつ個別に完全に開示されているかのように本明細書に引用により含まれる。

【0186】

以下の実施例は特定の式(I)の化合物の調製および特定の式(I)の化合物の様々な細菌に対する活性を例示する。

【0187】

実施例における略語：

R T = 室温

E S = エレクトロスプレー質量分析

L C M S = 液体クロマトグラフィー質量分析

A P C I + = 常圧化学イオン化質量分析

D C M = ジクロロメタン

D M F = ジメチルホルムアミド

T H F = テトラヒドロフラン

【実施例】

10

20

30

40

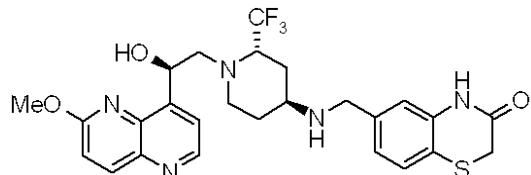
50

【0188】

(実施例1)

6 - ({ 2 S , 4 S) - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) エチル] - 2 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 4 H - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 3 - オン

【化13】



10

【0189】

(a) (1 - (R) - フェニルエチル) - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチリデン) アミン

トルエン中の (トリフルオロメチル) アセタールデヒドエチルヘミアセタール (1 . 2 等量) の溶液に (R) - (+) - - メチルベンジルアミン (1 等量) および触媒量の p - トルエンスルホン酸を添加した。溶液を Dean-Stark 装置を用いて還流下で加熱した。3 時間後、反応フラスコに短路冷却管を固定し、反応内容物を少しずつ蒸留して標題化合物を無色油として得た。

【0190】

20

(b) 1 - [1 - (R) - フェニルエチル] - 2 - (S) - (トリフルオロメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピリジン - 4 - オンおよび 1 - [1 - (R) - フェニルエチル] - 2 - (R) - (トリフルオロメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピリジン - 4 - オン
アセトニトリル中の ZnCl₂ (1 . 1 等量) の懸濁液に - 50 度 (1 - (R) - フェニルエチル) - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチリデン) アミン (1 a) (1 . 0 等量) を添加した。5 分後、1 - メトキシ - 3 - (トリメチルシリルオキシ) - 1 , 3 - ブタジエン (Danishefsky のジエン、 1 . 1 等量) を添加し、攪拌を 14 時間 - 50 度で続けた。反応を RT まで昇温させ、 H₂O に注ぎ CH₂Cl₂ で抽出した。混合有機画分を 1 M HCl で洗浄し、 Na₂SO₄ で乾燥させ濃縮した。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによる精製により標題化合物を得た。

30

【0191】

(c) 1 - [(R) - 1 - フェニルエチル] - 2 - (S) - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 4 - オン

THF 中の 1 - [1 - (R) - 1 - フェニルエチル] - 2 - (S) - (トリフルオロメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピリジン - 4 - オン (1 b) (1 等量) の溶液に、 - 78 度 L - セレクトリド (登録商標) (水素化ホウ素リチウムトリ - sec - プチル) (1 . 3 等量) を滴下した。2 時間後、反応を H₂O でクエンチし、 EtOAc を添加した。有機層を分離し、 NaHCO₃ 飽和水溶液および塩水で洗浄し、 Na₂SO₄ で乾燥させた。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーでの精製により標題化合物を得た。

40

【0192】

1 - [1 - (R) - フェニルエチル] - 2 - (R) (トリフルオロメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピリジン - 4 - オンを同様に処理して 1 - [(R) - 1 - フェニルエチル] - 2 - (R) (トリフルオロメチル) ピペリジン - 4 - オンを得た。

【0193】

(d) ([1 - (R) - フェニルエチル] - (2 S , 4 S) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルエステルおよび ([1 - (R) - フェニルエチル] - (2 S , 4 R) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルエステル

トルエン中のメトキシルアミン (2 等量) の溶液に 1 - [(R) - 1 - フェニルエチル

50

] - 2 - (S) (トリフルオロメチル) ピペリジン - 4 - オン (1 c) (1 等量) および触媒量の p - トルエンスルホン酸を添加した。還流下で 3 時間後、溶液を R T に冷却し、10% NaHCO₃ 水溶液で洗浄した。トルエン溶液を次いで Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して油を得た。この油 (O - メチルオキシム) を THF に溶解し、溶液を 0° に冷却した。THF 中の LiAlH₄ (2 等量) の溶液を滴下し、反応を 50° に 24 時間加熱した。R T に冷却後、反応を塩基性条件下でクエンチし、CH₂Cl₂ で抽出した。有機画分を Na₂SO₄ で乾燥させ減圧下で濃縮した。その結果得られた残渣 (粗アミン) を R T で無水 THF に溶解し、ジ - tert - ブチルジカルボネート (1.5 等量) を添加した。12 時間後、反応溶液を濃縮し、残りの残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーで精製して標題化合物を得た。

10

【 0194 】

1 - [(R) - 1 - フェニルエチル] - 2 - (R) (トリフルオロメチル) ピペリジン - 4 - オンを同様に処理して [1 - (R) - フェニルエチル] - (2 R , 4 S) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルエステルおよび [1 - (R) - フェニルエチル] - (2 R , 4 R) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルエステルを得た。

【 0195 】

(e) ((2 S , 4 S) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルエステル

工程 (d) からの主要なジアステレオマーである [1 - (R) - フェニルエチル] - (2 S , 4 S) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルエステルをエタノールに溶解し、触媒量の 10% Pd / C を添加した。反応を H₂ (50 psi) 下で Parr 水素化装置で振盪した。6 時間後、混合物をセライト (登録商標) フィルター媒体でろ過し、フィルターパッドをエタノールで洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮して標題化合物を得た。

20

【 0196 】

(d) からのその他のジアステレオマーを同様に処理して以下の生成物を得た :

((2 S , 4 R) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルエステル

((2 R , 4 S) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルエステル

((2 R , 4 R) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルエステル。

30

【 0197 】

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

メタノール (1000 ml) およびメチルプロピオラート (40 ml , 0.44 mol) 中の 5 - アミノ - 2 - メトキシピリジン (55 g , 0.44 mol) を 48 時間攪拌し、蒸発させ、生成物をシリカゲルでのクロマトグラフィー (ジクロロメタン) によって精製し、ジクロロメタン - ヘキサンから再結晶させた (44.6 g , 48%)。

【 0198 】

40

温かい Dowtherm A (50 ml) 中の不飽和エステル (10.5 g , 0.05 mol) を 3 分間かけて還流中の Dowtherm A に添加し、さらに還流下で 20 分後、混合物を冷却してエーテルに注いだ。沈殿をろ過して標題化合物を得た (6.26 g , 70%)。

【 0199 】

(g) プロモメチル (6 - メトキシ - [1 , 5] - ナフチリジン - 4 - イル) - ケトン 2 , 6 - ルチジン (9.94 ml , 0.086 mol) を含有するジクロロメタン (200 ml) 中のナフチリジン (1f) (10 g , 0.057 mol) および 4 - ジメチルアミノピリジン (0.07 g , 0.0057 mol) を氷中で冷却しトリフルオロメタン無水スルホン酸 (10.5 ml , 0.063 mol) で処理した。2.5 時間の攪拌後、混合物を飽和塩化アンモニウム溶液で洗浄し、乾燥させ、蒸発させ、シリカ (ジクロロメ

50

タン)で精製した。DMF(200ml)中のトリフレート(13.2g、0.044mol)、トリエチルアミン(12ml、0.086mol)、ブチルビニルエテル(22ml、0.17mol)、酢酸パラジウム(II)(0.97g、0.0044mol)および1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(1.77g、0.0044mol)を60℃で3時間加熱し、蒸発させ、シリカゲル(ジクロロメタン)のクロマトグラフィーにかけ黄色固体を得た(10.7g、95%)。これをTHF(250ml)、水(40ml)に溶解し、N-ブロモスクシンイミド(7.4g、0.042mol)で1時間で処理し、蒸発させ、シリカゲル(ジクロロメタン)でのクロマトグラフィーにかけケトンを得た(10.42g、98%)。

【0200】

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

トルエン中のケトン(1g)(6.6g、0.023mol)を(+)-B-クロロジイソピノカムフェニルボラン((+)-DIP-クロライド)(12g、0.037mol)で処理し、一晩攪拌し、ジエタノールアミン(15g、0.14mol)を添加し、混合物を3時間攪拌し、ろ過および蒸発させた。シリカゲルでのクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)により白色固体を得た(4.73g、73%)。

【0201】

(i) (R)-2-(6-メトキシ-[1,5]-ナフチリジン-4-イル)オキシラン
メタノール(20ml)中のアルコール(1h)(4.8g、0.017mol)を炭酸カリウム(2.6g、0.019mol)とともに1時間攪拌し、蒸発させ、シリカゲル(酢酸エチル-ヘキサン-ジクロロメタン)でのクロマトグラフィーにかけて固体を得た(3.14g、92%)(キラルHPLCにより91%ee)。

MS (+veイオンエレクトロスプレー)m/z 203(MH⁺)

【0202】

(j) {[(2S,4S)-[(R)-ヒドロキシ-(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)エチル]-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-イル}カルバミン酸tert-ブチルエステル

DMF中の6-メトキシ-4(R)-オキシラニル-[1,5]ナフチリジン(1i)(1等量)およびLiClO₄(1等量)の溶液に(2S,4S)-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(1e)(1等量)を添加した。反応溶液を70℃に18時間加熱し、RTに冷却し、減圧下で濃縮した。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーでの精製により標題化合物を単一の立体異性体として得た。

【0203】

(k) (R)-2-((2S,4S)-4-アミノ-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)-1-(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)エタノール

{(2S,4S)-[(R)-ヒドロキシ-(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)エチル]-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-イル}カルバミン酸tert-ブチルエステル(1j)をCH₂Cl₂およびTFA(1:1, v/v)に溶解した。2時間後、溶液を減圧下で濃縮して乾燥させ、残渣をジオキサン中の4M HClに再溶解させた。30分後、スラリーをEt₂Oで粉碎し、ろ過した。固体をH₂Oに溶解し、溶液をNaOH水溶液で塩基性にした。塩基性水溶液を減圧下で濃縮して乾燥させ、残渣を減圧下で乾燥させた。その結果得られた固体をCH₂Cl₂/MeOH(10:1, v/v)で抽出し、混合抽出物を濃縮し、減圧下で乾燥させて標題化合物を得た。

【0204】

工程(e)で記載したその他の3つの立体異性体を同様(工程(j)および(k))に処理し、以下の生成物を得た:

10

20

30

40

50

(R)-2-((2S,4R)-4-アミノ-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)-1-(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)エタノール
(R)-2-((2R,4S)-4-アミノ-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)-1-(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)エタノールおよび、

(R)-2-((2R,4R)-4-アミノ-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)-1-(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)エタノール。

【0205】

(1) 3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]チアジン-6-カルボン酸

10

3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]チアジン-6-カルボン酸メチルエステル(6.74g)をテトラヒドロフラン(100m1)に懸濁し、2M水酸化ナトリウム(30m1)を添加し、次いで水(20m1)を添加した。溶液を2.5時間攪拌し、蒸発させて体積を半分にし、2M塩酸で酸性にし、生成物を回収し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて白色固体を得た(6.2g)。

MS(-veイオンエレクトロスプレー)m/z 208(M-H)⁻

【0206】

(m) 6-ヒドロキシメチル-4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オン
テトラヒドロフラン(50m1)およびトリエチルアミン(4.7m1)中の酸(6a)を0℃に冷却し、イソブチルクロロホーメート(4.02m1)を滴下し、溶液を0℃で2時間攪拌し、これを氷/水(50m1)中の水素化ホウ素ナトリウム(3.14g)の攪拌溶液にろ過していった。混合物を0℃で1時間攪拌し、室温まで昇温させた。これを2M塩酸で酸性にし、蒸発させて体積を半分にし、その結果得られた生成物を回収し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて白色固体を得た(4.5g)。

20

MS(-veイオンエレクトロスプレー)m/z 194(M-H)⁻

【0207】

(n) 3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]チアジン-6-カルボキサルデヒド

クロロホルム(150m1)およびテトラヒドロフラン(300m1)中のアルコール(6b)(3.5g)の攪拌溶液を二酸化マンガン(7.8g)で18時間処理し、ろ過および蒸発させて白色固体を得た(2.5g)。

30

MS(-veイオンエレクトロスプレー)m/z 194(M-H)⁻

【0208】

(o) 6-((2S,4S)-1-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)エチル]-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-イルアミノ)メチル)-4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オン(標題化合物)
アセトニトリル中の(R)-2-((2S,4S)-4-アミノ-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)-1-(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)エタノール(1k)(1等量)の溶液にNa₂SO₄および3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]チアジン-6-カルボキサルデヒド(1n)(1等量)を添加した。RTで12時間後、反応を焼結ガラス漏斗でろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。残りの残渣にEtOHおよびNaBH₄(1等量)を添加した。12時間後、反応を濃縮した。残渣を6N HClに溶解し、溶液を6N NaOHで中和し、EtOAcで抽出した。混合有機層をNa₂SO₄で乾燥させ減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルでのクロマトグラフィーで精製して標題化合物を得た。

40

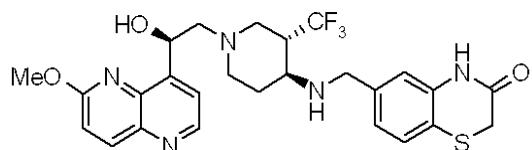
【0209】

(実施例2)

6-((3R,4S)-1-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)エチル]-3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-イルアミノ)メチル)-4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オン

50

【化14】



【0210】

(a) 4 - (トリメチルシリルオキシ) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル

D M F 中の 4 - オキソ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル (1 等量) の溶液に T M S C l (1 . 5 等量) およびトリエチルアミン (1 . 5 等量) を添加し、反応溶液を 80 に加熱した。3 時間後、反応を R T まで冷却し、D M F を減圧下で除去した。残りの残渣を C H ₂ C l ₂ に溶解し、溶液を 10 % N a H C O ₃ で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濃縮して粗標題化合物を得た。これをさらに精製せずに用いた。

【0211】

(b) (±) - 4 - オキソ - 3 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル

D M F 中の 4 - (トリメチルシリルオキシ) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル (2 a) (1 等量) の溶液にピリジン (1 等量) および (トリフルオロメチル) ジベンゾチオフェニウムトリフレート (1 等量) を添加した。反応を 80 に一晩加熱し、R T に冷却し、減圧下で濃縮した。反応溶液を 1 N H C l 、H ₂ O で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって標題化合物を得た。

【0212】

(c) (3 R , 4 S) - 4 - ((R) - 1 - フェニルエチルアミノ) - 3 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル

トルエン中の (±) - 4 - オキソ - 3 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル (2 b) (1 等量) の溶液に (R) (+) - - メチルベンジルアミン (1 等量) および触媒量の p - トルエンスルホン酸を添加した。溶液を De an-Stark 装置で還流しながら加熱した。12 時間後、反応を R T に冷却し、10 % N a H C O ₃ 水溶液で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を E t O H に溶解し、N a B H ₄ (1 等量) を添加した。12 時間後、反応を濃縮し、残渣を 1 N H C l に溶解した。溶液を 6 N N a O H で中和し、E t O A c で抽出した。有機画分を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製し標題化合物を得た。3 つのその他のジアステレオマーも分離した。

【0213】

(d) (3 R , 4 S) - 4 - アミノ - 3 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル

Parr フラスコ中のエタノール中の (3 R , 4 S) - 4 - ((R) - 1 - フェニルエチルアミノ) - 3 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル (2 c) (1 等量) の溶液に 10 % P d / C を添加し、反応を H ₂ (50 psi) 下で 6 時間振盪した。混合物をセライト (登録商標) でろ過し、フィルターパッドを E t O H で洗浄した。ろ液を濃縮し、標題化合物を得た。

【0214】

(e) (3 R , 4 S) - 4 - [(3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ - [1 , 4] チアジン - 6 - イルメチル) アミノ] - 3 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル

アセトニトリル中の (3 R , 4 S) - 4 - アミノ - 3 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル (2 d) (1 等量) の溶液に N a ₂ S O ₄ および 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 6 - カルボ

キサルデヒド(1n)(1等量)を添加した。RTで12時間後、反応を焼結ガラス漏斗でろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。残りの残渣をEtOHに溶解し、NaBH₄(1等量)を添加した。12時間後、反応を濃縮し、残渣を1N HClに溶解した。溶液を6N NaOHで中和し、EtOAcで抽出した。有機画分をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーで精製し、標題化合物を得た。

【0215】

(f) 6-[((3R,4S)-3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-イルアミノ)メチル]-4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オン
(3R,4S)-4-[((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ-[1,4]チアジン-6-イルメチル)アミノ]-3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(2e)(1等量)をCH₂Cl₂およびTFA(1:1、v/v)に溶解した。2時間後、溶液を減圧下で濃縮して乾燥させ、残渣をジオキサン中の4M HClに溶解した。30分後、スラリーをEt₂Oで粉碎し、ろ過した。固体をH₂Oに溶解し、溶液をNaOH水溶液で塩基性にした。塩基性水溶液を減圧下で濃縮し、残渣を減圧下で乾燥させた。その結果得られる固体をCH₂Cl₂/MeOH(10:1、v/v)で抽出し、溶液を濃縮した。残渣を減圧下で乾燥させ、標題化合物を得た。

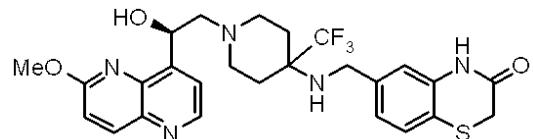
【0216】

(g) 6-{((3R,4S)-1-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(6-メトキシ-1,5]ナフチリジン-4-イル)エチル]-3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-イルアミノ}メチル]-4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オン(標題化合物)
DMF中の6-メトキシ-4(R)-オキシラニル-[1,5]ナフチリジン(1i)(1等量)およびLiClO₄(1等量)の溶液に、6-[((3R,4S)-3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-イルアミノ)メチル]-4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オン(2f)(1等量)を添加した。反応溶液を70℃に18時間加熱し、RTに冷却し、減圧下で濃縮した。シリカでのクロマトグラフィーによる精製により標題化合物を得た。

【0217】

(実施例3)
6-{(1-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(6-メトキシ-1,5]ナフチリジン-4-イル)エチル]-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-イルアミノ}メチル]-4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オン

【化15】



【0218】

(a) エチル1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボキシラートジ-tert-ブチルジカーボネート(1.1等量)を室温でCH₂Cl₂中のエチルイソニペコテート(1等量)の溶液に添加した。反応が完了すると、溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し標題化合物を得た。
。

【0219】

(b) エチル1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-カルボキシラート無水THF中のエチル1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボキシラート(3a)(1等量)の溶液を-78℃で無水THF中のLDA(1.5等量).

10

20

30

40

50

、標準方法によりジイソプロピルアミンおよびn-BuLiから調製した)の溶液に滴下した。溶液を15分間攪拌し、無水THF中のS-(トリフルオロメチル)ジベンゾチオフェニウムトリフルオロメタンスルホナート(1.1等量)の溶液を添加した。反応を室温まで昇温させ、完了するまで攪拌した後、NH₄Cl飽和溶液でクエンチした。混合物をEtOAcで抽出し、混合有機抽出物を乾燥させ(MgSO₄)減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し標題化合物を得た。

【0220】

(c) 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-カルボン酸

EtOH中のエチル1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-カルボキシラート(3b)(1等量)および1.0N NaOH(1.2等量)の溶液を50℃に加熱した。反応が完了すると、溶媒を減圧下で除去し、残渣をH₂O中に取り出した。溶液を希HClでpH5-6に酸性にし、沈殿を回収しH₂Oで洗浄した。減圧下での乾燥により標題化合物を得た。

【0221】

(d) 4-(ベンジルオキシカルボニル)アミノ-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン

ジフェニルホスホリルアジド(1.1等量)を室温で無水トルエン中の1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-カルボン酸(3c)(1等量)およびEt₃N(1等量)の溶液に添加し、反応を徐々に80℃まで昇温させた。反応を80℃に気体の発生が止まるまで維持した後、無水ベンジルアルコール(2等量)を添加した。反応を80℃でイソシアナートが消費されるまで攪拌し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をCH₂Cl₂に取り出し、溶液を希HCl、希NaOH、およびH₂Oで順に洗浄した。溶液を乾燥させ(MgSO₄)減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し標題化合物を得た。

【0222】

(e) 4-アミノ-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン

炭素上の10%パラジウム(触媒量)をEtOH中の4-(ベンジルオキシカルボニル)アミノ-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン(3d)(1等量)の溶液に注意深く添加し、混合物をH₂(50psi)下でParr装置で振盪した。反応が完了すると、溶液をセライト(登録商標)パッドでろ過し、フィルターパッドをEtOHで洗浄した。ろ液を濃縮して標題化合物を得た。

【0223】

(f) 6-[{1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-イルアミノ}メチル]-4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オンDMF中の4-アミノ-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン(3e)(1等量)、3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]チアジン-6-カルバルデヒド(1N)(1.1等量)、およびNa₂SO₄の混合物をイミンが形成するまで攪拌し、焼結ガラス漏斗でろ過した。ろ液を減圧下で濃縮して乾燥させ、残渣をEtOHに溶解した。NaBH₄(1等量)を添加し、反応をイミンが消費されるまで攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を希HClに取り出した。混合物を希NaOHで中和しCH₂Cl₂で抽出した。乾燥(Na₂SO₄)、濃縮、およびシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより標題化合物を得た。

【0224】

(g) 6-[{4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-イルアミノ}メチル]-4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オン
1:1TFA/CH₂Cl₂中の6-[{1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-イルアミノ}メチル]-4H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-オン(3f)の溶液を出発物質が消費されるまで室温で攪拌し、減圧

10

20

30

40

50

下で濃縮して乾燥させた。残渣を希NaOHとCH₂Cl₂に分配し、層を分離した。水層をCH₂Cl₂で抽出し、混合有機抽出物を乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮して標題化合物を得た。

【0225】

(h) 6 - [{ 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル] - 4 H - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 3 - オン

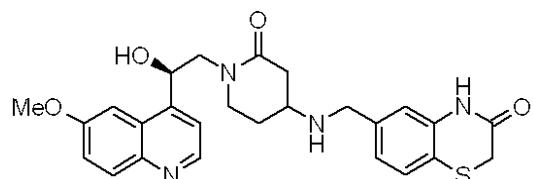
DMF中の6 - [{ 4 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル] - 4 H - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 3 - オン(3g)(1等量)、6 - メトキシ - 4 (R) - オキシラニル - [1 , 5] ナフチリジン(1i)(1等量)、およびLiClO₄(1等量)の溶液を100℃に加熱した。反応が完了すると、溶液を室温に冷却し、減圧下で濃縮して乾燥させた。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより標題化合物を得た。

【0226】

(実施例4)

6 - [{ 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシキノリン - 4 - イル) エチル] - 2 - オキソピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル] - 4 H - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 3 - オン

【化16】



【0227】

(a) (R, S) - 4 - ジベンジルアミノ - ピペリジン - 2 - オン(Homo-Freidinger ラクタム)

(R, S) - 4 - (ジベンジルアミノ) ピペリジン - 2 - オン(Homo-Freidinger ラクタム)を(R, S) - アスパラギン酸からWeber and Gmeiner、Synlett、1998、885-887の方法に従って調製した。MS(ES)m/e 295(M+H)⁺

【0228】

(b) 6 - メトキシキノリン - 4 - カルボン酸

標題化合物をW.E. Doering and J.D. Chanley、J. Amer. Chem. Soc.、1946、68、586に記載の方法を改変して調製した。キノン(トルエン中のカリウムtert-ブトキシドとベンゾフェノンとの反応によりキニンから誘導した)(225g、0.70mol)、tert-ブタノール(1リットル)および水(10ml)の混合物をカリウムtert-ブトキシド(170g、1.5mol)で処理した。混合物を30℃で攪拌し、3日間が通気した。混合物をジエチルエーテルおよび水で希釈し、層を分離した。水相を酢酸エチルで抽出した。混合ジエチルエーテルおよび酢酸エチル抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させて出発物質を回収した(およそ100g)。水相を5M塩酸でpH5まで酸性にし、沈殿をろ過により回収し、水およびメタノールで洗浄し、乾燥させて6 - メトキシキノリン - 4 - カルボン酸を黄色固体として得た(64.6g、46%)。

H(d-6 DMSO) 6.23-5.95(1H, m)、5.34-5.06(2H, m)、3.37-2.92(5H, m)、2.70(1H, m)、2.38-2.15(3H, m)、1.94-1.52(2H, m)

【0229】

(c) [R] - 2 - (6 - メトキシキノリン - 4 - イル) オキシラン

ジクロロメタン中の6 - メトキシキノリン - 4 - カルボン酸(4b)(10g)の溶液を還流下で塩化オキサリル(5ml)およびジメチルホルムアミド(2滴)とともに1時間加熱し、蒸発させて乾燥させた。ジクロロメタン(100ml)中の残渣を、ヘキサン(50ml)中のトリメチルシリルジアゾメタンの2M溶液で処理し、室温で18時間攪

10

20

30

40

50

拌した。5 M 塩酸(150 ml)を添加し、溶液を室温で3時間攪拌した。それを炭酸ナトリウム溶液で塩基性にし、酢酸エチルで抽出しシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけ(酢酸エチル-ヘキサンで溶出)クロロメチルケトン(4.2 g)を得た。クロロメチルケトン(20 g)のバッチをジクロロメタン(400 ml)中の(+)-B-クロロジイソピノカムフェニルボラン(40 g)で室温で18時間還元し、ジエタノールアミン(30 g)で3時間処理した。生成物をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけ(酢酸エチル-ヘキサンで溶出)クロロアルコール(16.8 g)を得、これをテトラヒドロフラン(100 ml)に溶解し、15時間水(13 ml)中の水酸化ナトリウム(2.6 g)と反応させた。反応混合物を蒸発させて乾燥させ、シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ(酢酸エチル-ヘキサンで溶出)、標題化合物を固体として得た(10.4 g)(キラルHPLCにより84%ee)。

【0230】

エーテル-ペンタンからの再結晶により母液を得た(7.0 g)(90%ee)。
MS (+veイオンエレクトロスプレー)m/z 202(MH⁺)

1-t-ブチルピペラジンとの反応により得た生成物から誘導されるMosher'sエステルについてのNMR分析により絶対立体化学を(R)と決定した。

【0231】

(d)ジベンジルアミノ-[(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシキノリン - 4 - イル)エチル]ピペリジン - 2 - オン
THF(5 ml)中の(R,S)-4-(ジベンジルアミノ)ピペリジン - 2 - オン(0.14 g、0.47 mmol)の攪拌溶液に0で水素化ナトリウム(60%油中分散、40 mg、0.94 mmol)を添加した。その結果得られる混合物を0で30分間攪拌し、1時間でRTまで昇温させた。この混合物にTHF(2 ml)中の6-メトキシ - 4 - (R) - オキシラニルキノリン(4 c)(0.17 g、0.58 mmol)を添加した。その結果得られる混合物をRTで24時間攪拌し、EtOAcで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム、H₂O、そして塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。減圧下で濃縮後、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー(50%EtOAc/ヘキサン)により標題化合物(50 mg、30%)を固体として得た: MS(ES)m/e 496(M+H)⁺

【0232】

(e)4-アミノ-1-[(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシキノリン - 4 - イル)エチル]ピペリジン - 2 - オン

ジベンジルアミノ-[(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシキノリン - 4 - イル)エチル]ピペリジン - 2 - オン(4 d)(1等量)をMeOHに溶解し、10%Pd/C(触媒量)で処理し、混合物をParr装置でH₂(50 psi)下で振盪した。反応が完了すると、溶液をセライト(登録商標)のパッドでろ過し、フィルターパッドをMeOHで洗浄した。ろ液を濃縮して標題化合物を得た。

【0233】

(f)6-(1-[(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシキノリン - 4 - イル)エチル] - 2 - オキソピペリジン - 4 - イルアミノ) - メチル) - 4 H - ベンゾ[1,4]チアジン - 3 - オン

DMF中の4-アミノ-1-[(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシキノリン - 4 - イル)エチル]ピペリジン - 2 - オン(4 e)(1等量)、3-オキソ - 3,4-ジヒドロ - 2 H - ベンゾ[1,4]チアジン - 6 - カルバルデヒド(1 n)(1.1等量)、およびNa₂SO₄の混合物をイミンが形成するまで攪拌し、焼結ガラス漏斗でろ過した。ろ液を減圧下で濃縮して乾燥させ、残渣をMeOHに溶解した。NaBH₄(1等量)を添加し、反応をイミンが消費されるまで攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を希HClに取り出した。混合物を希NaOHで中和し、CH₂Cl₂で抽出した。乾燥(Na₂SO₄)、濃縮、およびシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより標題化合物を得た。

10

20

30

40

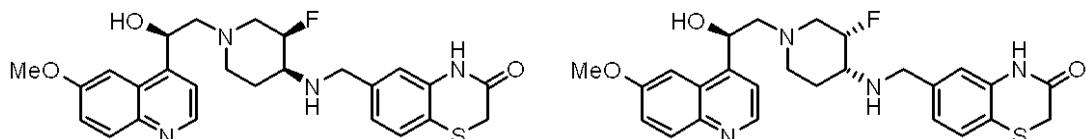
50

【0234】

(実施例5)

6 - [({ (3 S , 4 R) - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシキノリン - 4 - イル) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 4 H - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 3 - オンおよび 6 - [({ (3 R , 4 S) - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシキノリン - 4 - イル) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 4 H - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 3 - オンビストリフルオロアセテート

【化17】



10

【0235】

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

E t O H (4 0 m l) 中のシス - 4 - ベンジルアミノ - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 3 - フルオロピペリジン (J. Med. Chem. 1999, 42, 2087-2104 の方法に従って調製した、 1 . 0 g 、 3 . 2 m m o l e) のエナンチオマー混合物溶液に 3 N H C l (2 . 5 m l) および 1 0 % P d / C (5 0 m g) を添加した。反応を H₂ (4 0 p s i) 下で Parr 装置で 1 4 時間振盪し、セライト (登録商標) でろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (1 0 % M e O H / C H C l₃) により精製して標題化合物 (3 7 0 m g 、 5 3 %) を白色固体として得た : M S (E S) m / e 2 1 9 (M + H)⁺

20

【0236】

(b) (3 R , 4 S) および (3 S , 4 R) - 3 - フルオロ - 4 - [(3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - イルメチル) - アミノ] - ピペリジン

C H₂ C l₂ (5 m l) および E t O H (0 . 5 m l) 中のシス - 4 - アミノ - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 3 - フルオロピペリジン (5 a) (2 2 0 m g 、 1 . 0 0 m m o l e) の溶液を無水 N a₂ S O₄ (2 8 0 m g) および 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 6 - カルボキサルデヒド (1 n) (2 1 0 m g 、 1 . 1 0 m m o l e) で処理した。その結果得られる溶液を室温で 1 4 時間攪拌し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3 2 0 m g 、 1 . 5 0 m m o l e) を添加した。その結果得られるスラリーを室温でさらに 1 0 時間攪拌し、水 (2 m l) の添加によりクエンチし、揮発物質を減圧下で除去した。残渣を E t O A c (2 × 5 0 m l) と塩水 (2 0 m l) に分配した。有機相を混合し、乾燥させ (M g S O₄) 、減圧下で濃縮した。残渣を C H₂ C l₂ に溶解し、シリカゲルの栓を通し、 C H₂ C l₂ とトリフルオロ酢酸の 2 : 1 混合物 (3 0 m l) で処理した。4 時間後、揮発物質を減圧下で除去し、残渣を逆相 H P L C で精製した (3 0 × 7 5 m m O D S - A カラム ; グラジエント溶出 : 1 0 - 9 0 % C H₃ C N / H₂ O 、 0 . 1 % T F A 含有) 。減圧下での濃縮により所望の化合物を白色固体として得た : M S (E S) m / e 2 9 6 (M + H)⁺

30

【0237】

(c) 6 - [({ (3 S , 4 R) - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシキノリン - 4 - イル) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 4 H - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 3 - オンおよび 6 - [({ (3 R , 4 S) - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシキノリン - 4 - イル) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 4 H - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 3 - オン

D M F (2 m l) 中の 3 - フルオロ - 4 - [(3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H -

40

50

ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - イルメチル) アミノ] ピペリジン (5 b) (100 mg、 0 . 33 mmole) のエナンチオマー混合物に、 LiClO₄ (38 mg、 0 . 33 mmole) 、 K₂CO₃ (88 mg、 0 . 66 mmole) 、 および 6 - メトキシ - 4 - (R) - オキシラニルキノリン (4 c) (70 mg、 0 . 33 mmole) を添加した。反応を 90 °C に 18 時間加熱し、 RT に冷却し、 減圧下で濃縮し、 残渣を酢酸エチルと H₂O に分配し、 層を分離した。水相をさらに酢酸エチルで抽出し、 混合有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、 減圧下で濃縮し、 残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー、 次いで逆相 HPLC によりにより精製した (30 × 75 mm OD S - A カラム ; グラジエント溶出 : 10 - 90 % CH₃CN / H₂O 、 0 . 1 % TFA 含有) 。 減圧下での濃縮により所望の化合物を白色固体として得た : (ESI) m/e 497 (M + H)⁺

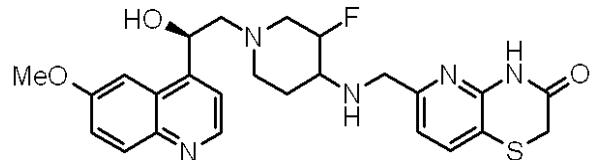
¹H NMR δ H (CD₃OD, 400MHz) : 2.44-2.59 (2H, m)、 3.41-3.98 (7H, m)、 3.89 (2H, m)、 4.02 (3H, s)、 4.33 (1H, s)、 4.88 (1H, d)、 5.42 (1H, dd)、 6.29 (1H, d)、 7.10 (1H, d)、 7.31 (1H, d)、 7.37 (1H, dd)、 7.63 (2H, m)、 8.05 (2H, d)、 8.77 (1H, s)、 8.85 (1H, d)

【 0238 】

(実施例 6)

6 - ({ シス - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシキノリン - 4 - イル) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 4H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 - オンジアステレオ異性体 1ジヒドロクロライド

【 化 18 】



【 0239 】

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

4 - ベンジル - 1 - t e r t - プトキシカルボニル - 3 - フルオロピペリジンを J. Med. Chem. 1999, 42, 2087-2104 の方法にしたがって異性体混合物 (およそ 8 : 1 シス : トランス、 29 . 8 g、 0 . 096 mmole) として調製した。混合物を DCM に溶解し、 0 . 2 M HCl で抽出し、 Na₂CO₃ 溶液で塩基性にし DCM で抽出し、 シリカゲルクロマトグラフィーにかけシス - 異性体を後の方のフラクションにて得た (15 . 6 g、 52 %) 。混合バッヂ (32 g、 0 . 103 mmole) をキラルパック AD カラムでの分取 HPLC (ヘキサン : エタノール (9 : 1) で溶出) で分離しより速く溶出するエナンチオマー [エナンチオマー - 1] (15 . 0 g、 47 %、 99 % ee) [] D + 40 . 5 ° およびより遅く溶出するエナンチオマー [エナンチオマー - 2] (15 . 0 g、 47 %、 97 % ee) [] D - 39 . 5 ° を得た。

【 0240 】

(b) 4 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - フルオロピペリジンエナンチオマー - 1 エタノール (300 ml) 中のシス - (+) - 4 - ベンジルアミノ - 1 - t e r t - プトキシカルボニル - 3 - フルオロピペリジン [エナンチオマー - 1] (15 . 0 g、 0 . 049 mmole) を、 炭素上の 20 % 水酸化パラジウム (4 g) で 30 psi にて 5 時間水素化し、 セライト (登録商標) でろ過し、 蒸発させた。粗アミンを酢酸エチル (100 ml) に溶解し、 炭酸水素ナトリウム飽和溶液 (100 ml) 、 そしてベンジルクロロホーメート (7 . 6 ml 、 0 . 53 mmole) を添加し、 混合物を激しく 4 時間攪拌した。有機相を分離し、 乾燥させ、 蒸発させた。生成物を DCM (75 ml) に溶解し、 TFA (20 ml) とともに 4 時間攪拌した後蒸発させた。残渣を炭酸ナトリウム溶液で塩基性にし、 DCM 中の 10 % メタノールで抽出し、 抽出物を乾燥させ、 蒸発させて白色固体を得

10

20

40

50

た(12.1g、98%)、[]D+61.1°(MeOH)。

【0241】

(c)(R)-2-(4-アミノ-3-フルオロピペリジン-1-イル)-1-(6-メトキシキノリン-4-イル)-エタノールジアステレオ異性体1

4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロピペリジンエンチオマー1(2.4g、9.5mmole)および6-メトキシ-4-(R)-オキシラニルキノリン(1.9g、9.5mmole)をともに80に2時間加熱し、冷却し、生成物をシリカゲルで精製した。得られた物質をエタノール(80ml)に溶解し、10%Pd/C(0.6g)で6時間水素化し、セライト(登録商標)でろ過し、蒸発させて黄色泡状物を得た(1.9g、62%)

MS(ES)m/z320(M+H)⁺

【0242】

(d)メチル3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-6-カルボキシラート

D MF(48ml)中の2-メルカプト酢酸エチル(1.473ml)の溶液を氷冷し水素化ナトリウム(540mgの60%油中分散)で処理した。1時間後、メチル6-アミノ-5-プロモピリジン-2-カルボキシラート(3g)(T.R. Kelly and F. Lang, J. Org. Chem. 61, 1996, 4623-4633)を添加し、混合物を16時間室温で攪拌した。溶液をEtOAc(1リットル)で希釈し、水(3×300ml)で洗浄し、乾燥させ、蒸発させて約10mlとした。白色固体をろ過し、少量のEtOAcで洗浄してエステル(0.95g)を得た。

MS(APCI⁻)m/z223([M-H]⁻、100%)

【0243】

(e)3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-6-カルボン酸

ジオキサン(120ml)/水(30ml)中のエステル(6d)(788mg)の溶液を0.5M NaOH溶液(8ml)で少しづつ2時間処理し、一晩攪拌した。およそ3mlまで蒸発させた後、水(5ml)および2N HClを添加し pH 4とした。沈殿した固体をろ過し、少量の水で洗浄し、減圧下で乾燥させて固体を得た(636mg)。

MS(APCI⁻)m/z209([M-H]⁻、5%)、165([M-COOH]⁻、100%)

【0244】

(f)6-ヒドロキシメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン

THF(24ml)とトリエチルアミン(0.396ml)中のカルボン酸(6e)(500mg)の溶液を-10に冷却し、イソブチルクロロホーメート(0.339ml)を添加した。20分後、懸濁液を珪藻土で水(8ml)中の水素化ホウ素ナトリウム(272mg)の氷冷溶液へろ過し、混合物を30分間攪拌し、pHを希HClで7に下げた。溶媒を蒸発させ、残渣を水で粉碎した。生成物をろ過し、減圧下で乾燥させて白色固体を得た(346mg)。

MS(APCI⁻)m/z195([M-H]⁻、50%)、165(100%)

【0245】

(g)3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-6-カルボキサルデヒド

ジクロロメタン(30ml)/THF(30ml)中のアルコール(6f)(330mg)の溶液を二酸化マンガン(730mg)で処理し、室温で攪拌した。さらに二酸化マンガンを1時間後(730mg)と16時間後(300mg)に添加した。全部で20時間後、混合物を珪藻土でろ過し、ろ液を蒸発させた。生成物をEtOAc/ヘキサン(1:1)で粉碎し、回収して固体を得た(180mg)。

MS(APCI⁻)m/z195([M-H]⁻、95%)、165(100%)

10

20

30

40

50

【0246】

(h) 標題化合物

D M F (12m l)、エタノール (12m l)、および酢酸 (1.2m l) 中の (R)-2-(4-アミノ-3-フルオロピペリジン-1-イル)-1-(6-メトキシキノリン-4-イル)-エタノールジアステレオ異性体1 (0.45g, 1.41mmole) およびアルデヒド (6g) (0.275g, 1.41mmole) を4A篩とともに80で2時間攪拌し、そして冷却した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.215g, 3.4mmole) を添加し、混合物を室温で3日間攪拌し、蒸発させて乾燥させた。残渣を炭酸ナトリウム溶液で塩基性にし、DCM中の20%メタノールで抽出した。抽出物を濃縮し、シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ標題化合物を遊離塩基として得た (0.44g, 62%).

M S (E S) m / z 498 (M + H)⁺

【0247】

¹H NMR H (CDCl₃, 400MHz)、1.65-1.96 (5H, m)、2.41-2.95 (6H, m)、3.43-3.54 (1H, m)、3.91 (2H, s)、3.93 (3H, s)、4.25 (1H, s)、4.88 (1H, d)、5.41 (1H, dd)、7.04 (1H, d)、7.17 (1H, d)、7.37 (1H, dd)、7.58 (1H, d)、7.63 (1H, d)、8.05 (1H, d)、8.68 (1H, s)、8.77 (1H, d).

【0248】

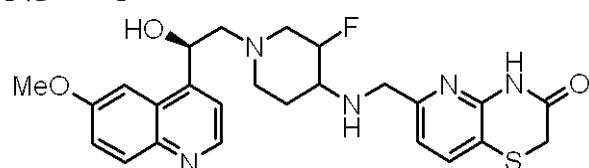
クロロホルム / メタノール中の溶液としてのこの物質を、ジオキサン中の過剰の4M HClで処理し、蒸発させて乾燥させた。固体をエーテルで粉碎し、ろ過し、減圧下で乾燥させて標題化合物を得た。

【0249】

(実施例7)

6-({シス - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシキノリン - 4 - イル) - エチル] - ピペリジン - 4 - イルアミノ } - メチル) - 4H - ピリド [3,2-b][1,4]チアジン - 3 - オンジアステレオ異性体2ジヒドロクロライド

【化19】



30

【0250】

(a) シス - 4 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - フルオロピペリジンエナンチオマー - 2

これは実施例 (6b) の方法によりシス - (-) - 4 - ベンジルアミノ - 1 - t e r t - プトキシカルボニル - 3 - フルオロピペリジン [(6a; エナンチオマー - 2) から調製し、泡状物を得た。 [] D - 62.5° (MeOH)

【0251】

(b) (R) - 2 - (4 - アミノ - 3 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - 1 - (6 - メトキシキノリン - 4 - イル) - エタノールジアステレオ異性体2

これは実施例 (6c) に記載のように、アミン (7a) および6 - メトキシ - 4 - (R) - オキシラニルキノリンから調製し、10%Pd/Cでの水素化により生成物を泡状物として得た (62%).

M S (E S) m / z 320 (M + H)⁺

【0252】

(c) 標題化合物

これは実施例 (6h) の方法により (R) - 2 - (4 - アミノ - 3 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - 1 - (6 - メトキシキノリン - 4 - イル) - エタノールジアステレオ異性体2 (0.45g, 1.41mmole) から調製し、標題化合物を遊離塩基として得

40

50

た(0.54g、77%)。

MS(ES)m/z 498(M+H)⁺

【0253】

¹H NMR H(CDCl₃, 400MHz)、1.57-1.98(4H, m)、2.26-2.81(5H, m)、2.95(1H, dd)、3.17-3.28(2H, m)、3.85-4.00(5H, m)、4.22(1H, s)、4.84(1H, d)、5.45(1H, d)、7.04(1H, d)、7.17(1H, d)、7.37(1H, dd)、7.59(1H, d)、7.63(1H, d)、8.05(1H, d)、8.46(1H, s)、8.78(1H, d)

【0254】

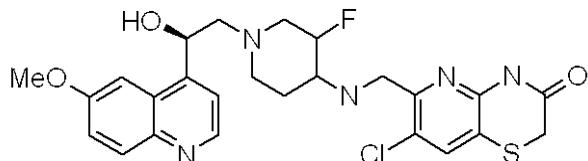
クロロホルム/メタノール中の溶液としてのこの物質をジオキサン中の過剰の4M HClで処理し、蒸発させて乾燥させた。固体をエーテルで粉碎し、ろ過し、減圧下で乾燥させて標題化合物を得た。
10

【0255】

(実施例8)

7-クロロ-6-(*α*-シス3-フルオロ-1-[(*R*)-2-ヒドロキシ-2-(6-メトキシキノリン-4-イル)-エチル]ピペリジン-4-イルアミノ)メチル)-4H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-3-オンジアステレオ異性体1ジヒドロクロライド

【化20】



20

【0256】

(a) メチル6-アミノ-5-プロモ-3-クロロピリジン-2-カルボキシラート酢酸(900ml)中のメチル6-アミノ-5-プロモピリジン-2-カルボキシラート(20.04g)の溶液に、N-クロロスクシンイミド(13.96g)を添加し、その結果得られた溶液を120℃に1時間加熱した。溶液を蒸発させ、過剰の炭酸水素ナトリウム水溶液で処理し、ジクロロメタンで抽出した。有機画分を乾燥させ、蒸発させて生成物を得た(21.98g)。
30

MS(+veイオンエレクトロスプレー)m/z 265および267(MH⁺、100%)

【0257】

(b) メチル7-クロロ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-6-カルボキシラート

これはエステル(8a)(23.8g)から実施例(6d)の方法により調製し(51%)、固体(11.8g)を得た。

MS(+veイオンエレクトロスプレー)m/z 257(MH⁺、100%)

【0258】

(c) 7-クロロ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-6-カルボン酸
40

この化合物は、エステル(8b)(11.84g)から実施例(6e)の方法により調製し(96%)、固体(9.6g)を得た。

MS(APCI⁻)m/z 243([M-H]⁻、2%)、199([M-COOH]⁻、100%)

【0259】

(d) 7-クロロ-6-ヒドロキシメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン

この化合物は実施例(6f)の方法によりカルボン酸(8c)から調製した(70%)。

30

50

M S (+ v e イオンエレクトロスプレー) m / z 231 (M H⁺、100%)

【0260】

(e) 7 - クロロ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - カルボキサルデヒド

この化合物は、実施例 (6 g) の方法によりアルコール (8 d) から調製し (49%)、固体 (2.01 g) を得た。

M S (+ v e イオンエレクトロスプレー) m / z 229 (M H⁺、100%)

【0261】

(f) 標題化合物

標題化合物の遊離塩基を (R) - 2 - (4 - アミノ - 3 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - 1 - (6 - メトキシキノリン - 4 - イル) - エタノールジアステレオ異性体 1 (6 c) およびアルデヒド (8 e) から実施例 (6 h) の方法により調製した (71%)。 10

M S (ES) m / z 532 (M H)⁺

¹H NMR H (CDCl₃, 400MHz)、1.86-2.02 (3H, m)、2.42-2.65 (4H, m)、2.74-2.95 (3H, m)、3.44-3.55 (1H, m)、3.93 (3H, s)、4.03 (2H, q)、4.23 (1H, s)、4.90 (1H, d)、5.42 (1H, dd)、7.17 (1H, d)、7.60 (1H, s)、7.64 (1H, dd)、7.59 (1H, d)、8.05 (1H, d)、8.66 (1H, s)、8.77 (1H, d)

【0262】

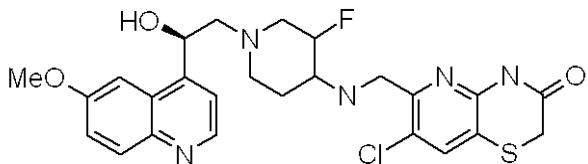
クロロホルム / メタノール中の溶液としてのこの物質を、ジオキサン中の過剰の 4 M HCl で処理し、蒸発させて乾燥させた。固体をエーテルで粉碎し、ろ過し、減圧下で乾燥させて標題化合物を得た。 20

【0263】

(実施例 9)

7 - クロロ - 6 - ({ シス - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシキノリン - 4 - イル) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 - オンジアステレオ異性体 2 ジヒドロクロライド

【化21】



30

【0264】

標題化合物の遊離塩基を (R) - 2 - (4 - アミノ - 3 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - 1 - (6 - メトキシキノリン - 4 - イル) - エタノールジアステレオ異性体 2 (7 b) およびアルデヒド (8 e) から実施例 (6 h) の方法により調製した (59%)。

M S (ES) m / e 532 (M + H)⁺

【0265】

¹H NMR H (CDCl₃, 400MHz)、1.90-2.01 (3H, m)、2.29-2.40 (1H, m)、2.44-3.04 (5H, m)、3.17-3.30 (2H, m)、3.92 (3H, s)、4.03 (2H, s)、4.29 (1H, s)、4.86 (1H, dd)、5.46 (1H, dd)、7.17 (1H, d)、7.37 (1H, dd)、7.59 (1H, s)、7.65 (1H, d)、8.05 (1H, d)、8.77 (1H, d)、8.91 (1H, s) 40

【0266】

クロロホルム / メタノール中の溶液としてのこの物質を、ジオキサン中の過剰の 4 M HCl で処理し、蒸発させて乾燥させた。固体をエーテルで粉碎し、減圧下で乾燥させて標題化合物を得た。

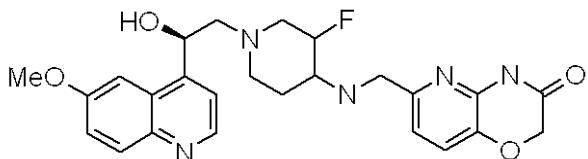
【0267】

(実施例 10)

6 - ({ シス - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシキノ

50

リン - 4 - イル) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オンジアステレオ異性体 1ジヒドロクロライド
【化 22】



【0268】

(a) 2 - ブロモ - 5 - ヒドロキシ - 6 - ニトロピリジン

10

3 - ヒドロキシ - 2 - ニトロピリジン (20 g、0 . 143 mol e) をメタノール (400 ml) に溶解し、メタノール中の 25 % ナトリウムメトキシド溶液 (33 ml、0 . 13 mol e) を室温で添加した。混合物を 30 分間攪拌し、0 に冷却し、臭素 (7 . 2 ml、0 . 14 mol e) をゆっくりと添加した。反応を 0 で 30 分間攪拌し、氷 A c O H (2 . 5 ml) でクエンチした。溶媒を減圧下で除去し、物質 (30 g、96 %) を得、これをさらに精製せずに用いた。

M S (E S) m / z 219 . 0 (M + H) ⁺

【0269】

(b) エチル (6 - ブロモ - 2 - ニトロ - ピリジン - 3 - イルオキシ) アセテート

20

ヒドロキシピリジン (10 a) (30 g、0 . 14 mol e) をアセトン (200 ml) に懸濁し、炭酸カリウム (39 g、0 . 28 mol e) を添加し、次いでブロモ酢酸エチル (15 . 7 ml、0 . 14 mmol e) を添加した。反応を還流下で 10 時間加熱し、室温に冷却し E t ₂ O で希釈した。沈殿を吸引ろ過により除去し、ろ液を減圧下で濃縮して物質 (38 g、89 %) を得、これをさらに精製せずに用いた。

M S (E S) m / z 305 . 0 (M + H) ⁺

【0270】

(c) 6 - ブロモ - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オンニトロピリジン (10 b) (38 g、0 . 125 mol e) を氷 A c O H (150 ml) に溶解し、鉄粉 (20 g、0 . 36 mol e) を添加した。混合物を機械的に攪拌し、90 で 5 時間加熱し、次いで室温に冷却し、E t O A c (300 ml) で希釈した。混合物をシリカゲルのパッドでろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して、残渣を M e O H から再結晶させた (15 g、52 %) 。

30

M S (E S) m / z 229 . 0 (M + H) ⁺

【0271】

(d) 6 - ((E) - スチリル) - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン

ブロモピリジン (10) (6 . 0 g、26 . 3 mmol e) およびトランス - 2 - フェニルビニルボロン酸 (3 . 9 g、26 . 3 mmol e) を 1 , 4 - ジオキサン (150 ml) に溶解し、溶液をアルゴンで脱気した。 (P h ₃ P) ₄ P d (230 mg、0 . 2 mmol e) を添加し、次いで H ₂ O (20 ml) 中の炭酸カリウム溶液 (6 . 9 g、5 0 mmol e) を添加した。反応をアルゴン下で一晩還流下で加熱し、室温に冷却し、E t O A c (200 ml) で希釈した。溶液を H ₂ O および塩水で順次洗浄し、乾燥させ (N a ₂ S O ₄) 、減圧下で濃縮した。固体残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (5 - 10 % E t O A c / C H C l ₃) により精製し、固体 (2 . 5 g、38 %) を得た。

40

M S (E S) m / z 253 . 0 (M + H) ⁺

【0272】

(e) 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - カルボキサルデヒド

ピリジン (10 d) (1 . 2 g、4 . 8 mmol e) を C H ₂ C l ₂ (200 ml) に

50

溶解し、溶液を -78 に冷却した。淡青色が現れるまでオゾンを溶液に攪拌しながら通気し、過剰のオゾンを酸素を溶液に 15 分間通気することにより除去した。ジメチルスルフィド (1.76 ml, 24 mmole) を溶液に添加し、反応を -78 で 3 時間、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を Et₂O (50 ml) で粉碎した。回収した固体をさらに Et₂O で洗浄し、乾燥させて固体を得た (700 mg, 82 %)。

MS (ES) m/z 179.0 (M + H)⁺

【0273】

(f) 標題化合物

標題化合物の遊離塩基を (R)-2-(4-アミノ-3-フルオロピペリジン-1-イル)-1-(6-メトキシキノリン-4-イル)-エタノールジアステレオ異性体 1 (6c) およびアルデヒド (10 e) から実施例 (6 h) の方法によって調製した (75 %)。
。

MS (ES) m/z 482 (M + H)⁺

【0274】

¹H NMR H (CDCl₃, 400MHz)、1.84-1.99 (4H, m)、2.41-2.98 (6H, m)、3.45-3.56 (1H, m)、3.89 (2H, q)、3.92 (3H, s)、4.23 (1H, s)、4.88 (1H, d)、5.42 (1H, dd)、6.99 (1H, d)、7.18 (1H, d)、7.21 (1H, d)、7.37 (1H, dd)、7.63 (1H, dd)、8.05 (1H, d)、8.77 (1H, s)、8.85 (1H, d).

【0275】

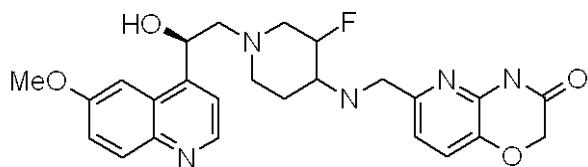
クロロホルム / メタノール中の溶液としてのこの物質を、ジオキサン中の過剰の 4 M HCl で処理し、蒸発させて乾燥させた。固体をエーテルで粉碎し、ろ過し、減圧下で乾燥させて標題化合物を得た。

【0276】

(実施例 11)

6-[{シス-3-フルオロ-1-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(6-メトキシキノリン-4-イル)-エチル]ピペリジン-4-イルアミノ}メチル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オンジアステレオ異性体 2 ジヒドロクロライド

【化23】



【0277】

標題化合物の遊離塩基を (R)-2-(4-アミノ-3-フルオロピペリジン-1-イル)-1-(6-メトキシキノリン-4-イル)-エタノールジアステレオ異性体 2 (7b) およびアルデヒド (10 e) から実施例 (6 h) の方法により調製した (52 %)。

MS (ES) m/e 532 (M + H)⁺

【0278】

¹H NMR H (CDCl₃, 400MHz)、1.80-2.18 (5H, m)、2.61-2.97 (6H, m)、3.15-3.28 (2H, m)、3.91 (3H, s)、3.92 (2H, q)、4.36 (1H, s)、4.84 (1H, d)、5.45 (1H, dd)、6.98 (1H, d)、7.16 (1H, d)、7.20 (1H, d)、7.36 (1H, dd)、7.65 (1H, dd)、8.06 (1H, d)、8.78 (1H, d)、9.30-10.00 (1H, s).

【0279】

クロロホルム / メタノール中の溶液としてのこの物質を、ジオキサン中の過剰の 4 M HCl で処理し、蒸発させて乾燥させた。固体をエーテルで粉碎し、ろ過し、減圧下で乾燥させて標題化合物を得た。

【0280】

(実施例 12)

7-クロロ-6-[{(3S,4R)-3-フルオロ-1-[(R)-2-ヒドロキシ-

10

20

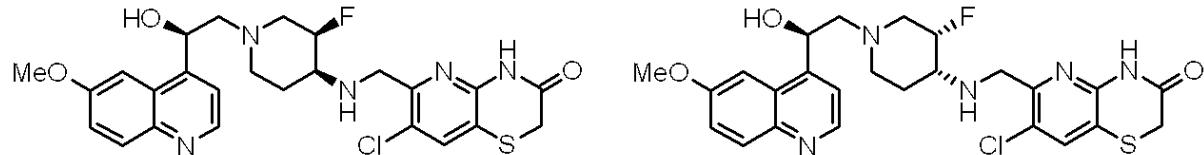
30

40

50

- 2 - (6 - メトキシキノリン - 4 - イル) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 - オンおよび 7 - クロロ - 6 - [({ (3 R , 4 S) - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシキノリン - 4 - イル) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 - オンジヒドロクロライド

【化 24】



10

【0281】

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

実施例 (6 a) に記載のように調製したシス - 4 - ベンジルアミノ - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 3 - フルオロピペリジンのエナンチオマーの混合物を、実施例 6 (b) の方法により反応させてオフホワイトの固体を得た (86 %) 。

【0282】

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

(3 R , 4 S) および (3 S , 4 R) - 4 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - フルオロピペリジンを実施例 (6 c) に記載のように反応させて淡黄色泡状物を得た (64 %) 。

【0283】

(c) 標題化合物

標題化合物の遊離塩基をアミン (12 b) およびアルデヒド (8 e) から 1 : 1 混合物として実施例 (6 h) の方法により調製した (67 %) 。

M S (E S) m / z 516 (M + H) ⁺

30

【0284】

¹H NMR H (CDCl₃ , 400MHz) , 1.82-2.01 (2H, m) , 2.17-3.01 (8.5H, m) , 3.18-3.31 (1H, m) , 3.43-3.57 (0.5H, m) , 3.93 (3H, s) , 4.02 (2H, q) , 4.87, 4.91 (1H, 2d) , 5.43 (1H, m) , 7.18 (1H, d) , 7.21 (1H, m) , 7.37 (1H, dd) , 7.60 (1H, s) , 7.64 (1H, d) , 8.05 (1H, d) , 8.72 (1H, s) , 8.78 (1H, d) .

【0285】

クロロホルム / メタノール中の溶液としてこの物質を、ジオキサン中の過剰の 4 M H C l で処理し、蒸発させて乾燥させた。固体をエーテルで粉碎し、ろ過し、減圧下で乾燥させて標題化合物を得た。

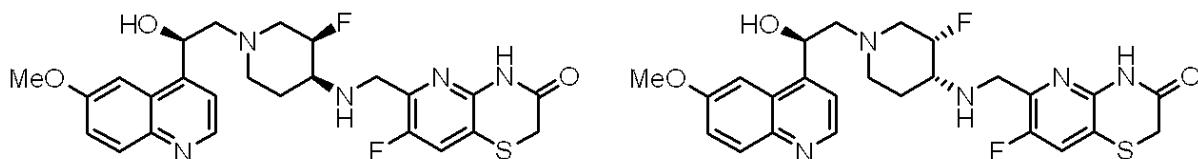
【0286】

40

(実施例 13)

7 - フルオロ - 6 - [({ (3 S , 4 R) - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシキノリン - 4 - イル) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 - オンおよび 7 - フルオロ - 6 - [({ (3 R , 4 S) - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシキノリン - 4 - イル) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 - オンジヒドロクロライド

【化25】



【0287】

(a) メチル6 - アミノ - 5 - ブロモ - 3 - フルオロピリジン - 2 - カルボキシラート
アセトニトリル (340 mL) 中のメチル6 - アミノ - 5 - ブロモピリジン - 2 - カルボキシラート (19.8 g) (T. R. Kelly and F. Lang, J. Org. Chem. 61, 1996, 4623 -4633) および1 - クロロメチル - 4 - フルオロ - 1 , 4 - ジアゾニアビシクロ [2 . 2 . 2] オクタンビス (テトラフルオロボラート) (34.3 g) の混合物をアルゴン下で40 で1時間、60 で1時間、そして80 で一晩加熱した。EtOAcと水 (それぞれ500 mL) に分配した後、水性画分をEtOAc (300 mL) で再抽出し、混合有機溶液をMgSO₄で乾燥させ、蒸発させた。クロマトグラフィー (ヘキサン中EtOAc 20%、次いで30%) により所望のエステル (2.09 g) から様々な副生物を分離した。

MS (+veイオンエレクトロスプレー) m/z 249 および 251 (MH⁺、100%)

【0288】

(b) メチル6 - アミノ - 5 - エトキシカルボニルメチルチオ - 3 - フルオロピリジン - 2 - カルボキシラート
DMF (40 mL) 中のエチルメルカプトアセテート (1.15 mL) の溶液をアルゴン下で氷冷し、水素化ナトリウム (60%油中分散、420 mg) で処理し、すべてが溶解するまで攪拌した (約1時間)。エステル (308 a) (2.48 g) を添加し、混合物を室温まで昇温させ、一晩攪拌した。EtOAc (150 mL) を添加し、溶液を水 (3 × 150 mL) で洗浄し、乾燥させて蒸発させた。残渣のクロマトグラフィー (ヘキサン中EtOAc 30%、次いで40%) により生成物を油として得た (1.7 g)。

MS (+veイオンエレクトロスプレー) m/z 289 (MH⁺、100%)

【0289】

(c) メチル7 - フルオロ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - カルボキシラート
酢酸 (100 mL) 中のフルオロピリジン (13 b) (1.7 g) の溶液を110 で一晩加熱し、減圧下で蒸発、乾燥させて生成物を白色固体として得た (1.55 g、0.33等量の酢酸含有)。

MS (+veイオンエレクトロスプレー) m/z 243 (MH⁺、85%)、211 (100%)

【0290】

(d) 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - カルボン酸
この化合物をエステル (13 c) から実施例 (6 e) の方法により調製した (86%)。

【0291】

(e) 7 - フルオロ - 6 - ヒドロキシメチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン
この化合物をカルボン酸 (13 d) から実施例 (6 f) の方法により調製した (73%)。

MS (-veイオンエレクトロスプレー) m/z 213 ([M - H]⁻、100%)

【0292】

(f) 7 - フルオロ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3 , 2 - b] [1

10

20

30

40

50

[4] チアジン - 6 - カルボキサルデヒド

7 - フルオロ - ピリドチアジンオン (13e) (971 mg)、二酸化マンガン (3.72 g)、THF (70 ml) および 1,2 - ジクロロエタン (70 ml) の混合物を 60 度アルゴン下で 20 時間加熱した。珪藻土でのろ過および溶媒の蒸発により固体を得、これを EtOAc / ヘキサン 1 : 3 で粉碎し、回収した (608 mg)。

MS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 213 (MH⁺, 100%)

【0293】

(g) 標題化合物

標題化合物の遊離塩基をアミン (12b) およびアルデヒド (13f) から実施例 (6h) の方法により 1 : 1 混合物として調製した (71%)。

MS (ES) m/z 515 (M + H)⁺

【0294】

¹H NMR H (CDCl₃, 400 MHz)、1.67-2.04 (3H, m)、2.30-2.98 (6.5H, m)、3.16-3.28 (1H, m)、3.39 (s covering m, 0.5H)、3.92 (3H, 2s)、3.95 (2H, q)、4.23 (1H, s)、4.84、4.87 (1H, 2d)、5.43 (1H, m)、7.17 (1H, m)、7.37 (2H, m)、7.64 (1H, dd)、8.05 (1H, dd)、8.67 (1H, d)、8.77 (1H, d).

【0295】

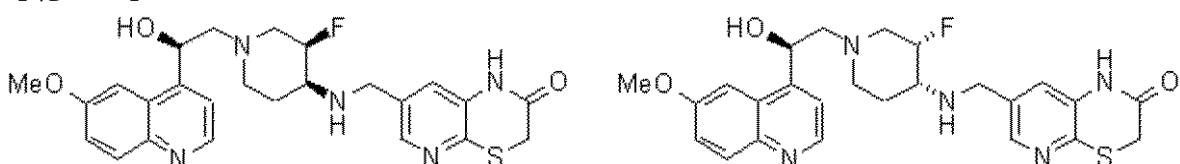
クロロホルム / メタノール中の溶液としてのこの物質を、ジオキサン中の過剰の 4 M HCl で処理し、蒸発させて乾燥させた。固体をエーテルで粉碎し、ろ過し、減圧下で乾燥させて標題化合物を得た。

【0296】

(実施例 14)

7 - [(3S,4R)-3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシキノリン - 4 - イル) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ] メチル) - 1H - ピリド [2,3-b] [1,4] チアジン - 2 - オンおよび 7 - [(3R,4S)-3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシキノリン - 4 - イル) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ] メチル) - 1H - ピリド [2,3-b] [1,4] チアジン - 2 - オンジヒドロクロライド

【化26】



【0297】

(a) 6 - メトキシカルボニルメチルスルファニル - 5 - ニトロ - ニコチン酸メチルエステル

トリエチルアミン (0.76 ml) を含有するジクロロメタン (10 ml) 中の 6 - クロロ - 5 - ニトロ - ニコチン酸メチルエステル (1.0 g) [A.H. Berrie et al. J. Chem. Soc. 2590-2594 (1951) に記載のように調製した] の溶液をメルカプト - 酢酸メチルエステル (0.44 ml) で処理し、溶液を室温で 1 時間攪拌し、蒸発させて乾燥させた。炭酸水素ナトリウム溶液を添加し、混合物をジクロロメタンで抽出し、乾燥させ (無水硫酸ナトリウム)、蒸発させて固体を得た (1.0 g)。

MS (+ve イオンエレクトロスプレー) m/z 287 (MH⁺)

【0298】

(b) 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1H - ピリド [2,3-b] [1,4] チアジン - 7 - カルボン酸メチルエステル

酢酸 (50 ml) 中のエストル (13a) (1.0 g) を鉄粉 (10 g) で処理し、混合物を攪拌し、60 度で 1 時間加熱し、冷却してろ過した。ろ液を蒸発させ、炭酸水素ナトリウム溶液で処理し温かいクロロホルムで抽出した。それを乾燥させ (無水硫酸ナトリ

10

20

30

40

50

ウム)、蒸発させて白色固体を得た(0.85g)。

MS(+veイオンエレクトロスプレー)m/z225(MH⁺)

【0299】

(c) 2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]チアジン-7-カルボン酸

エステル(13b)(2.8g)をテトラヒドロフラン中の水性水酸化ナトリウムで実施例(6e)の方法により加水分解し、固体を得た(2.5g)。

MS(-veイオンエレクトロスプレー)m/z209(M-H⁻)

【0300】

(d) 7-ヒドロキシメチル-1H-ピリド[2,3-b][1,4]チアジン-2-オ¹⁰ン

カルボン酸(13c)(2.48g)をイソブチルクロロホーメートおよび水素化ホウ素ナトリウムと実施例(6f)の方法により反応させ、クロロホルム-メタノール(9:1)からの再結晶の後、固体を得た(1.3g)。

MS(+veイオンエレクトロスプレー)m/z197(MH⁺)

【0301】

(e) 2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-b][1,4]チアジン-7-カルボキサルデヒド

アルコール(13d)(1.22g)を実施例(6g)の方法により二酸化マンガンで酸化して固体を得た(0.7g)。²⁰

MS(-veイオンエレクトロスプレー)m/z193(M-H⁻)

【0302】

(f) 標題化合物

標題化合物の遊離塩基を実施例(6h)の方法によりアミン(12b)およびアルデヒド(14e)から1:1混合物として調製した(58%)。

MS(ES)m/z498(M+H)⁺

【0303】

¹H NMR H(CDCl₃, 400MHz)、1.76-1.95(3H, m)、2.26-2.99(6.5H, m)、3.15-3.28(1H, m)、3.46-3.55(0.5H, m)、3.85(2H, s)、3.92(3H, s)、4.80、4.84(1H, 2d)、5.42(1H, dd)、7.17(1H, m)、7.22(1H, s)、7.37(1H, dd)、7.63(1H, dd)、8.05(1H, d)、8.16(1H, d)、8.77(1H, d)、9.02(1H, d).³⁰

【0304】

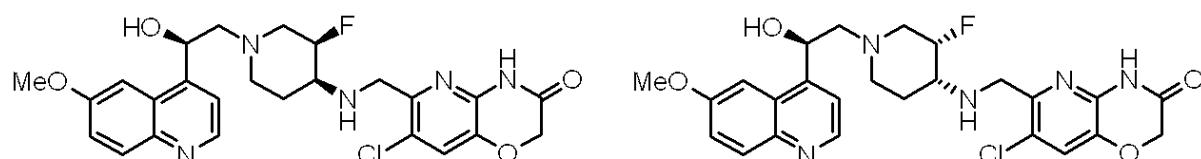
クロロホルム/メタノール中の溶液としてこの物質を、ジオキサン中の過剰の4M HClで処理し、蒸発させて乾燥させた。固体をエーテルで粉碎し、ろ過し、減圧下で乾燥させて標題化合物を得た。

【0305】

(実施例15)

7-クロロ-6-[((3S,4R)-3-フルオロ-1-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(6-メトキシキノリン-4-イル)-エチル]ピペリジン-4-イルアミノ)メチル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オンおよび7-クロロ-6-[((3R,4S)-3-フルオロ-1-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(6-メトキシキノリン-4-イル)-エチル]ピペリジン-4-イルアミノ)メチル]-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-3-オノジヒドロクロライド⁴⁰

【化27】



【0306】

(a) 6 - ブロモ - 7 - クロロ - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン

6 - ブロモ - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン (10 c) (20 g, 87.7 mmol e) を D M F (175 ml) に溶解し、氷浴中で冷却した。塩素ガスをゆっくりと 45 分間通気し、飽和溶液を氷浴中で 2 時間攪拌した。混合物を窒素でバージし、攪拌しながら、ゆっくりと 1 L の氷水 (100 g の Na₂SO₃ を含有) に温度が 15 未満を維持するよう注意しながら添加した。30 分間の攪拌後、生成物をろ過し、水で十分洗浄し、乾燥させて白色固体を得た (22.5 g, 98 %)。

【 0307 】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d6): 4.76 (2H, s,)、7.78 (1H, s), 11.71 (1H, s).

10

【 0308 】

(b) 7 - クロロ - 6 - ((E) - スチリル) - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン

6 - ブロモ - 7 - クロロ - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン (15 a) (22 g, 83.7 mmol e) およびトランス - 2 - フェニルビニルボロン酸 (17.33 g, 117 mmol e) を 1 , 4 - ジオキサン (300 ml) に溶解し、溶液をアルゴンで脱気した。 (Ph₃P)₄Pd (1.9 g, 2 mol e %) を添加し、次いで、H₂O (100 ml) 中の炭酸水素カリウム溶液 (21 g, 210 mmol e) を添加した。反応をアルゴン下で還流下で一晩加熱し、次いで室温に冷却し、酢酸エチル (1 L) で希釈した。溶液を H₂O と塩水で順次洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄) 、減圧下で濃縮した。残渣をクロロホルム (120 ml) を用いてスラリーとし、ジエチルエーテル (100 ml) で希釈した。沈殿した生成物をろ過により回収し、エーテルで洗浄して生成物 (16.4 g, 68 %) をオフホワイトの固体として得た。

20

¹H NMR (400MHz, DMSO-d6): 4.71 (2H, s)、7.32-7.46 (3H, m)、7.54-7.74 (4H, m)、1.6 (1H, s).

【 0309 】

(c) 7 - クロロ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - カルボキサルデヒド

7 - クロロ - 6 - ((E) - スチリル) - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オン (15 b) (8.0 g, 27.9 mmol e) を D M F (400 ml) およびメタノール (40 ml) の混合物に溶解し、溶液を -78 に冷却した。オゾンを溶液に 45 分間攪拌しながら通気し、過剰のオゾンを溶液に酸素を 30 分間通気することによって除去した。ジメチルスルフィド (21 ml, 279 mmol e) を溶液に添加し、反応を -78 で 3 時間攪拌し、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を Et₂O (150 ml) で粉碎した。回収した固体をさらなる Et₂O で洗浄し、乾燥させて白色固体を得た (4 g, 68 %)。

30

【 0310 】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d6): 4.86 (2H, m)、7.73 (1H, s); 10.05 (1H, s)、11.84 (1H, s).

【 0311 】

40

(d) 標題化合物

標題化合物の遊離塩基をアミン (12 b) およびアルデヒド (15 c) から実施例 (6 h) の方法により 1 : 1 混合物として調製した (60 %)。

MS (E S) m / z 516 (M + H)⁺

【 0312 】

¹H NMR H (CDCl₃, 400MHz)、1.50-2.00 (4H, m)、2.48-2.98 (6.5H, m)、3.24-3.31 (1H, m)、3.44-3.56 (0.5H, m)、3.91 (3H, s)、4.01 (2H, q)、4.32 (1H, s)、4.87、4.90 (1H, 2d)、5.43 (1H, dd)、7.16 (1H, d)、7.24 (1H, s)、7.36 (1H, dd)、7.64 (1H, dd)、8.06 (1H, d)、8.78 (1H, d)、9.63 (1H, s).

【 0313 】

50

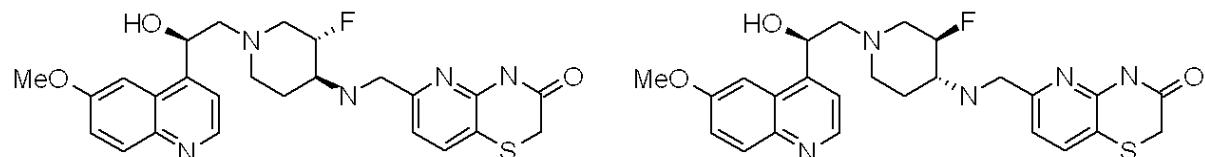
クロロホルム / メタノール中の溶液としてのこの物質を、ジオキサン中の過剰の 4 M HCl で処理し、蒸発させて乾燥させた。固体をエーテルで粉碎し、ろ過し、減圧下で乾燥させて標題化合物を得た。

【0314】

(実施例 16)

6 - [((3 S , 4 S) - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシキノリン - 4 - イル) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 - オンおよび 6 - [((3 R , 4 R) - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシキノリン - 4 - イル) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 - オンジヒドロクロライド 10

【化28】



【0315】

(a) (3S、4S) および (3R、4R) - 4 - ベンジルアミノ - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 3 - フルオロピペリジン 20

実施例 (6a) (2.2 g) からのシスおよびトランス - 4 - ベンジルアミノ - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 3 - フルオロピペリジンのおよそ 1 : 1 混合物をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけ (酢酸エチル - ヘキサン) 速いほうの画分においてトランス - 異性体を得た (0.75 g)。

【0316】

(b) 6 - [((3 S , 4 S) - 3 - フルオロ - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - メチル] - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 - オンおよび 6 - [((3 R , 4 R) - 3 - フルオロ - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - メチル] - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 - オン

メタノール (30 ml) 中のトランス - アミン (16a) (0.7 g) を炭素上の 20 % を超える水酸化パラジウム (0.24 g) で 30 psi で 5 時間水素化し、セライト (登録商標) でろ過し、蒸発させ、粗ピペリジン (0.45 g) を得た。一部 (0.23 g) を DMF (5 ml) 、メタノール (5 ml) および酢酸 (0.5 ml) に溶解し、アルデヒド (6 g) を添加し、混合物を 4 A 篩とともに 85 °C で 2 時間加熱し、冷却しシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.2 g) を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。それをろ過し、炭酸ナトリウム溶液を添加し、混合物を 10 % メタノールクロロホルムで抽出し、乾燥させ (硫酸ナトリウム) 、蒸発させて乾燥させ、シリカゲルのクロマトグラフィーにかけた (メタノール - DCM) 。生成物 (0.3 g) を DCM (15 ml) および TFA (15 ml) に溶解し、2 時間攪拌し、蒸発させた。残渣を炭酸ナトリウム溶液で塩基性にし 10 % メタノールクロロホルムで抽出し、抽出物を乾燥させ、蒸発させて泡状物 (0.19 g) を得た。 30

LC / MS (ES) m/z 297 (M + H)⁺

【0317】

(c) 標題化合物

トランス - アミン (16b) (0.19 g) および 6 - メトキシ - 4 - (R) - オキシラニルキノリン (0.129 g) を DMF (3 滴) とともに 85 °C で 3 時間加熱し、冷却し、生成物をシリカゲルでのクロマトグラフィー (メタノール - DCM) で精製し標題化合物の遊離塩基を白色固体の 1 : 1 混合物として得た (0.125 g)。 40

LC / MS (ES) m/z 498 (M + H)⁺

【0318】

¹H NMR H (CDCl₃, 250MHz)、1.50-1.90 (4H, m)、2.10-2.98 (6.5H, m)、3.20-3.25 (1H, m)、3.50 (0.5H, m)、3.92 (5H, s and m)、4.45 and 4.78 (total 1H, m)、5.44 (1H, d)、6.95 (1H, d)、7.15 (1H, d)、7.40 (1H, dd)、7.60 (2H, オーバーラップ d)、8.06 (1H, d)、8.50 (1H, br s)、8.80 (1H, d).

【0319】

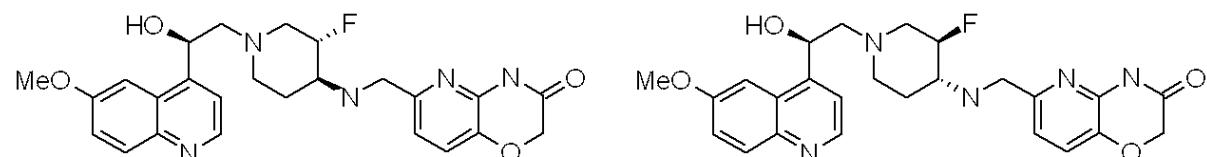
クロロホルム / メタノール中の溶液としてのこの物質を、ジオキサン中の過剰の4M HClで処理し、蒸発させて乾燥させた。固体をエーテルで粉碎し、ろ過し、減圧下で乾燥させて標題化合物を得た。

【0320】

(実施例17)

6 - [({ (3 S , 4 S) - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシキノリン - 4 - イル) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オンおよび 6 - [({ (3 R , 4 R) - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシキノリン - 4 - イル) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オンジヒドロクロライド

【化29】



【0321】

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

メタノール (25ml) 中のトランス - アミン (16a) (0.7g) を 30psi で 3.5 時間炭素上の 20% を超える水酸化パラジウム (0.28g) で水素化し、セライト (登録商標) でろ過し、蒸発させて泡状物 (0.45g) を得た。粗アミン (0.65g) をトリエチルアミン (0.45ml) を含有する DCM (20ml) に溶解し、氷中で冷却し、ベンジルクロロホーメート (0.52ml) を添加し、混合物を室温で 2 時間搅拌した。炭酸ナトリウム溶液を添加し、混合物を DCM で抽出し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、蒸発させて乾燥させ、シリカゲルのクロマトグラフィーにかけた (酢酸エチル - ヘキサン)。生成物 (0.52g) を DCM (15ml) に溶解し、TFA (15ml) とともに 2 時間搅拌し、蒸発させた。残渣を炭酸ナトリウム溶液で塩基性にし、DCM 中の 10% メタノールで抽出し、抽出物を乾燥、蒸発させて白色固体を得た (0.352g)。

LC / MS (ES) m/z 253 (M + H)⁺

【0322】

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

トランス - アミン (17a) (0.34g) および 6 - メトキシ - 4 - (R) - オキシラニルキノリン (0.271g) を DMF (3滴) とともに 85 度で 3 時間加熱し、冷却し、生成物をシリカゲルでのクロマトグラフィーで精製した。得られた物質 (0.28g) をエタノール (30ml) に溶解し、10% Pd / C (0.25g) で 4 時間水素化し、セライト (登録商標) でろ過し、蒸発させて泡状物を得た (0.197g)。

LC / MS (ES) m/z 320 (M + H)⁺

【0323】

(c) 標題化合物

標題化合物の遊離塩基をアミン (17b) (70mg) およびアルデヒド (10e) (40mg) から実施例 (6h) の方法により 1 : 1 混合物として調製した (45mg)。

10

20

30

40

50

M S (E S) m / z 4 8 2 (M + H) +

[0 3 2 4]

¹H NMR (CDCl₃, 250MHz)、1.50-1.90 (4H, m)、2.00-2.90 (6.5H, m)、3.10-3.25 (1H, m)、3.50 (0.5H, m)、3.90 (5H, s and m)、4.45 and 4.70 (total 1H, m)、5.46 (1H, d)、6.92 (1H, d)、7.19 (1H, d)、7.20 (1H, d)、7.35 (1H, dd)、7.60 (1H, d)、8.06 (1H, d)、8.80 (1H, d)、9.30 (1H, br s).

〔 0 3 2 5 〕

クロロホルム / メタノール中の溶液としてのこの物質を、ジオキサン中の過剰の 4 M HCl で処理し、蒸発させて乾燥させた。固体をエーテルで粉碎し、ろ過し、減圧下で乾燥させて標題化合物を得た。

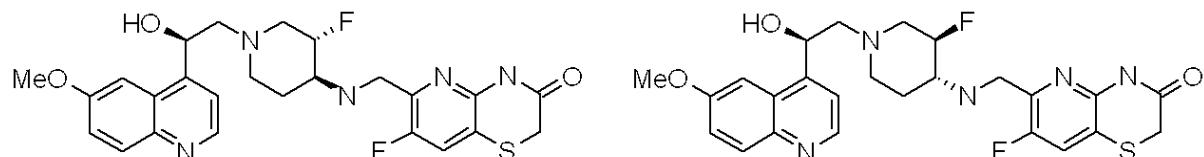
10

(0 3 2 6)

(寒施例 18)

7 - フルオロ - 6 - [({ (3 S , 4 S) - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシキノリン - 4 - イル) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 - オンおよび 7 - フルオロ - 6 - [({ (3 R , 4 R) - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシキノリン - 4 - イル) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 - オンジヒドロクロライド

【化 3 0】



20

【 0 3 2 7 】

標題化合物の遊離塩基を実施例(6 h)の方法によりアミン(17b)(65 mg)およびアルデヒド(13f)(48 mg)から1:1混合物として調製した(57 mg)。

MS (ES) m/z 516 (M + H)⁺

〔 0 3 2 8 〕

¹H NMR (CDCl₃, 250MHz)、1.50-1.80 (4H, m)、2.10-2.95 (6.5H, m)、3.10-3.30 (1H, m)、3.50 (0.5H, m)、3.90 (3H, s)、4.00 (2H, q)、4.50 and 4.70 (total 1H, m)、5.45 (1H, d)、7.15 (1H, br s)、7.40 (2H, m)、7.62 (1H, d)、8.05 (1H, d)、8.50 (1H, br s)、8.80 (1H, d).

30

[0 3 2 9]

クロロホルム / メタノール中の溶液としてのこの物質を、ジオキサン中の過剰の 4 M HCl で処理し、蒸発させて乾燥させた。固体をエーテルで粉碎し、ろ過し、減圧下で乾燥させて標題化合物を得た。

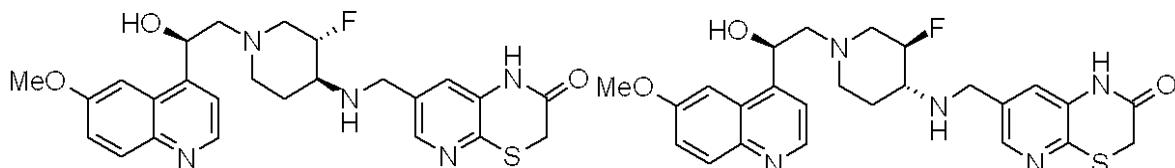
[0 3 3 0]

(实施例 19)

6 - [({ (3 S , 4 S) - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシキノリン - 4 - イル) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 1 H - ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] チアジン - 3 - オンおよび 6 - [({ (3 R , 4 R) - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシキノリン - 4 - イル) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 1 H - ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] チアジン - 3 - オンジヒドロクロライド

40

【化31】



【0331】

標題化合物の遊離塩基を実施例(6 h)の方法によりアミン(17b)(50 mg)およびアルデヒド(14e)(32 mg)から1:1混合物として調製した(38 mg)。

MS (ES) m/z 498 (M + H)⁺

10

【0332】

¹H NMR H (CDCl₃, 250MHz)、1.50-1.80 (m)、1.95-2.90 (6.5H, m)、3.10-3.30 (1H, m)、3.50 (0.5H, m)、3.87 (2H, s)、3.92 (3H, s)、4.40 and 4.65 (total 1H, m)、5.45 (1H, d)、7.15 (2H, m)、7.35 (1H, dd)、7.62 (1H, d)、8.05 (1H, d)、8.15 (1H, s)、8.40 (1H, br s)、8.80 (1H, d)

【0333】

クロロホルム/メタノール中の溶液としてこの物質を、ジオキサン中の過剰の4 M HClで処理し、蒸発させて乾燥させた。固体をエーテルで粉碎し、ろ過し、減圧下で乾燥させて標題化合物を得た。

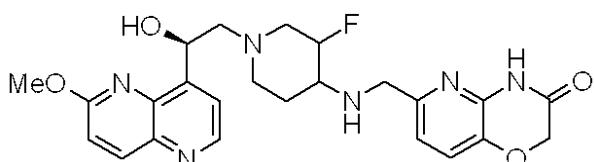
【0334】

20

(実施例20)

6 - ({シス - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシ - [1,5]ナフチリジン) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ} メチル) - 4H - ピリド [3,2-b] [1,4] オキサジン - 3 - オンジアステレオ異性体 1ジヒドロクロライド

【化32】



30

【0335】

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

メタノール(1000 ml)中の5 - アミノ - 2 - メトキシピリジン(55 g, 0.44 mol)とメチルプロピオラート(40 ml, 0.44 mol)を48時間攪拌し、蒸発させ、生成物をシリカゲルでのクロマトグラフィー(ジクロロメタン)により、次いでジクロロメタン - ヘキサンからの再結晶により精製した(44.6 g, 48%)。

【0336】

温かいDowtherm A(50 ml)中の不飽和エステル(10.5 g, 0.05 mol)を3分かけて還流中のDowtherm Aに添加しさらに還流下で20分後、混合物を冷却し、エーテルに注いだ。沈殿をろ過し、固体を得た(6.26 g, 70%)。

40

【0337】

(b) プロモメチル(6 - メトキシ - [1,5] - ナフチリジン - 4 - イル) - ケトン2,6 - ルチジン(9.94 ml, 0.086 mol)および4 - ジメチルアミノピリジン(0.07 g, 0.0057 mol)を含有するジクロロメタン(200 ml)中のナフチリジン(20a)(10 g, 0.057 mol)を氷中で冷却し、トリフルオロメタン無水スルホン酸(10.5 ml, 0.063 mol)で処理した。2.5時間の攪拌後、混合物を飽和塩化アンモニウム溶液で洗浄し、乾燥させ、蒸発させ、シリカ(ジクロロメタン)で精製した。DMF(20 ml)中のトリフレート(13.2 g, 0.044 mol)、トリエチルアミン(12 ml, 0.086 mol)、ブチルビニルエテル(2

50

2 ml、0.17 mol)、酢酸パラジウム(II)(0.97 g、0.0044 mol)および1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(1.77 g、0.0044 mol)を60°で3時間加熱し、蒸発させ、シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ(ジクロロメタン)、黄色固体(10.7 g、95%)を得た。これをTHF(250 ml)、水(40 ml)に溶解し、N-ブロモスクシンイミド(7.4 g、0.042 mol)で1時間処理し、蒸発させ、シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ(ジクロロメタン)ケトン(10.42 g、98%)を得た。

【0338】

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

トルエン中のケトン(20 b)(6.6 g、0.023 mol)を(+)-B-クロロジイソピノカムフェニルボラン((+)-DIP-クロライド)(12 g、0.037 mol)で処理し、一晩攪拌し、ジエタノールアミン(15 g、0.14 mol)を添加し、混合物を3時間攪拌し、ろ過して蒸発させた。シリカゲルでのクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)により白色固体を得た(4.73 g、73%)。

【0339】

(d)(R)-2-(6-メトキシ-[1,5]-ナフチリジン-4-イル)オキシランメタノール(20 ml)中のアルコール(20 c)(4.8 g、0.017 mol)を炭酸カリウム(2.6 g、0.019 mol)とともに1時間攪拌し、蒸発させ、シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ(酢酸エチル-ヘキサン-ジクロロメタン)、固体を得た(3.14 g、92%) (バッヂ、典型的にはキラルHPLCにより>90%ee)。MS(+veイオンエレクトロスプレー)m/z 203(MH⁺)

【0340】

(e)(R)-2-(4-アミノ-3-フルオロピペリジン-1-イル)-1-(6-メトキシ-[1,5]-ナフチリジン-4-イル)-エタノールジアステレオ異性体1シス-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロピペリジンエナンチオマー1(6 b)(2.49 g)および(R)-2-(6-メトキシ-[1,5]-ナフチリジン-4-イル)オキシラン(20 d)(100%ee)(2.0 g)を2滴のDMFとともに80-88°で2.5時間加熱し、冷却し、生成物をシリカゲル(メタノール-DCM)で精製し、固体(3.88 g)を得た。物質をエタノール(40 ml)に溶解し、1,4-シクロヘキサジエン(7.7 ml)を添加し、溶液を室温で10%Pd/C(3.5 g)とともに2時間攪拌し、セライト(登録商標)でろ過し、蒸発させて泡状物を得た(2.53 g)。

LC/MS(ES)m/z 321(M+H)⁺

【0341】

(f)標題化合物

標題化合物の遊離塩基を実施例(6 h)の方法によりアミン(20 e)およびアルデヒド(10 e)から調製した(75%)。

LC/MS(ES)m/z 483(M+H)⁺

【0342】

¹H NMR H(CDCl₃, 250MHz)、1.70-1.9(2H, m)、2.30-2.90(5H, m)、3.15(1H, dd)、3.55(1H, m)、3.90(2H, s)、4.01(3H, s)、4.62(2H, s)、4.85(1H, d)、5.70(1H, dd)、6.98(1H, d)、7.12(1H, d)、7.25(1H, d)、7.80(1H, d)、8.20(1H, d)、8.70(1H, br s)、8.80(1H, d).

【0343】

クロロホルム/メタノール中の溶液としてこの物質を、ジオキサン中の過剰の4 M HClで処理し、蒸発させて乾燥させた。固体をエーテルで粉碎し、ろ過し、減圧下で乾燥させて標題化合物を得た。

【0344】

(実施例21)

10

20

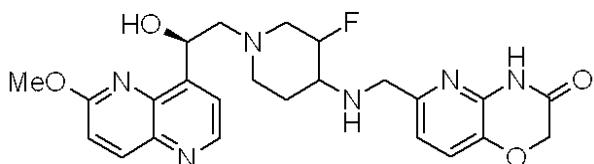
30

40

50

6 - ({シス - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オンジアステレオ異性体 2 ジヒドロクロライド

【化 3 3】



10

【0345】

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

これは実施例 (20 e) の方法により、シス - 4 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - フルオロピペリジンエンナンチオマー (7 a) および (R) - 2 - (6 - メトキシ - [1 , 5] - ナフチリジン - 4 - イル) オキシラン (20 d) (100% ee) から調製した。

L C / M S (E S) m / z 321 (M + H) ⁺

【0346】

(b) 標題化合物

20

標題化合物の遊離塩基をアミン (21 a) およびアルデヒド (10 e) から実施例 (6 h) の方法により調製した (63%) 。

L C / M S (E S) m / z 483 (M + H) ⁺

【0347】

¹H NMR δ H (CDCl₃、250MHz)、1.70-1.9 (2H, m)、2.20-2.90 (5H, m)、3.15 (1H, dd)、3.25 (1H, m)、3.88 (2H, s)、4.01 (3H, s)、4.62 (2H, s)、4.80 (1H, d)、5.70 (1H, dd)、6.98 (1H, d)、7.12 (1H, d)、7.25 (1H, d)、7.80 (1H, d)、8.22 (1H, d)、8.75 (1H, br s)、8.80 (1H, d) .

【0348】

クロロホルム / メタノール中の溶液としてのこの物質を、ジオキサン中の過剰の 4 M HCl で処理し、蒸発させて乾燥させた。固体をエーテルで粉碎し、ろ過し、減圧下で乾燥させて標題化合物を得た。

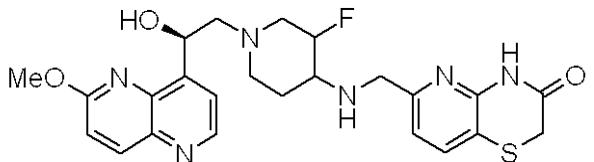
30

【0349】

(実施例 22)

6 - ({シス - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 - オンジアステレオ異性体 1 ジヒドロクロライド

【化 3 4】



40

【0350】

標題化合物の遊離塩基をアミン (20 e) およびアルデヒド (6 g) から実施例 (6 h) の方法により調製した (58%) 。

L C / M S (E S) m / z 499 (M + H) ⁺

【0351】

¹H NMR δ H (CDCl₃、400MHz)、1.67-2.02 (6H, m)、2.39-2.55 (3H, m)、2.67-2.81 (1H

50

、m)、2.84-2.92 (1H, m)、3.15 (1H, dd)、3.44-3.59 (1H, m)、3.90 (2H, s)、4.03 (3H, s)、4.85 (1H, d)、5.71 (1H, dd)、7.04 (1H, d)、7.12 (1H, d)、7.58 (1H, d)、7.79 (1H, d)、8.22 (1H, d)、8.35 (1H, s)、8.78 (1H, d).

【0352】

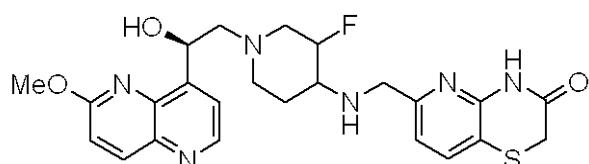
クロロホルム / メタノール中の溶液としてのこの物質を、ジオキサン中の過剰の4M HClで処理し、蒸発させて乾燥させた。固体をエーテルで粉碎し、ろ過し、減圧下で乾燥させて標題化合物を得た。

【0353】

(実施例23)

6 - ({シス - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシ - [1,5]ナフチリジン) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 4H - ピリド [3,2-b] [1,4] チアジン - 3 - オンジアステレオ異性体 2ジヒドロクロライド

【化35】



【0354】

標題化合物の遊離塩基をアミン (21a) およびアルデヒド (6g) から実施例 (6h) の方法により調製した (71%)。

LC/MS (ES) m/z 499 (M + H)⁺

【0355】

¹H NMR δ H (CDCl₃, 250MHz)、1.70-2.00 (2H, m)、2.20-2.90 (5H, m)、3.15 (1H, dd)、3.25 (1H, m)、3.45 (2H, s)、3.90 (2H, s)、4.05 (3H, s)、4.81 (1H, d)、5.75 (1H, dd)、7.05 (1H, d)、7.12 (1H, d)、7.60 (1H, d)、7.85 (1H, d)、8.22 (1H, d)、8.75 (1H, br s)、8.80 (1H, d).

【0356】

クロロホルム / メタノール中の溶液としてのこの物質を、ジオキサン中の過剰の4M HClで処理し、蒸発させて乾燥させた。固体をエーテルで粉碎し、ろ過し、減圧下で乾燥させて標題化合物を得た。

【0357】

(実施例24)

7 - クロロ - 6 - ({シス - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシ - [1,5]ナフチリジン) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 4H - ピリド [3,2-b] [1,4] オキサジン - 3 - オンジアステレオ異性体 1ジヒドロクロライド

【化36】



【0358】

標題化合物の遊離塩基をアミン (20e) およびアルデヒド (15c) から実施例 (6h) の方法により調製した (70%)。

LC/MS (ES) m/z 517 (M + H)⁺

【0359】

¹H NMR δ H (CDCl₃, 400MHz)、1.82-2.03 (2H, m)、2.20-2.95 (5H, m)、3.12 (1H, m)、3

10

20

30

40

50

.54 (1H, m)、3.98-4.02 (4H, m)、4.60 (2H, s)、4.90 (1H, d)、5.72 (1H, m)、7.08 (1H, d)、7.21 (1H, s)、7.81 (1H, d)、8.24 (1H, d)、8.79 (1H, d).

【0360】

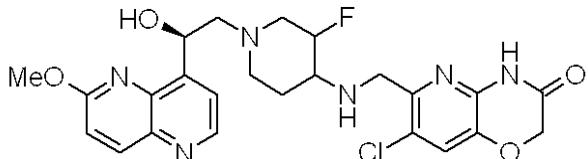
クロロホルム / メタノール中の溶液としてのこの物質を、ジオキサン中の過剰の4M HClで処理し、蒸発させて乾燥させた。固体をエーテルで粉碎し、ろ過し、減圧下で乾燥させて標題化合物を得た。

【0361】

(実施例25)

7 - クロロ - 6 - ({シス - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシ - [1,5]ナフチリジン) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 4H - ピリド [3,2-b] [1,4] オキサジン - 3 - オンジアステレオ異性体 2ジヒドロクロライド 10

【化37】



【0362】

標題化合物の遊離塩基をアミン(21a)およびアルデヒド(15c)から実施例(6h)の方法により調製した(68%)。 20

LC/MS (ES) m/z 517 (M + H)⁺

【0363】

¹H NMR δ (CDCl₃, 250MHz)、1.85-1.95 (2H, m)、2.20-2.90 (5H, m)、3.15 (1H, dd)、3.32 (1H, m)、4.01 (5H, s and m オーバーラップ)、4.62 (2H, s)、4.88 (1H, d)、5.78 (1H, dd)、7.10 (1H, d)、7.25 (1H, s)、7.83 (1H, d)、8.25 (1H, d)、8.80 (1H, d).

【0364】

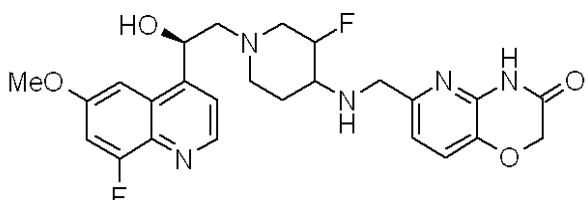
クロロホルム / メタノール中の溶液としてのこの物質を、ジオキサン中の過剰の4M HClで処理し、蒸発させて乾燥させた。固体をエーテルで粉碎し、ろ過し、減圧下で乾燥させて標題化合物を得た。 30

【0365】

(実施例26)

6 - ({シス - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (8 - フルオロ - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 4H - ピリド [3,2-b] [1,4] オキサジン - 3 - オンジアステレオ異性体 1ジヒドロクロライド

【化38】



40

【0366】

(a) 8 - フルオロ - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - オール

メタノール(100mL)中の2 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニルアミン(3.80g; 26.7mmol)およびメチルプロピオラート(2.37mL, 0.267mol)を72時間室温で攪拌し、50℃で24時間加熱した。それを蒸発させ、生成物をシリカゲルでのクロマトグラフィー(ジクロロメタン)によって精製して固体(1.66g) 50

)を得、その一部をジクロロメタン - ヘキサンから再結晶させた。

【0367】

温かいDowtherm A (5ml) 中の不飽和エステル (0.96g) を3分かけて還流中のDowtherm A (15ml) に添加し、さらに還流下で0分間後、混合物を冷却し、エーテルに注いだ。沈殿をろ過して固体 (0.50g, 61%)を得た。

【0368】

(b) プロモメチル (8-フルオロ-6-メトキシ-キノリン-4-イル)-ケトン

これは(26a)から実施例(20b)の方法により調製した。

MS (+veイオンエレクトロスプレー) m/z 298 / 300 (MH⁺)

【0369】

(c) 8-フルオロ-6-メトキシ-4-(R)-オキシラニル-キノリン

プロモメチルケトン(26b) (8.6g)を実施例(20c, d)の方法によりオキシラン(1.04g)に変換した。

MS (+veイオンエレクトロスプレー) m/z 220 (MH⁺)

【0370】

(d) (R)-2-(4-アミノ-3-フルオロピペリジン-1-イル)-1-(8-フルオロ-6-メトキシキノリン-4-イル)-エタノールジアステレオ異性体1

これはアミン(6b) (99%ee)およびエポキシド(26c) (97%ee)から調製し、実施例(20e)に記載の10%Pd/Cでの転移(transfer)水素化により、泡状物として生成物を得た(70%)。

MS (ES) m/z 472 (M+H)⁺

【0371】

(e) 標題化合物

標題化合物の遊離塩基をアミン(26d)およびアルデヒド(10e)から実施例(6h)の方法により調製した(65%)。

LC/MS (ES) m/z 500 (M+H)⁺

【0372】

¹H NMR H (CDCl₃, 250MHz)、1.80-1.95 (2H, m)、2.35-2.95 (6H, m)、3.45 (1H, m)、3.88 (2H, s) 3.90 (3H, m)、4.28 (1H, br s)、4.63 (2H, s)、4.88 (1H, d)、5.37 (1H, dd)、7.00 (2H, br d)、7.10 (1H, d)、7.20 (1H, d)、7.70 (1H, d)、8.80 (1H, d)、9.00 (1H, br s).

【0373】

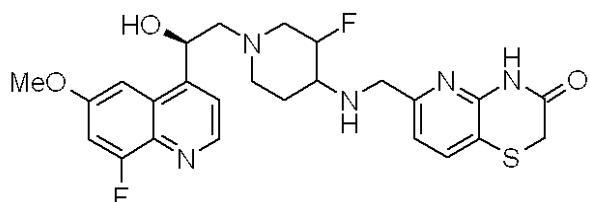
クロロホルム / メタノール中の溶液としてこの物質を、ジオキサン中の過剰の4M HClで処理し、蒸発させて乾燥させた。固体をエーテルで粉碎し、ろ過し、減圧下で乾燥させて標題化合物を得た。

【0374】

(実施例27)

6-({シス-3-フルオロ-1-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(8-フルオロ-6-メトキシ-キノリン-4-イル)-エチル]ピペリジン-4-イルアミノ}メチル)-4H-ピリド [3,2-b][1,4]チアジン-3-オンジアステレオ異性体1ジヒドロクロライド

【化39】



【0375】

標題化合物の遊離塩基をアミン(26d)およびアルデヒド(6g)から実施例(6h)

10

20

30

40

50

) の方法により調製した (6 3 %)。

L C / M S (E S) m / z 5 1 6 (M + H) ⁺

【 0 3 7 6 】

¹H NMR H (CDCl₃、400MHz)、1.80-1.95 (2H, m)、2.35-2.95 (6H, m)、3.45 (3H, s and m オーバーラップ)、3.88 (2H, s) 3.90 (3H, m)、4.20 (1H, br s)、4.88 (1H, d)、5.38 (1H, dd)、6.98 (1H, s)、7.03 (1H, d)、7.10 (1H, d)、7.60 (1H, d)、7.70 (1H, d)、8.42 (1H, br s) 8.80 (1H, d) .

【 0 3 7 7 】

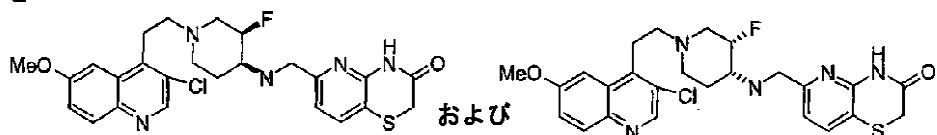
クロロホルム / メタノール中の溶液としてのこの物質を、ジオキサン中の過剰の 4 M HCl で処理し、蒸発させて乾燥させた。固体をエーテルで粉碎し、ろ過し、減圧下で乾燥させて標題化合物を得た。 10

【 0 3 7 8 】

(実施例 2 8)

6 - ({ (3 R , 4 S) - 1 - [2 - (3 - クロロ - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル) - エチル] - 3 - フルオロ - ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 - オンおよび 6 - ({ (3 S , 4 R) - 1 - [2 - (3 - クロロ - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル) - エチル] - 3 - フルオロ - ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 - オンジヒドロクロライド

【 化 4 0 】



【 0 3 7 9 】

(a) 4 - プロモ - 3 - クロロ - 6 - メトキシ - キノリン

3 - クロロ - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - オールを WO 02 / 40474 に記載のように、6 - メトキシ - キノリン - 4 - オールと氷中で冷却した無水 DMF (8 0 m l) 中の 65 の酢酸 (9 6 %) (1 1 g) 中の N - クロロ - スクシンイミドとを加熱することにより調製し、三臭化リン (1 5 . 6 g) で処理し、室温で 3 . 5 時間攪拌した。それを氷水で処理し、炭酸ナトリウム溶液で塩基性にし、固体を回収し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて黄色固体を得た (1 3 . 2 g) 。 30

L C / M S (E S) m / z 2 7 2 / 2 7 4 / 2 7 6 (M + H) ⁺

【 0 3 8 0 】

(b) 3 - クロロ - 6 - メトキシ - 4 - ビニル - キノリン

脱気したトルエン (1 7 m l) 中のプロモ - キノリン (2 8 a) (1 . 0 g) をテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (2 1 2 m g) 、ビニルトリブチルスズ (1 . 3 m l) およびリチウムクロライド (4 6 2 m g) で処理し、混合物を還流下で 5 時間加熱した。それを蒸発させて乾燥させ、シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ (ヘキサン、次いで酢酸エチル - DCM) 固体を得た (0 . 9 g) 。 40

L C / M S (E S) m / z 2 2 0 / 2 2 2 (M + H) ⁺

【 0 3 8 1 】

(c) (3 R , 4 S) - 1 - [2 - (3 - クロロ - 6 - メチル - キノリン - 4 - イル) - エチル] - 3 - フルオロ - ピペリジン - 4 - イルアミンおよび (3 S , 4 R) - 1 - [2 - (3 - クロロ - 6 - メチル - キノリン - 4 - イル) - エチル] - 3 - フルオロ - ピペリジン - 4 - イルアミン

4 - ビニル - キノリン (2 8 b) (0 . 5 g) および (3 R , 4 S) および (3 S , 4 R) - 4 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - フルオロピペリジン (1 2 a) (0 . 5 7 4 g) をクロロホルム (2 m l) 中で 2 4 時間加熱し、シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ (酢酸エチル - DCM 、次いでメタノール - DCM) 、生成物をジオキサン (50

15ml) 中で 10% パラジウム - 炭素で水素化し、ろ過し、蒸発させて乾燥させて泡状物を得た (0.25g)。

【0382】

(d) 標題化合物

標題化合物の遊離塩基をアミン (28c) およびアルデヒド (6g) から実施例 (6h) の方法により 1:1 混合物として調製した (13%)。

【0383】

¹H NMR H (CD₃OD, 250MHz)、1.80-2.80 (7H, m)、3.15 (1H, m)、3.45 (5H, s and m オーバーラップ)、3.90 (2H, s)、3.98 (3H, m)、4.92 (1H, d)、7.05 (1H, d)、7.40 (2H, m)、7.70 (1H, d)、7.92 (1H, d)、8.60 (1H, s). 10

【0384】

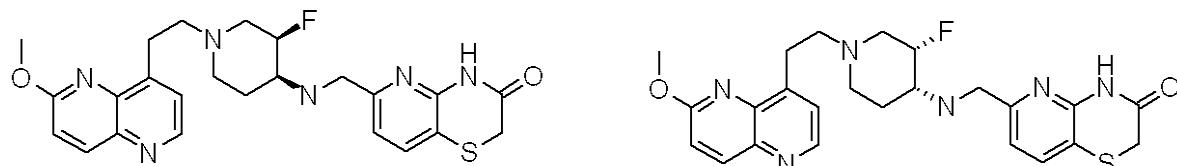
クロロホルム / メタノール中の溶液としてこの物質を、エーテル中の過剰の 1M HCl で処理し、蒸発させて乾燥させた。固体をエーテルで粉碎し、ろ過し、減圧下で乾燥させて標題化合物を得た。

【0385】

(実施例 29)

6 - ({ (3R , 4S) - 3 - フルオロ - 1 - [2 - (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - エチル] - ピペリジン - 4 - イルアミノ } - メチル) - 4H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 - オンおよび 6 - ({ (3S , 4R) - 3 - フルオロ - 1 - [2 - (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - エチル] - ピペリジン - 4 - イルアミノ } - メチル) - 4H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 - オンジヒドロクロライド 20

【化41】



【0386】

(a) 6 - メトキシ - 4 - ビニル - [1 , 5] ナフチリジン

ナフチリジン - 4 - トリフレート (実施例 20b 参照) をテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) およびビニルトリブチルスズと実施例 (28b) の方法により反応させ、固体を得た (53%)。

LC / MS (ES) m/z 187 (M + H)⁺

【0387】

(b) (3R , 4S) - 3 - フルオロ - 1 - [2 - (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - エチル] - ピペリジン - 4 - イルアミンおよび (3S , 4R) - 3 - フルオロ - 1 - [2 - (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - エチル] - ピペリジン - 4 - イルアミン

4 - ビニル - ナフチリジン (29a) (1.4g) および (3R, 4S) および (3S, 4R) - 4 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - フルオロピペリジン (12a) (1.5g) をともに 110 - 120 で 24 時間加熱し、シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ (ヘキサン - DCM、次いでメタノール - DCM)、生成物 (1.03g) をジオキサン (25ml) 中 10% パラジウム - 炭素で大気圧で、次いで 50psi で新たな触媒で水素化し、ろ過し、蒸発させて乾燥させ、泡状物を得た (0.62g)。 40

【0388】

(c) 標題化合物

標題化合物の遊離塩基をアミン (29b) およびアルデヒド (6g) から実施例 (6h) の方法により 1:1 混合物として調製した (19%)。

LC / MS (ES) m/z 483 (M + H)⁺

【0389】

¹H NMR H (CDCl₃, 400MHz)、1.80-2.80 (7H, m)、3.15 (1H, m)、3.48 (3H m)、3.48 (2H, s)、3.95 (2H, s) 4.08 (3H, m)、4.85 (1H, d)、7.05 (1H, d)、7.05 (1H, d)、7.10 (1H, d)、7.41 (1H, d)、7.60 (1H, d)、8.20 (1H, d)、8.68 (1H, d)、9.80 (1H, br s).

【0390】

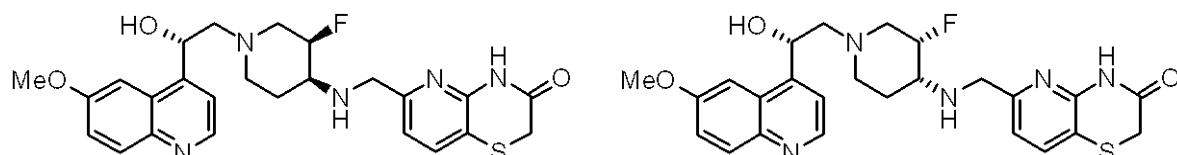
クロロホルム / メタノール中の溶液としてのこの物質を、エーテル中の過剰の 1 M HCl で処理し、蒸発させて乾燥させた。固体をエーテルで粉碎し、ろ過し、減圧下で乾燥させて標題化合物を得た。

【0391】

(実施例 30)

6 - [({ (3 S , 4 R) - 3 - フルオロ - 1 - [(S) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシキノリン - 4 - イル) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 - オンおよび 6 - [({ (3 R , 4 S) - 3 - フルオロ - 1 - [(S) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシキノリン - 4 - イル) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 - オンジヒドロクロライド

【化42】



【0392】

(a) 6 - メトキシ - 4 - (S) - オキシラニル - キノリン

これは実施例 (4c) の方法により (-) - B - クロロジイソピノカムフェニルボラン [(-) - DIP クロライド] を還元剤として用いて調製し、固体を得た (98% ee)。

【0393】

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

実施例 (6a, b) に記載のように調製した (3R, 4S) および (3S, 4R) - 4 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - フルオロピペリジン (12a) を、エポキシド (30a) と反応させ、実施例 (6c) に記載のように水素化し、淡黄色泡状物を得た (66% 総収率)。

【0394】

(c) 標題化合物

標題化合物の遊離塩基をアミン (30b) およびアルデヒド (6g) から実施例 (6h) の方法により 1 : 1 混合物として調製した (34%)。

MS (ES) m/z 498 (M + H)⁺

【0395】

¹H NMR H ((CD₃)₂SO, 400MHz)、1.60-1.80 (2H, m)、2.20-2.80 (5H, m)、2.98 (1H, m)、3.21 (1H, m)、3.52 (2H, s)、3.78 (2H, s)、3.92 (3H, s)、4.72 (1H, d)、5.40 (2H, m)、7.09 (1H, d)、7.40 (2H, m)、7.57 (1H, d)、7.74 (1H, d)、7.95 (1H, d)、8.73 (1H, d)、10.90 (1H, s).

【0396】

クロロホルム / メタノール中の溶液としてのこの物質を、ジオキサン中の過剰の 4 M HCl で処理し、蒸発させて乾燥させた。固体をエーテルで粉碎し、ろ過し、減圧下で乾

10

20

30

40

50

燥させて標題化合物を得た。

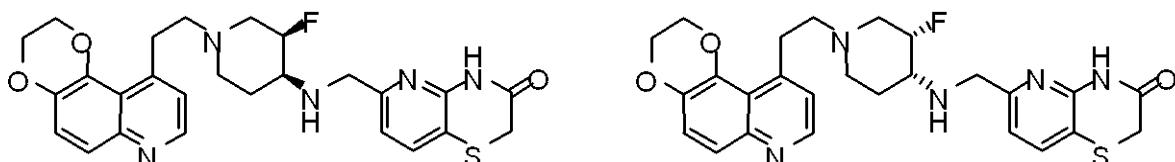
【0397】

(実施例31)

6 - ({ (3 R , 4 S) - 1 - [2 - (2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - f] キノリン - 10 - イル) - エチル] - 3 - フルオロ - ピペリジン - 4 - イルアミノ } - メチル) - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 - オンおよび 6 - ({ (3 S , 4 R) - 1 - [2 - (2 , 3 - ジヒドロ - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - f] キノリン - 10 - イル) - エチル] - 3 - フルオロ - ピペリジン - 4 - イルアミノ } - メチル) - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 3 - オンジヒドロクロライド

10

【化43】



【0398】

(a) 7 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イルアミンジクロロメタン (1リットル) 中の 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イルアミン (32g、212mmol) の溶液をジクロロメタン (100ml) 中の臭素溶液 (10.8ml、212mmol) で 0 度で処理した。添加後、混合物を室温で 1 時間攪拌し、少量の亜硫酸ナトリウムを含有する炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。有機抽出物を乾燥させ蒸発させて油を得、これをシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ (ジクロロメタンで溶出) 、油を得た (14.8g、30%)。

MS (+veイオンエレクトロスプレー) m/z 231 (MH⁺)

【0399】

(b) 5 - [(7 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イルアミノ) - メチレン] - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキサン - 4 , 6 - ジオンアニリン (31a) (14.8g、64.3mmol) 、トリエチルオルトホーメート (12.7ml、77.2mmol) および 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキサン - 4 , 6 - ジオン (Meldrum's 酸) (11.1g、77.2mmol) のエタノール (70ml) 中の混合物を還流しながら加熱した。1時間後、混合物を室温まで冷却し、ろ過し、エタノールそしてエーテルで洗浄し、白色固体を得た (22.9g、93%)。

MS (+veイオンエレクトロスプレー) m/z 385 (MH⁺)

【0400】

(c) 6 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - 7 H - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - f] キノリン - 10 - オン

エナミン (31b) (22.9g) を還流中の Dowtherm A (45ml) に 3 分かけて少しづつ添加した。さらに還流下で 3 分後、混合物を室温に冷却した。酢酸エチル / ヘキサン (10ml / 20ml) を添加し、黒色固体をろ過により単離した。この残渣を熱いメタノール (400ml) に溶解し、Keiselguhr でろ過した。水 (800ml) を添加し、混合物を 5 度で一晩保存した。ろ過および乾燥により淡黄色固体を得た (10.3g、61%)。

MS (APCI⁻) m/z 281 [M - H]⁻

【0401】

(d) 2 , 3 - ジヒドロ - 7 H - [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - f] キノリン - 10 - オン

水 / ジオキサン (150ml / 80ml) 中の (31c) (3.4g、12mmol) の懸濁液を 1M 水酸化ナトリウム水溶液で処理し、木炭上の 10% パラジウム (1.5g) で 20 時間水素化した。混合物をろ過し、5M 塩酸で酸性にした。約 100ml に濃縮

20

30

40

50

したところで、固体が析出し始めた。混合物を5で一晩保存した。ろ過および乾燥により淡黄色固体を得た(2.8g、100%)。

MS(APCI⁻) m/z 202 [M-H]⁻

【0402】

(e) 10-ブロモ-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-f]キノリン(31d)(2.5g)とオキシ臭化リン(7.8g)の混合物を120で0.75時間加熱した。室温まで冷却後、混合物を水で処理し、炭酸カリウムで塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を乾燥させ蒸発させて油を得た(475mg、14%)。

MS(+veイオンエレクトロスプレー) m/z 268 (MH⁺)

【0403】

(f) 10-ビニル-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-f]キノリンプロミド(31e)をトルエンおよびDMF中のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)およびビニルトリプチルスズと115-130で実施例(28b)の方法により反応させて固体を得た(100%)。

LC/MS(ES) m/z 214 (M+H)⁺

【0404】

(g) (3R,4S)-1-[2-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-f]キノリン-10-イル)-エチル]-3-フルオロ-ピペリジン-4-イルアミンおよび(3S,4R)-1-[2-(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-f]キノリン-10-イル)-エチル]-3-フルオロ-ピペリジン-4-イルアミン10-ビニル-キノリン(31f)(0.373g)および(3R,4S)および(3S,4R)-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロピペリジン(12a)(0.44g)とともに120で24時間加熱し、シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ(ヘキサン、次いでメタノール-DCM)、生成物(0.48g)をエタノール(30ml)中10%パラジウム-炭素で水素化し、ろ過し、蒸発させて乾燥させ、泡状物を得た(0.24g)。

LC/MS(ES) m/z 332 (M+H)⁺

【0405】

(h) 標題化合物

標題化合物の遊離塩基をアミン(31g)およびアルデヒド(6g)から実施例(6h)の方法により1:1混合物として調製した(27%)。

LC/MS(ES) m/z 510 (M+H)⁺

【0406】

¹H NMR H (CDCl₃, 250MHz)、1.80-2.80 (7H, m)、3.05 (1H, m)、3.10-3.70 (3H m)、3.50 (2H, s)、3.95 (2H, m) 4.35 (4H, s)、4.8 (1H, m)、7.10 (2H, m)、7.30 (1H, d)、7.60 (1H, d)、7.65 (1H, d)、8.60 (1H, d)、9.70 (1H, br s)。

【0407】

クロロホルム/メタノール中の溶液としてこの物質を、エーテル中の過剰の1M HCl処理し、蒸発させて乾燥させた。固体をエーテルで粉碎し、ろ過し、減圧下で乾燥させて標題化合物を得た。

【0408】

(実施例32)

6-{(3R,4S)-1-[2-(6,8-ジフルオロ-キノリン-4-イル)-エチル]-3-フルオロ-ピペリジン-4-イルアミノ}-メチル)-4H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-3-オンおよび6-{(3S,4R)-1-[2-(6,8-ジフルオロ-キノリン-4-イル)-エチル]-3-フルオロ-ピペリジン-4-イルアミノ}-メチル)-4H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-3-オンジヒドロクロライド

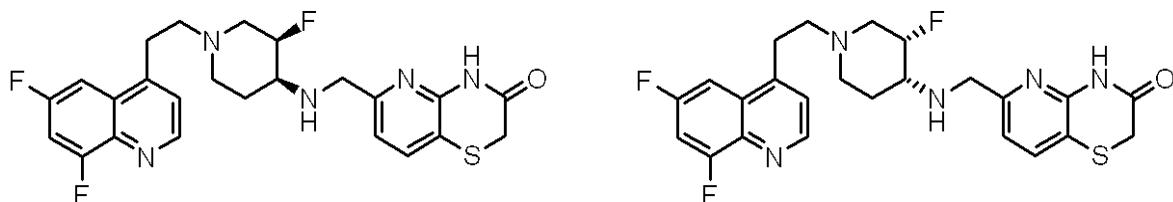
10

20

30

40

【化44】



【0409】

(a) 4 - ブロモ - 6 , 8 - ジフルオロ - キノリン

D M F (2 0 0 m l) 中の 6 , 8 - ジフルオロ - キノリン - 4 - オール (市販) (7 . 10
4 3 g) を三臭化リン (4 . 2 4 m l) で実施例 (2 8 a) の方法により処理し、固体を得た (9 . 0 3 g) 。

L C / M S (E S) m / z 2 4 5 (M + H) ⁺

【0410】

(b) 6 , 8 - ジフルオロ - 4 - ビニルキノリン

これは I. Perez et al (J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 4155-4160) の方法によって調製した。 T H F (2 0 m l) 中のインジウムトリクロライド (1 . 0 5 1 g) を - 7 8 に冷却し、ビニルマグネシウムプロミド (T H F 中 1 M, 1 4 . 2 6 m l) を添加し、溶液を室温で 0 . 5 時間攪拌した。 T H F (2 0 m l) 中の D C M (7 0 . 6 m g) を含む 4 - ブロモキノリン (3 2 a) (1 . 0 5 1 g) および [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ] フェロセンパラジウム (I I) クロライドの 1 : 1 混合物を添加し、混合物を還流下で 2 時間加熱した。それをろ過し、酢酸エチルを添加し、有機画分を水で洗浄し、乾燥させ、蒸発させて乾燥させ、固体を得、これをさらに精製せずに次の工程に用いた。 20

L C / M S (E S) m / z 1 9 2 (M + H) ⁺

【0411】

(c) (3 R , 4 S) - 1 - [2 - (6 , 8 - ジフルオロ - キノリン - 4 - イル) - エチル] - 3 - フルオロ - ピペリジン - 4 - イルアミンおよび (3 S , 4 R) - 1 - [2 - (6 , 8 - ジフルオロ - キノリン - 4 - イル) - エチル] - 3 - フルオロ - ピペリジン - 4 - イルアミン

4 - ビニル - キノリン (3 2 b) (0 . 7 2 9 g) および (3 R , 4 S) および (3 S 30
、 4 R) - 4 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - フルオロピペリジン (1 2 a) (0 . 9 6 2 g) をともに 1 0 0 で 2 4 時間加熱し、シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ (メタノール - D C M) 、生成物を得た (0 . 8 6 g) 。一部 (0 . 3 9 g) を 1 ,
4 - シクロヘキサンジエン (0 . 7 2 g) で処理し、エタノール (5 m l) 中の 1 0 % パラジウム - 炭素 (0 . 3 5 g) で室温で一晩処理し、ろ過し、蒸発させて乾燥させ、泡状物を得た (0 . 2 9 g) 。

L C / M S (E S) m / z 3 1 0 (M + H) ⁺

【0412】

(d) 標題化合物

標題化合物の遊離塩基をアミン (3 2 c) およびアルデヒド (6 g) から実施例 (6 h 40) の方法により 1 : 1 混合物として調製した (2 9 %) 。

L C / M S (E S) m / z 5 1 0 (M + H) ⁺

【0413】

¹H NMR H (CD₃OD, 400MHz) 、 1.80-1.95 (2H, m) 、 2.20-2.40 (3H, m) 、 2.70-2.90 (3H m) 、 3.10 (1H, m) 、 3.25-3.45 (3H, m) 、 3.50 (2H, s) 、 3.95 (2H, m) 、 4.90 (1H, d) 、 7.05 (1H, d) 、 7.45 (1H, m) 、 7.52 (1H, d) 、 7.69 (1H, d) 、 7.75 (1H, d) 、 8.71 (1H, d)

【0414】

クロロホルム / メタノール中の溶液としてこの物質を、ジオキサン中の過剰の 4 M H C l で処理し、蒸発させて乾燥させた。固体をエーテルで粉碎し、ろ過し、減圧下で乾 50

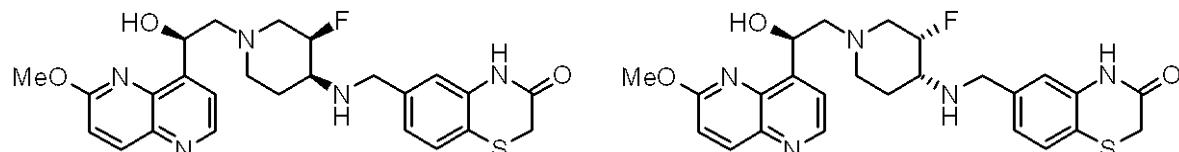
燥させて標題化合物を得た。

【0415】

(実施例33)

6 - [({ (3 S , 4 R) - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 4 H - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 3 - オンおよび 6 - [({ (3 R , 4 S) - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 4 H - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 3 - オンビス - トリフルオロアセテート

【化45】



【0416】

(a) (3 S , 4 R) および (3 R , 4 R S) - 6 - [(3 - フルオロ - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - メチル] - 4 H - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 3 - オン C 1 C H₂ C H₂ C 1 (8 m l) および E t O H (0 . 8 m l) 中のシス - 4 - アミノ - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 3 - フルオロピペリジン (5 a) (3 4 0 m g , 1 . 6 0 m m o l e) の溶液を無水 N a₂ S O₄ (4 5 0 m g) および 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 6 - カルボキサルデヒド (1 N) (3 3 0 m g , 1 . 8 0 m m o l e) で処理した。その結果得られる溶液を室温で 6 時間攪拌し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (5 0 0 m g , 2 . 4 0 m m o l e) を添加した。その結果得られるスラリーを室温さらに 1 0 時間攪拌し、水 (2 m l) の添加によりクエンチし、揮発物質を減圧下で除去した。残渣を E t O A c (2 × 5 0 m l) と塩水 (2 0 m l) に分配した。有機相を混合し、乾燥させ (M g S O₄) 、減圧下で濃縮した残渣をシリカゲルカラム (1 0 0 % 酢酸エチル) に通し、溶出液を減圧下で濃縮し、残渣を 1 0 m l の C H₂ C 1₂ に溶解し、ジオキサン中の 1 . 2 5 m l の 4 N H C l で 2 時間処理した。揮発物質を減圧下で除去し、残渣を 1 0 m l の C H₃ O H に溶解した。 M P - カーボネート樹脂 (1 . 0 8 g) を添加し、1 時間攪拌した。反応をろ過して樹脂を除き、減圧下で濃縮して所望の化合物を白色固体として得た：

M S (+ v e イオンエレクトロスプレー) m / z 2 9 6 (M H⁺)

【0417】

(b) 標題化合物

E t O H (2 m l) 中のピペリジン (3 3 a) のエナンチオマー混合物 (1 3 0 m g , 0 . 4 4 m m o l e) に [R] - 2 - (6 - メトキシナフチリジン - 4 - イル) オキシラン (2 0 d) (9 0 m g , 0 . 4 4 m m o l e) を添加した。反応を 8 0 ° で 1 8 時間加熱し、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を逆相 H P L C (3 0 × 7 5 m m O D S - A カラム) で精製した (H₂ O 中 C H₃ C N (1 0 - 9 0 % , 0 . 1 % T F A)) 。減圧下で濃縮して標題化合物 (1 0 8 m g , 4 9 %) を白色固体として得た：

M S (+ v e イオンエレクトロスプレー) m / z 4 9 7 (M H⁺)

【0418】

(実施例34)

6 - [({ シス - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 4 H - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 3 - オン、より速く移動するジアステレオ異性体

【0419】

6 - [({ (3 R , 4 S) - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) - エチル] ピペリジン - 4 - イルア

10

20

30

40

50

ミノ}メチル) - 4H - ベンゾ[1, 4]チアジン - 3 - オンと 6 - [({ (3S, 4R) - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシ - [1, 5] ナフチリジン - 4 - イル) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ} メチル) - 4H - ベンゾ[1, 4]チアジン - 3 - オン(実施例33)のジアステレオマー混合物(230mg、0.46mmole)をChiralcel-ODカラム(10μM、20mm×250mm)(ヘキサン中30%EtOH(0.1%ジエチルアミン)、10mg/注入×23注入にて17.5ml/分)を用いてキラルHPLCにより精製した。より速く移動するジアステレオ異性体(Rt12.88分)を含有するフラクションを回収し、標題化合物を得た。

【0420】

10

(実施例35)

6 - [({ (シス - 3 - フルオロ - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシ - [1, 5] ナフチリジン - 4 - イル) - エチル] ピペリジン - 4 - イルアミノ} メチル) - 4H - ベンゾ[1, 4]チアジン - 3 - オン、より遅く移動するジアステレオ異性体実施例34のより遅く移動するジアステレオ異性体(Rt14.99分)を含有するフラクションを回収し、標題化合物を得た。

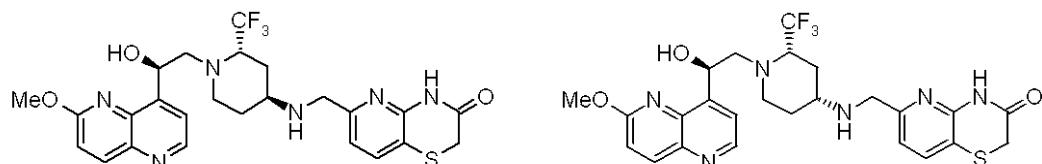
【0421】

(実施例36および37)

6 - ({ 2S, 4S) - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシ - [1, 5] ナフチリジン - 4 - イル) エチル] - 2 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 4 - イルアミノ} メチル) - 4H - ピリド[1, 4]チアジン - 3 - オンおよび 6 - ({ 2S, 4R) - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシ - [1, 5] ナフチリジン - 4 - イル) エチル] - 2 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 4 - イルアミノ} メチル) - 4H - ピリド[1, 4]チアジン - 3 - オン

20

【化46】



30

【0422】

(a) (R) - フェニルエチル - (2, 2, 2 - トリフルオロエチリデン) アミン

トルエン中の(トリフルオロメチル)アセタールデヒドエチルヘミアセタール(100mmole、15.0g)の溶液に、(R)(+)-メチルベンジルアミン(75mmole、9.0g)および触媒量のp - トルエンスルホン酸を添加し、溶液を還流下でDean-Stark装置にて加熱した。3時間後、反応フラスコに短路冷却管を付け、反応内容物を少しづつ蒸留して標題化合物を無色油として得た(11.7g、69%)：

【0423】

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.57 (br s, 1H)、7.25-7.40 (m, 5H)、4.66 (m, 1H)、1.57 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

40

【0424】

(b) 1 - [1 - (R) - フェニルエチル] - 2 - (S) (トリフルオロメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピリジン - 4 - オンおよび 1 - [1 - (R) - フェニルエチル] - 2 - (R) (トリフルオロメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピリジン - 4 - オンアセトニトリル中のZnCl₂(3.64g、26.7mmole)の懸濁液に - 50度(R) - フェニルエチル(2, 2, 2 - トリフルオロエチリデン)アミン(36/37a)(5.4g、24.3mmole)を添加した。5分後、1 - メトキシ - 3 - (トリメチルシリルオキシ) - 1 , 3 - プタジエン(Danishefsky'sジエン、5.0g、29.0mmole)を添加し、攪拌を - 50 度で14時間続けた。反応をRTまで昇温させ

50

、H₂Oに注ぎCH₂Cl₂で抽出した。混合有機画分を1M HClで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ濃縮した。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(1:1ヘキサン/EtOAc)による精製により標題化合物を分離可能なジアステレオマーとして得た。

【0425】

より速く移動するジアステレオマー(2.2g、34%)：

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.35-7.50 (m, 6H)、5.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、4.57 (m, 1H)、3.81 (m, 1H)、2.75 (m, 1H)、2.56 (d, J = 17.5 Hz, 1H)、1.67 (d, J = 6.9 Hz, 3H);

LCMS (ES) m/e 270 (M + H)⁺

10

【0426】

より遅く移動するジアステレオマー(0.4g、6%)：

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.35-7.45 (m, 5H)、6.83 (d, J = 6.9 Hz, 1H)、4.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、4.65 (m, 1H)、4.10 (m, 1H)、2.82 (m, 1H)、2.64 (d, J = 17.6 Hz, 1H)、1.67 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

LCMS (ES) m/e 270 (M + H)⁺

【0427】

(c) 1 - [(R) - 1 - フェニルエチル] - 2 - (S) (トリフルオロメチル)ピペリジン-4-オール

THF中の-78の1 - [1 - (R) - 1 - フェニルエチル] - 2 - (S) (トリフルオロメチル) - 2, 3 - ジヒドロ-1H-ピリジン-4-オン(36/37b)(1.4g、5.2mmole、上記方法からのより速く移動するジアステレオマー)の溶液にL-セレクトリド(トリ-sec-ブチル水素化ホウ素リチウム)(10.4ml、1M

THF中)を滴下した。3時間後、反応をH₂Oでクエンチし、EtOAcを添加した。有機層を分離し、飽和NaHCO₃水溶液と塩水で順次洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(1:1ヘキサン/EtOAc)での精製により標題化合物を無色油として得た(1.26g、89%)。

LCMS (ES) m/e 274 (M + H)⁺

【0428】

(d) 1 - [(R) - 1 - フェニルエチル] - 2 - (S) (トリフルオロメチル)ピペリジン-4-オン

CH₂Cl₂中のRTの1 - [1 - (R) - 1 - フェニルエチル] - 2 - (S) (トリフルオロメチル) - 2, 3 - ジヒドロ-1H-ピリジン-4-オール(36/37c)(1.26g、4.63mmole)の溶液に、PDC(2.61g、6.95mmole)を添加した。12時間後、反応をセライト(登録商標)でろ過し、フィルターパッドをEtOAcで洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮して、残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(1:1ヘキサン/EtOAc)により精製して標題化合物を明黄色油として得た(0.89g、71%)：

LCMS (ES) m/e 272 (M + H)⁺

【0429】

(e) 1 - [1 - (R) - フェニルエチル] - ((2S, 4S) - 2 - (トリフルオロメチル)ピペリジン-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルおよび1 - [1 - (R) - フェニルエチル] - ((2S, 4R) - 2 - (トリフルオロメチル)ピペリジン-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル

エタノール中のメトキシルアミンハイドロクロライド(0.34g、4.92mmole)および酢酸ナトリウム(2.2等量)の溶液に、1 - [(R) - 1 - フェニルエチル] - 2 - (S) (トリフルオロメチル)ピペリジン-4-オン(36/37d)(0.89g、3.28mmole)を添加した。RTにて12時間後、溶液を濃縮し、残渣をEtOAcと10%NaHCO₃水溶液とに分配した。層を分離し、有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して油を得た。この油(O-メチルオキシム)をEtOH(15ml)

40

50

および2N NaOH(15ml)に溶解した。Al-Ni合金(1.40g、16.4mmole)を溶液に添加し、反応をRTで3時間攪拌した。その結果得られたスラリーをガラス・フリットでろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂に溶解し、溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果得られた残渣(粗アミン)を無水THFにRTで溶解し、ジ-tert-ブチルジカーボネート(0.79g、3.6mmole)を添加した。6時間後、反応溶液を濃縮し、残りの残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(4:1ヘキサン/EtOAc)により精製し、標題化合物をジアステレオマー混合物として得た(0.83g、68%):

LCMS(ES)m/e 373(M+H)⁺

【0430】

(f)((2S,4S)-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルおよび((2S,4R)-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル

工程(e)からの1-[1-(R)-フェニルエチル]-((2S,4S)-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルおよび1-[1-(R)-フェニルエチル]-((2S,4R)-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(36/37e)(0.83g、2.23mmole)の混合物をエタノールに溶解し、触媒量の20%Pd(OH)₂を添加した。反応をH₂のバルーン下で激しく攪拌した。20時間後、混合物をセライト(登録商標)でろ過し、フィルターパッドをエタノールで洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮して標題化合物を無色油として得た(0.57g、95%)。

LCMS(ES)m/e 269(M+H)⁺

【0431】

(g){(2S,4S)-[(R)-ヒドロキシ-(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)エチル]-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-イル}カルバミン酸tert-ブチルエステルおよび{(2S,4R)-[(R)-ヒドロキシ-(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)エチル]-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-イル}カルバミン酸tert-ブチルエステル

DMF(3ml)中の6-メトキシ-4(R)-オキシラニル-[1,5]ナフチリジン(1i)(0.47g、2.34mmole)の溶液に((2S,4S)-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルおよび((2S,4R)-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(36/37f)(0.57g、2.13mmole)の混合物を添加した。溶液を100℃に72時間加熱し、RTに冷却し、減圧下で濃縮した。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(9:1CHCl₃/MeOH)での精製により標題化合物をジアステレオマー混合物として得た(0.70g、70%):

LCMS(ES)m/e 471(M+H)⁺

【0432】

(h)(R)-2-((2S,4S)-4-アミノ-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)-1-(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)エタノールおよび(R)-2-((2S,4R)-4-アミノ-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)-1-(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)エタノール

ジアステレオマー混合物、{(2S,4S)-[(R)-ヒドロキシ-(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)エチル]-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-イル}カルバミン酸tert-ブチルエステルおよび{(2S,4R)-[(R)-ヒドロキシ-(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)エチル]-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-イル}カルバミン酸tert-ブチルエステル(36/37g)を1:1CH₂Cl₂/TFAに溶解した。2時間後、溶液を減圧下で濃縮して乾燥させ、残渣をH₂Oに溶解した。溶液をNaOH水溶液で塩基性にし、減圧

10

20

30

40

50

下で濃縮して乾燥させた。残渣を減圧下で乾燥させて、その結果得られた固体を 9 : 1 C H₂C₁₂/MeOH で抽出した。混合抽出物を減圧下で濃縮し、乾燥させて標題化合物を得た：

LCMS(ES)m/e 371(M+H)⁺

【0433】

(i) 6 - ({ 2 S , 4 S) - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) エチル] - 2 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 4 H - ピリド [1 , 4] チアジン - 3 - オンおよび 6 - ({ 2 S , 4 R) - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) エチル] - 2 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 4 H - ピリド [1 , 4] チアジン - 3 - オン

CH₂C₁₂(15ml) および EtOH(15ml) 中のジアステレオマー、(R) - 2 - ({ 2 S , 4 S) - 4 - アミノ - 2 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) エタノールおよび (R) - 2 - ({ 2 S , 4 R) - 4 - アミノ - 2 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) エタノール (36 / 37 h) (0.55g, 1.49mmole) の溶液に Na₂SO₄ (100mg) および 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] チアジン - 6 - カルボキサルデヒド (6 g) (0.32g, 1.64mmole) を添加した。混合物を RT で 12 時間攪拌し、NaBH₄ (57mg, 1.5mmole) を添加した。反応を一晩攪拌して放置し、濃縮し、残渣を 6N HCl に溶解した。その結果得られた溶液を 6N NaOH で中和し、EtOAc で抽出した。混合有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を HPLC での逆相クロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を分離可能な別々のジアステレオマーとして得た。

【0434】

主要な、およびより極性のジアステレオマー (400mg, 42%) :

¹H NMR (400MHz, d₄-MeOH) 8.84 (d, J = 4.5 Hz, 1H)、8.30 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、8.03 (d, J = 4.5 Hz, 1H)、7.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.36 (d, J = 8.9 Hz, 1H)、7.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、5.95 (m, 1H)、4.34 (m, 1H)、4.10 (s, 3H)、3.70 (m, 1H)、3.65 (s, 2H)、3.55 (s, 2H)、3.18 (m, 1H)、3.02 (m, 1H)、2.64 (m, 1H)、2.31 (m, 1H)、2.18 (m, 1H)、1.69 (m, 2H);

LCMS(ES)m/e 549(M+H)⁺

【0435】

マイナーな極性の弱いジアステレオマー (240mg, 28%) :

¹H NMR (400MHz, d₄-MeOH) 8.80 (d, J = 4.5 Hz, 1H)、8.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、8.01 (d, J = 4.5 Hz, 1H)、7.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.36 (d, J = 8.9 Hz, 1H)、7.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、5.90 (m, 1H)、4.30 (m, 1H)、4.10 (s, 3H)、3.79 (m, 1H)、3.65 (s, 2H)、3.57 (s, 2H)、3.45 (m, 1H)、3.10 (m, 2H)、3.01 (m, 1H)、2.29 (m, 1H)、2.01 (m, 1H)、1.75 (m, 1H)、1.48 (m, 1H)

LCMS(ES)m/e 549(M+H)⁺

【0436】

工程 (b) に記載の別のより遅く移動するジアステレオマーは同様に生産でき (工程 (c) および (i)) 以下の生成物を得た：

6 - ({ 2 R , 4 S) - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) エチル] - 2 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 4 H - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 3 - オン

6 - ({ 2 R , 4 R) - 1 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシ - [1 , 5] ナフチリジン - 4 - イル) エチル] - 2 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 4 - イルアミノ } メチル) - 4 H - ベンゾ [1 , 4] チアジン - 3 - オン

【0437】

10

20

30

40

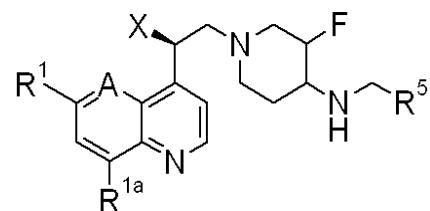
50

注：ピペリジンの2位と4位の配置は厳格には決定せず、ランダムに割り当てた。

【0438】

以下の実施例を類似の方法により調製した：

【化47】



【0439】

【表1-1】

実施例	塩 B - ルドロウライト	A	R ¹	R ^{1a}	X	R ⁵
38 イナンチオマー-2 ^a	B	CH	MeO	F	OH	6-[4H-ピリド[3,2-b][1,4]チアジン-3-オノン]
39 イナンチオマー-1 ^b	B	CH	MeO	F	OH	6-[7-クロ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキチアジン-3-オノン]

10

20

【表 1 - 2】

40 エナンチオマー-2 ^a	B	CH	MeO	F	OH	6-[4H- ヒドロ-[3,2-b][1,4]オキサン-3-オン]	
41 エナンチオマー-2a,d	B	CH	MeO	H	OH	7-[2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキソ[2,3-c]ヒドリシン]	
42 エナンチオマー-1b,d	B	CH	MeO	H	OH	7-[2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキソ[2,3-c]ヒドリシン]	10
43 エナンチオマー-2a,e	B	N	MeO	H	H	6-[4H- ヒドロ-[3,2-b][1,4]チアジン-3-オン]	
44 ラセミ c,f	B	CH	F	F	H	6-[4H- ヒドロ-[3,2-b][1,4]オキサン-3-オン]	20
^a シス-4-ベンジルアミノ-1-tert-ブトキシカルボニル-3-フルオロビペリジン(6a)より遅く移動するエナンチオマー-2から調製							
^b シス-4-ベンジルアミノ-1-tert-ブトキシカルボニル-3-フルオロビペリジン(6a)より速く移動するエナンチオマー-1から調製							
^c (3R, 4S) および (3S, 4R)-4-ベンジルアミノ-1-tert-ブトキシカルボニル-3-フルオロビペリジン(5a)から調製							
^d 2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキソ[2,3-c]ヒドリシン-7-カルボキサルデヒドから調製。							
5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシメチル-4-ビロン (D. Erol, J. Med. Chem., 1994, 29, 893の方法により Kojic 酸から調製) を濃アンモニア水溶液およびエタノールで処理し、加熱し、対応する 5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシメチル-1H-ビリジン-4-オンを得た。							
これを水素化し、ベンジル保護基を除去し、粗生成物を DMF 中の 1,2-ジブロモエタンおよび炭酸カリウムとともに加熱し、一晩加熱してクロマトグラフィーの後、(2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキソ[2,3-c]ヒドリシン-7-イル)-メタノールを白色固体として得た。							
これをジクロロメタン中の二酸化マンガン (II) で酸化し、2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキソ[2,3-c]ヒドリシン-7-カルボキサルデヒドを白色固体として得た。							
^e これは実施例29と同様に調製したが、ただし、(29b)の代わりに3-フルオロ-1-[2-(6-メトキシ-[1,5]ナフチリジン-4-イル)-エチル]-ビペリジン-4-イルアミン エナンチオマー-2を用いた。							
^f これは実施例32と同様に調製したが、カルボキサルデヒド(6g)の代わりにカルボキサルデヒド(10e)を用いた。							

【0440】

生物活性

様々な生物に対する被験化合物のMIC(μg/ml)を調べた:

S. epidermidis CL7、S. aureus WCUH29、S. pneumoniae 1629、S. pyogenes CN10、H. influenzae ATCC49247、E. faecalis 2、E. faecium 8、M. catarrhalis Ravisio、E. coli 407623.

実施例5、6、7、9-11、15、20-22、24-29、33、34、38-40、43の化合物はこれらすべての生物に対しMICが2 μg / mlであった。

実施例8、12-14、16-19、23、30-32、36、41、42および44の化合物はこれらすべての生物に対しMICが16 μg / mlであった。

実施例37の化合物はこれら生物にいくつかに対しMICが16 μg / mlであった。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04
C 0 7 D 498/04 (2006.01)	C 0 7 D 498/04 1 1 2 T
C 0 7 D 491/056 (2006.01)	C 0 7 D 491/056
C 0 7 D 513/04 (2006.01)	C 0 7 D 513/04 3 8 3
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	C 0 7 D 519/00 3 0 1

(74)代理人 100106518

弁理士 松谷 道子

(74)代理人 100116311

弁理士 元山 忠行

(74)代理人 100122301

弁理士 富田 憲史

(74)代理人 100127638

弁理士 志賀 美苗

(72)発明者 ロバート・エイ・デインズ

アメリカ合衆国 19426 - 0989 ペンシルベニア州カレッジビル、ポスト・オフィス・ボックス 5089、サウス・カレッジビル・ロード 1250 番、グラクソsmithkline

(72)発明者 ウィリアム・ヘンリー・ミラー

アメリカ合衆国 19426 - 0989 ペンシルベニア州カレッジビル、ポスト・オフィス・ボックス 5089、サウス・カレッジビル・ロード 1250 番、グラクソsmithkline

(72)発明者 ニール・デイビッド・ピアソン

イギリス、シーエム 19・5 エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニューフォンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソsmithkline

(72)発明者 イズレイル・ペンドラク

アメリカ合衆国 19426 - 0989 ペンシルベニア州カレッジビル、ポスト・オフィス・ボックス 5089、サウス・カレッジビル・ロード 1250 番、グラクソsmithkline

(72)発明者 マーク・アンドリュー・シフェルド

アメリカ合衆国 19426 - 0989 ペンシルベニア州カレッジビル、ポスト・オフィス・ボックス 5089、サウス・カレッジビル・ロード 1250 番、グラクソsmithkline

審査官 安藤 倫世

(56)参考文献 国際公開第 01 / 007432 (WO , A1)

国際公開第 00 / 021948 (WO , A1)

国際公開第 00 / 021952 (WO , A1)

国際公開第 99 / 037635 (WO , A1)

国際公開第 00 / 043383 (WO , A1)

国際公開第 00 / 078748 (WO , A1)

特表 2004 - 520360 (JP , A)

国際公開第 02 / 008224 (WO , A1)

特開平 07 - 196649 (JP , A)

C. G. WERMUTH 編, 長瀬博 監訳, 最新 創薬化学 上巻, 株式会社テクノミック発行, 1998

年 8月 15 日, 第 1 版, 第 240 - 242 頁

長倉三郎 他 編, 岩波 理化学辞典 第 5 版, 株式会社岩波書店発行, 1998 年 2 月 20 日,

第 1289-1290 頁, 「芳香族性」の項

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 417/14
C07D 491/056
C07D 498/04
C07D 513/04
C07D 519/00
A61K 31/435-554
CA/REGISTRY(STN)